

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ

İSTANBUL BOĞAZI'NDA ATIKSU DEŞARJINA BAĞLI İLAÇ ETKEN MADDE
KİRLİLİĞİ:
ANTİDEPRESAN VE SEROTONİN HORMONU KONSANTRASYONLARININ
ARAŞTIRILMASI VE
ÇEVRESEL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Güldehan DERYAL
Denizel Çevre Anabilim Dalı

I. Danışman Prof. Dr. Cem GAZİOĞLU
II. Danışman Dr. Öğr. Üyesi Nagihan ERSOY KORKMAZ

ŞUBAT, 2024



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: FYL-2022-38604.

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ

GÜLDEHAN DERYAL tarafından hazırlanmış ve sunulmuş “İSTANBUL BOĞAZI’NDA ATIKSU DEŞARJINA BAĞLI İLAÇ ETKEN MADDE KİRLİLİĞİ: ANTİDEPRESAN VE SEROTONİN HORMONU KONSANTRASYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE ÇEVRESEL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez DENİZEL ÇEVRE Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cem
GAZİOĞLU

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Nuray ÇAĞLAR

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Elif
PEHLİVANOĞLU
MANTAŞ

Tez Savunma Tarihi: 05.03.2024

ETİK BEYAN

İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu kurallarına uygun olarak hazırladığım “İSTANBUL BOĞAZI’NDA ATIK SU DEŞARJINA BAĞLI İLAÇ ETKEN MADDE KİRLİLİĞİ ANTİDEPRESAN VE SERATONİN HORMONU KONSANTRASYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE ÇEVRESEL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı YÜKSEK LİSANS 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 yanlış 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.

14.02.2024

Güldehan DERYAL

Canım annem Hatice Yalaman'a....



ÖNSÖZ

Yapılan bu tez çalışmasında İstanbul Boğazı'nda su kolonu boyunca antidepresan ve serotonin hormonu varlıkları incelenmiş, ve çevresel risk değerlendirmesi yapılmıştır.

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sürecinde desteğini esirgemeyen, çalışmama ön ayak olan, kıymetli bilgileriyle bu yolda bana ışık tutan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Cem Gazioğlu'na, çalışmanın başından beri yol göstericiliği sayesinde çok iş başardığım, hem saha çalışmalarında, hem de laboratuvar işlemlerimde bana verdiği koşulsuz desteği için, bu çalışmanın son gününe kadar beraber yürüdüğümüz sevgili danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Nagihan Ersoy Korkmaz'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Bana her zaman yol gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. Nuray Çağlar'a teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında kıymetli bilgilerini benimle paylaşan Doç. Dr. Abdullah Aksu'ya, saha çalışmalarımın ilk gününden beri her anlamda bana ve çalışmalarına destek olan, yol gösteren, kıymetli bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan sevgili hocam ve arkadaşım Dr. İlayda Destan Öztürk'e en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım. Seferlerimizde bana içtenlikle yol gösteren sevgili hocam Araş. Gör. İrşad Bayırhan'a, her türlü desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Araş. Gör. Seben Yücel'e, spektrometrik analizlerin tamamlanmasını sağlayan Timuçin Kapudan'a teşekkürlerimi sunmak isterim. Kıymetli ailem annem Hatice Yalaman'a, babam Mecit Deryal'a ve can dost Öztürk Çanlıoğlu'na akademik hayatımın ilk gününden beri bana desteklerini hiç esirgemedikleri ve hep arkamda durdukları için teşekkürü borç bilirim.

Saha çalışması sırasında sağladıkları imkânlar ve emeklerinden dolayı T.C. İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü'ne ait "R/V Alemdar II" araştırma gemisi personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması Marmara Belediyeler Birliği tarafından 2022 Yılı Yüksek Lisans Tez Desteği programı kapsamında fonlanmıştır, destekleri için teşekkür ederim. Çalışmalarımı destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği'ne teşekkür ederim (Proje numarası: FYL-2022-38604).

İçindekiler

Sayfa

ÖNSÖZ	i
ÖZET	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
EK LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Kapsamı	1
1.2. Farmasötiklerin Sınıflandırılması ve Adlandırılması	3
1.2.1. Ağrı kesiciler 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
1.3. Çalışmada İncelenen Farmasötikler	5
1.3.1. Serotonin hormonu	8
1.3.2. Fluoksetin	9
1.4. Farmasötiklerin Çevreye Giriş Yolları, Bulunma Oranları	11
1.5. Farmasötiklerin Su Örnekleri için Analiz Yöntemleri	15
1.6. Literatür Taraması	18
1.7. İstanbul Boğazı ve Atık Su Kaynaklı Kirlilik	21
2. MATERYAL VE METOT	26
2.1 Çalışma Alanı	26
2.2. Örnekleme ve Su Kalite Parametreleri	29
2.3. Farmasötik Bileşiklerin Analizleri	30
2.3.1. Suda farmasötik bileşiklerin ön işlemleri	30
2.3.2. Farmasötik bileşiklerin GC-MS analizleri	32
2.4 Çevresel Etki Değerlendirmesi	36
3. BULGULAR	38
3.1. Su Kalite Parametreleri	38
3.2. Sudaki Farmasötik ve Hormon Konsantrasyonları	46

3.3 Çevresel Etki Değerlendirmesi.....	49
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	50
KAYNAKLAR	57
EKLER.....	68
EK 1. Haziran 2022 Örnekleme B0 İstasyonu CTD grafiği.....	68
EK 2. Haziran 2022 örnekleme B1 istasyonu CTD grafiği.....	69
EK 3. Haziran 2022 örnekleme K0 istasyonu CTD grafiği.....	70
EK 4. Temmuz 2022 örnekleme B0 istasyonu CTD grafiği	71
EK 5. Temmuz 2022 örnekleme B1 istasyonu CTD grafiği	72
EK 6. Temmuz 2022 örnekleme K0 istasyonu CTD grafiği	73
EK 7. Ekim 2022 örnekleme B0 istasyonu CTD grafiği.....	74
EK 8. Ekim 2022 örnekleme B1 istasyonu CTD grafiği.....	75
EK 9. Ekim 2022 örnekleme K0 istasyonu CTD grafiği.....	76
ÖZGEÇMİŞ	77

ÖZET

İSTANBUL BOĞAZI'NDA ATIK SU DEŞARJINA BAĞLI İLAÇ ETKEN MADDE KİRLİLİĞİ: ANTİDEPRESAN VE SEROTONİN HORMONU KONSANTRASYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE ÇEVRESEL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Güldehan DERYAL

Bu çalışma kapsamında İstanbul Boğazı'ndan su kolonu boyunca belirlenmiş istasyonlardan alınan su örneklerinde fluoksetin ve serotonin hormonu varlıkları incelenmiş ve tespit edilen konsantrasyonlar özelinde çevresel etki değerlendirmesi çalışmaları yürütülmüştür. İstanbul Boğazı'nda belirlenen 3 istasyonda su kolunu boyunca 3 aylık kuru ve ıslak sezon olmak üzere örnekleme yapılmıştır. Su örneklerine sırasıyla sıvı-sıvı ekstraksiyon ve katı faz ekstraksiyon (SPE) yöntemi uygulanmıştır. Ardından türevlendirme işlemleri tamamlanmış ve GC-MS cihazında analiz edilmiştir. İstanbul Boğazı'nda tespit edilen farmasötik ve hormon seviyeleri yüzey sularında tespit edilememiş, dip sularda tespit edilmiştir. Haziran ayı, kuru sezonda serotonin B0 istasyonu 58 metrede 32,24 ng/L, K0 istasyonu 45 metrede 32,28 ng/L tespit edilmiştir. Fluoksetin varlığına rastlanmamıştır. Temmuz ayı, kuru sezonda fluoksetin B0 istasyonu 55 metrede 69,8 ng/L bulunmuştur, serotoninine rastlanmamıştır. Ekim ayı, ıslak sezonda fluoksetin B1 istasyonu 37 metrede 32,84 ng/L bulunmuş fakat serotoninine rastlanmamıştır. Yapılan çevresel etki değerlendirmesi sonucunda, fluoksetin daphnia için orta riskliken, alg ve balık için düşük risk içermektedir. Serotonin için yapılan değerlendirmede ise risk oranı yok sayılabilir olarak bulunmuştur. Bu çalışma, İstanbul Boğazı'ndaki derin deniz deşarjı sonucunda oluşan farmasötik kirliliğini ortaya koyan ilk çalışma özelliğın taşımakla beraber deniz ortamında antidepresan ve serotonin hormonu varlıklarına dair yapılmış Türkiye'deki ilk çalışmadır. Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler Ulusal ve Uluslararası literatüre önemli bir kaynak oluşturacaktır ve kirlilik izleme çalışmalarında kullanılan “Deniz Stratejisi Çerçeve Direktifi, Su Çerçeve Direktifi ve Su Kirliliğı Kontrolü Yönetmeliğı” gibi kılavuzlara güvenilir veri girdisi sağlanarak söz konusu mikro kirleticilere ait limit değerklerin belirlenmesinde de önemli bir rol oynayacaktır.

Anahtar Kelimeler: antidepresan, fluoksetin, serotonin hormonu, İstanbul Boğazı, derin deniz deşarjı,

ABSTRACT

PHARMACEUTICAL POLLUTION CAUSED BY DEEP SEA DISCHARGE SYSTEMS IN THE ISTANBUL STRAIT: OCCURENCE OF ANTI DEPRESSANT ve SEROTONIN HORMONE AND ENVIRONMENTAL RISK ASSESMENT

Güldehan Deryal

In this study, water samples collected from designated stations along the water column in the Istanbul Strait were analyzed for the presence of fluoxetine ve serotonin hormones, and the detected concentrations were used to conduct environmental impact assessment studies. Sampling was conducted over a 3-month period, covering both dry and wet seasons, at 3 stations along the water column in the Istanbul Strait. Liquid-liquid extraction and solid phase extraction (SPE) methods were employed for the extraction of analytes from water samples, followed by derivatization, and analysis via gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) technique. Pharmaceutical and hormone levels were detected only in bottom waters, with no detection in surface waters. During the dry season in June, serotonin was detected at a concentration of 32.24 ng/L at station B0 at a depth of 58 meters and 32.28 ng/L at station K0 at a depth of 45 meters, while fluoxetine was not detected. During the dry season in July, fluoxetine was detected at a concentration of 69.8 ng/L at a depth of 55 meters at station B0, but serotonin was not detected in July. In October, during the wet season, fluoxetine was found at a concentration of 32.84 ng/L at a depth of 37 meters at station B1, but serotonin was not detected. Based on the results of the environmental risk assessment, fluoxetine was found to pose a moderate risk for daphnia, but a low risk for algae and fish for detected concentrations. The risk associated with serotonin was accepted as negligible in the assessment. This study represents the first investigation of pharmaceutical pollution caused by deep-sea discharge in the Istanbul Strait, as well as the first study in Turkey to examine the presence of antidepressant and serotonin hormone in the marine environment. The results will be an important source for the national and international literature. In addition, it will play an important role in determining the limit values of the mentioned micropollutants by providing reliable data input to guides such as "Marine Strategy Framework Directive, Water Framework Directive ve Water Pollution Control Regulation" used in pollution monitoring studies.

Keywords: antidepressant, fluoxetin, serotonin, İstanbul Strait, deep sea discharge

Tablo 1. Serotonin hormonu hakkında genel bilgiler.....	9
Tablo 2. Fluoksetinin kimyasal özellikleri.....	10
Tablo 3. Dünya genelinde sık rastlanan farmasötiklerin konsantrasyonları, örnek tipleri, ve çalışma alanları.....	13
Tablo 4. İstanbul'da bulunan derin deniz deşarj sistemine bağlı atık su arıtma tesisleri	23
Tablo 5. Çalışmada incelenen atık su arıtma tesislerinin günlük ortalama atık su miktarı (m ³ /gün) (İSKİ, 2022)	24
Tablo 6. İstanbul'da kullanılan atık su arıtma teknolojilerinin yıllara göre değişimi (İSKİ(2022)'den alınmıştır.).....	25
Tablo 7. İstasyon koordinatları ve derinlikler	26
Tablo 8. ‰18'lik sentetik deniz suyu içeriği.....	34
Tablo 9. Bileşiklerin MDL, MQL ve geri kazanım değerleri	34
Tablo 10. Haziran ayı su kalite parametreleri	40
Tablo 11. Temmuz 2022 örnekleme su kalite parametreleri.....	41
Tablo 12. Ekim 2022 örnekleme su kalite parametreleri.....	41
Tablo 13. Haziran 2022 örnekleme sonuçları (ng/L)	47
Tablo 14. Temmuz 2022 örnekleme sonuçları (ng/L).....	48
Tablo 15. Ekim 2022 örnekleme sonuçları (ng/L)	49
Tablo 16. Bileşiklerin 3 farklı canlı türüne göre ekotoksikite verileri (ECOSAR yazılımından yararlanılmıştır.).....	49
Tablo 17. Çeşitli türler için hesaplanan PNEC, MEC ve RQ değerleri	50
Tablo 18. Fluoksetinin farklı vivo modeller için ekotoksikite çalışmalarından elde edilen sonuçlar	55

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Türkiye'de yıllara göre ilaç kullanım verisi (İEİS(2022)'den alınmıştır.)	6
Şekil 2. Türkiye'de antidepresan ve antipsikotik ilaç kullanım verileri (Aydın ve diğerleri (2013) 'ten alınmıştır.)	6
Şekil 3. Yıllara Türkiye'de günlük antidepresan kullanımı (Oğuzhan ve diğerleri (2022)'den alınmıştır.)	7
Şekil 4. Serotonin kimyasal yapısı	9
Şekil 5. Fluoksetin kimyasal yapısı	11
Şekil 6. Farmasötikler doğaya girişi ve geçtiği süreçler	12
Şekil 7. Antidepresanlar hakkındaki çalışmaların yapılma sayısı için Web of Science taraması sonuçları	19
Şekil 8. Arıtma tipine göre arıtılan atık su miktarı ($m^3/gün$)	24
Şekil 9. Toplam atık suyun ön arıtmaya uğrayan yüzdesinin yıllara göre grafiği	25
Şekil 10. İstasyon haritası	27
Şekil 11. RV ALEMDAR II	28
Şekil 12. Rozet sistemi aracılığıyla örnekleme	28
Şekil 13. Döner buharlaştırıcı	31
Şekil 14. SPE kartuşu ve balonjoje	31
Şekil 15. Fluoksetin bileşiğinin kalibrasyon eğrisi	33
Şekil 16. Serotonin bileşiğinin kalibrasyon eğrisi	33
Şekil 17. Fluoksetine standartına ait GC-MS SIM spektrumu	35
Şekil 18. Serotonin standartına ait GC-MS SIM spektrumu	36
Şekil 19. B0 istasyonu çözünmüş oksijen (ÇO) konsantrasyonları	42
Şekil 20. B1 istasyonu çözünmüş oksijen (ÇO) konsantrasyonları	42
Şekil 21. K0 istasyonu çözünmüş oksijen (ÇO) konsantrasyonları	43
Şekil 22. B0 istasyonu askıda katı madde (AKM) konsantrasyonları	43
Şekil 23. B1 istasyonu askıda katı madde (AKM) konsantrasyonları	44
Şekil 24. K0 istasyonu askıda katı madde (AKM) konsantrasyonları	44
Şekil 25. B0 istasyonu pH verileri	45
Şekil 26. B1 istasyonu pH verileri	45
Şekil 27. K0 istasyonu pH verileri	46

SİMGE LİSTESİ

pK _a	: Asitlik Sabiti
dk	: Dakika
g	: Gram
g/mol	: Gram/mol
km	: Kilometre
km ²	: Kilometre kare
L	: Litre
m	: Metre
m ³	: Metreküp
m ³ /gün	: Metreküp/gün
µg/L	: Mikrogram/litre
mg	: Miligram
mg/L	: Miligram/litre
mL	: Mililitre
mL/dk	: Mililitre/dakika
mm	: Milimetre
ng/g	: Nanogram/gram
ng/L	: Nanogram/litre
nm	: Nanometre
logK _{ow}	: n-Octanol/Water Partition Coefficient (Oktanol-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
‰	:Binde

KISALTMA LİSTESİ

5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
AKM	: Askıda Katı Madde
APIs	: Active Pharmaceutical Ingredients
CDOM	: Carbon Dissolved Organic Matter
ÇO	: Çözünmüş Oksijen
GC-MS	: Gas Chromatography-Mass spectroscopy (Gaz Kromatografi- Kütle spektroskopisi)
HDL	: High Density Lipoprotein, Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler
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)
LPME	: Liquid- Liquid Micro Extraction (Sıvı Faz Mikro 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)
LDL	: Low Density Lipoprotein, Düşük Yoğunluklu Lipoproteinleri
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörler
MDL	: Method Detection Limits (Method Algılama Limitleri)
MQL	: Method Quantification Limits (Method Kantitatif Ölçme Sınırları)
NTU	: Nephelometric Turbidity Units (Nefelometrik Bulanıklık Birimleri)
OECD	: Organization for Economic CO-operation ve Development
SPE	: Solid Phase Extraction (Katı Faz Ekstraksiyonu)
SPME	: Solid Phase Micro Extraction (Katı Faz Mikro Ekstraksiyon)
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü Serotonin
SNRI	: Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
TCA	: Trisiklik Antidepresanlar
UV	: Ultraviyole

EK LİSTESİ

Sayfa

EK 1. Haziran 2022 Örnekleme B0 İstasyonu CTD grafiği	68
EK 2. Haziran 2022 örnekleme B1 istasyonu CTD grafiği	69
EK 3. Haziran 2022 örnekleme K0 istasyonu CTD grafiği	70
EK 4. Temmuz 2022 örnekleme B0 istasyonu CTD grafiği	71
EK 5. Temmuz 2022 örnekleme B1 istasyonu CTD grafiği	72
EK 6. Temmuz 2022 örnekleme K0 istasyonu CTD grafiği	73
EK 7. Ekim 2022 örnekleme B0 istasyonu CTD grafiği	74
EK 8. Ekim 2022 örnekleme B1 istasyonu CTD grafiği	75
EK 9. Ekim 2022 örnekleme K0 istasyonu CTD grafiği	76



1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Kapsamı

Kirlilik, doğal veya insan kaynaklı oluşmuş madde veya enerjilerin çevreye giriş yapmasıdır ve sonunda yaşayan tüm organizmalar ve doğanın zarar görmesidir (United Nations Environment Programme, 1982). Su kirliliği ise çevresel ortama bakteriyel ve kimyasal kirliliklerin birçok farklı yoldan deşarj edilmesiyle oluşur. Su kirliliği ekolojik dengeye verdiği yıkıcı hasarların yanında, sayısız hastalığa ve ölüme yol açmaktadır.

Kirleticiler, denizel ortama birçok kaynaktan giriş yapmaktadır. Deniz kirliliği günden güne artan bir sorun haline gelmeye başlamıştır., Denizlerimizdeki insan kaynaklı kirlilik girdileri de aynı tempoda nüfus ve üretim hacminin artışıyla beraber yükselmektedir. Son yıllarda hakkında çok çalışma yapılmış olan plastikler, her 13 milyon ton üretimi artarken buna bağlı olarak denizlerdeki kirliliği de artmaktadır(Wilcox ve diğerleri, 2020). Son zamanlarda dikkat çeken bir başka kirlilik türü ise ilaç etken madde (farmasötik) kirliliğidir Ekolojik döngülerin içinde daha sık görülmeye başlayan farmasötik bileşikler, dirençli yapıları sebebiyle uzun süre doğal ortamda kalabilmektedir ve denize karışan aktif içerikler ise deniz yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Çoğu farmasötik ağız yoluyla vücuda alındıktan sonra bazıları metabolize olurken, bazıları değişmeden kalır (Beausse, 2004). Farmasötiklerin vücuttan atılması sonucunda bu kimyasal maddeler veya onların metabolitleri idrar ve dışkı yoluyla kanalizasyon sistemine ulaşmaktadır (Winker ve diğerleri, 2008). Bir başka giriş yolu ise, farmasötiklerin tüketilmeden doğrudan kanalizasyon sistemine boşaltılmasıdır. Farmasötik bileşikler 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 nedeni, kullanımlarının sürekli olması ve dünya çapında günden güne artmasıdır. Bununla beraber birden çok farmasötik maddenin alıcı ortamlarda

aynı anda bulunmaları durumunda nasıl etkileşeceklerinin ve bu maddelere uzun süre, düşük dozlarda maruz kalındığında ne çeşit etkiler/tepkiler göstereceğinin bilinmemesidir. (Vergili ve diğerleri, 2005; Halling-Sorensen ve diğerleri, 1998; Ginebreda ve diğerleri, 2009).

İlaç endüstrisinin daha yüksek etkilere ulaşmak için ürettikleri (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs) olarak adlandırılan kirleticilerin kendileri ve bazılarının türevleri, yarı bozunmuş formları biyoaktif içeriklerdir. Bu kirleticilerin, su döngüsünde daha sık ve yüksek konsantrasyonlarda rastlanması, biyodirençlerinin ve bozunma sürelerinin arttığını gözler önüne sermektedir (Khetan ve Collins, 2007). İlaç etken maddeler UNESCO tarafından yükselen kirleticiler arasına dahil edilmiştir.

Sık rastlanan ve son zamanlarda ilgi çeken farmasötik bileşiklerden biri ise antidepresanlardır. Psikiyatrik ilaç kategorisinde incelenen antidepresanlar, tedavi etme yöntemlerine göre gruplara ayrılmaktadır; Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI), Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNRI), Trisiklik Antidepresanlar (TCA) Monoamin oksidaz inhibitörler (MAOI) (Fitzgerald ve Watson, 2019). SSRI antidepresanlar en sık yazılan antidepresan türüdür (Kulikov ve diğerleri, 2018). OECD (Organization for Economic CO-operation ve Development) kaynaklarına göre, Avrupa ülkeleri dünya çapında en çok antidepresan tüketen ülkelerdir, Türkiye verileri ise 2016 yılı için 41 günlük doz/1000 kişi/gün, 2017 yılı için 43.5, 2018 yılı için 44.1' dir ve 25 ülke arasında 18. sıradadır.

Su kaynaklarında rastlanan antidepresanlar ng/L ve ya µg/L konsantrasyonlarında bulunmaktadır. Örneğin, Portekiz'deki Douro ve Leçs nehirlerinde yapılan araştırmalara göre, antidepresanlardan fluoksetin, karbamazepin, sitolopram, sertralin 2 µg/L konsantrasyonda saptanmıştır (Fernandes ve diğerleri, 2020).

Günümüzde antidepresanlar atık su arıtma tesisleri çıkışlarında daha sık ve yüksek konsantrasyonlarda saptanmaya başlamıştır. Örneğin, Kanada'da yapılan bir çalışmada, beş atık su arıtma tesisinin giriş ve çıkışlarından alınan su örneklerinde sitolopram analizi yapılmış ve iki atık su arıtma tesisinde giderim verimi %5'in, diğer üçünün ise giderim verimi %40'ın altında kalmıştır (Lajeunesse ve diğerleri, 2012). Türkiye'de antidepresan kullanımına dair çok kısıtlı araştırma

mevcuttur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre, Türkiye’de 60 il için Türkiye İlaç Endeksi verilerine ve gayrisafi milli hasılaya göre dizayn edilen modelde, 5 il hariç model tahminlerinin çok üzerinde bir kullanım olduğu gözler önüne serilmiştir (Oğuzhan ve diğerleri, 2022). Kullanım verisi de açık kaynaklardan elde edilememiştir. Fakat, İstanbul’daki 4 eğitim araştırma hastanesinin psikiyatristlerine danışılmış ve en sık kullanılan antidepresanlar hakkında bilgi edinilmiştir (Dilan Yıldız, kişisel iletişim, İstanbul, Haziran 2022) Bu sebeple, bu çalışmada antidepresanlardan fluoksetin, hormonlardan serotonin hormonunun İstanbul Boğazı’nda incelenmesine karar verilmiştir. Örneklerin alındığı istasyonlar ise İstanbul Boğazı’nda bulunan 6 atık su arıtma tesisinin deşarj noktalarına yakın seçilip, su kolonu boyunca çalışılmıştır.

İstanbul Boğazı’nda daha önce farmasötik kirliliği (antidepresanlar ve serotonin hormonu) adına bir çalışmanın yapılmamış olması bu yüksek lisans tezinin özgün değerini ortaya koymaktadır. Proje başarıyla sonuçlandığı takdirde elde edilecek veriler Ulusal ve Uluslararası literatüre önemli bir kaynak oluşturacaktır. Ayrıca kirlilik izleme çalışmalarında kullanılan “Deniz Stratejisi Çerçeve Direktifi, Su Çerçeve Direktifi ve Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği” gibi kılavuzlara güvenilir veri girdisi sağlanarak söz konusu mikro kirlleticilere ait limit değerlerin belirlenmesinde de önemli bir rol oynayacaktır.

1.2. Farmasötiklerin Sınıflandırılması ve Adlandırılması

1.2.1. Ağrı kesiciler ve antienflamatuvar

Ağrı kesiciler (analjezikler), ağrıyı hafifletmek için kullanılan ilaçlardır. Analjezik ilaçların narkotik analjezikler (kodein, morfin), steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar ve asetaminofen (parasetamol) gibi birçok çeşidi bulunmaktadır. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar değişken hidrofobikliğe sahip asidik bileşiklerdir. Analjezikler olarak steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar düşük yoğunluklu veya orta yoğunluklu ağrıyı geçirmekte veya azaltmakta etkilidir (Monteiro ve Boxall, 2010).

En sık kullanılan steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar, aspirin ve naproksen hemen hemen tüm ülkelerde sıklıkla kullanılmaktadır. İbuprofen, diklofenak ve naproksen gibi

siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, antienflamatuvar ve analjezik özelliklere sahiptirler. Farmasötik gruplar arasında, steroidal olmayan antienflamatuvar ilaçlar 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 tedavi etmek için kullanılır ve penisilin, tetrasiklin, makrolid, kinolon ve sülfonamid sınıflarındaki maddeleri içermektedir. Diğer antibakteriyel ilaç sınıfları aminoglikozitler ve sefalosporinlerdir (Monteiro ve Boxall, 2010). Dünya üzerinde sıklıkla kullanılan bir ilaç türü olan antibiyotikler, birçok çevresel ortamda çeşitli konsantrasyonlarda tespit edilmektedir.

1.2.3. Antiepileptikler

Epilepsi, beyindeki anormal elektriksel aktivitenin neden olduğu tekrarlayan nöbetlerle tanımlanan bir nörolojik bozukluktur. Antiepileptik ilaçlar, bu nöbetlerin kontrol altına alınmasında temel tedavi seçeneklerindendir. Karbamazepin, kısmi nöbetlerin tedavisinde sıkça kullanılan bir antiepileptiktir, ayrıca genel nöbetlerin tedavisinde de etkilidir. (Monteiro ve Boxall, 2010).

1.2.4. Kalp damar ilaçları (β- blokerler)

β- blokerler hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır. Beta-blokerler, kalp atışlarını düzenleyen ve kan damarlarının genişlemesini engelleyen ilaçlardır. Bu ilaçlar, vücuttaki beta-adrenerjik reseptörlere bağlanarak kalp atışlarını yavaşlatır ve kalp kasılmalarının kuvvetini azaltır. Bu etki, kan basıncını düşürmeye ve kalp krizi riskini azaltmaya yardımcı olur. Çoğu β-bloker değişken hidrofobikliğe sahip bazik bileşiklerdir. Ayrıca migren baş ağrılarını önlemek için de alınabilmektedir. Betaxolol, bisoprolol, carazolol ve celiprolol β- bloker ilaçlara örnek verilebilmektedir (Monteiro ve Boxall, 2010).

1.2.5. Lipid düzenleyiciler (hipolipidemik ilaçlar)

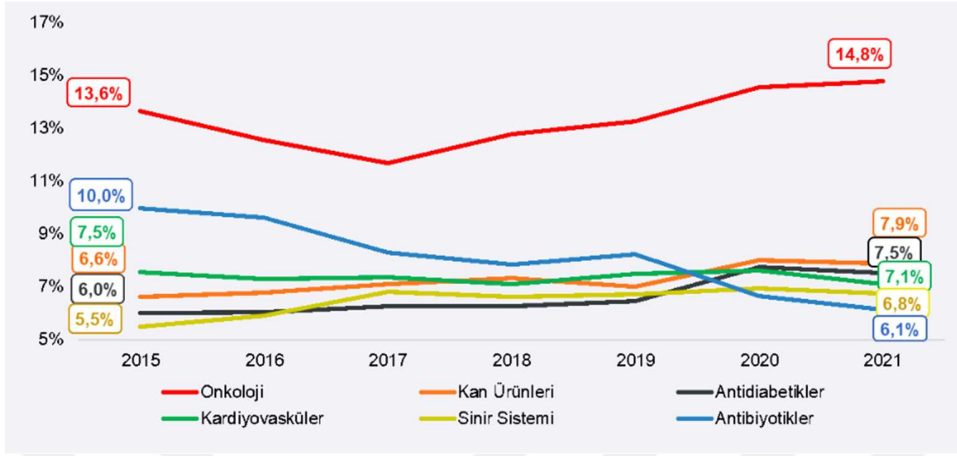
Lipid düzenleyici ajanlar, kandaki trigliserit seviyelerini düşürmek ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) seviyelerini artırmak için kullanılan ilaçlardır, bu da kalp krizi riski taşıyan bireyler için önemlidir. Üç tür lipid düzenleyici vardır: fibrik asit türevleri (fibratlar), statinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) ve niyasin (nikotinik asit). Fibratlar, trigliserit konsantrasyonlarını düşürmeye ve faydalı HDL seviyelerini artırmaya yardımcı olur. Bu maddeler hidrofobik bileşiklerdir. Statinler, dislipidemi tedavisinde en etkili lipid düzenleyicilerdir. Niyasin ise tüm lipit parametrelerini olumlu yönde etkiler, HDL seviyesini artırır ve LDL'yi (düşük yoğunluklu lipoproteinler) azaltır; ayrıca dislipidemi tedavisinde kullanılır (Monteiro ve Boxall, 2010).

1.2.6. Kemoterapi ilaçları

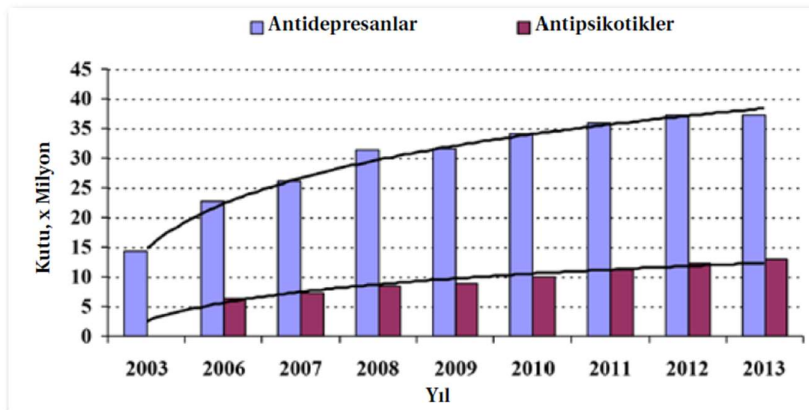
Antikanser ilaçlar, kanser tedavisinde kullanılan ve sitotoksik (hücre öldürücü) etkiye sahip ilaçlardır, genellikle kemoterapi olarak bilinirler. Bu ilaçlar, alkilleyici ajanlar ve antimetabolitler gibi farklı sınıflara ayrılırlar. Alkilleyici ajanların temel farmakolojik etkisi, DNA sentezini bozarak hücre replikasyonunu engellemektir. Siklofosamid, alkilleyici ajanların bir örneğidir. Diğer örnekler arasında ifosfamid, metotreksat ve tamoksifen bulunmaktadır. Bu ilaçlar, kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını kontrol etmek için kullanılır ve kanser tedavisinde önemli bir rol oynarlar (Monteiro ve Boxall, 2010).

1.3. Çalışmada İncelenen Farmasötikler

Antidepresanların Türkiye'deki kullanımının 2010'larda dikkat çekici bir artışa sahip olduğu ve çok yoğun şekilde kullanımının arttığı bildirilmiştir. Ruh sağlığı çalışanlarının hasta sayısının fazlalığına yetişemedikleri ve bu sebeple psikoterapi uygulamaları yerine psikofarmakoterapinin daha ağırlıklı olarak tercih edildiği, hastaların psikiyatristlerine özellikle ilaç yazdırdığı ve kullanma sıklığının yaşanan psikolojik dalgalanmalar, çöküşlerden ziyade her an kullanılabilecek hale geldiği ortaya çıkmıştır. Türkiye dışında, gelişmiş ülkelerden Birleşik Krallık'ta ise bu durumun "rekor düzeyde" kullanım oranına ulaştığı söylenmektedir (Temel, 2019).

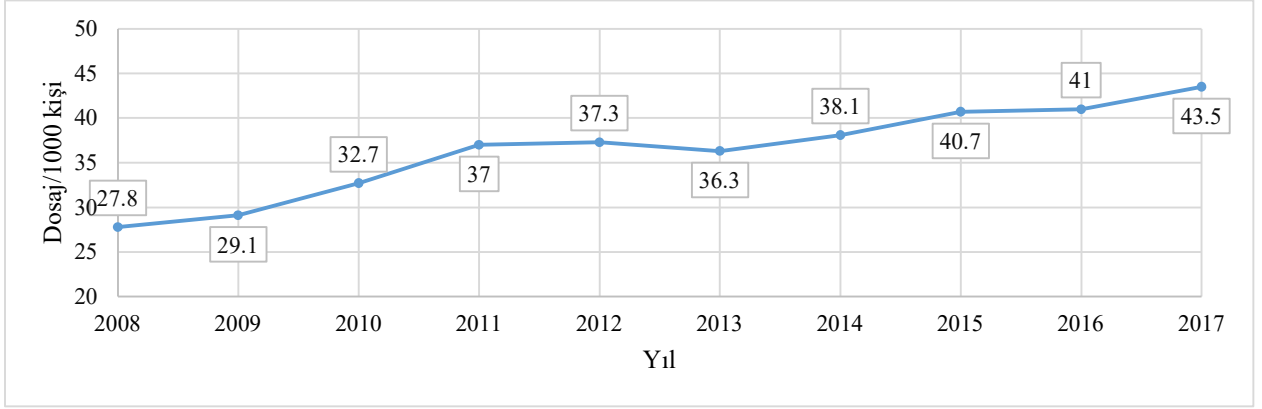


Şekil 1. Türkiye'de yıllara göre ilaç kullanım verisi (İEİS(2022)'den alınmıştır.)



Şekil 2. Türkiye'de antidepresan ve antipsikotik ilaç kullanım verileri (Aydın ve diğerleri (2013)'ten alınmıştır.)

Şekil 1'de ilaç türlerine göre kullanım miktarları verilmiştir. Şekil 2'de Türkiye'de yapılan antidepresan kullanım verileri incelendiğinde 2003'ten bu yana reçete edilen kutu ilaç için düzenli bir artış görülmektedir.



Şekil 3. Yıllara Türkiye'de günlük antidepresan kullanımı (Oğuzhan ve diğerleri (2022)'den alınmıştır.)

Şekil 3'te gösterildiği gibi 2008 yılından 2017 yılına kadar günlük antidepresan kullanımı oldukça artmıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, Türkiye'de tüketilen antidepresan miktarının 2003'te 14.240.000 kutu iken 2012'de yaklaşık %160'lık bir artışla 37,35 milyon kutuya ulaştığı ve bu artışın nüfus artışıyla açıklanamadığı bildirilmiştir (Aydın ve diğerleri, 2013).

Türkiye'de Su Kaynakları Kirliliği Yönetmeliği'nde farmasötik bileşiklerin deşarj standartlarına ya da su kaynaklarında kalite sınıflarına göre maksimum bulunması gereken konsantrasyonları hakkında bilgi, standart bulunmamaktadır. Avrupa Birliği'nde ise birçok farmasötik bileşikler için izleme istasyonlarında düzenli ölçümler yapılması için regülasyonlar belirlenmiştir. Bunlardan ilki, EU Directive 2000/60/EC (*Directive 2000/60/EC of the European Parliament ve of the Council establishing a framework for Community action in the field of water policy.*) ve Directive 2008/105/EC (*Directive 2008/105/EC of the European Parliament ve of the Council on environmental quality standards in the field of water policy, amending ve subsequently repealing Council Directives 82/176/EEC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC ve amending Directive 2000/60/EC of the European Parliament ve of the Council.*) iyileştirilerek EU Directive 2013/39/EU (*Directive 2013/39/EU of the European Parliament ve of the Council amending Directives 2000/60/EC ve 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy.*) oluşturulmuştur. İlaç etken maddeler su döngülerine katılması hakkında yayınlanmış

ilk geniş kapsamlı regülasyonlar biridir, direktifin izleme listesi (WatchList) belirlenmiş yüzey suyu istasyonlarında düzenli ölçüm ve takibin yapılması stratejik olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada incelenen farmasötiklerden antidepresan fluoksetin'dir. Hormonlardan ise serotonin hormonu incelenmiştir. Antidepresan seçilirken İstanbul'da görev yapan psikiyatristlere danışılmış ve en sık reçete edilen ilaçlardan seçim yapılmıştır (D.Yıldız, kişisel iletişim, İstanbul, 20 Kasım 2021).

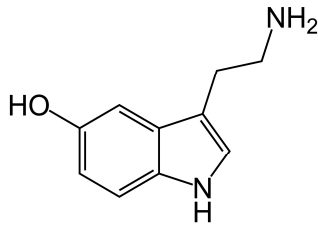
1.3.1. Serotonin hormonu

5-Hidroksitriptamin (5-HT), yaygın olarak serotonin olarak bilinir ve 63 yıl önce keşfedilmiştir (Rappoport ve diğerleri, 1949). Merkezi sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında sentezlenen bir monoamin nörotransmitterdir (Fuller ve Wong, 1990). Serotonin sinirsel aktiviteyi ve çok çeşitli nöropsikolojik süreçleri düzenleyen bir nörotransmitterdir. Hafıza, ruh hali, duygular, uyanıklık, uyku, iştah ve sıcaklık düzenlemesi gibi bir dizi davranışsal, fizyolojik ve bilişsel işlevi etkilediği bilinmektedir (Jacobs ve Azmitia, 1992). Serotonerjik sistemin düzensizliği birçok psikiyatrik ve nörolojik bozukluğa yol açar ve bu sebeple serotonin reseptörlerini hedef alan ilaçlar psikiyatri ve nörolojide yaygın olarak kullanılır.

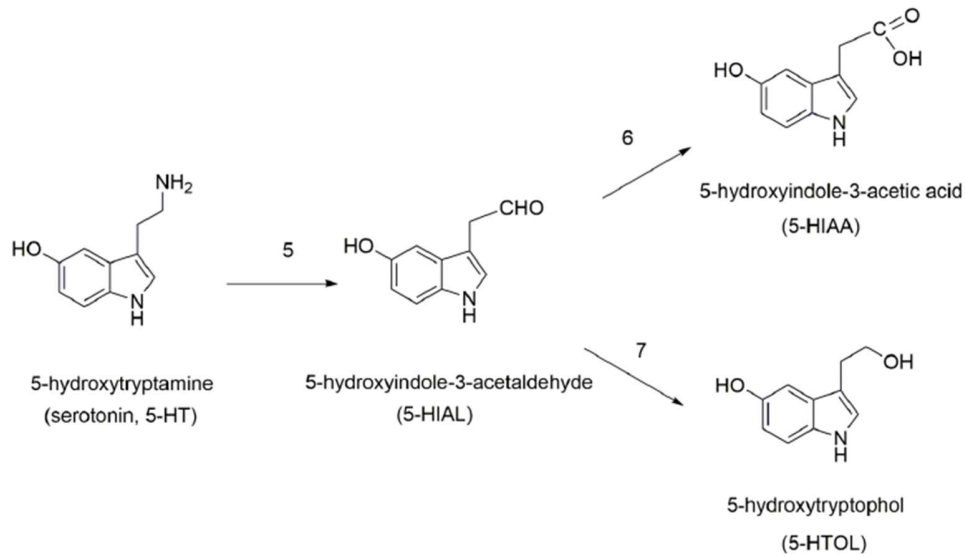
Serotonin balıklarda, yumuşakçalarda ve protozoalarda çok çeşitli fizyolojik sistemleri düzenlediğinden, serotonin taklit eden ilaçların su canlıları üzerinde eser seviyelerde bile muazzam etkileri olabilmektedir. Bu yüzden serotonin hormonunun varlığının incelenmesi de hem antidepresanların varlığından haberdar olmak adına hem de toksik efekt yaratabilecek seviyede hormon tespitinin yapılması adına önemlidir. Serotonin hormonu hakkında genel bilgiler Tablo 1'de, kimyasal yapısı ise Şekil 4'te verilmiştir.

Tablo 1.Serotonin hormonu hakkında genel bilgiler

Molekül ağırlığı g/mol	176.21	(“PubChem”)
Molekül formülü	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	(“PubChem”)
pKa	10,16	(“PubChem”)
Bozunma Süresi	4 gün	(J. Kwon ve Armbrust, 2006)
Log K _{ow}	0,205-0,790	(J. Kwon ve Armbrust, 2008)



Şekil 4. Serotonin kimyasal yapısı



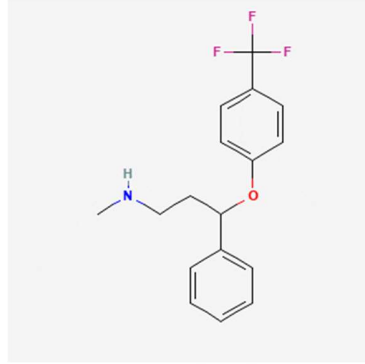
1.3.2. Fluoksetin

Fluoksetin, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olarak, presinaptik nörondaki serotonin taşıyıcısına bağlanır ve serotonin geri alımını bloke eder (Schloss ve Williams, 1998).

Fluoksetin hakkında genel bilgiler Tablo 2’de verilmiştir. Kanada’da yapılan çalışmalara göre 2005-2009 yılları arasında SSRI tipi antidepresanların reçetelenme oranı %39 artmış ve en çok yazılan ilaç ise fluoksetin olmuştur (Lam ve diğerleri, 2013). Global SSRI tipi antidepresan kullanımına, doğadaki biyoakümülyasyonuna, çevresel etkisine dair yapılan çalışmalarda 152 atık su giriş-çıkış suları, farklı su matrisleri hakkında yapılan araştırmalar taranmıştır. Dünya genelinde atık suların %80’inin arıtılmadan çevreye deşarj edildiği düşünölmekte, (WWAP, 2017) ve bu çıkış sularında en sık rastlanan antidepresan fluoksetin ikinci ise sitalopramdır. Atık sular, tatlı su ve tuzlu su kaynaklarında fluoksetinin saptanma sayısı ise dünya genelinde coğrafik olarak 6 kere Asya-Pasifik’te, 22 kere Avrupa’da 10 kere Güney Amerika’da tespit edilmiştir (Mole ve Brooks, 2019). Fluoksetin hakkında genel bilgiler Tablo 2’de verilmiştir, kimyasal yapısı ise Şekil 5’te verilmiştir.

Tablo 2. Fluoksetinin kimyasal özellikleri

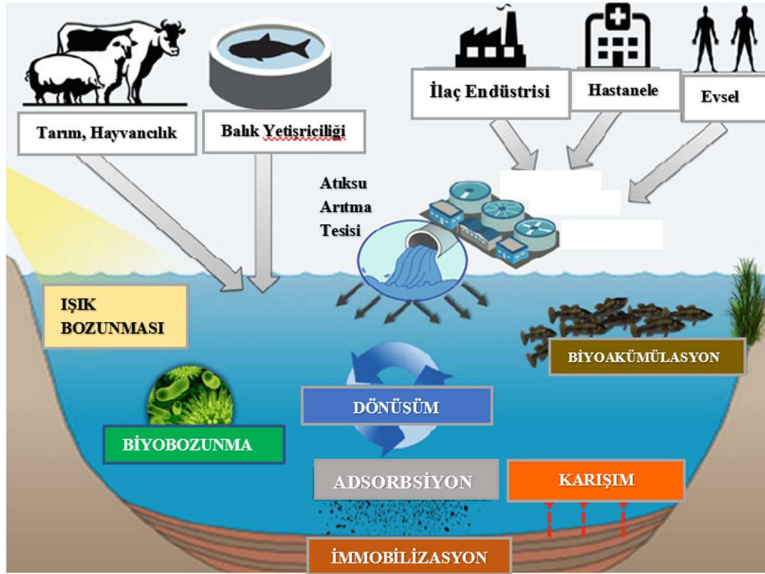
Molekül Formülü	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO	(Gros ve diğerleri, 2006)
Molekül ağırlığı (g/mol)	309,33	(Gros ve diğerleri, 2006)
pKa	8,7	(Gros ve diğerleri, 2006)
Bozunma süresi	1-4 gün	(Hiemke ve Härtter, 2000)
Log K _{ow} , 22°C	3,82	(Gros ve diğerleri, 2006)



Şekil 5. Fluoksetin kimyasal yapısı

1.4. Farmasötiklerin Çevreye Giriş Yolları, Bulunma Oranları

İlaç kullanımının dünya genelinde büyük oranda arttığı gözlemlenmektedir. Türkiye’de ise yapılan araştırmalara göre 2019 yılında ilaç sektörünün yıllık satış hacmi 40,7 milyar TL’ye ulaşmıştır. Ayrıca, Türkiye’de ilaç üreten 83 tesis bulunmaktadır (Tıraş, 2020). İlaç sektörünün iş hacmi ve artan ilaç kullanımı sebebiyle su kaynaklarına karışma oranı da gittikçe artmaktadır. Sürekli ve yüksek konsantrasyonlarda tekrarlanan çevresel girdilerin ekosistemde yaşayan tüm organizmalar için tehdit oluşturması kaçınılmazdır. Farmasötiklerin doğaya giriş yapmalarının birçok yolu bulunmaktadır. Hayvanlar için kullanılan ilaçlar hayvan dışkısı sebebiyle toprağa karıştıktan sonra yeraltı sularına karışmaktadır. İnsan kullanımında ise ilaç kullanımından sonra, ilaç içeriklerinin önemli bir kısmı metabolize olmamış veya metabolitleri (aktif veya inaktif) atık su sistemleriyle atık su arıtma tesisine veya doğaya ulaşmaktadır. Evsel, endüstriyel atık suların ve hastanelerin atık sularının doğru yönetilememesi, yetersiz arıtım yöntemleri veya arıtıldıktan sonra sulama için kullanılan sular sebebiyle oluşan, kaynağı belli, noktasal deşarjlar farmasötiklerin doğaya karışma yolları arasında ilk sırada gelmektedirler (Jelic ve diğerleri, 2011). İlaç etken madde kirliliğinin su kaynakları üzerinde ciddi bir baskı haline getiren çevresel girdilerden bir diğeri ise havzayı besleyen su kaynaklarının kontrolsüz kirliliği sebebiyle kaynağı belirsiz taşınan sulardır. Farmasötiklerin çevreye giriş yolları Şekil 6’da verilmiştir.



Şekil 6. Farmasötikler doğaya girişi ve geçtiği süreçler

Çevrede tespit edilme sıklıkları gittikçe artan farmasötik bileşiklere çevre kuruluşları tarafından oldukça önem verilmektedir. Bunlardan biri UNESCO'nun "Emerging Pollutants in Water ve Wastewater" projesidir. Projenin stratejisi gelişmekte olan ülkeler için farmasötiklerin çeşitli su kaynaklarında ve atık sularındaki tespiti, bilimsel araştırmalarının arttırılarak, limit değerlerinin oluşturulması ve oluşan kirliliğinin ortadan kaldırılması için çözüm üretme mekanizmalarının geliştirilmesine teşvik etmektir. Farmasötiklerin biyoakümüülasyonunun meydana getirebileceği zararların gelecek nesilleri ne boyutta etkileyebileceğinin ve bunun nasıl önlenebileceği adına bu proje kapsamında oluşturulan "Yeni ve Yükselen Kirletici Listesi" ne farmasötikler de eklenmiştir. Ayrıca proje kapsamında kirleticiler Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma 2030 Hedefleri arasından, "Su ve Sağlık Güvenliği, Yoksulluk, Sağlık, Ekosistem, Sürdürülebilir Üretim ve Tüketim" başlıkları altında incelenmektedir (UNESCO, 2022; United Nations, 2022). Son yıllarda artan önlemler ve araştırmalar sayesinde çeşitli farmasötiklerin çevrede bulunma oranları hakkında birçok çalışma bulunmaktadır. Tablo 3'te çevrede sıklıkla rastlanan farmasötik bileşiklerin dünyanın birçok noktasında yapılan analizlerinin sonuçları verilmiştir.

Tablo 3. Dünya genelinde sık rastlanan farmasötiklerin konsantrasyonları, örnek tipleri, ve çalışma alanları

Farmasötik Grubu	Bileşik	Örnek	Çalışma Alanı	Konsantrasyon	Kaynaklar
Antibiyotikler	Trimethoprim	Nehir	Polonya	27 ng/L	(Kasprzyk-Hordern ve diğerleri, 2007)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	İtalya	87,16 ng/L	(Papagiannaki ve diğerleri, 2021)
		Yeraltı Suyu	Amerika	14,9 ng/L	(Bexfield ve diğerleri, 2019)
	Sulfapyridin	Nehir	Polonya	32 ng/L	(Kasprzyk-Hordern ve diğerleri, 2007)
Analjezik	Naproksen	Yüzey Suyu	Hindistan	2,62 ng/L	(Sharma ve diğerleri, 2019)
		Deniz Suyu	Türkiye	340 ng/L	(Korkmaz ve diğerleri, 2022)
		Yüzey Suyu	Çin	3,23 ng/L	(Wu ve diğerleri, 2015)
	Parasetamol	İçme Suyu	Polonya	118,9 ng/L	(Caban ve diğerleri, 2015)
		Yeraltı Suyu	Amerika	17 ng/L	(aus der Beek ve diğerleri, 2016)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Portekiz	30 ng/L	(de Jesus Gaffney ve diğerleri, 2015)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Japonya	29 ng/L	(Simazaki ve diğerleri, 2015)
Antidepresan	Amitriptyline	Nehir	Türkiye	1,64 ng/L	(Guzel ve diğerleri, 2019)
	Sitalopram	Nehir	Türkiye	2,69 ng/L	(Guzel ve diğerleri, 2019)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Amerika	7,4 ng/L	(Bexfield ve diğerleri, 2019)
		Yüzey Suyu	İsviçre	107,7 ng/L	(Lindim ve diğerleri, 2016)
		İçme Suyu	Polonya	1,5 ng/L	(Giebułtowicz ve Nałecz-Jawecki, 2014)
	Fluoksetin	Atık su	Kanada	20 ng/L	(Lajeunesse ve diğerleri, 2012)
		Deniz Suyu	Brezilya	0.58 mg/L	(Cortez ve diğerleri, 2019)
		Atık su	Kosta Rika	600 ng/L	(Ramírez-Morales ve diğerleri, 2020)
	Venlafaksin	İçme Suyu	Polonya	1,9 ng/L	(Giebułtowicz ve Nałecz-Jawecki, 2014)

Tablo 3. devamı

Farmasötik Grubu	Bileşik	Örnek	Çalışma Alanı	Konsantrasyon	Kaynaklar
Antiepileptik	Karmazepin	Deniz Suyu	Türkiye	1840 ng/L	(Korkmaz ve diğerleri, 2022)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Japonya	100 ng/L	(Simazaki ve diğerleri, 2015)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Hindistan	27,2 ng/L	(Sharma ve diğerleri, 2019)
		Yüzey Suyu	Macaristan	77,16 ng/L	(Kondor ve diğerleri, 2021)
		Yeraltı Suyu	Amerika	162 ng/L	(Bexfield ve diğerleri, 2019)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Portekiz	19 ng/L	(de Jesus Gaffney ve diğerleri, 2015)
Steroidal olmayan, antiemflamatuvar	Ketoprofen	İçme Suyu	Polonya	166,9 ng/L	(Kot-Wasik ve diğerleri, 2016)
		Deniz Suyu	Türkiye	370 ng/L	(Korkmaz ve diğerleri, 2022)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Brezilya	1020 ng/L	(Reis ve diğerleri, 2019)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Hindistan	107 ng/L	(Sharma ve diğerleri, 2019)
	İbuprofen	İçme Suyu	Polonya	223,6 ng/L	(Kot-Wasik ve diğerleri, 2016)
		Deniz Suyu	Türkiye	2130 ng/L	(Korkmaz ve diğerleri, 2022)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Brezilya	302 ng/L	(Reis ve diğerleri, 2019)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Portekiz	22 ng/L	(de Jesus Gaffney ve diğerleri, 2015)
		Yüzey Suyu	Japonya	17 ng/L	(Simazaki ve diğerleri, 2015)
	Diklofenak	İçme Suyu	Polonya	114,3 ng/L	(Kot-Wasik ve diğerleri, 2016)
		Deniz Suyu	Türkiye	1300 ng/L	(Korkmaz ve diğerleri, 2022)
		Yüzey Suyu	Japonya	44 ng/L	(Simazaki ve diğerleri, 2015)
		Yüzey ve Yeraltı Suyu	Hindistan	41,3 ng/L	(Sharma ve diğerleri, 2019)
		Yüzey Suyu	Almanya	2550 ng/L	(Schwientek ve diğerleri, 2016)
		Yüzey Suyu	Finlandiya	700 ng/L	(Meierjohann ve diğerleri, 2016)
		Nehir	Türkiye	17,6 ng/L	(Guzel ve diğerleri, 2019)

1.5. Farmasötiklerin Su Örnekleri için Analiz Yöntemleri

İlaç tüketiminin bu kadar çok olmasına rağmen, farmasötiklerin çevresel ortamlardaki analiz yöntemlerine dair çalışmalar oldukça sınırlıdır, özellikle deniz suyunda günümüze kadar yapılan çalışmalar tarandığında dünya çapında 5 tür SSRI tipi antidepresanın tespiti için 9 adet bilimsel çalışma yapılmıştır (Mole ve Brooks, 2019).

Farmasötiklerin sucul çevredeki varlıklarının ve 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 numunenin kimyasal ve biyolojik içerik olarak karmaşık yapıda olmasından dolayı, analiz yöntemleri bir takım zorluklar içermektedir. Hassas ölçüm yapılabilmesi varlıklarının tespit ihtimalini oldukça arttırmaktadır, bu sebeple farmasötik içeriği araştırılan su örnekleri birçok analiz basamağından geçmektedir. Bu işlemleri genel başlıklar altında toplarsak şöyle ifade edilmektedir;

1. Ön işlem
2. Ekstraksiyon
3. Temizleme (clean-up)
4. Spektrometrik Analiz (Ayrırma, Tespit Etme)

Ön işlemler ve ekstraksiyon analizin en dikkatli yapılması gereken ve en çok zaman harcanan basamağıdır. Öncelikle, su numunelerinden analiz edilmek istenmeyen 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 ve $\log K_{ow}$ değerleri oldukça önemlidir. $\log K_{ow}$ değeri hedef bileşiğin lipofililiği hakkında bilgi vermektedir. Yüksek $\log K_{ow}$ değeri, bileşiğin hidrofobik olduğunu düşük $\log K_{ow}$ değeri ise bileşiğin hidrofilik olduğunu belirtmektedir. Bu sebeple su örneklerinin

ön şartlandırması yapılırken suda çözünürlüğünün ve pH'ının ayarlanması oldukça önem arz etmektedir.

Ekstraksiyon adımı LLE (sıvı- sıvı ekstraksiyon), LPME (sıvı faz mikro ekstraksiyon), SPE (katı faz ekstraksiyon), SPME (katı faz mikro ekstraksiyon) yöntemleri kullanılmaktadır. En sık tercih edilen metot SPE (katı faz ekstraksiyonu)'dir. SPE yönteminin avantajlar şöyle sıralanabilir:

1. Yüksek geri kazanım oranına sahiptir.
2. Seçiciliği, özgünlüğü ve tekrarlanabilirliği yüksektir.
3. Emülsiyonu ortadan kaldırır.
4. Organik çözelti kullanımını azaltır.
5. Örnek hazırlama süresini kısaltır.
6. Uygulanabilirliği kolaydır (Pavlović ve diğerleri, 2007).

SPE'de, ekstrakte edilecek analitler, bir katı faz ve bir sıvı faz arasında bölünür ve bu analitler, katı faz için numune matrisinden çok kartuşa daha fazla tutunmaya eğilimli olmalıdır. SPE yönteminde doğru sorbent kullanımı oldukça önemlidir, seçiciliği, doğruluğu ve geçirim kapasitesini etkiler. Bu seçimleri yaparken matris öncelikli planda olmalıdır. Bu seçim, ilgili analitlere ve analitlerin fonksiyonel grupları aracılığıyla seçilen sorbentin etkileşimlerine bağlıdır.

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. LPME ise membran kullanılarak su numunesi ve organik çözücü arasında ara yüzey oluşturularak ikisinin karışması engellenmektedir. LLE tekniğiyle benzerdir fakat daha avantajlıdır. SPME yöntemi ise katı, sıvı ve gaz örnekleri için kullanılabilir, su numunelerinden ise organik molekülleri izole etmektedir. Yüksek hassasiyete sahiptir, polar ve apolar analitler için birçok farklı matriste analize imkân sağlamaktadır. SPE yönteminin mekanizmasına çok benzerdir tek farkları sorbentin hacmidir, SPE sorbentinin minyatür halidir.

Antidepresanların sucul ortamdaki varlıklarını tespit etmek için Gaz kromatografisi-Kütle spektrometresi (GC-MS) veya Sıvı Kromatografisi- Kütle Spektrometresi (LC-MS) cihazları

kullanılmaktadır. Uçucu veya apolar antidepresanların ve metabolitlerinin tespiti/seperasyonu için GC-MS'ne başvurulmaktadır (Sparkman ve diğerleri, 2011). Zaman açısından analiz süresini uzatsa da, gas kromatografide maddelerin daha uçucu hale gelmesi ve hassas sonuç alabilmek adına uygulanan türevlendirme işlemi analizin en önemli adımlarından biridir (Subramaniam ve diğerleri, 2013).Türevlendirme işleminin hızlı, kolay ve stokiometrik olması için genelde protonları değişme eğilimde olan ve $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}$, ve $-\text{NH}_2$ $-\text{SH}$ fonksiyon gruplarını içeren maddelere uygulanması tercih edilmektedir. Kimyasal maddelerin GC-MS cihazında daha net sonuçlar verebilmesi adına yapılan başlıca türevlendirme işlemleri açılma, alkilleme, asetilasyon ve sililemedir.. Türevlendirme ajanı seçilirken birçok kritere önem verilmesi gerekmektedir.Bunlar;

1. Analitin türevinin oluşmasının güvenli ve ucuz kimyasallarla gerçekleştirilebilmesi
2. Reaksiyon koşullarının elde edilebilir olması ve hedef maddelerin inhibe edilmemesi
3. Yan ürün oluşmaması hedeflenmektedir.

Sililleme için en sık kullanılan türevlendirme ajanları N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (BSTFA), N-Methyltrimethylsilyltrifluoroacetamide (MSTFA), Trimethylsilylimidazole (TMSI)'dir. Açılma reaksiyonu için anhidritler (TFAA, PFPA, HFBA, AA, TCAA), Heptafluorobutyrylimidazole (HFBI), N-Methyl-N-bis(trifluoroacetamide) (MBTFA), alkilleme için ise Trimethylanilinium hydroxide (TMAH), BF_3 /Methanol (*n*-Butanol), asetilasyon işlemi için piridin ve metil/etil/propil kloroformat kullanılmaktadır.

Çevresel numunelerin alıcı ortamlarda birçok bileşen ile bir arada bulunmasından dolayı hedef maddelerin tespit edilebilmesi için yukarıda da bahsedildiği gibi birçok ön adım gerekmektedir. En sık kullanılan metotları karşılaştırmak adına, dünya çapında yapılan antidepresan araştırmalarının tarandığı bir makaleye göre, yapılan çalışmaların %82,7'sinde kartuş kullanarak katı faz ekstraksiyonuna (SPE), %14,6'sı SPE-online metoduna, %0,2'si ise sıvı-sıvı ekstraksiyonuna başvurmuştur (Cunha ve diğerleri, 2017). Çalışmaların yarıdan fazlası ise SPE protokollerinde clean-up aşamasında su kullanmıştır. Suyun elutropic kuvveti kullanılarak, matriks içinde bulunan istenmeyen maddelerin hedef analitlere zarar verilmeden atılması

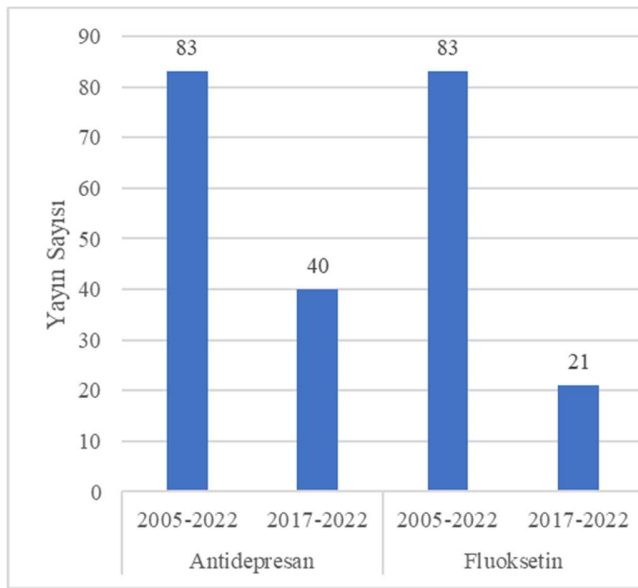
hedeflenmektedir. Yıkama aşamasında ise bir kısım çalışmada metanol ve su karışımı kullanılmıştır. Saf suya eklenen organik çözücüler, daha az polar maddelerin ayrıştırılması için kullanılır. Fakat bu çözelti kullanılırken, hedeflenen maddelerin de beraberinde ayrıştırılmaması önem arz etmektedir. SPE metodu kullanılan çalışmaların %76'sında elüsyon adımı daha hızlı ve hatasız olması adına tek aşamalı gerçekleştirilmiştir. Tek adımlı elüsyon uygulanan analizlerin yarısında metanol kullanılmıştır. Metanolün seçilmesinin en büyük sebebi yüksek eluotropik kuvveti ($\epsilon^0 = 0,73$), bir diğer deyişle analit giderim kapasitesidir (Cunha ve diğerleri, 2017).

Serotoninin sucul ortamdaki varlıklarına dair yapılmış bir araştırma bulunamamıştır. Fakat üre, kan plazması, organ, ve standard çözeltilerde serotonin varlığına dair uygulanan analiz yöntemleri bulunmaktadır. Ön işlemler dışında, GC ve LC ve HPLC en sık kullanılan spektrometrik yöntemlerdir. GC, HPLC ve LC temelli analiz yöntemlerine göre daha az tercih edilmektedir çünkü ön işlemler ve türevlendirme GC'de doğru ve hassas ölçüm için gerekli adımlardır (Persson ve Karger, 1974). GC/MS analizleri daha hassas ve analit ayrımı konusunda daha iyi performans gösterdiği bilinmektedir fakat türevlendirme işlemi ve uzun süren analiz süresi de göz önüne alınmalıdır (Naccarato ve diğerleri, 2014). Tekli ve üçlü kuadrpol MS teknolojisi ve elektron etki iyonizasyonu kullanan GC-MS metotları serotonin ve metabolitlerini standart çözeltilerde ve ürede saptamak için kullanılmaktadır (Naccarato ve diğerleri, 2014; Suñol ve Gelpí, 1977).

1.6. Literatür Taraması

Depresyon tüm yaş ve kültürler arasında oldukça yaygın ve hayat konforunu etkileyen bir hastalıktır. Sadece bir mental sağlık problemi değil, aynı zamanda bilişsel, davranışsal, fiziksel ve duygusal semptomlar gösterebilen klinik bir rahatsızlıktır (Lopez ve diğerleri, 2006). Depresyonu tetikleyen birçok sebep bulunmaktadır, genetik faktörler, yaş, cinsiyet, medeni durum, gelir seviyesi, istihdam durumu ve hastalıklar depresyon için risk faktörleridir. Bu hastalığın temel tedavi yöntemi ise antidepresan tedavisidir. Antidepresan kullanımı depresyonun tekrarlama riskinin %61'den %42'ye inmesinde fayda sağladığı gözlemlenmiştir (Anderson ve diğerleri, 2008).

Artan kullanımına rağmen, antidepresanlar oldukça az inceleme altına alınmış farmasötik bileşiklerdendir. Araştırma sayısı bunu ortaya koymaktadır. Web of Science Core Collection’da “antidepressant, fluoxetine, aquatic sample” anahtar kelimeleriyle yapılan arama sonucunda Şekil 7’de verilmiş sonuçlar elde edilmiştir. Bulunan sonuçlara göre ilk yayın 2005 yılında yayınlanmıştır. 2005-2022 yılları arasında ise toplamda 83 araştırma makalesi yayınlanmıştır. Sayı giderek artsa da artış miktarı oldukça azdır. Bu sebeple de literatür için kaynak üretmek oldukça önem taşımaktadır.



Şekil 7. Antidepresanlar hakkındaki çalışmaların yapılma sayısı için Web of Science taraması sonuçları

Güncel antidepresan kullanım verileri Türkiye için yetersiz kalmaktadır. Piyasa, tüketim, reçete verilerinin güncel durumu bilinmemektedir. Çoğu Avrupa ülkesinin katıldığı birçok çalışmadan Türkiye verileri kalitesiz ve yetersiz olduğu için çıkarılmıştır. Son yapılan araştırmalardan biri ise Türkiye’deki 11 şehrin atık su arıtma Tesisi 2019 ve 2020 atık su giriş suları COVID-19 pandemisinin mental sağlık üzerindeki etkilerini incelemek adına mercek altına alınmıştır. Sonuçlar göstermiştir ki, sitalopram türü antidepresan ilacın kullanımı 2. en yüksek ilaç bulunmuştur ve neredeyse her şehir için saptanan konsantrasyonlar 2 yıl içinde 2 katına çıkmıştır.

Yine aynı çalışmaya göre, günlük ilaç dosajında ise COVID-19 pandemisiyle birlikte artış görülmüştür (Yavuz-Guzel ve diğerleri, 2022). Sitolapram hakkında yapılan çalışmalar göstermiştir ki, 2019 yılında bulunan 11 şehrin ortalama sitolapram tüketimi u 6,97 mg/1000kişi/gün'dür. 2020 yılında ise bu değer 10,8 mg/1000kişi/gün değerine çıkmıştır. Toplam ortalama antidepresan kullanımı ise 2019 yılında 120 mg/1000kişi/gün iken 2020 yılında 209 mg/1000kişi/gün'e çıkmıştır (Yavuz-Guzel ve diğerleri, 2022).

Farmasötik bileşikler ekolojik döngülerin içinde daha sık görülmeye başlamıştır kendileri ve bazılarının türevleri, yarı bozunmuş formları biyoaktif içeriklerdir. Bu kirleticilerin, su döngüsünde daha sık rastlanması, biyodirençlerinin ve bozunma sürelerinin arttığını gözler önüne sermektedir (Khetan ve Collins, 2007). Günümüzde antidepresanlar atık su arıtma tesisleri çıkışlarında sıklıkla ve yüksek konsantrasyonlarda saptanmaya başlamıştır. Bunun en önemli sebebi atık su arıtma tesislerinde bu tür mikrokirleticilerin gideriminin tam olarak yapılamamasıdır. Ön arıtım kullanılan atık su arıtma tesislerinin çıkışlarında daha yüksek miktarlarda rastlanırken, biyolojik arıtma teknolojisi kullanılan tesislerde antidepresanların biyo bozunma geçirdiği ve çamura tutunması sebebiyle çıkış suyunda daha az miktarlarda rastlanmaktadır. Örneğin, Kanada'da yapılan bir çalışmada, 5 atık su arıtma tesisinin giriş ve çıkışlarından alınan su örneklerinde fluoksetin tespiti yapılmış ve ön arıtım ve kimyasal arıtma tesisine arıtma tesisinde giderim verimi yaklaşık %50, ileri biyolojik arıtmaya sahip atık su arıtma tesislerinde ise giderim verimi yaklaşık %15 olarak bulunmuştur (Lajeunesse ve diğerleri, 2012). Bu sebeple, doğru arıtılmayan endüstriyel, evsel ve hastane atık suları çevresel ortamda tespit edilen antidepresanların başlıca kirlilik kaynağıdır. Farmasötik bileşiklerin alıcı ortamlara ulaşmasının en önemli kaynağı derin deniz deşarjlarıdır.

Bu sebeple derin deniz deşarjlarının çevresel etkisinin incelenmesi oldukça önem taşımaktadır. Çünkü farmasötik bileşikler gibi kirleticiler denizel ortamda bulunması canlı hayatı için büyük risk arz etmektedir. Sucul organizmalar (balıklar, amfibikler, balık larvaları vb.) üzerinde yapılan çalışmalar antidepresan etkisi altında olan canlıların, kütlelerinde, yüzme davranışlarında, kaçma reflekslerinde ve sindirim sistemlerinde değişikliklerin olduğunu göstermiştir (Castillo-Zacarías ve diğerleri, 2021). Örneğin, 30 gün boyunca 1,5 µg/L citoloprama

maruz kalan üç dikenli ya da dikence olarak bilinen balığın daha agresif ve yeme davranışının daha sık olduğu gözlemlenmiştir (Kellner ve diğerleri, 2018). Atık su çıkışıyla beslenen bir havzada yaşayan *Lepomis macrochirus*, *Ictalurus punctatus*, ve *Pomoxis nigromaculatus* türlerinin tüm kas dokularında, karaciğerlerinde ve beyin dokularında fluoksetin, sertralin, norfluksotein, ve norsesertralin konsantrasyonları 0,1 ng/g'dan yüksek çıkmıştır (Mole ve Brooks, 2019). Bu konsantrasyon, balıklar üzerinde psikolojik etkilerin görülmesine yeter durumdadır, çünkü fluoksetin üzerinde yapılan toksikolojik araştırmalarda denizel ortamdaki negatif etkileri 1 µg/L fluoksetin konsantrasyonunda gözlemlenmeye başlamıştır (Brooks ve diğerleri, 2005). Su döngüsüne karışan farmasötik bileşikler insan sağlığını da tehdit etmektedir. İngiltere'nin içme sularında bir araştırmaya göre, içme suyunda antidepresan grupları tespit edilmiştir, sık kullanılan antidepresanlardan ikisi, sitoloprom ve fluoksetin konsantrasyonları sırasıyla 2,26-2,80 ng/L, ve 0,27 ng/L bulunmuştur (Peng ve diğerleri, 2019).

1.7. İstanbul Boğazı ve Atık Su Kaynaklı Kirlilik

Marmara Denizi, Akdeniz ve Karadeniz'i birbirine bağlayan 2 tane boğaza sahip oşinografik açıdan özel bir denizdir. İstanbul Boğazı aracılığıyla Karadeniz'i, Çanakkale Boğazı vasıtasıyla ise Akdeniz'i Marmara Denizi'ne bağlar. Marmara Denizi'nde iki katmanlı akış mevcut olup, üst katmanda az tuzlu Karadeniz suları ($S \approx 18$ ppt) boğazlar aracılığıyla Ege Denizi'ne, alt katmanda ise daha tuzlu ($S \approx 38$ ppt) Akdeniz suları aynı şekilde boğazlar aracılığıyla Marmara Denizi'ne ulaşmaktadır. Karadeniz suları, İstanbul Boğazı'ndan Marmara Denizi'ne girerek Çanakkale Boğazı'ndan çıkmadan önce bir dizi girdap oluştururken, Akdeniz suları, 0,1 m/s'den daha düşük hızlarla dip akıntıları oluşturmak üzere Çanakkale Boğazı'ndan akar (Beşiktepe ve diğerleri, 1994).

İkili tabakanın üst tabakasında bulunan su kütlesi 5-6 ayda bir yenilenmektedir. Alt tabakada bulunan su kütlesi ise 6-7 yılda bir yenilenmektedir. Alt tabakayı oluşturan Akdeniz suyu Çanakkale Boğazı'na girdiğinde düşük besin elementleri içeriğine sahiptir ve oksijene doymuştur, Marmara Denizi'nde geçirdiği neredeyse 7 yılın sonunda İstanbul Boğazı'na girdiğinde besin elementleri içeriğinin zenginleştiği görülürken oksijen miktarında büyük bir düşüş görülmektedir

(Beşiktepe ve diğerleri, 1994; Tugrul, 1993; Ünlülata ve diğerleri, 1990). Bu ikili sistem birbirine ekosistemin sürdürülebilirliği için birçok açıdan bağlıdır. İstanbul Boğazı'nın bu özel ekosistemi oluşturmak adına büyük bir role sahiptir. Karadeniz ve Marmara Denizi arasındaki girdi akışı İstanbul Boğazı'nı özel yapan durumlardan birisidir. Alt tabakanın İstanbul Boğazı'nda uğradığı kimyasal değişimlerin yanısıra kirletici yükü yüksek olan İstanbul'un atık suyunun önemli bir miktarı da alt tabakaya karışmaktadır. İstanbul Boğazı'nda ciddi kirlilik sinyalleri ilk 1995 yılında ötrafikasyona bağlı olarak görülmüştür (Bach ve diğerleri, 1995; Hansen ve diğerleri, 1995). Kirlilik yükü yıllar geçtikçe yükselerek devam etmiştir, en büyük göstergelerinden biri ise alt tabakadaki çözünmüş oksijen (ÇO) miktarının oldukça azalmasıdır (Balcıoğlu, 2019; Yalçın ve diğerleri, 2017). İstanbul, kıyı şeridi boyunca endüstriyel alanlara, tersanelere, ve yaşam alanlarına ev sahipliği yapmaktadır son yıllarda endüstriyel ve evsel yükün kontrolsüzce artması kirlilik yükünün en büyük öğelerinden biridir (Albayrak ve diğerleri, 2006; Tunçer ve diğerleri, 2018). İkinci önemli kirlilik kaynağı ise Karadeniz'in kirlilik yükü yüksek sularıdır. Bu sular İstanbul Boğazı aracılığıyla Marmara Denizi'nin üst tabakasını oluşturmaktadır. 1970'lerin başında arıtılmamış atık suların derin deniz deşarjı Avrupa'da ve Amerika'da önerilen ve sıklıkla kullanılan bir atık su deşarj sistemi olarak kabul görmüştür. İstanbul için uygulanan ilk master planı ise (Damoc, 1971) bu prensibe uygun olarak hazırlanmıştır. İstanbul'da üretilen arıtılmamış atık suların Karadeniz suyuna alt tabaka akıntıları aracılığı ile taşınacağı Boğaz'da ise karışımın üst tabakayla gerçekleşmeyeceği varsayılarak arıtılmamış atık suların alt tabakaya verilmesi Marmara Denizi'ne kirlilik yükü oluşturmayaacağı öngörülmüştür. 1975 yılında master plan revize edilmiştir. Deşarj derinlikleri ve deniz deşarjından önce konvansiyonel biyolojik arıtma sisteminin kullanılması önerilmiştir (Camp-Tekser, 1975) .

Tablo 4. İstanbul’da bulunan derin deniz deşarj sistemine bağlı atık su arıtma tesisleri

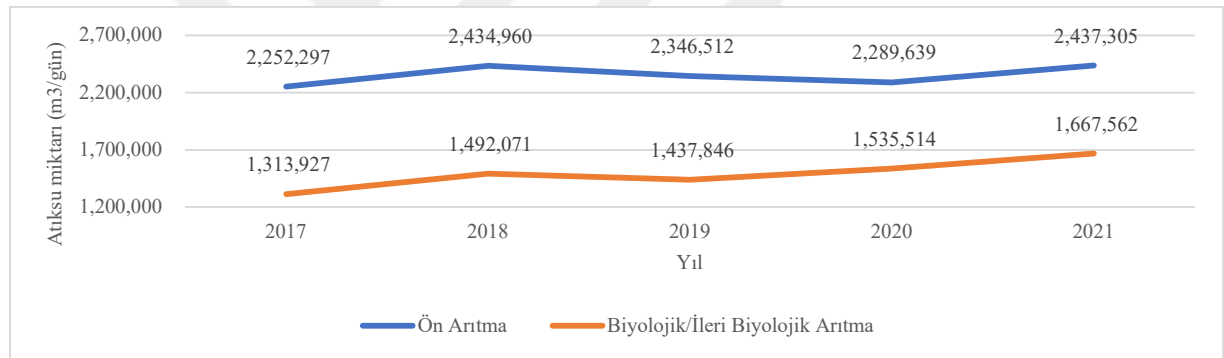
Atık su Arıtma Tesisleri	Arıtım Türü	Arıtma Kapasitesi (m ³ /gün)	Deşarj Noktası	Kaynak
Yenikapı	Ön arıtım	864.000	İstanbul Boğazı, 60 m	İSKİ, 2022.
Baltalimanı	Ön arıtım	625.000	İstanbul Boğazı, 70 m	
Tuzla-1	İleri Biyolojik	650.000	Marmara Denizi, 46 m	
Büyükçekmece	İleri Biyolojik	132.500	Marmara Denizi, 40 m	
Silivri	İleri Biyolojik	36.500	Marmara Denizi, 31 ve 46 m	
Selimpaşa	İleri Biyolojik	70.000	Marmara Denizi, 38 ve 57 m	
Çanta	İleri Biyolojik	52.000	Marmara Denizi, 25 ve 57 m	
Kadıköy	Ön arıtım	833.000	İstanbul Boğazı, 51.5 m	
Küçüksu	Ön arıtım	640.000	İstanbul Boğazı, 67 m	
Paşabahçe	Ön arıtım	575.000	İstanbul Boğazı, 72 m	
Üsküdar	Ön arıtım	77.760	İstanbul Boğazı, 47 m	
Küçükçekmece	Ön arıtım	354.000	Marmara Denizi, 36,5 m	

İstanbul’da bulunan atık su arıtma tesisi sayısı 2021 yılı itibarıyla 89 olmuştur. Ön arıtma veya ileri biyolojik arıtmadan geçerek deşarj noktası İstanbul Boğazı veya Marmara Denizi olan atık su arıtma tesisi sayısı ise 12’dir. Bu arıtma tesisleri İstanbul genelinde 33 ilçeye hizmet vermektedir, Tablo 4’te ise İstanbul’da denize deşarj yapan sistemlerin kapasiteleri ve arıtım tipleri verilmiştir. İstanbul Boğazı’na derin deniz deşarjı yapan 6 adet atık su arıtma tesisi bulunmaktadır. İstanbul Boğazı’na deşarj yapan 6 arıtma tesisinin arıtma tipi ön arıtmadır. Bu atık su arıtma tesislerinin İSKİ 2022 Faaliyet Raporu’na göre günlük ortalama arıtılan atık su miktarları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmada incelenen atık su arıtma tesislerinin günlük ortalama atık su miktarı (m³/gün) (İSKİ, 2022)

Tesis	Günlük Ortalama Arıtılan Atık Su Miktarı (m ³ /gün)
Üsküdar Atık Su Ön Arıtma Tesisi	35.561
Kadıköy Atık Su Ön Arıtma Tesisi	537.103
Baltalimanı Atık Su Ön Arıtma Tesisi	546.867
Yenikapı Atık Su Ön Arıtma Tesisi	613.269
Paşabahçe Atık Su Ön Arıtma Tesisi	90.769
Küçüksu Atık Su Ön Arıtma Tesisi	234.254
Toplam	2.057.823

İSKİ faaliyet raporlarından derlenen verilere göre İstanbul’da derin deniz deşarjı yapan atık su sistemlerinin arıtılan atık su miktarlarının arıtım tipi ve arıtım miktarı Tablo 4’te, Şekil 8’de ise değişimi görmek adına çizgi grafiği verilmiştir.

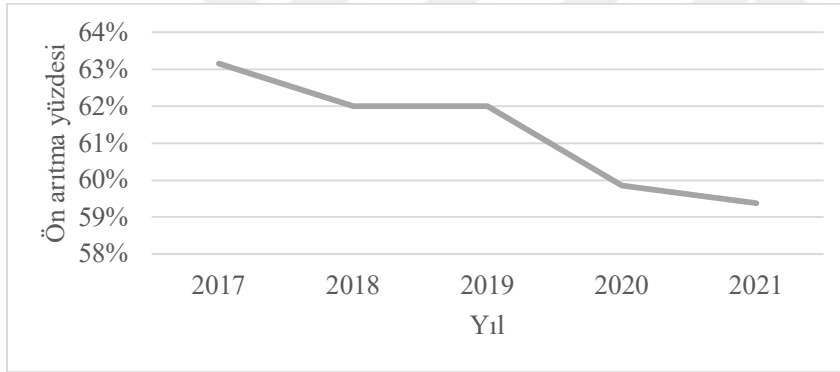


Şekil 8. Arıtma tipine göre arıtılan atık su miktarı (m³/gün)

2015 yılında yapılan bir araştırmaya göre, İstanbul’da arıtılan atık suların %60’nın ön arıtmaya uğradığı ardından derin deniz deşarjıyla ya İstanbul Boğazı’na ya da Marmara Denizi’ne deşarj edildiği saptanmıştır (Ozturk ve Altay, 2015). İSKİ 2021 faaliyet raporundan edinilen bilgilere göre ise toplam arıtılan atık suyun yüzde kaçının ön arıtmaya uğradığı hesaplanmıştır. Hesaplanan yüzdeler Şekil 9’da verilmiştir. Buna göre, 2015 yılından bu yana düzenli bir artış olmasa da bazı yıllarda %63’e ulaştığını, 2021 yılında ise yaklaşık %59 seviyesine gerilediği tespit edilmiştir (İSKİ, 2021).

Tablo 6. İstanbul'da kullanılan atık su arıtma teknolojilerinin yıllara göre değişimi (İSKİ(2022)'den alınmıştır.)

	Ön Arıtma (m ³ /gün)	Biyolojik/İleri Biyolojik Arıtma (m ³ /gün)	Toplam(m ³ /gün)
2017	2.252.297	1.313.927	3.566.224
2018	2.434.960	1.492.071	3.927.031
2019	2.346.512	1.437.846	3.784.358
2020	2.289.639	1.535.514	3.825.153
2021	2.437.305	1.667.562	4.104.867
2022	2.411.160	1.655.914	4.067.073



Şekil 9. Toplam atık suyun ön arıtmaya uğrayan yüzdesinin yıllara göre grafiği

2. MATERYAL VE METOT

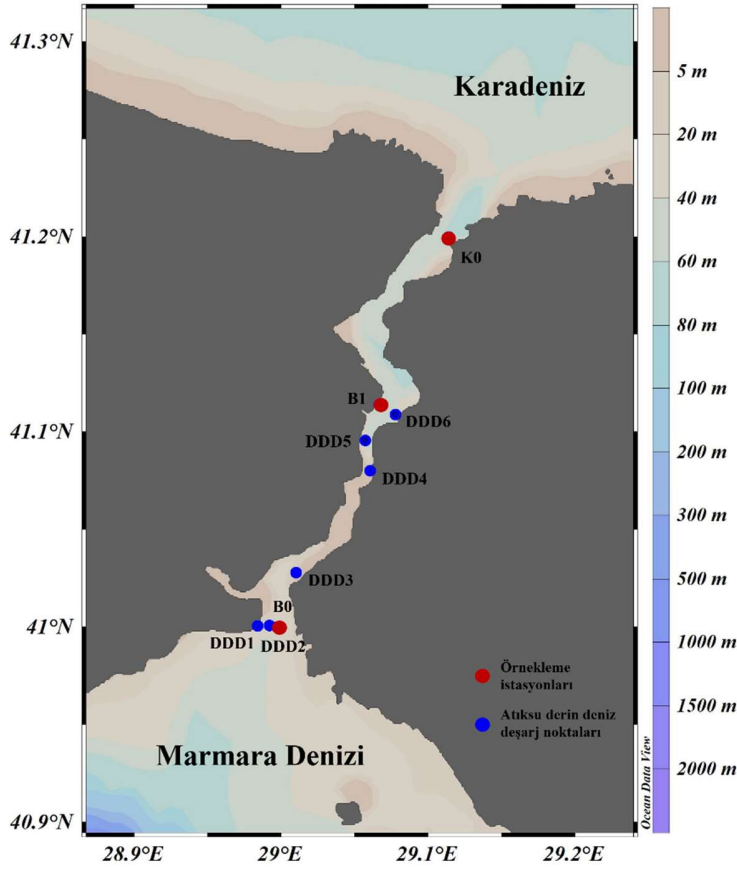
2.1 Çalışma Alanı

Bu projede İstanbul Boğazı'nda çalışılması planlanan üç istasyonda su kolonu boyunca belirlenen beş derinlikten su örnekleri alınmıştır. İstasyonlar, geçmiş yıllarda yapılmış alt tabakada atık suların kaynaklı oluşan fekal koliformların takibi çalışmaları da göz önünde bulundurularak, Boğaz'ın giriş ve çıkışlarındaki su kütlelerinin takibi için B0 ve K0 noktaları, atık su deşarjlarının yoğun olduğu Paşabahçe, Küçüksu ve Baltalimanı atık su arıtma tesislerinin derin deniz deşarj noktaları için ise B1 noktası olacak şekilde belirlenmiştir. Deşarj noktaları ve istasyonlar Şekil 10.'da harita üzerinde gösterilmiştir. Derin Deniz Deşarj noktaları (DDD), sırasıyla, Yenikapı, Kadıköy, Üsküdar, Küçüksu, Paşabahçe ve Baltalimanı'dır. Tablo 7'de ise istasyonların koordinatları ve örnek alınan derinlikler verilmiştir.

Tablo 7. İstasyon koordinatları ve derinlikler

İstasyon Kodu	Enlem	Boylam	Derinlik (m)
B0	41°00'00" K	28° 59'50" D	0,10,20,33,55
B1	41°06'50" K	29° 04'00" D	0,10,45,50,60
K0	41°12'00" K	29° 06'50" D	0,10,37.5,52,66

Bu çalışmada Haziran ve Temmuz ayları kuru sezon, Ekim ayı ise çalışmanın yapıldığı günden önce yağmur yağdığı için ıslak sezon olarak seçilmiştir. Haziran örnekleme çalışmasının yapıldığı saatlerde en yüksek sıcaklık 30° C, az bulutlu, açık bir hava, rüzgâr hızı 17 km/h ve batı-güney batı yönünde nem ise %60 olarak ölçülmüştür. Temmuz örneklemesinde ise en yüksek sıcaklık 31 °C, parçalı bulutlu, rüzgâr hızı 26 km/h ve güney-güneydoğu yönünde, nem ise %46 olarak ölçülmüştür. Ekim örneklemesinde ise çalışmanın yapıldığı saatlerde en yüksek sıcaklık 18 °C, bulutlu ve kapalı bir hava, rüzgâr hızı 15 km/h ve güney yönünde, nem ise %71 olarak ölçülmüştür.



Şekil 10. İstasyon haritası

Çalışma İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü'ne ait RV ALEMDAR II gemisinin aylık İstanbul Boğazı ve Marmara Denizi seferleri sırasında yürütülmüştür. Birçok sensöre sahip rozet sistemi bulunan RV ALEMDAR II gemisi sayesinde ara tabaka başlangıç ve bitiş noktalarının saptanması mümkün olmuş ve Boğaz'a yapılan derin deniz deşarjlarının ara tabakaya verildiği bilgisine dayanarak derinlikler seçilmiştir. Şekil 11 ve Şekil 12'de ise RV ALEMDAR II ve örnekleme anı gösterilmiştir.



Şekil 11. RV ALEMDAR II



Şekil 12. Rozet sistemi aracılığıyla örnekleme

2.2. Örnekleme ve Su Kalite Parametreleri

Haziran, Temmuz ve Ekim 2022 aylarında sefere çıkılmış ve çalışma kapsamında örnekleme yapılmıştır. Deniz suyu örnekleri CTD sistemindeki niskinler yardımıyla amber şişelere alındıktan sonra koruyucu reaktif olarak 1mL %0.1'lik nitrik asit eklenmiştir. Su kalite parametrelerinden tuzluluk ve sıcaklık CTD ile tespit edilmiştir. pH, pH metre, bulanıklık 2100P turbidimeter HACH cihazı, ışık geçirgenliği seki disk ile ölçülmüştür. Çözünmüş oksijen ise Winkler yöntemi ile ölçülmüştür (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 terzi 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 (g)

B= filtre kâğıdı ilk tartımı (g)

V= süzölen numune hacmi (L)

2.3. Farmasötik Bileşiklerin Analizleri

2.3.1. Suda farmasötik bileşiklerin ön işlemleri

1 L deniz suyu örneği cam elyaf filtre kağıtlarından GF/F 47 mm (Whatmann) geçirilerek süzülen su toplanmıştır. Farmasötik bileşiklerin analizleri için alınan 1 L 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 uçurulmuş ve 3 mL metanol eklenerek toplanmıştır. Ardından numuneler katı faz ekstraksiyonu yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Demestree ve diğerleri'nin (2010) ve Schultz ve Furlong (2008)'in yapmış oldukları çalışmalar modifiye edilerek uygulanmıştır (Demeestree ve diğerleri, 2010; Schultz ve Furlong, 2008). Bu işleme göre, Cleanert PEP (500mg, 6mL) kartuşu ile katı faz ekstraksiyonu uygulanmıştır. Buna göre, katı faz ekstraksiyonu için kartuşlar 5 mL metanol, 5 mL saf su ile şartlandırılmıştır. Sıvı-sıvı ekstraksiyonun ardında kuruluğa kadar uçurulmuş ve metanol ile toplanmış olan numune eklendikten sonra yıkama için 1mL %2 amonyum asetat %70 metanol çözeltisi kullanılmıştır. Yıkama işleminin ardından kartuşlara iki seferde olmak üzere toplamda 8 mL %2 asetik asit %70 metanol yüklenmiştir ve örnekler elüe edilmiştir. Daha sonra elüentler kuruluğa kadar uçurulup 3 mL metanol ile tamamlanmıştır. Türevlendirme işlemi için 525 µL piridin ve 525 µL metil kloroformat eklenmiş ve 15 dakika elle çalkalanmıştır. GC-MS cihazında analizi yapılncaya kadar -20 °C'de muhafaza edilmiştir. Şekil 13 ve Şekil 14'te kullanılan döner buharlaştırıcı ve kullanılan deney malzemeleri gösterilmiştir.



Şekil 13. Döner buharlaştırıcı



Şekil 14. SPE kartuşu ve balonjoje

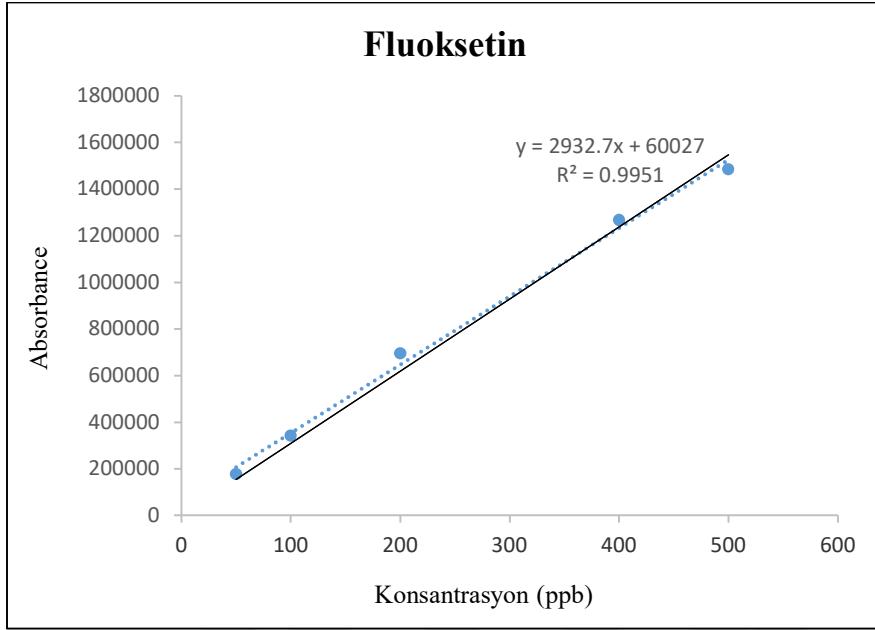
2.3.2. Farmasötik bileşiklerin GC-MS analizleri

2.3.2.1. GC-MS ile analiz

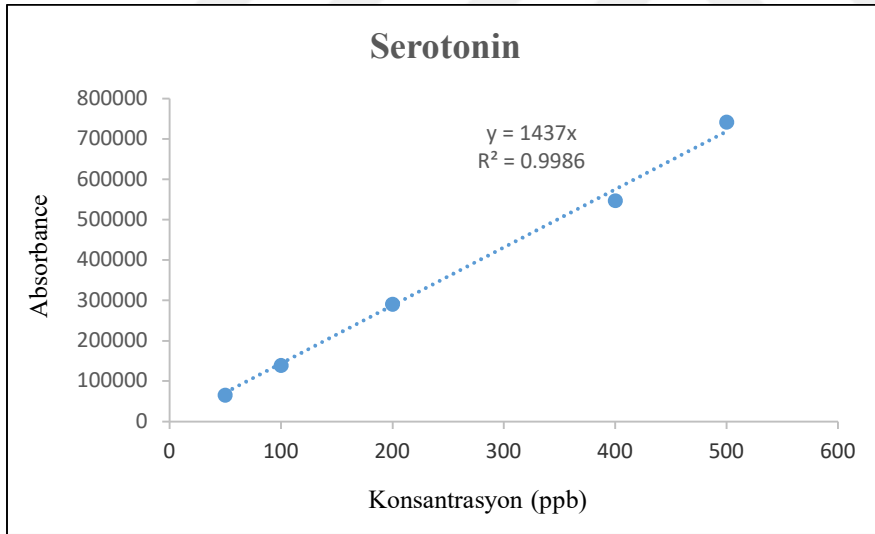
Farmasötik bileşiklerin analizi Agilent Technologies 6890N/5973 model GC-MS cihazı ile yapılmıştır. Cihazda hedef, niteleyici iyonları ve analit tutunma zamanlarını belirlemek için SIM (Selected Ion Monitoring) mod kullanılmıştır. Analiz için 5MS GC kolon kullanılmıştır. Enjeksiyon hacmi 1 mL/dk, blok sıcaklığı ise 280 °C'dir. Fırın sıcaklık programı; 100 °C'de 3dk, dakikada 50 °C artarak 279 °C'ye çıkmış, 279 °C'de 0,5 dakika kalmış, ardından dakikada 0,5 °C artarak 280 °C'ye çıkmış ve 280 °C'de 5 dakika kalmış, son olarak da dakikada 50 °C artarak 300 °C'ye çıkmış ve 10 dakika 300°C'de kalmıştır. İyon kaynağı sıcaklığı 230 °C'ye, kuadropol sıcaklık ise 150 °C'ye ayarlanmıştır.

2.3.2.2. Farmasötik bileşiklerin kalibrasyon eğrilerinin oluşturulması

Farmasötik ve hormon analizlerinde kullanılmak üzere fluoksetin ve serotonin içeren standart stok çözeltiler hazırlanmıştır. Her bir standarttan 10 mg tartılmış olup 100 mg/L konsantrasyonunda ana stok çözeltileri metanol ile hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrilerini oluşturmak için 50,100,200,400,500 µg/L konsantrasyonlarındaki çözeltiler ana stok çözeltinin metanol ile seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Doğrusallık her bileşik konsantrasyonunun GC-MS analizi ile elde edilen absorbansa göre belirlenmiştir. İncelenen farmasötik bileşiklere ait kalibrasyon eğrileri Şekil 15 ve Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 15. Fluoksetin bileşiğinin kalibrasyon eğrisi



Şekil 16. Serotonin bileşiğinin kalibrasyon eğrisi

Serotonin ve fluoksetin için kalibrasyon eğrileri oluşturulduktan sonra analizi yapılacak bileşiklerin GC-MS cihazında metot dedeksiyon limiti belirlenmiştir. Dedeksiyon limitlerini belirlemek için 10 adet kör örneği hazırlanmıştır. Bu kör örneklerine numuneler için yapılan ön işlemler uygulanmıştır. Ardından cihazda her bileşik için kör örneğinin ortalama alanı bulunup,

kalibrasyon eğrilerindeki denklemlere göre derişimleri hesaplanmıştır. On kör numunenin sinyal-gürültü oranı (S/N) 3 ile çarpılarak alet saptama limiti (IDL) hesaplanmıştır. Katı faz ekstraksiyon (SPE) zenginleşme faktörü (1000) dikkate alınarak ve S/N oranının sırasıyla 3 ve 10 ile çarpılmasıyla Metod Algılama Limiti (MDL) ve Metod Kantitatif Ölçme Sınırı (MQL) hesaplanmıştır.

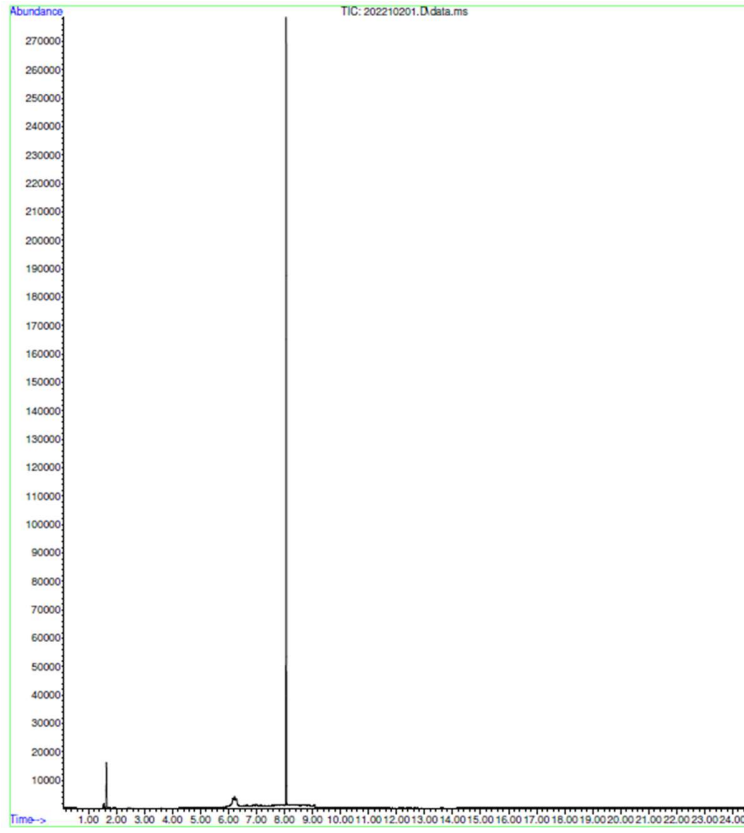
Farmasötik bileşiklerin geri kazanım değerlerini hesaplamak için %18'lik sentetik deniz suyu hazırlanmıştır. % 18'lik yapay deniz suyu için kullanılan bileşikler Tablo 8'de verilmiştir. Analizi yapılacak farmasötik bileşiklerin standartları eklenerek, 100 ng/L, 200 ng/L konsantrasyonlarında kontrol örnekleri hazırlanmıştır. Ardından İstanbul Boğazı su numunelerine uygulanan tüm ön işlemler sırayla bu kontrol örneklerine de uygulanmıştır. Ekstraksiyonu yapılan örneklerin piridin ve metil kloroformat ile türevlendirme işlemi yapıldıktan sonra GC-MS cihazında analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda yüzde geri kazanım değerleri hesaplanmıştır. MDL, MQL ve geri kazanım değerleri Tablo 9'da verilmiştir. Fluoksetin ve serotonin standartlarının GC-MS kromatogramları Şekil 17 ve Şekil 18'da verilmiştir.

Tablo 8. %18'lik sentetik deniz suyu içeriği

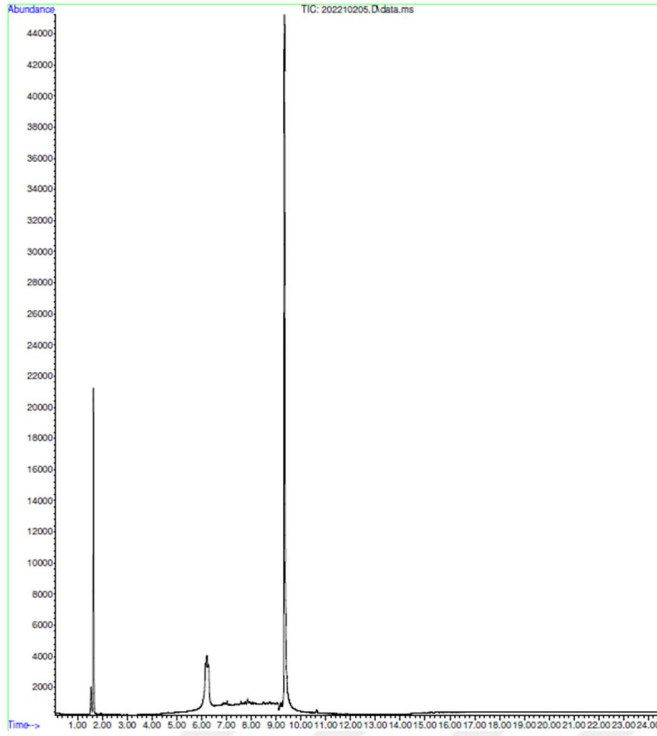
Bileşikler	Konsantrasyon
Sodyum Klorür (NaCl)	12,50 g/L
Magnezyum Klorür (MgCl ₂)	2,6 g/L
Sodyum Sülfat (Na ₂ SO ₄)	2,05 g/L
Kalsiyum Klorür (CaCl ₂)	0,58 g/L
Potasyum Klorür (KCl ₂)	0,35 g/L
Sodyum Bikarbonat (NaHCO ₃)	0,10 g/L
Potasyum Bromür (KBr)	0,05 g/L
Borik Asit(H ₃ BO ₃)	0,014 g/L
Stronsiyum Klorür (SrCl ₂)	0,0013 g/L
Sodyum Florür (NaF)	0,0015 g/L

Tablo 9. Bileşiklerin MDL, MQL ve geri kazanım değerleri

Bileşik	MDL (ng/L)	MQL (ng/L)	Geri Kazanım (%)
Fluoksetin	4,05	12,15	75
Serotonin	1,42	4,27	70



Şekil 17. Fluoksetine standartına ait GC-MS SIM spekturumu



Şekil 18. Serotonin standartına ait GC-MS SIM spektrumu

2.4 Çevresel Etki Değerlendirmesi

Farmasötiklerin çevresel ortamlarda oluşturduğu potansiyel riski hesaplamak için ise Avrupa İlaç Ajansı'nın farmasötikler için tasarladığı çevresel risk değerlendirme prosedürü kullanılmaktadır (EMA, 2006). Avrupa İlaç Ajansı'nın yayınladığı bu kılavuza göre, çevresel risk değerlendirme 2 aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada, farmasötik maddelerin sucul ortamın ötesinde biyobirikime sebep olup besin zincirine karışması sorgulanır ve muhtemel çevresel konsantrasyon (Predicted Environmental Concentration, PEC) değeri hesaplanır. Bu aşamada PEC değeri 0,01 µg/L'den küçük ise olası bir risk bulunmadığı ve ikinci aşama risk değerlendirmesine gerek olmadığı öngörülmektedir. Tam tersine eğer PEC değeri 0,01 µg/L'den büyük ise, risk değerlendirmesinin ikinci aşamasına geçilerek, çevresel etki analizi yapılmalıdır (EMA, 2006).

Çevresel risk değerlendirmesinde yapılan hesaplamalar Denklem 2.2 ve 2.3'te verilmiştir.

$$PEC = \frac{DOZ_{ilaç} \times F_{pen}}{Kişi başına düşen atıksu \times Seyreltme Faktörü} \quad (2.2)$$

$$RQ = MEC/PNEC \quad (2.3)$$

PEC (Predicted Environmental Concentration) muhtemel çevrede bulunan ilaç etken madde konsantrasyonu, DOZ_{ilaç}, ilacın günlük olarak alınabilecek maksimum dozajı, F_{pen}, popülasyonun yüzde kaçının bu ilaçtan etkilendiği, MEC (Maximum Environmental Concentration), ilaç etken maddenin çalışmada bulunmuş en yüksek konsantrasyonunu, PNEC (Predicted No Effect Concentration) çevresel risk oluşturmayacak ilaç etken madde konsantrasyonunu ifade etmektedir.

Risk değerlendirmesinin sonucuna göre (RQ) farmasötik bileşiğin ne kadar risk arz ettiği tayin edilmektedir. Eğer;

$RQ > 1$ ise yüksek risk;

$0,1 \leq RQ \leq 1$ ise orta riskli

$0,01 \leq RQ < 0,1$ ise risk düşük;

$RQ < 0,01$ ise risk yok sayılabilecek kadar düşük demektir.

3. BULGULAR

3.1. Su Kalite Parametreleri

2022 yılının Haziran, Temmuz ve Ekim aylarında çalışılan istasyonlarda her derinlik için pH, ÇO (mg/L), bulanıklık (NTU), ve Askıda Katı Madde (AKM, mg/L) değerleri ölçülmüştür. Tablo 10, 11 ve 12’de bu değerler verilmiştir.

Tüm istasyonlar ÇO konsantrasyonları Haziran ayında 8,3 mg/L ile 2,1 mg/L, Temmuz ayında 0,5 mg/L ile 7,6 mg/L ve Ekim ayında 1,3 mg/l ile 8,0 mg/L arasında değişmektedir. Haziran ayı örneklemesinde B0 istasyonu için en yüksek ÇO konsantrasyonu yüzey suyunda 8 mg/L iken, en düşük ÇO konsantrasyonu dip suyunda (58m) 2,1 mg/L, B1 istasyonu en yüksek çözünmüş oksijen 10 metrede 8,1 mg/L, en düşük konsantrasyon ise dip suyunda (60m) 2,4 mg/L, K0 istasyonu en yüksek ÇO konsantrasyonu yüzey suyunda 8,3 mg/L, en düşük konsantrasyon ise dip suyunda (65m) 2,1 mg/L’dir. Temmuz ayı örneklemesinde B0 istasyonunda en yüksek ÇO konsantrasyonu yüzey suyunda 7,5 mg/L, en düşük konsantrasyon ise 0,5 mg/L olarak alt tabakada 33 metrede, B1 istasyonu en yüksek ÇO konsantrasyonu yüzey suyunda 7,6 mg/L, en düşük konsantrasyon ise dip suyunda (66m) 1,7 mg/L, K0 istasyonu en yüksek çözünmüş oksijen konsantrasyonu yüzey suyunda 7,3 mg/L, en düşük konsantrasyon ise dip suyunda (60m) 1,8 mg/L olarak tespit edilmiştir. Ekim ayı örneklemesinde en yüksek ÇO konsantrasyonu B0 istasyonu için yüzey suyunda 8 mg/L, en düşük konsantrasyon ise alt suda (35m) 1,3 mg/L, B1 istasyonu en yüksek çözünmüş oksijen konsantrasyonu yüzey suyunda 8 mg/L, en düşük konsantrasyon dip suyunda (70m) 1,8 mg/L, K0 istasyonu yüzey suyunda 8 mg/L, en düşük konsantrasyon ise alt su tabakası 50 metrede 1,5 mg/L bulunmuştur ki bu değer aynı zamanda çalışmada elde edilmiş en düşük çözünmüş oksijen konsantrasyonudur.

Askıda katı madde miktarı örnekleme döneminde 3 istasyonda 1,0 mg/L ile 40,8 mg/l arasında değişmektedir. Haziran ayı örneklemesinde B0 istasyonu için en yüksek değerde 29,3 mg/L, en düşük değerde ise yüzey suyunda 12 mg/L olarak bulunmuştur. B1 istasyonunda ise en

yüksek AKM konsantrasyonu dip suyunda (60m) 25,7 mg/L, en düşük yüzey suyunda 13,1 mg/L, K0 istasyonunda en yüksek dip suyunda (65m) 30,7 mg/L olarak bulunmuştur. Temmuz ayı örneklemesinde en yüksek AKM konsantrasyonu B0 istasyonunda dip suyunda (55m) 25,5 mg/L, en düşük ise yüzey suyunda 15,3 mg/L olarak bulunmuştur. B1 istasyonunda ise en yüksek konsantrasyon dip suyunda (66m) 25,8 mg/L, en düşük ise yüzey suyunda 13,5 mg/L, K0 istasyonunda en yüksek dip suyunda (60m) 28,8 mg/L, en düşük ise 10 metrede 10,9 olarak bulunmuştur. Ekim ayı örneklemesinde ise B0 istasyonu en yüksek AKM konsantrasyonu alt suda (35m) 34,9 mg/L, en düşük konsantrasyon ise yüzey suyunda 18,8 mg/L, B1 istasyonu en yüksek AKM konsantrasyonu alt suda (52m) 40,8 mg/L, en düşük AKM konsantrasyonu yüzey suyunda 15,5 mg/L, K0 istasyonunda ise tüm derinliklerde AKM miktarı oldukça düşük (1,9-3,1 mg/L) bulunmuştur, en yüksek AKM konsantrasyonuna alt suda (50m) 3,1 mg/L, en düşük AKM konsantrasyonu ise ara tabakada (45m) 1 mg/L olarak bulunmuştur. Örnekleme dönemleri boyunca alt tabakada AKM konsantrasyonları, üst tabakaya göre daha yüksek bulunmuştur, bu durum alt tabakaya yapılan 2 milyon m³/gün debinin üzerindeki derin deniz deşarjlarının arıtımının yetersiz kaldığına işaret edebilmektedir.

Çalışmanın yapıldığı 2022 yılının Haziran, Temmuz ve Ekim aylarında pH değerleri su kolonu boyunca 7,93 ile 8,56 değerleri arasında ölçülmüştür. Yüksek değerler birincil üretim başka bir deyişle fotosentez ile ilişkilidir. Düşük değerler ise alt suya verilen derin deniz deşarjlarının olumsuz etkilerini düşündürmektedir.

Haziran ayında en düşük bulanıklık değeri B0 istasyonu dipte 0,76 NTU, en yüksek K0 istasyonu dip suyunda 3,11 NTU olarak tespit edilmiştir. Temmuz ayında ise en düşük bulanıklık B0 istasyonu dip üstü sularında 1,05 NTU, en yüksek bulanıklık değeri ise K0 istasyonu dip sularında 3,25 olarak tespit edilmiştir. Ekim ayında ise en düşük bulanıklık değeri B0 istasyonu ara tabakada 1,08 NTU, en yüksek ise K0 istasyonu dip üstü suyunda 2,09 NTU olarak tespit edilmiştir. Şekil 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28' de ise fizikokimyasal parametrelerin grafikleştirilmiş hali verilmiştir.

Tablo 10. Haziran ayı su kalite parametreleri

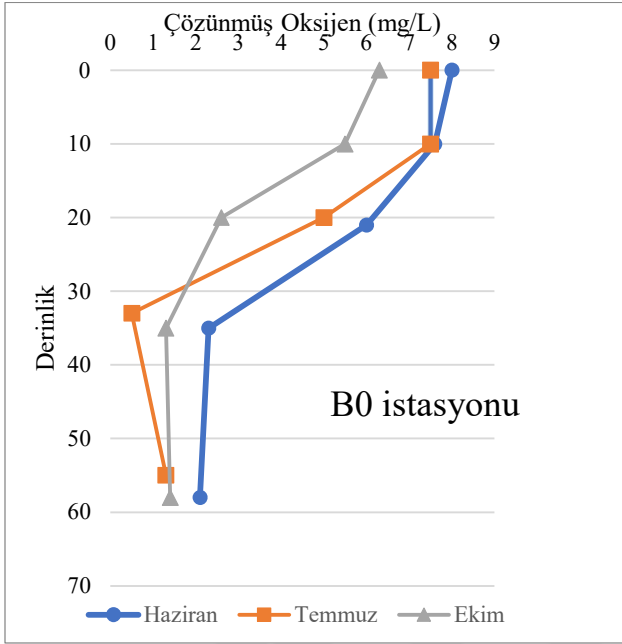
İstasyon	Derinlik (m)	ÇO (mg/L)	pH	AKM (mg/L)
B0	0,5	8,0	8,30	12
	10	7,6	8,18	14,6
	21	6,0	8,11	17,5
	35	2,3	8,07	29,3
	58	2,1	8,09	26,2
B1	0,5	7,3	8,40	13,1
	10	8,1	8,42	14,3
	37.5	5,6	8,18	20,5
	52	2,5	8,18	22,6
	60	2,4	8,12	25,7
K0	0,5	8,3	8,41	14,9
	10	8,1	8,48	14,6
	45	5,2	8,31	21,3
	50	3,0	8,21	22
	65	2,1	8,17	30,7

Tablo 11. Temmuz 2022 örnekleme su kalite parametreleri

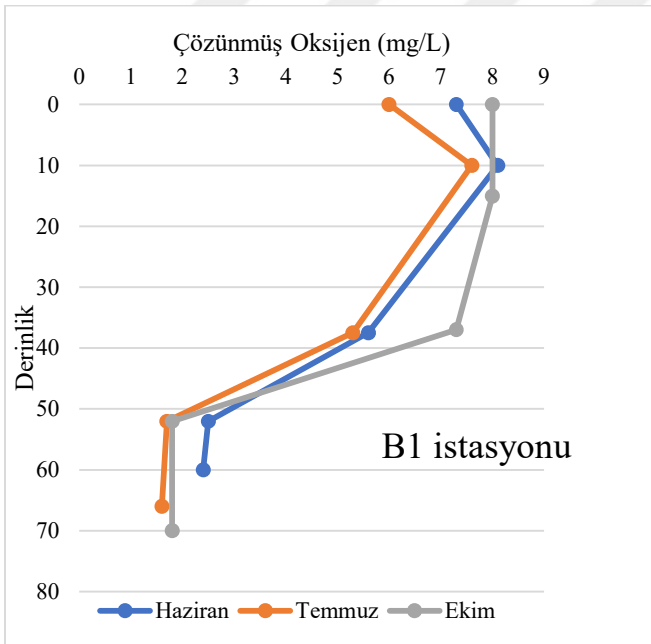
İstasyon	Derinlik (m)	ÇO (mg/L)	pH	AKM (mg/L)
B0	0,5	7,5	8,30	15,3
	10	7,5	8,33	17,9
	20	5,0	8,26	20
	33	0,5	8,14	23,2
	55	1,3	8,11	25,5
B1	0,5	6,0	8,54	13,5
	10	7,6	8,50	14
	37,5	5,3	8,30	24,9
	52	1,7	8,18	24,7
	66	1,6	8,14	25,8
K0	0,5	6,8	8,56	13,6
	10	7,3	8,39	10,9
	45	5,0	8,31	22
	50	2,5	8,29	21
	60	1,8	8,17	28,8

Tablo 12. Ekim 2022 örnekleme su kalite parametreleri

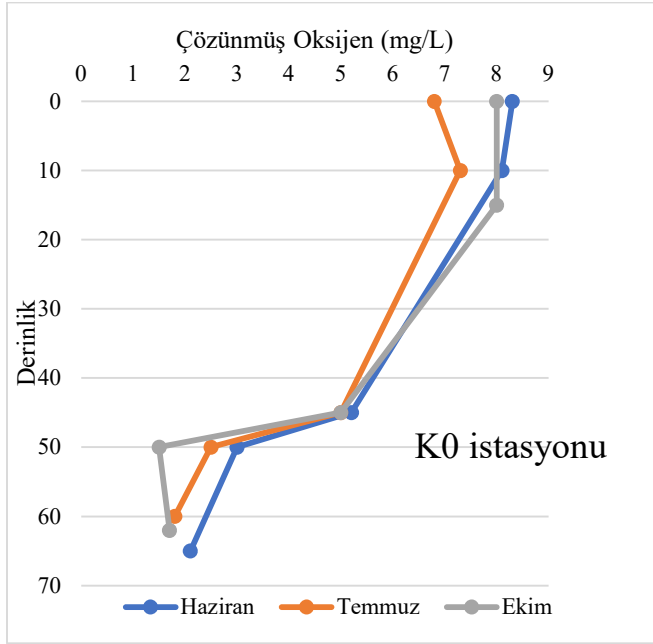
İstasyon	Derinlik (m)	ÇO (mg/L)	pH	AKM (mg/L)
B0	0,5	6,3	8,33	18,8
	10	5,5	8,06	27
	20	2,6	7,95	30,6
	35	1,3	7,93	34,9
	58	1,4	7,94	31,2
B1	0,5	8,0	8,40	15,5
	15	8,0	8,34	18
	37	7,3	8,09	30,7
	52	1,8	7,99	40,8
	70	1,8	7,99	34,8
K0	0,5	8,0	8,38	1,9
	15	8,0	8,38	2,1
	45	5,0	8,10	1,0
	50	1,5	8,09	3,1
	62	1,7	8,04	3,0



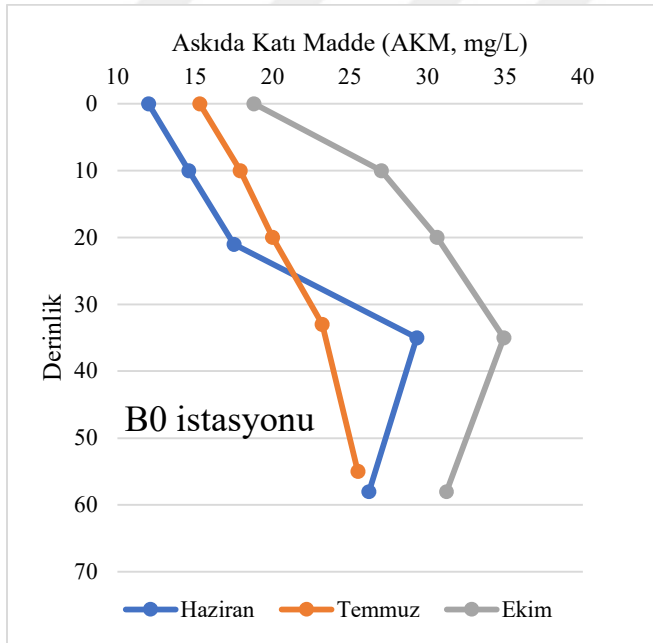
Şekil 19. B0 istasyonu çözünmüş oksijen (ÇO) konsantrasyonları



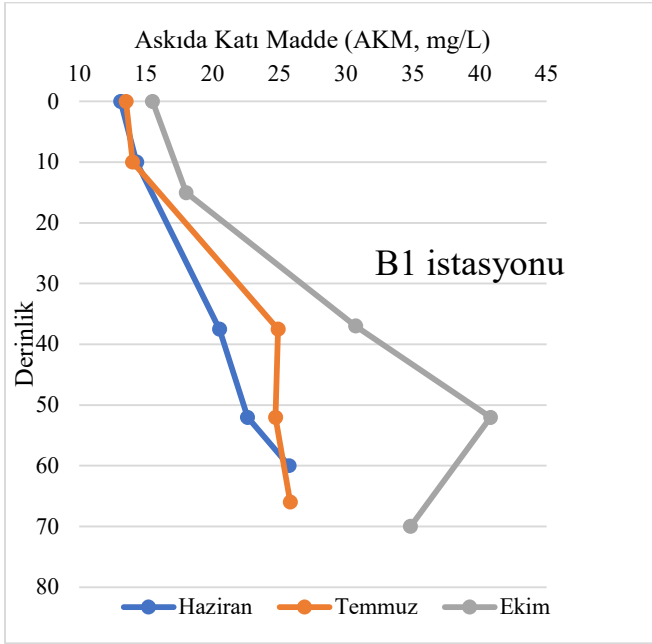
Şekil 20. B1 istasyonu çözünmüş oksijen (ÇO) konsantrasyonları



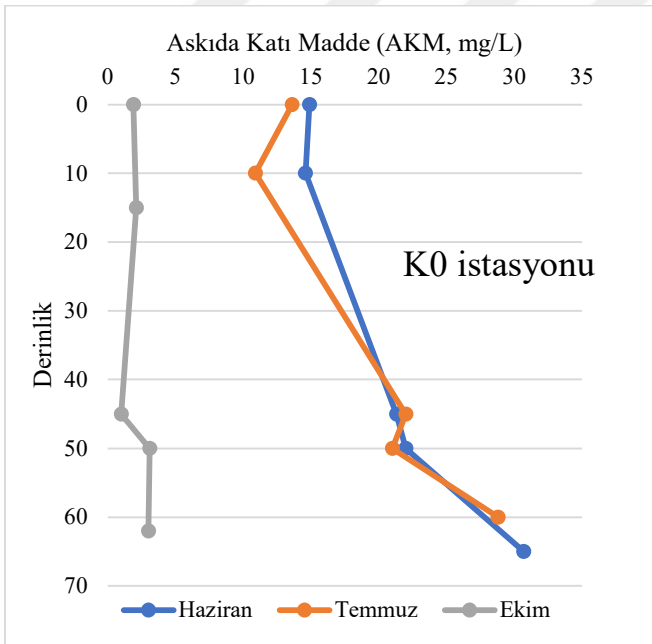
Şekil 21. K0 istasyonu çözünmüş oksijen (ÇO) konsantrasyonları



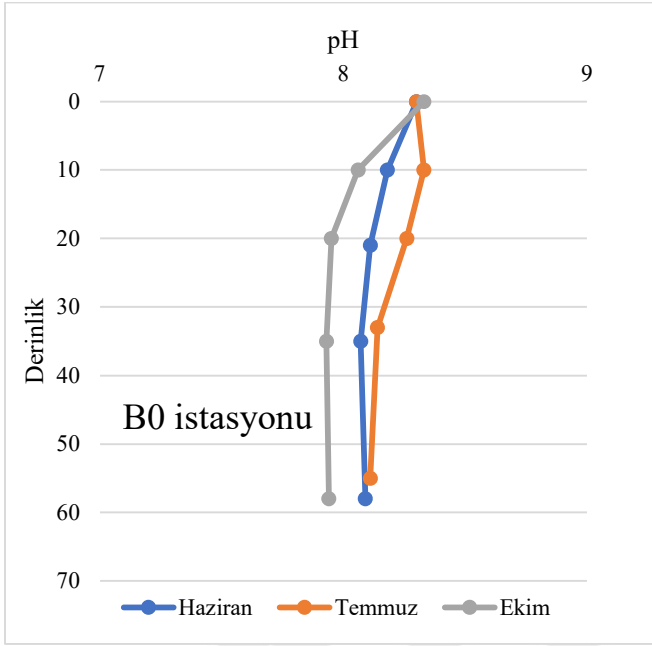
Şekil 22. B0 istasyonu askıda katı madde (AKM) konsantrasyonları



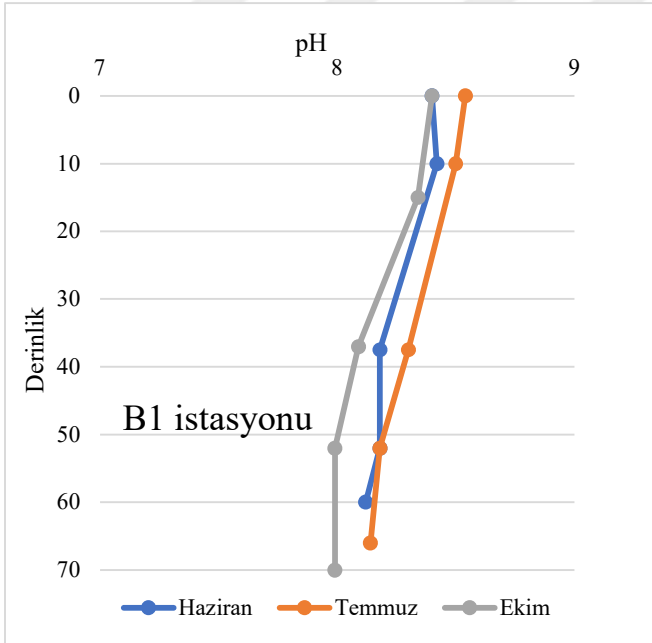
Şekil 23. B1 istasyonu askıda katı madde (AKM) konsantrasyonları



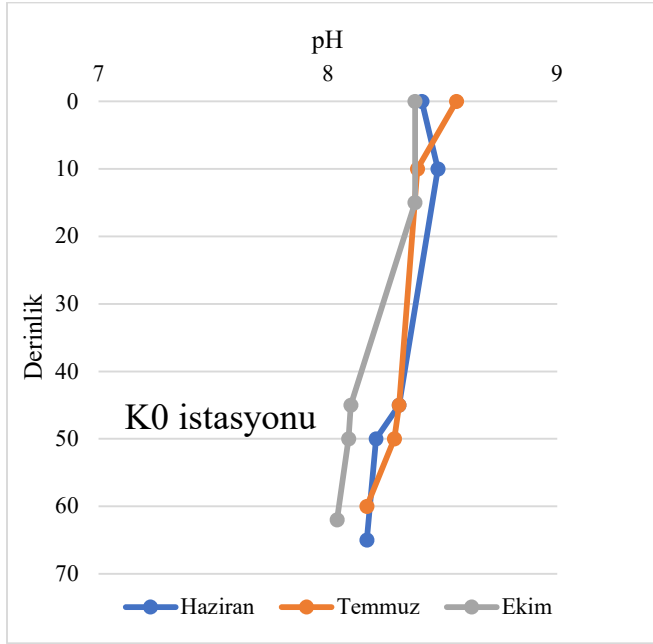
Şekil 24. K0 istasyonu askıda katı madde (AKM) konsantrasyonları.



Şekil 25. B0 istasyonu pH verileri



Şekil 26. B1 istasyonu pH verileri



Şekil 27. K0 istasyonu pH verileri

3.2. Sudaki Farmasötik ve Hormon Konsantrasyonları

Bu çalışmada 2022 yılının Haziran, Temmuz ve Ekim aylarında İstanbul Boğazı'nda belirlenen üç istasyonda su kolunu boyunca farmasötik bileşiklerin varlıkları araştırılmıştır. Yapılan çalışmanın sonuçları ise Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 13. Haziran 2022 örnekleme sonuçları (ng/L)

İstasyon	Derinlik	Serotonin	Fluoksetin
B0	0,5	<MDL	<MDL
	10	<MDL	<MDL
	21	<MDL	<MDL
	35	<MDL	<MDL
	58	32,24	<MDL
B1	0,5	<MDL	<MDL
	10	<MDL	<MDL
	37,5	<MDL	<MDL
	52	<MDL	<MDL
	60	<MDL	<MDL
K0	0,5	<MDL	<MDL
	10	<MDL	<MDL
	45	32,28	<MDL
	50	<MDL	<MDL
	65	<MDL	<MDL

MDL: Metot Algılama Limiti

Haziran örneklemeğinde sadece B0 istasyonu dip suyunda ve K0 istasyonu ara tabakada serotonin hormonu tespit edilmiştir. Diğer derinliklerde konsantrasyonlar metot algılama limitlerinin altında kalmıştır.

Tablo 14. Temmuz 2022 örnekleme sonuçları (ng/L)

İstasyon	Derinlik	Serotonin	Fluoksetin
B0	0,5	<MDL	<MDL
	10	<MDL	<MDL
	20	<MDL	<MDL
	33	<MDL	<MDL
	55	<MDL	69,8
B1	0,5	<MDL	<MDL
	10	<MDL	<MDL
	37,5	<MDL	<MDL
	52	<MDL	<MDL
	66	<MDL	<MDL
K0	0,5	<MDL	<MDL
	10	<MDL	<MDL
	45	<MDL	<MDL
	50	<MDL	<MDL
	60	<MDL	<MDL

MDL: Metot Algılama Limiti

Temmuz örneklemesinde sadece B0 istasyonu dip suyunda fluoksetine rastlanmıştır kalan numunelerde farmasötik ve hormon tespit edilememiştir.

Tablo 15. Ekim 2022 örnekleme sonuçları (ng/L)

İstasyon	Derinlik	Serotonin	Fluoksetin
B0	0,5	<MDL	<MDL
	10	<MDL	<MDL
	20	<MDL	<MDL
	35	<MDL	<MDL
	58	<MDL	<MDL
B1	10	<MDL	<MDL
	15	<MDL	<MDL
	37	<MDL	32,84
	52	<MDL	<MDL
	70	<MDL	<MDL
K0	0,5	<MDL	<MDL
	15	<MDL	<MDL
	45	<MDL	<MDL
	50	<MDL	<MDL
	62	<MDL	<MDL

MDL: Metot Algılama Limiti

Ekim örneklemeinde B0 istasyonunda yüzey altı ve dip sularında fluoksetin konsantrasyonu metot tespit limitlerinin altında kalmıştır. B1 istasyonu dip üstü suyunda ise fluoksetin tespit edilmiştir.

3.3 Çevresel Etki Değerlendirmesi

Tablo 16. Bileşiklerin 3 farklı canlı türüne göre ekotoksikite verileri (ECOSAR yazılımından yararlanılmıştır.)

Bileşikler	Toksikite (mg/L)			Endpoint	Faktör
	Alg	Daphnia	Balık		
Fluoksetin	1,08	0,175	1,8	LC50/EC50	1000
Serotonin	212	22	24	LC50/EC51	1000

EC50 ve LC50 verilerinin ECOSAR yazılımından alınmasının ardından PNEC değerini (Tablo 16.) bulmak amacıyla EMEA tarafından belirlenen faktör değeriyle çarpılmıştır. Denklem 2.2’de yapılan hesaplama EMEA prosedürünün ilk adımıdır. Bu aşamada incelenecek bileşiklerin empirik olarak 2. aşamaya (Denklem 2.3) gerek olup olmadığı hakkında bilgi edinilir. Eğer PEC değeri

0,01 µg/L üzerindeyse risk değerlendirmesinin 2. aşamasına geçilmesi önerilmektedir. Bu çalışma kapsamında iki bileşik için de PEC değeri 0,01 µg/L üzerinde bulunmuştur. Denklem 2.3'teki işlemler uygulanarak Tablo 17'deki veriler elde edilmiştir. Bu çalışmada bulunan konsantrasyonlara göre, RQ hesaplaması sonucunda, fluoksetin daphnia için orta riskli iken alg ve balık için düşük risk içermektedir. Serotonin hiçbir tür için risk içermemektedir.

Tablo 17. Çeşitli türler için hesaplanan PNEC, MEC ve RQ değerleri

Bileşikler	PNEC (mg/L)			MEC (ng/L)	RQ		
	Alg	Daphnia	Balık		Alg	Daphnia	Balık
Fluoksetin	0,00108	0,000175	0,0018	69,8	0,065	0,4	0,04
Serotonin	0,212	0,022	0,024	32,84	$1,55 \times 10^{-4}$	0.0015	0,0014

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada incelenen antidepresanlardan fluoksetin, hormonlardan serotonin için yapılan 3 aylık çalışmada, Haziran ayında sadece serotonin B0 istasyonu 58 m derinlikte 32,24 ng/L ile ve K0 istasyonu 45 metre derinlikte 32,28 ng/L olarak bulunmuştur. Temmuz ayında sadece fluoksetin B0 istasyonu 55 metre derinliğinde 69,8 ng/L olarak tespit edilmiştir. Ekim ayında ise sadece B1 istasyonu 37 metre derinlikte fluoksetin 32,84 ng/L olarak ölçülmüştür. Buna karşılık diğer derinliklerde metot algılama limitlerinin altında(<MDL) kalmıştır. Elde edilen sonuçlar sadece İstanbul Boğazı için değil tüm Türkiye Denizleri için ilk verilerdir. Bu nedenle de yüksek özgün değere sahiptir ve gelecek çalışmalar için önemli bir kaynak oluşturacaktır.

Farmasötik bileşiklerin çevreye giriş yollarından en önemlisi atık su arıtma tesislerinin çıkış sularıdır. Örneğin, Santos ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmaya göre hastanelerin atık sularından gelen farmasötiklerin %0,03 ve %8,9'u β-blokerlerden, %0,001 ve %7,3'ü lipid düzenleyicilerden, ve %0,009 ila %11'i psikiyatrik ilaçlardan gelmektedir (Santos ve diğerleri, 2013). İlaç etken maddelerin aktif içeriklerinin oldukça stabil olması sebebiyle doğada uzun süre bozunmadan kalabilmektedirler ve atık su arıtma tesislerindeki arıtım teknolojilerinin birçoğuyla

giderimi mümkün olmamakla beraber bazı aktif içeriklerin kimyasal formlarının bile değişmediği gözlemlenmiştir. Bu sebeple, tez çalışmasının çalışma alanı ve istasyonları, İstanbul Boğazı'na derin deniz deşarjı yapan birincil (fiziksel) atık su arıtma tesislerinin konumu göz önüne alınarak seçilmiştir. Atık su arıtma tesislerinin kirletici yükünün etkisi tüm istasyonların dip sularında AKM konsantrasyonlarının yüksek, çözünmüş oksijenin konsantrasyonlarının düşük olması ile ilişkilendirilebilir. Fluoksetin özelinde incelendiğinde atık su arıtım tesislerindeki giderim veriminin aktif çamurlu arıtım sistemlerinde daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre, basit aktif çamur arıtma sisteminde fluoksetinin giderim veriminin %90'ının üzerinde olduğu çünkü çamur tarafından absorbe edildiği fakat biyobozunma süreci geçirmediği belirtilmiştir (Yamamoto ve diğerleri, 2005). Oktanol- karbon oranı katsayısı, K_{oc} değeri bir maddenin çamura, sedimente tutunma eğilimini belirtmektedir, bu değer fluoksetin için 4,72 (Yamamoto ve diğerleri, 2005), 4,65 (Silva ve diğerleri, 2012) olarak tespit edilmiştir. Bu değerler fluoksetinin sediment ve çamura yüksek oranda tutunduğu/adsorbe edildiğini ifade etmektedir. Silva ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, fluoksetinin stabil olmasının yanında, hızlı bir şekilde çamur tarafından adsorbe edildiğini gözlemlemiştir. Bunun yanında, oktanol-su oranı katsayısı bir diğer adıyla $\log K_{ow}$ değeri fluoksetin için oldukça düşüktür (1,22) ve suda çözünürlüğü yüksektir (Silva ve diğerleri, 2012).

Fluoksetinin memelilerde ve insanlarda yarılanma süresi 1-4 gün arasındadır ve diğer SSRI grubu ilaçlara göre çok daha uzun bir süredir (<1 gün) (Hiemke ve Härtter, 2000). Ancak sucul ortamda yarılanma süresi çevresel koşullara göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Nehir ve göl sularında yapılan çalışmalar göstermiştir ki, karanlık ortamda sediment barındıran su örneklerinde yarılanma süreleri 6 gün iken, sediment bulundurmeyen su örneklerinde 133 günü bulmaktadır. Yapılan laboratuvar çalışmalarında fluoksetin içeriğine sahip çözeltilerde ilk birkaç gün hızlıca bozunmakta ve daha sonrasında bozunma hızı düşmektedir (Kwon ve Armbrust, 2006). İkincil atık su arıtma tesisinin çamuruyla yapılan çalışmalarda fluoksetinin 28 günden fazla süre boyunca bozunmaya uğramamıştır, bu durum göstermektedir ki fluoksetin atık su arıtma tesisindeki mikroorganizmalar tarafından bertaraf edilememektedir (Kwon ve Armbrust, 2006). Tarımda gübre olarak kullanılan atık su çamurlarında yapılan bir çalışmaya göre, toprakta 60 gün mikrobiyal

popülasyonun destekleneceği şekilde ayarlanmış ortam şartlarında, fluoksetin 60 gün boyunca bozunmaya uğramamıştır (Redshaw ve diğerleri, 2008). Bu durum, sedimente/çamura tutunma eğilimi bu kadar yüksek olan bu bileşiğin atık su çamurlarının doğru rehabilite edilememesinden kaynaklı çevre kirliliği oluşturarak, insan sağlığını ve sürdürülebilir yaşamı tehdit etmesi söz konusudur.

Çalışmada serotonin ve fluoksetin Boğaz alt suyunda tespit edilmiştir, buna karşılık yüzey sularında serotonin ve fluoksetine rastlanmamıştır. Fotoliz farmasötiklerin bozunmaya uğramasında önemli bir rol oynamaktadır. Birçok farmasötik bileşiğin fotodegradasyonu direkt veya radikaller aracılığıyla indirekt olarak (nitrat ve hümkik asit gibi ısı duyarlılığı yüksek radikallerin güneş ışıması üretmesi) gerçekleşmektedir. Fotodegradasyon; güneş ışıması, ötrofik koşullar, su kolonu derinliği, organik madde içeriği, enlem ve sezona göre değişkenlik göstermektedir (Mompelat ve diğerleri, 2009).

İndirekt fotoliz, güneş ışığını absorbe eden fotosensitif moleküller aracılığıyla gerçekleşir. Bu moleküller ışık tarafından uyarıldığı zaman radikal bileşikler oluştururlar. Radikaller kirleticilerin foto transformasyonunda rol alan önemli bileşiklerdir (Burns ve diğerleri, 2012; Rosario-Ortiz ve Canonica, 2016). Yüzey sularında bulunan temel fotosensitif (ışığa duyarlı) maddeler nitrit, nitrat ve kromoforik çözünmüş organik madde (CDOM, chromophoric dissolved organic matter)'dir. CDOM yüzey sularında çözünmüş maddenin ışık absorbe eden kısmıdır. Işığı absorbe edip yansıtan temel radikaller arasında $\cdot\text{OH}$, $\text{CO}_3^{\cdot-}$, 1O_2^- ve 3CDOM^* bulunur.

Souza ve arkadaşlarının yaptığı, fluoksetinin orjinal formu ve metabolitlerinden biri olan fluoksetin sülfatın bozunma yollarını laboratuvar koşullarında ve yüzey suyunda yaptıkları çalışmalarla tespit etmişlerdir, kuru ve ıslak sezonda yapılan çalışmaların sonuçları göstermiştir ki yüzey suyunda bulunan fluoksetinin %19,7'si direkt fotoliz, %62,2'si biyodegradasyon (çamura, sedimente tutunma) %12,42'u ise radikal organik maddelere tutunma ($^3\text{CDOM}$, $\cdot\text{OH}$ vs.), %6'sı ise adsorpsiyon yoluyla bozunmaya uğramıştır (Souza ve diğerleri, 2022). Ayrıca, yüksek nitrat ve toplam organik karbon konsantrasyonları fluoksetinin indirekt fotoliz yoluyla degrades olmasına sebep olduğu gözlemlenmiştir. Örnekleme istasyonlarından biri olan B0 noktası, Yenikapı ve Kadıköy derin deniz deşarjı çıkış noktalarına oldukça yakın bir noktadır. Bu iki atık su arıtma tesisi

İstanbul'un günlük su ihtiyacının %33'ünü atık su olarak arıtmaktadır ve İstanbul Boğazına günde ortalama 61.8 ton toplam azot, 6.6 ton toplam fosfor, ve 549 ton KOİ deşarj etmektedir (Orhon ve diğerleri, 2021). Örneğin; B0 istasyonunda serotonin de fluoksetin de dip sularında tespit edilmiş ancak derin deniz deşarjları ara tabakaya verildiği için ara tabakada tespit edilememiş olabilir.

Serotonin insan vücudunda triptofanın biyosenteze uğraması ve ardından serotonine dönüşmesine dayalıdır. Triptofan bu sentezi mide ve bağırsak mukozasında bulunan enterokromafin hücreler sayesinde ve sinir sisteminde bulunan beyin hücreleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Önemli bir aminoasit olan triptofan insan bünyesine günlük olarak beslenme sayesinde alınır ve sadece %2'den azı serotonine dönüşür (Szeitz ve Bandiera, 2018). Serotonin sağlıklı bir insan bünyesinde günde 10 mg üretilir (Kema ve diğerleri, 2000). Sağlıklı insanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre, serotoninin oral tüketiminin ardından %60 ile %80'i kadarının ürede inaktif metabolitleri saptanmıştır (Helander ve diğerleri, 1992). Serotoninin ürede rastlanan iki çeşit metaboliti bulunmaktadır. Biri 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) diğeri ise 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) molekülleridir. Ürede en çok 5-HIAA molekülüne rastlanmaktadır, 5-HTOL molekülüne ise 5-HIAA molekülünün %1'i kadar rastlanmaktadır (Aizenstein ve Korf, 1979). Bu sebeple serotonin ve metabolitleri ürede oldukça düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Literatür çalışmalarında, serotonin hormonu için pK_a değeri 10,2 olarak verilmiştir (Wang ve Geng, 2005). Serotonin pH'ın 10,2'den düşük olduğu ortamda, iki fonksiyonel grubun proton kazandığı ve serotoninin genelde pozitif yüklü bir molekül olarak bulunduğu ortaya konmuştur. Ayrıca fluoksetinin ışığı absorbe ettiği gibi, serotonin de ışığı absorbe etmekte ve doğası gereği floresan (ışınır) bir molekül olduğu tespit edilmiştir (Chen, 1968; Eftink ve diğerleri, 1995). Bu çalışmada serotonin varlığı dip sularında tespit edilmiştir, yüzey sularında tespit edilememesinin sebebi hızlı fotoliz olması olabilir. Ayrıca, yüksek veya düşük pH seviyelerinde serotoninin reaktif halde bulunduğu gözlemlenmiş bu sebeple birçok biyokimyasal ve kimyasal oksidasyon reaksiyonlarına elverişli olduğu tespit edilmiştir (Deacon, 1994; Kema ve diğerleri, 2000).

Farmasötiklerin doğada sıklıkla saptanması sebebiyle, öncelikli kirleticiler listesine son yıllarda dahil edilmiştir. Atık su arıtma tesislerinin yetersiz arıtımı dolayısıyla sucul ortamda daha sık rastladığımız farmasötiklerin orijinal formu veya metabolitleri canlı hayatı üzerinde büyük bir stres oluşturmakta ve besin zincirine girişimleri sebebiyle biyoakümülyasyona sebep olmaktadır (Cunha ve diğerleri, 2017; Seiler, 2002). Bununla beraber, Cunha ve arkadaşlarının yaptığı literatür tarama çalışmalarına göre, antidepresanların yeraltı suyu, yüzey suyu, atık su giriş ve çıkışı suyu, körfez ve haliç suyu ve içme suyunda tespit edilen konsantrasyon aralığı 0,14 µg/L- 840 000 µg/L olarak bulunmuştur (Cunha ve diğerleri, 2017). Doğada yüksek veya düşük konsantrasyon fark etmeksizin antidepresanlar canlılar üzerinde çeşitli stres faktörleri oluşturmaktadır. Antidepresanların hangi konsantrasyon aralığında canlılara nasıl etki ettiğini görebilmek adına da eko toksisite analizleri yapılmaktadır. Tablo 18’de Fluoksetin için farklı canlılar üzerinde yapılan toksisite çalışmaları özetlenmiştir.

Tablo 18. Fluoksetinin farklı vivo modeller için ekotoksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar

Vivo model	Doz ve Maruz Kalma Süresi	Biyolojik tepki	Kaynak
Balık, Granyöz, (<i>Argyrosomus regius</i>)	0,3 ve 3 µg/L, 15 gün	Büyüme bozukluğu	(Duarte ve diğerleri, 2020)
		Antioksidanlara karşı tepki	
		Detoksifikasyon mekanizmasının inhibasyonu	
		Karaciğerde DNA hasarı	
		Lipit peroksidasyonu	
Balık, (<i>Cichlasoma dimerus</i>)	2-20 µg/L, 5 gün	İştahsızlık (Anorektik) sebebiyle büyümeyi ve üremeye direkt etki	(Dorelle ve diğerleri, 2020)
Balık, Lepistes, (<i>Poecilia reticulata</i>)	0,03-0,3 µg/L, 15 ay	Tepkilerde homojonleşme	(Tan ve diğerleri, 2020)
Balık, (<i>Labroides dimidiatus</i>)	5 µg/g, tek sefer	Kortizol seviyesinde artış	(de Abreu ve diğerleri, 2020)
U7 Kerevit, (<i>Faxonius virilis</i>)	0,05-100 µg/L, 23 saat	Kaçma mekanizmasında artış	(Hossain ve diğerleri, 2020)
Deniz Rotiferi, (<i>Brachionus koreanus</i>)	1560 µg/L, 10 gün	Popülasyon artış hızında düşüş	(Byeon ve diğerleri, 2020)
Hidra, (<i>Hydra oligactis</i>)	0,1-10 µg/L, 14 gün	Rejeneratif kapasitesinde düşüş	(Lee ve diğerleri, 2020)
Deniz Tarağı, (<i>Tegillarca granosa</i>)	1-100 µg/L, 10 gün	Bağıışıklık sisteminin baskılanması	(Shi ve diğerleri, 2020)
Tatlı Su Balığı, (<i>Pimephales promelas</i>)	0,9 µg/, 165 gün	Erkek bireyde kilo artışı	(Parrott ve Metcalfe, 2019)

Farmasötik bileşikler biyoaktif maddeler olarak tasarlanmış olmalarına rağmen, nihai hedef olmayan organizmalarda sadece toksik bir madde olarak değerlendirilir, ancak sucul ortamda farmakolojik etki gösterdiği (örn. Östrojenik aktivite) örneklerde bulunmaktadır. Hedef olmayan organizmalar üzerinde yaratabileceği farmakolojik etkinin insanlarla benzerlik göstermesi endişeleri oldukça arttırmaktadır. “Read-across” hipotezine göre, hedef olmayan organizmaların kan plazmasında bulunan farmasötik konsantrasyonu yeterli birikime sebep olduğunda, insanlarda gözlemlenen farmakolojik etkinin balıklarda da gözlemlenmeye başlanacağı iddia edilmektedir (Huggett ve diğerleri, 2003; Patel ve diğerleri, 2016). Çünkü farmasötikler kimyasal olarak belirli

moleküllere uyacak şekilde tasarlanır ve insanlarda optimal işlevi elde etmeyi hedefler, bu işlevlerden bazıları genellikle evrimsel olarak korunur bu sebeple hayvanlarda da aynı terapötik etkiyi bırakabilir. (örn. türleşme zamanında ortak bir atadan kalma proteinden türetilen protein üretimi) (Gunnarsson ve diğerleri, 2008). Psikotik ilaçların sucul ortamda çeşitli konsantrasyon aralıklarında bulunması sebebiyle canlılar üzerindeki etkisi akut standart testi olan LC_{50} değerinden bile aşağıda gözlemlenebilir (Furuhagen ve diğerleri, 2014). Sucul ortamda incelenen biyoindikatörler göstermiştir ki psikotik ilaçlara maruz kaldığında en sık rastlanan biyolojik tepkiler, hareket ve hayatta kalma oranında gözlemlenen değişikliklerdir (Cunha ve diğerleri, 2017).

Çevresel risk değerlendirmesi, her bir bileşik için en yüksek konsantrasyonlar göz önüne alınarak yapılmıştır. Fluoksetin için bu çalışmada bulunan en yüksek konsantrasyon 32,84 ng/L, serotonin için 69,8 ng/L'dir. Yapılan değerlendirme sonucunda, fluoksetin daphnia için orta riskliken, alg ve balık için düşük risk içermektedir. Serotonin için yapılan değerlendirmede ise risk oranı yok sayılabilir olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmaya göre fluoksetin alg, daphnia ve balık için risk arz etmemektedir (Gros ve diğerleri, 2010).

Bu çalışma, İstanbul Boğazı'ndaki derin deniz deşarjı sonucunda oluşan farmasötik kirliliğini ortaya koyan ilk çalışma özelliğın taşımakla beraber deniz ortamında antidepressan ve serotonin hormonu varlıklarına dair yapılmış Türkiye'deki ilk çalışmadır. Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler Ulusal ve Uluslararası literatüre önemli bir kaynak oluşturacaktır ve kirlilik izleme çalışmalarında kullanılan "Deniz Stratejisi Çerçeve Direktifi, Su Çerçeve Direktifi ve Su Kirliliğı Kontrolü Yönetmeliğı" gibi kılavuzlara güvenilir veri girdisi sağlanarak söz konusu mikro kirleticilere ait limit değerlerin belirlenmesinde de önemli bir rol oynayacaktır. Yüksek derin deniz deşarjları İstanbul Boğazı'nın sucul ortamını tehdit etmektedir, bu çalışmada bulunmuş konsantrasyonlar göstermiştir ki, incelenen farmasötikler risk teşkil etmemektedir. Ancak, yüksek debide verilen derin deniz deşarjları mutlaka arıtma teknolojisi açısından iyileştirilmelidir. Fakat, şunu belirtmek gerekir ki, birçok farmasötiğın sedimente ve atık su çamuruna tutunma oranı çok yüksek olduğı için sonraki çalışmalarda su kolonu, biota ve sediment örnekleme yapılarak bütünsel bir bakış açısıyla çalışmanın geliştirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Aizenstein, M. L., Korf, J. (1979). On the elimination of centrally formed 5-hydroxyindoleacetic acid by cerebrospinal fluid and urine. *Journal of Neurochemistry*, 32(4), 1227–1233. doi:10.1111/j.1471-4159.1979.tb11050.x
- Albayrak, S., Balkis, H., Zenetos, A., Kurun, A., Kubanç, C. (2006). Ecological quality status of coastal benthic ecosystems in the Sea of Marmara. *Marine Pollution Bulletin*, 52(7), 790–799. doi:10.1016/j.marpolbul.2005.11.022
- Anderson, I. M., Ferrier, I. N., Baldwin, R. C., Cowen, P. J., Howard, L., Lewis, G., Matthews, K., McAllister-Williams, R. H., Peveler, R. C., Scott, J. (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 22(4), 343–396. doi:10.1177/0269881107088441
- aus der Beek, T., Weber, F., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823–835. doi:10.1002/etc.3339
- Aydın, N., Çetin, M., Kurt, E., Savaş, H., Açıkel, C., Kılıç, S., Başoğlu, C., Türkçapar, H. (2013). Psikofarmakoloji derneği Türkiye’de psikotrop ilaç tüketimi ve mevcut uygulamaların tıbbi, etik ve ekonomik sonuçları raporu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 23(4), 390–402. doi:10.1002/etc.3339
- 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.
- Bach, H. K., Orhon, D., Jensen, O. K., Hansen, I. S. (1995). Environmental model studies for the Istanbul master plan. Part II: Water quality and eutrophication. *Water Science and Technology*, 32(2), 149–158. doi:10.1016/0273-1223(95)00580-G
- Balcıoğlu, E. B. (2019). Seasonal changes of LAS, phosphate, and chlorophyll-*a* concentrations in coastal surface water of the Prince Islands, Marmara Sea. *Marine Pollution Bulletin*, 138, 230–234. doi:10.1016/j.marpolbul.2018.11.027
- Beşiktepe, Ş. T., Sur, H. İ., Özsoy, E., Latif, M. A., Oğuz, T., Ünlüata, Ü. (1994). The circulation and hydrography of the Marmara Sea. *Progress in Oceanograph*, 34(4), 285–334. doi:10.1016/0079-6611(94)90018-3

- Bexfield, L. M., Toccalino, P. L., Belitz, K., Foreman, W. T., Furlong, E. T. (2019). Hormones and Pharmaceuticals in Groundwater Used As a Source of Drinking Water Across the United States. *Environmental Science and Technology*, 53(6), 2950–2960. doi:10.1021/acs.est.8b05592
- Brooks, B. W., Chambliss, C. K., Stanley, J. K., Ramirez, A., Banks, K. E., Johnson, R. D., Lewis, R. J. (2005). Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 464–469. doi:10.1897/04-081R.1
- Burns, J. M., Cooper, W. J., Ferry, J. L., King, D. W., DiMento, B. P., McNeill, K., Miller, C. J., Miller, W. L., Peake, B. M., Rusak, S. A. (2012). Methods for reactive oxygen species (ROS) detection in aqueous environments. *Aquatic Sciences*, 74, 683–734. doi:10.1007/s00027-012-0251-x
- Byeon, E., Park, J. C., Hagiwara, A., Han, J., Lee, J.S. (2020). Two antidepressants fluoxetine and sertraline cause growth retardation and oxidative stress in the marine rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquatic Toxicology*, 218, 105337. doi:10.1016/j.aquatox.2019.105337
- Caban, M., Lis, E., Kumirska, J., Stepnowski, P. (2015). Determination of pharmaceutical residues in drinking water in Poland using a new SPE-GC-MS (SIM) method based on Speedisk extraction disks and DIMETRIS derivatization. *Science of the Total Environment*, 538, 402–411. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.08.076
- Camp-Tekser. (1975). Istanbul Sewerage Project, Master Plan Revision. İstanbul.
- Castillo-Zacarias, C., Barocio, M. E., Hidalgo-Vázquez, E., Sosa-Hernández, J. E., Parra-Arroyo, L., López-Pacheco, I. Y., Barceló, D., Iqbal, H. N. M., Parra-Saldívar, R. (2021). Antidepressant drugs as emerging contaminants: Occurrence in urban and non-urban waters and analytical methods for their detection. *Science of the Total Environment*, 757, 143722. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143722
- Chen, R. F. (1968). Fluorescence of protonated excited-state forms of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and related indoles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 60(2), 598–605. doi:10.1073/pnas.60.2.598
- Cortez, F. S., Souza, L. da S., Guimarães, L. L., Pusceddu, F. H., Maranhão, L. A., Fontes, M. K., Moreno, B. B., Nobre, C. R., Abessa, D. M. de S., Cesar, A., Pereira, C. D. S. (2019). Marine contamination and cytogenotoxic effects of fluoxetine in the tropical brown mussel *Perna perna*. *Marine Pollution Bulletin*, 141, 366–372. doi:10.1016/j.marpolbul.2019.02.065
- Cunha, D. L., de Araujo, F. G., Marques, M. (2017). Psychoactive drugs: occurrence in aquatic environment, analytical methods, and ecotoxicity—a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(31), 24076–2409. doi:10.1007/s11356-017-0170-4
- DAMOC. (1971). Master Plan and Feasibility Report for Water supply and Sewerage for The Istanbul Region, Vol.III, Part II. İstanbul.

- de Abreu, M. S., Maximino, C., Cardoso, S. C., Marques, C. I., Pimentel, A. F. N., Mece, E., Winberg, S., Barcellos, L. J. G., Soares, M. C. (2020). Dopamine and serotonin mediate the impact of stress on cleaner fish cooperative behavior. *Hormones and Behavior*, 125, 104813. doi:10.1016/j.yhbeh.2020.104813
- de Jesus Gaffney, V., Almeida, C. M. M., Rodrigues, A., Ferreira, E., Benoliel, M. J., Cardoso, V. V. (2015). Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. *Water Research*, 72, 199–208. doi:10.1016/j.watres.2014.10.027
- Deacon, A. C. (1994). The measurement of 5-hydroxyindoleacetic acid in urine. *Annals of Clinical Biochemistry*, 31(3), 215–232. doi:10.1177/000456329403100302
- Demeestere, K., Petrović, M., Gros, M., Dewulf, J., Van Langenhove, H., Barceló, D. (2010). Trace analysis of antidepressants in environmental waters by molecularly imprinted polymer-based solid-phase extraction followed by ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 396, 825–837. doi:10.1007/s00216-009-3270-2
- Dorelle, L. S., Da Cuña, R. H., Sganga, D. E., Rey Vázquez, G., López Greco, L., Lo Nostro, F. L. (2020). Fluoxetine exposure disrupts food intake and energy storage in the cichlid fish *Cichlasoma dimerus* (Teleostei, Cichliformes). *Chemosphere*, 238, 124609. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.124609
- Duarte, I. A., Reis-Santos, P., Novais, S. C., Rato, L. D., Lemos, M. F. L., Freitas, A., Pouca, A. S. V., Barbosa, J., Cabral, H. N., Fonseca, V. F. (2020). Depressed, hypertense and sore: Long-term effects of fluoxetine, propranolol and diclofenac exposure in a top predator fish. *Science of The Total Environment*, 712, 136564. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.136564
- Eftink, M. R., Jia, J., Hu, D., Ghiron, C. A. (1995). Fluorescence studies with tryptophan analogs: excited state interactions involving the side chain amino group. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(15), 5713–5723. doi:10.1021/j100015a064
- European Medicines Agency (EMA). (2006). European medicine agency guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (EMA/CHMP/SWP/4447/00). Londra, İngiltere: EMA.
- Fernandes, M. J., Paíga, P., Silva, A., Llaguno, C. P., Carvalho, M., Vázquez, F. M., Delerue-Matos, C. (2020). Antibiotics and antidepressants occurrence in surface waters and sediments collected in the north of Portugal. *Chemosphere*, 239, 124729. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.124729
- Fitzgerald, P. J., Watson, B. O. (2019). In vivo electrophysiological recordings of the effects of antidepressant drugs. *Experimental Brain Research*, 237(7), 1593–1614. doi:10.1007/s00221-019-05556-5
- Fuller, R. W., Wong, D. T. (1990). Serotonin uptake and serotonin uptake inhibition. *Annals of the New York Academy of Sciences*. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb16873.x

- Furuhagen, S., Fuchs, A., Lundström Belleza, E., Breitholtz, M., Gorokhova, E. (2014). Are Pharmaceuticals with Evolutionary Conserved Molecular Drug Targets More Potent to Cause Toxic Effects in Non-Target Organisms? *PLoS One*, 9(8), e105028. doi:10.1371/journal.pone.0105028
- Giebułtowicz, J., Nałęcz-Jawecki, G. (2014). Occurrence of antidepressant residues in the sewage-impacted Vistula and Utrata rivers and in tap water in Warsaw (Poland). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 104, 103–109. doi:10.1016/j.ecoenv.2014.02.020
- Gros, M., Petrović, M., Barceló, D. (2006). Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta*, 70(4), 678–690. doi:10.1016/j.talanta.2006.05.024
- Gros, M., Petrović, M., Ginebreda, A., Barceló, D. (2010). Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environment International*, 36(1), 15–26. doi:10.1016/j.envint.2009.09.002
- Gunnarsson, L., Jauhiainen, A., Kristiansson, E., Nerman, O., Larsson, D. G. J. (2008). Evolutionary Conservation of Human Drug Targets in Organisms used for Environmental Risk Assessments. *Environmental Science and Technology*, 42(15), 5807–5813. doi:10.1021/es8005173
- Guzel, E. Y., Cevik, F., Daglioglu, N. (2019). Determination of pharmaceutical active compounds in Ceyhan River, Turkey: Seasonal, spatial variations and environmental risk assessment. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 25(8), 1980–1995. doi:10.1080/10807039.2018.1479631
- Halling-Sørensen, B., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Lützhøft, H. C. H., Jørgensen, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-A review. *Chemosphere*, 36(2), 357–393. doi:10.1016/S0045-6535(97)00354-8
- Hansen, S., Vested, H. J., Latif, M. A. (1995). Environmental model studies for the istanbul master plan. Part I: Hydrodynamical design basis and marine disposal of wastewater. *Water Science and Technology*, 32(2), 141–148. doi:10.1016/0273-1223(95)00579-C
- Helander, A., Wikström, T., Löwenmo, C., Jacobsson, G., Beck, O. (1992). Urinary excretion of 5-hydroxyindole-3-acetic acid and 5-hydroxytryptophol after oral loading with serotonin. *Life Sciences*, 50(17), 1207–1213. doi:10.1016/0024-3205(92)90320-O
- Hiemke, C., Härtter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics*, 85(1), 11–28. doi:10.1016/S0163-7258(99)00048-0
- Hossain, M. S., Buřič, M., Moore, P. A. (2020). Exposure paradigm of fluoxetine impacted the *Faxonius virilis* agonistic behavior differently. *Science of The Total Environment*, 699, 134300. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.134300

- Huggett, D. B., Cook, J. C., Ericson, J. F., Williams, R. T. (2003). A theoretical model for utilizing mammalian pharmacology and safety data to prioritize potential impacts of human pharmaceuticals to fish. *Human and Ecological Risk Assessment*, 9(7), 1789–1799. doi:10.1080/714044797
- İSKİ. (2021). İSKİ 2021 Faaliyet Raporu. İstanbul,Türkiye: İSKİ yayınları.
- İSKİ. (2022). İSKİ 2022 Faaliyet Raporu. İstanbul,Türkiye: İSKİ yayınları.
- Jacobs, B. L., Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72(1), 165–229. doi:10.1152/physrev.1992.72.1.165
- Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Cespedes-Sánchez, R., Ventura, F., Petrovic, M., Barcelo, D. (2011). Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research*, 45(3), 1165–1176. doi:10.1016/j.watres.2010.11.010
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., Guwy, A. J. (2007). Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography–positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1161(1–2), 132–145. doi:10.1016/j.chroma.2007.05.074
- Kellner, M., Porseryd, T., Porsch-Hällström, I., Borg, B., Roufidou, C., Olsén, K. H. (2018). Developmental exposure to the SSRI citalopram causes long-lasting behavioural effects in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Ecotoxicology*, 27(1), 12–22. doi:10.1007/s10646-017-1866-4
- Kema, I. P., de Vries, E. G. E., Muskiet, F. A. J. (2000). Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 747(1–2), 33–48. doi:10.1016/S0378-4347(00)00341-8
- Khetan, S. K., Collins, T. J. (2007). Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry. *Chemical Reviews*, 107(6), 2319–2364. doi:10.1021/cr020441w
- Kondor, A. C., Molnár, É., Vancsik, A., Filep, T., Szeberényi, J., Szabó, L., ... Szalai, Z. (2021). Occurrence and health risk assessment of pharmaceutically active compounds in riverbank filtrated drinking water. *Journal of Water Process Engineering*, 41, 102039. doi:10.1016/j.jwpe.2021.102039
- Korkmaz, N. E., Savun-Hekimoğlu, B., Aksu, A., Burak, S., Caglar, N. B. (2022). Occurrence, sources and environmental risk assessment of pharmaceuticals in the Sea of Marmara, Turkey. *Science of The Total Environment*, 819, 152996. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.152996

- Kot-Wasik, A., Jakimska, A., Śliwka-Kaszyńska, M. (2016). Occurrence and seasonal variations of 25 pharmaceutical residues in wastewater and drinking water treatment plants. *Environmental Monitoring and Assessment*, 188(12), 1–13. doi:10.1007/s10661-016-5637-0
- Kulikov, A. V, Gainetdinov, R. R., Ponimaskin, E., Kalueff, A. V, Naumenko, V. S., Popova, N. K. (2018). Interplay between the key proteins of serotonin system in SSRI antidepressants efficacy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 22(4), 319–330. doi:10.1080/14728222.2018.1452912
- Kwon, J., Armbrust, K. L. (2006). Laboratory persistence and fate of fluoxetine in aquatic environments. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 25(10), 2561–2568. doi:10.1897/05-613R.1
- 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. doi:10.1007/s00128-008-9401-1
- Lajeunesse, A., Smyth, S. A., Barclay, K., Sauvé, S., Gagnon, C. (2012). Distribution of antidepressant residues in wastewater and biosolids following different treatment processes by municipal wastewater treatment plants in Canada. *Water Research*, 46(17), 5600–5612. doi:10.1016/j.watres.2012.07.042
- Lam, D., Gorman, D. A., Patten, S., Pringsheim, T. (2013). The Pharmacoepidemiology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Children and Adolescents in Canada from 2005 to 2009: A Database Analysis. *Pediatric Drugs*, 15(4), 319–327. doi:10.1007/s40272-013-0014-8
- Lee, A. H., Fraz, S., Purohit, U., Campos, A. R., Wilson, J. Y. (2020). Chronic exposure of Brown (Hydra oligactis) and green Hydra (Hydra viridissima) to environmentally relevant concentrations of pharmaceuticals. *Science of The Total Environment*, 732, 139232. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.139232
- Lindim, C., van Gils, J., Georgieva, D., Mekenyan, O., Cousins, I. T. (2016). Evaluation of human pharmaceutical emissions and concentrations in Swedish river basins. *Science of The Total Environment*, 572, 508–519. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.08.074
- Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., Murray, C. J. L. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet*, 367(9524), 1747–1757. doi:10.1016/S0140-6736(06)68770-9
- Meierjohann, A., Brozinski, J.-M., Kronberg, L. (2016). Seasonal variation of pharmaceutical concentrations in a river/lake system in Eastern Finland. *Environmental Science: Processes and Impacts*, 18(3), 342–349. doi:10.1039/C5EM00505A

- Mole, R. A., Brooks, B. W. (2019). Global scanning of selective serotonin reuptake inhibitors: occurrence, wastewater treatment and hazards in aquatic systems. *Environmental Pollution*, 250, 1019–1031. doi:10.1016/j.envpol.2019.04.118
- Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35(5), 803–814. doi:10.1016/j.envint.2008.10.008
- Monteiro, S. C., Boxall, A. (2010). Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* (s. 53–154). New York, Amerika: Springer. doi:10.1007/978-1-4419-1157-5_2
- Naccarato, A., Gionfriddo, E., Sindona, G., Tagarelli, A. (2014). Development of a simple and rapid solid phase microextraction-gas chromatography–triple quadrupole mass spectrometry method for the analysis of dopamine, serotonin and norepinephrine in human urine. *Analytica Chimica Acta*, 810, 17–24. doi:10.1016/j.aca.2013.11.058
- Oğuzhan, G., Eren, M., Koçkaya, G., Adam Baskı, K., Şaylan, İ. M., Kurnaz, M., Ökçün, S. (2022). Antidepressant use in Turkey by provinces: panel data analysis. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*, 13(2), 124–131. doi:10.1093/jphsr/rmac006
- Orhon, D., Sözen, S., Kirca, V. S. O., Duba, S., Mermutlu, R., Sumer, B. M. (2021). Pollutant dynamics between The Black Sea and The Marmara Sea: Basis for wastewater management strategy. *Marine Pollution Bulletin*, 168. doi:10.1016/j.marpolbul.2021.112388
- Ozturk, I., Altay, D. (2015). Water and wastewater management in Istanbul. *Proceedings of the UNESCO HQ International Conference on Water, Megacities and Global Change, Paris, France*. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/profile/Izzet-Ozturk/publication/286354519_WATER_AND_WASTEWATER_MANAGEMENT_IN_I_STANBUL (Erişim tarihi: 17.02.2024)
- Papagiannaki, D., Morgillo, S., Bocina, G., Calza, P., Binetti, R. (2021). Occurrence and Human Health Risk Assessment of Pharmaceuticals and Hormones in Drinking Water Sources in the Metropolitan Area of Turin in Italy. *Toxics*, doi:10.3390/toxics9040088
- Parrott, J. L., Metcalfe, C. D. (2019). Assessing the effects of environmentally relevant concentrations of antidepressant mixtures to fathead minnows exposed over a full life cycle. *Science of The Total Environment*, 648, 1227–1236. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.08.237
- Patel, A., Panter, G. H., Trollope, H. T., Glennon, Y. C., Owen, S. F., Sumpter, J. P., Rand-Weaver, M. (2016). Testing the “read-across hypothesis” by investigating the effects of ibuprofen on fish. *Chemosphere*, 163, 592–600. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.08.041
- Pavlović, D. M., Babić, S., Horvat, A. J. M., Kaštelan-Macan, M. (2007). Sample preparation in analysis of pharmaceuticals. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 26(11), 1062–1075. doi:10.1016/j.trac.2007.09.010

- Peng, Y., Gautam, L., Hall, S. W. (2019). The detection of drugs of abuse and pharmaceuticals in drinking water using solid-phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. *Chemosphere*, 223, 438–447. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.02.040
- Persson, B.-A., Karger, B. L. (1974). High performance ion pair partition chromatography: The separation of biogenic amines and their metabolites. *Journal of Chromatographic Science*, 12(9), 521–528. doi:10.1093/chromsci/12.9.521
- PubChem resmi web sitesi. Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Erişim tarihi 06.06.2022)
- Ramírez-Morales, D., Masís-Mora, M., Montiel-Mora, J. R., Cambronero-Heinrichs, J. C., Briceño-Guevara, S., Rojas-Sánchez, C. E., Méndez-Rivera, M., Arias-Mora, V., Tormo-Budowski, R., Brenes-Alfaro, L., Rodríguez-Rodríguez, C. E. (2020). Occurrence of pharmaceuticals, hazard assessment and ecotoxicological evaluation of wastewater treatment plants in Costa Rica. *Science of The Total Environment*, 746, 141200. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.141200
- Rapport, M. M., Page, I. H. (1949). Serum vasoconstrictor (serotonin). *Journal of Biological Chemistry*, 176, 1243–1251.
- Redshaw, C. H., Cooke, M. P., Talbot, H. M., McGrath, S., Rowland, S. J. (2008). Low biodegradability of fluoxetine HCl, diazepam and their human metabolites in sewage sludge-amended soil. *Journal of Soils and Sediments*, 8(4), 217–230. doi:10.1007/s11368-008-0024-2
- Reis, E. O., Foureaux, A. F. S., Rodrigues, J. S., Moreira, V. R., Lebron, Y. A. R., Santos, L. V. S., Amaral, M. C. S., Lange, L. C. (2019). Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. *Environmental Pollution*, 250, 773–781. doi:10.1016/j.envpol.2019.04.102
- Rosario-Ortiz, F. L., Canonica, S. (2016). Probe compounds to assess the photochemical activity of dissolved organic matter. *Environmental Science and Technology*, 50(23), 12532–12547. doi:10.1021/acs.est.6b02776
- Santos, L. H., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., Barceló, D., Montenegro, M. C. B. S. M. (2013). Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Science of the Total Environment*, 461, 302–316. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.04.077
- Schloss, P., Williams, D. C. (1998). The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *Journal of Psychopharmacology*, 12(2), 115–121. doi:10.1177/026988119801200201
- Schultz, M. M., Furlong, E. T. (2008). Trace analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry*, 80(5), 1756–1762. doi:10.1021/ac702154e

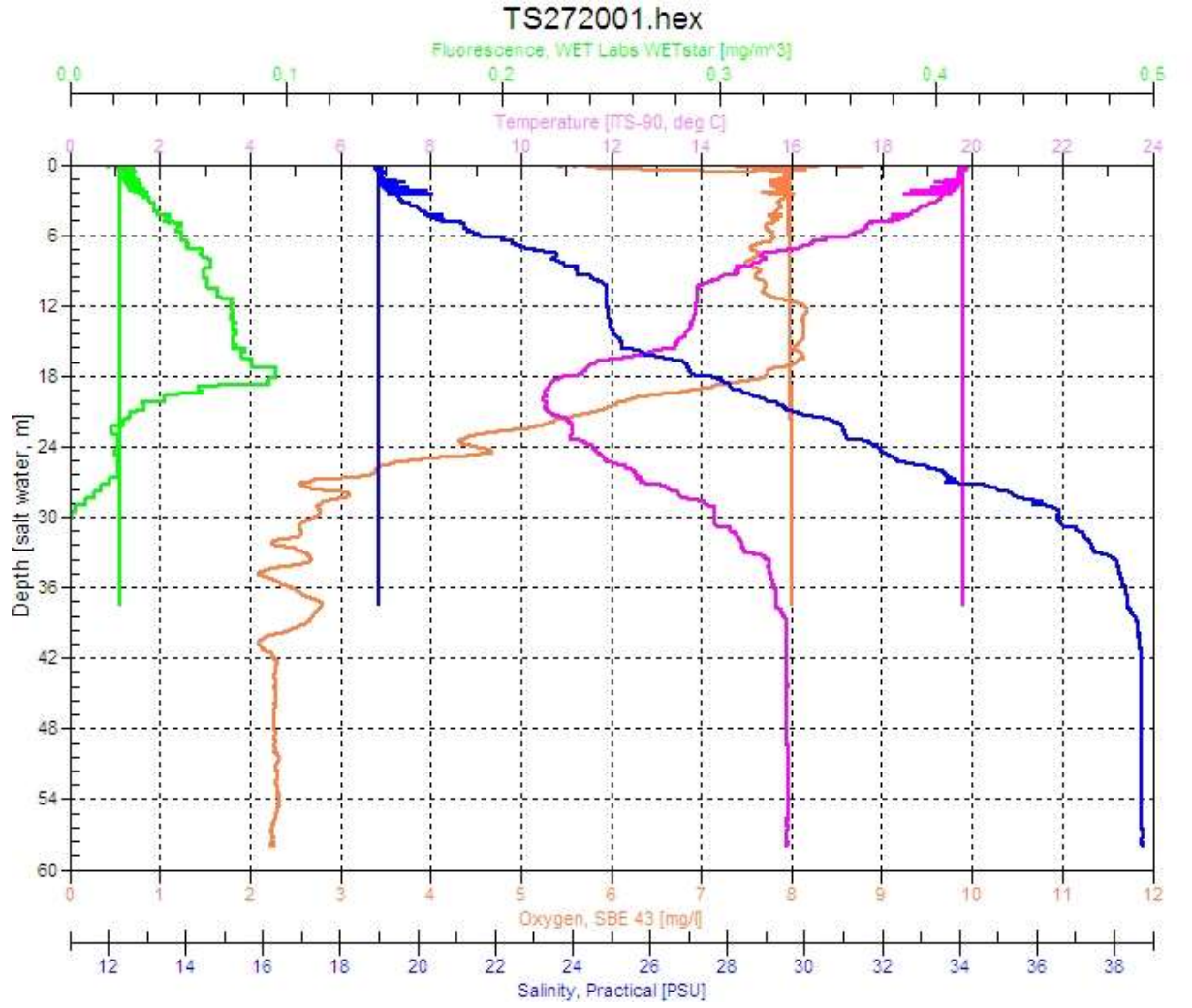
- Schwientek, M., Guillet, G., Rügner, H., Kuch, B., Grathwohl, P. (2016). A high-precision sampling scheme to assess persistence and transport characteristics of micropollutants in rivers. *Science of The Total Environment*, 40, 444–454. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.07.135
- Seiler, J. P. (2002). Pharmacodynamic activity of drugs and ecotoxicology—can the two be connected?. *Toxicology Letters*, 131(1), 105–115. doi:10.1016/S0378-4274(02)00045-0
- Sharma, B. M., Bečanová, J., Scheringer, M., Sharma, A., Bharat, G. K., Whitehead, P. G., Klánová, J., Nizzetto, L. (2019). Health and ecological risk assessment of emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, and artificial sweeteners) in surface and groundwater (drinking water) in the Ganges River Basin, India. *Science of The Total Environment*, 646, 1459–1467. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.07.235
- Shi, W., Han, Y., Sun, S., Tang, Y., Zhou, W., Du, X., Liu, G. (2020). Immunotoxicities of microplastics and sertraline, alone and in combination, to a bivalve species: size-dependent interaction and potential toxication mechanism. *Journal of Hazardous Materials*, 396, 122603. doi:10.1016/j.jhazmat.2020.122603
- Silva, L. J. G., Lino, C. M., Meisel, L. M., Pena, A. (2012). Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: An ecopharmacovigilance approach. *Science of The Total Environment*, 437, 185–195. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.08.021
- 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. doi:10.1016/j.watres.2015.02.059
- Souza, L. P., Carneiro, J. G. M., Lastre-Acosta, A. M., Ramos, B., Teixeira, A. C. S. C. (2022). Environmental Persistence of the Antidepressant Fluoxetine and Its Pharmaceutical Alternative: Kinetics of Oxidation and Mathematical Simulations. *Water*, 14(21), 3536. doi:10.3390/w14213536
- Sparkman, O. D., Penton, Z. E., Kitson, F. G. (2011). Gas chromatography. O. Sparkman, Z. Penton, F. Kitson (Eds.) *Gas Chromatography and Mass Spectrometry: A Practical Guide*-2nd Edition (s. 15–83) Amsterdam, Holland: Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-373628-4.00002-2
- Subramaniam, R., Östin, A., Nilsson, C., Åstot, C. (2013). Direct derivatization and gas chromatography–tandem mass spectrometry identification of nerve agent biomarkers in urine samples. *Journal of Chromatography B*, 928, 98–105. doi:10.1016/j.jchromb.2013.03.009
- Suñol, C., Gelpí, E. (1977). Direct gas chromatograph-mass spectrometer connection of glass capillary columns for the analysis of serotonin and metabolites by selective ion monitoring. *Journal of Chromatography A*, 142, 559–574. doi:10.1016/S0021-9673(01)92068-0
- Szeitz, A., Bandiera, S. M. (2018). Analysis and measurement of serotonin. *Biomedical Chromatography*, 32(1), e4135. doi:10.1002/bmc.4135

- Tan, H., Polverino, G., Martin, J. M., Bertram, M. G., Wiles, S. C., Palacios, M. M., Bywater, C. L., White, C. R., Wong, B. B. M. (2020). Chronic exposure to a pervasive pharmaceutical pollutant erodes among-individual phenotypic variation in a fish. *Environmental Pollution*, 263, 114450. doi:10.1016/j.envpol.2020.114450
- Temel, K. (2019). Modern Psikososyoklinik Gelişmelerin Eseri “Antidepresan Kullanım Bozukluğu.” Tıp Etiğince Sorun Teşkil Eden Bir Olgu. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 24(3), 206–216.
- Tıraş, H. H. (2020). Türkiye’de İlaç Sektörünün Gelişimi; Bir Durum Değerlendirmesi. *Journal of Economics and Research*, 1(1), 42–59.
- Tugrul, S. (1993). Comparison of TOC concentrations by persulphate-UV and high-temperature catalytic oxidation techniques in the Marmara and Black Seas. *Marine Chemistry*, 41(1–3), 265–270. doi:10.1016/0304-4203(93)90129-C
- Tunçer, S., Artüz, O. B., Demirkol, M., Artüz, M. L. (2018). First report of occurrence, distribution, and composition of microplastics in surface waters of the Sea of Marmara, Turkey. *Marine Pollution Bulletin*, 135, 283–289. doi:10.1016/j.marpolbul.2018.06.054
- UNESCO. (2022). Emerging Pollutants in Water and Wastewater. Erişim adresi: <https://en.unesco.org/emergingpollutantsinwaterandwastewater> (Erişim tarihi: 06.06.2022)
- United Nations. (2022) Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. Erişim adresi: <https://sdgs.un.org/2030agenda> (Erişim tarihi: 06.06.2022)
- United Nations. (1982). UNEP Regional Seas Reports and Studies No. 25: Marine Pollution. Erişim adresi: <https://wedocs.unep.org/handle/20.500.11822/25355> (Erişim tarihi: 06.06.2022)
- United Nations World Water Assessment Programme (WWAP). (2017). The United Nations World Water Development Report 2017 Wastewater: The Untapped Resource. Paris, Fransa: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, <https://wedocs.unep.org/20.500.11822/20448>
- Ünlüata, Ü., Oğuz, T., Latif, M.A., Özsoy, E. (1990). On the physical oceanography of the Turkish straits. L.J. Pratt, (Ed.), *The Physical Oceanography of Sea Straits* (s. 25-60). NATO/ASI series, Dordrecht: Kluwer.
- Wang, G., Geng, L. (2005). Statistical and generalized two-dimensional correlation spectroscopy of multiple ionization states. Fluorescence of neurotransmitter serotonin. *Analytical Chemistry*, 77(1), 20–29. doi:10.1021/ac0492362
- Wilcox, C., Hardesty, B. D., Law, K. L. (2020). Abundance of Floating Plastic Particles Is Increasing in the Western North Atlantic Ocean. *Environmental Science and Technology*, 54(2), 790–796. doi:10.1021/acs.est.9b04812

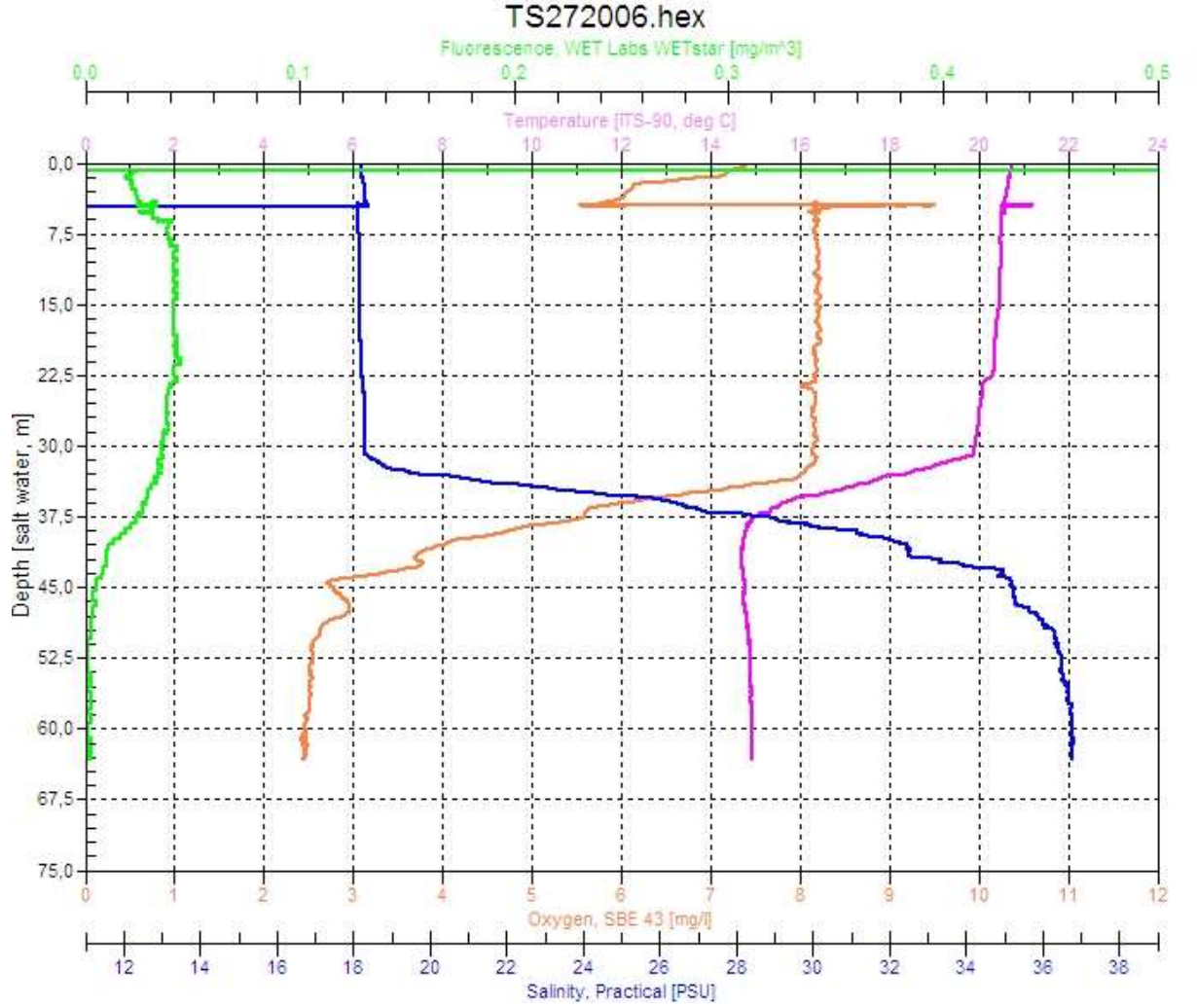
- Wu, M., Xiang, J., Que, C., Chen, F., Xu, G. (2015). Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban water system of Shanghai, China. *Chemosphere*, 138, 486–493. doi:10.1016/j.chemosphere.2015.07.002
- Yalçın, B., Artüz, M. L., Pavlidou, A., Çubuk, S., Dassenakis, M. (2017). Nutrient dynamics and eutrophication in the Sea of Marmara: Data from recent oceanographic research. *Science of The Total Environment*, 601–602, 405–424. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.05.179
- Yamamoto, H., Hayashi, A., Nakamura, Y., Sekizawa, J. (2005). Fate and partitioning of selected pharmaceuticals in aquatic environment. *Environment Science*, 12(6), 347–358.
- Yavuz-Guzel, E., Atasoy, A., Gören, İ. E., Daglioglu, N. (2022). Impact of COVID-19 pandemic on antidepressants consumptions by wastewater analysis in Turkey. *Science of The Total Environment*, 838, 155916. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.155916

EKLER

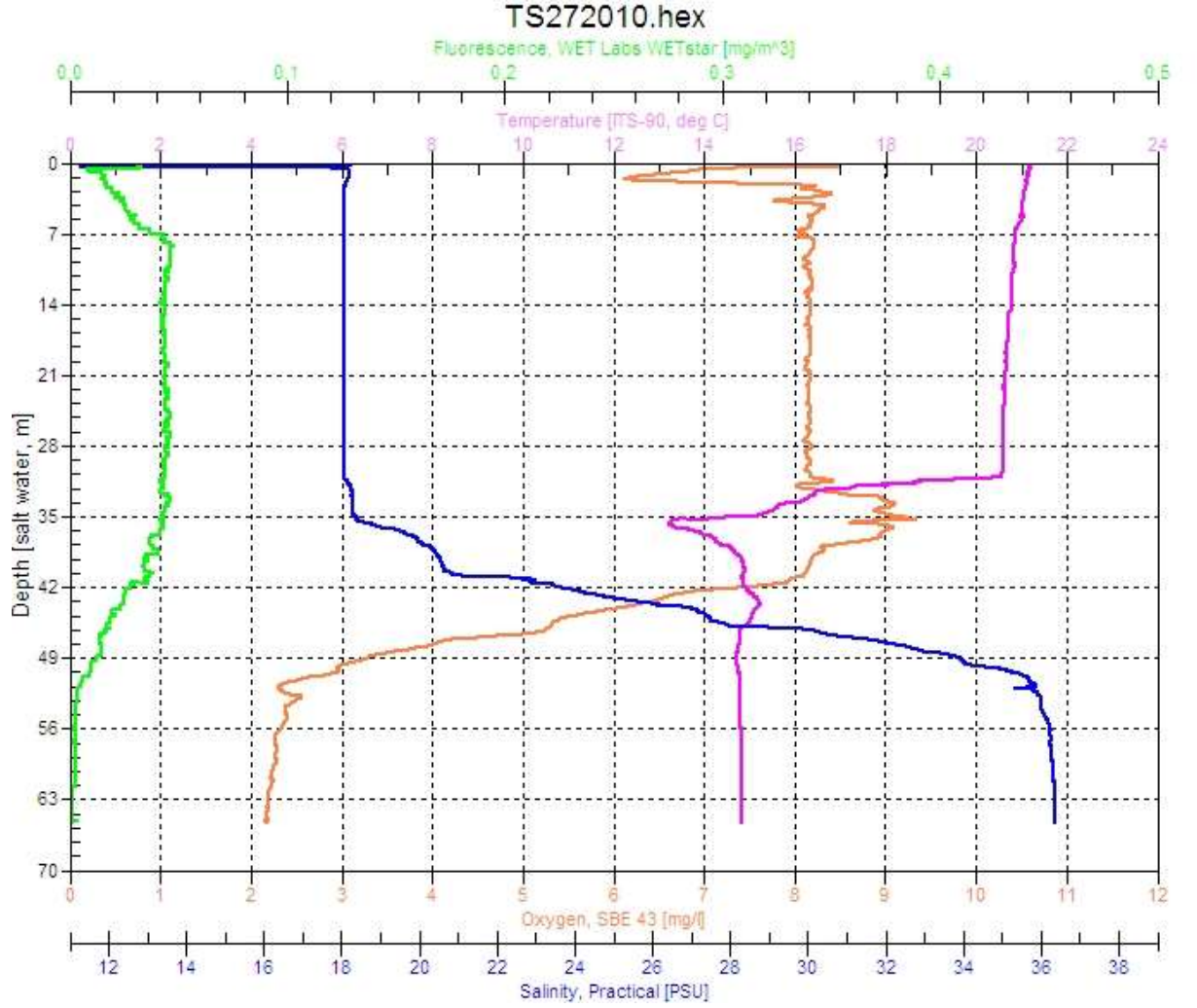
EK 1. Haziran 2022 Öneklemesi B0 İstasyonu CTD grafiği



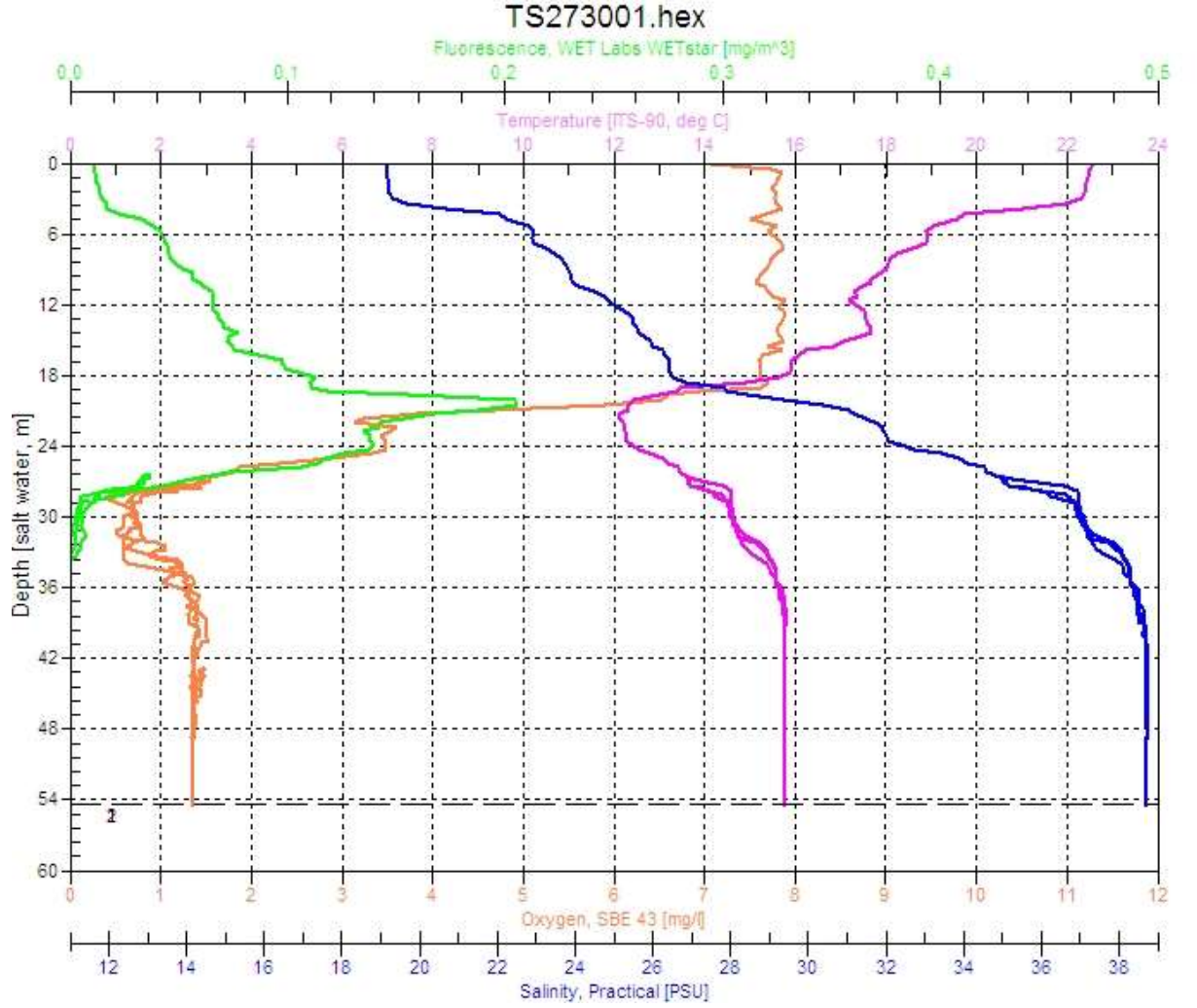
EK 2. Haziran 2022 örnekleme B1 istasyonu CTD grafiği



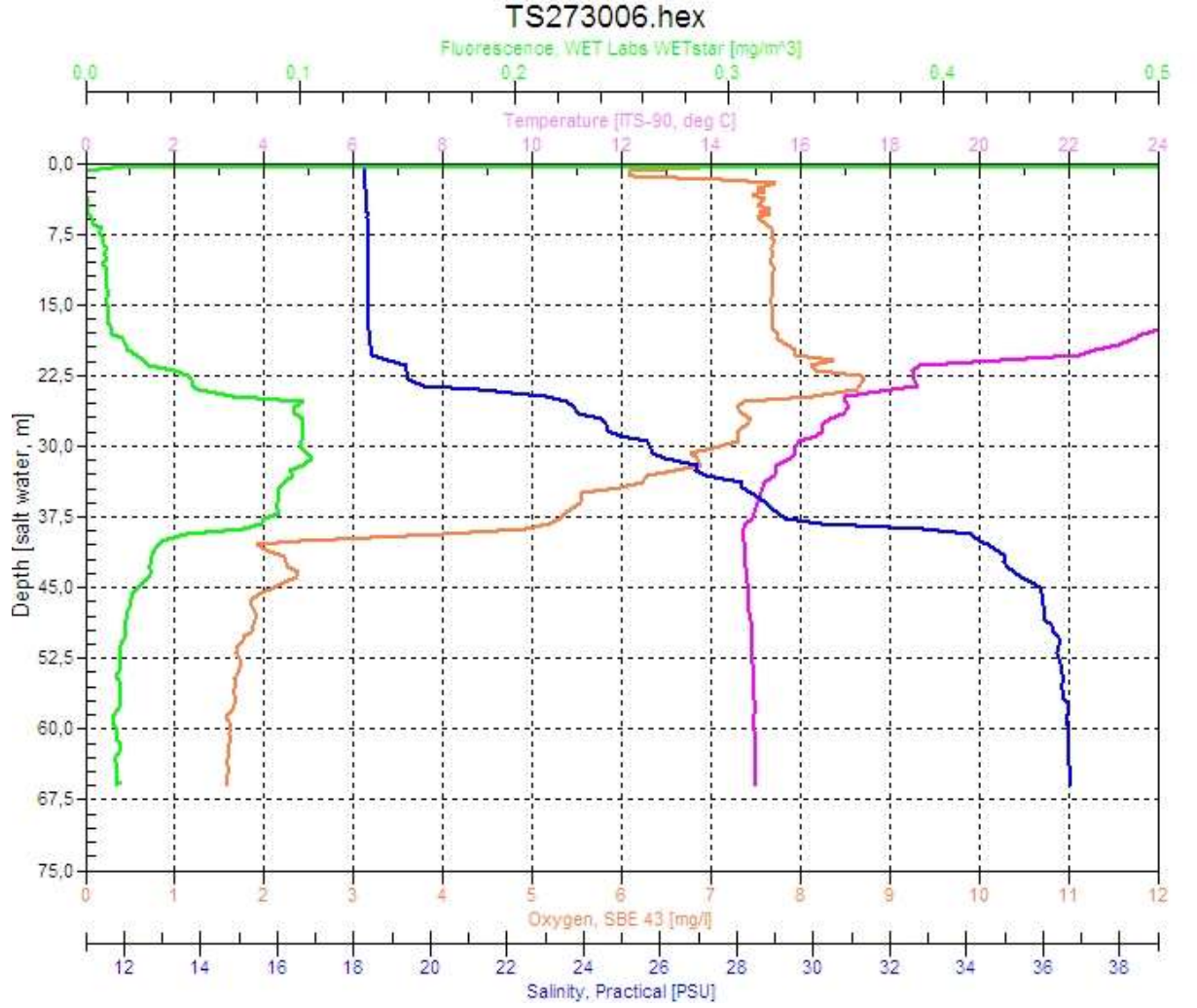
EK 3. Haziran 2022 örnekleme K0 istasyonu CTD grafiği



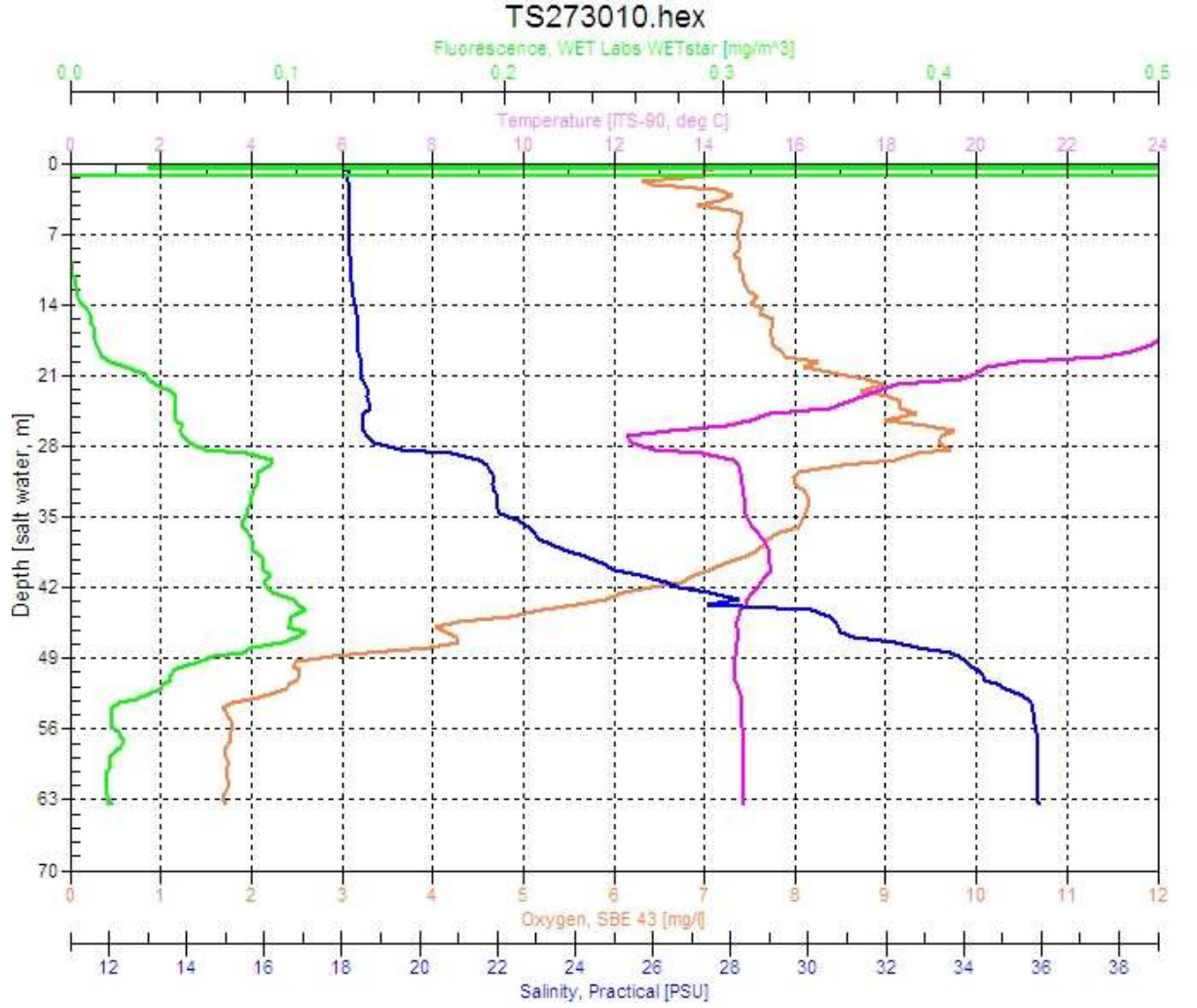
EK 4. Temmuz 2022 örnekleme B0 istasyonu CTD grafiği



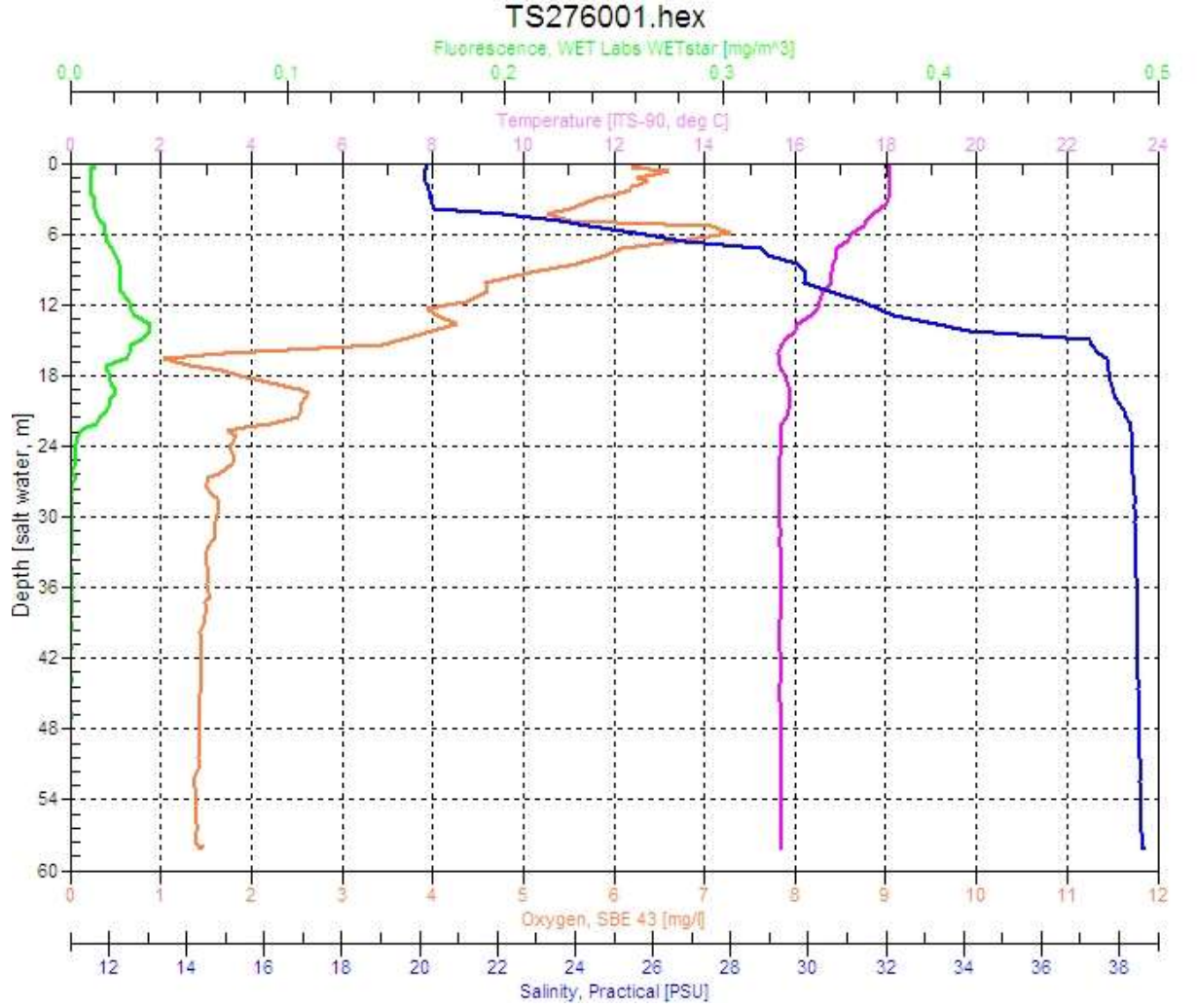
EK 5. Temmuz 2022 rnekleme si B1 istasyonu CTD grafiği



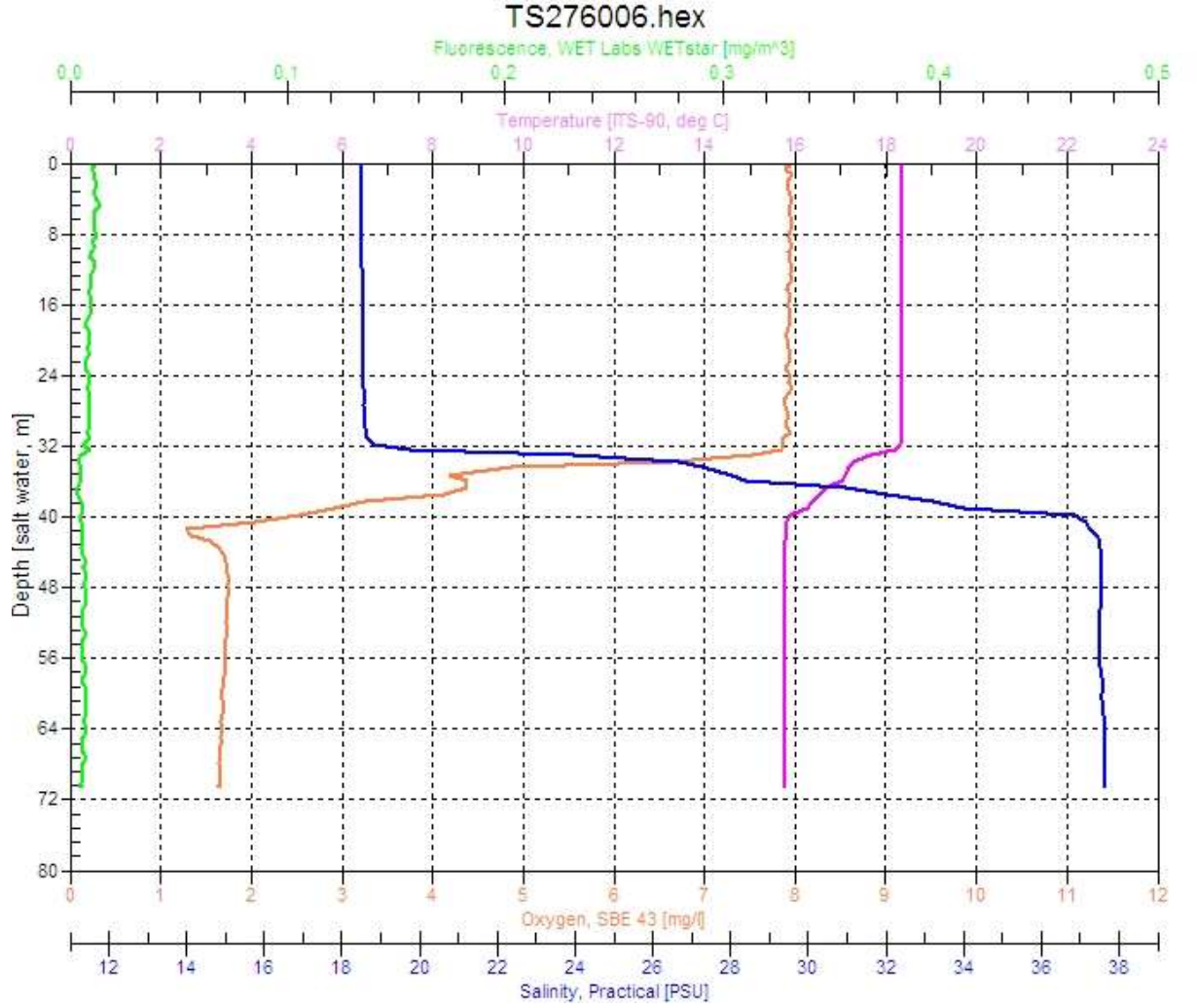
EK 6. Temmuz 2022 rnekleme K0 istasyonu CTD grafiği



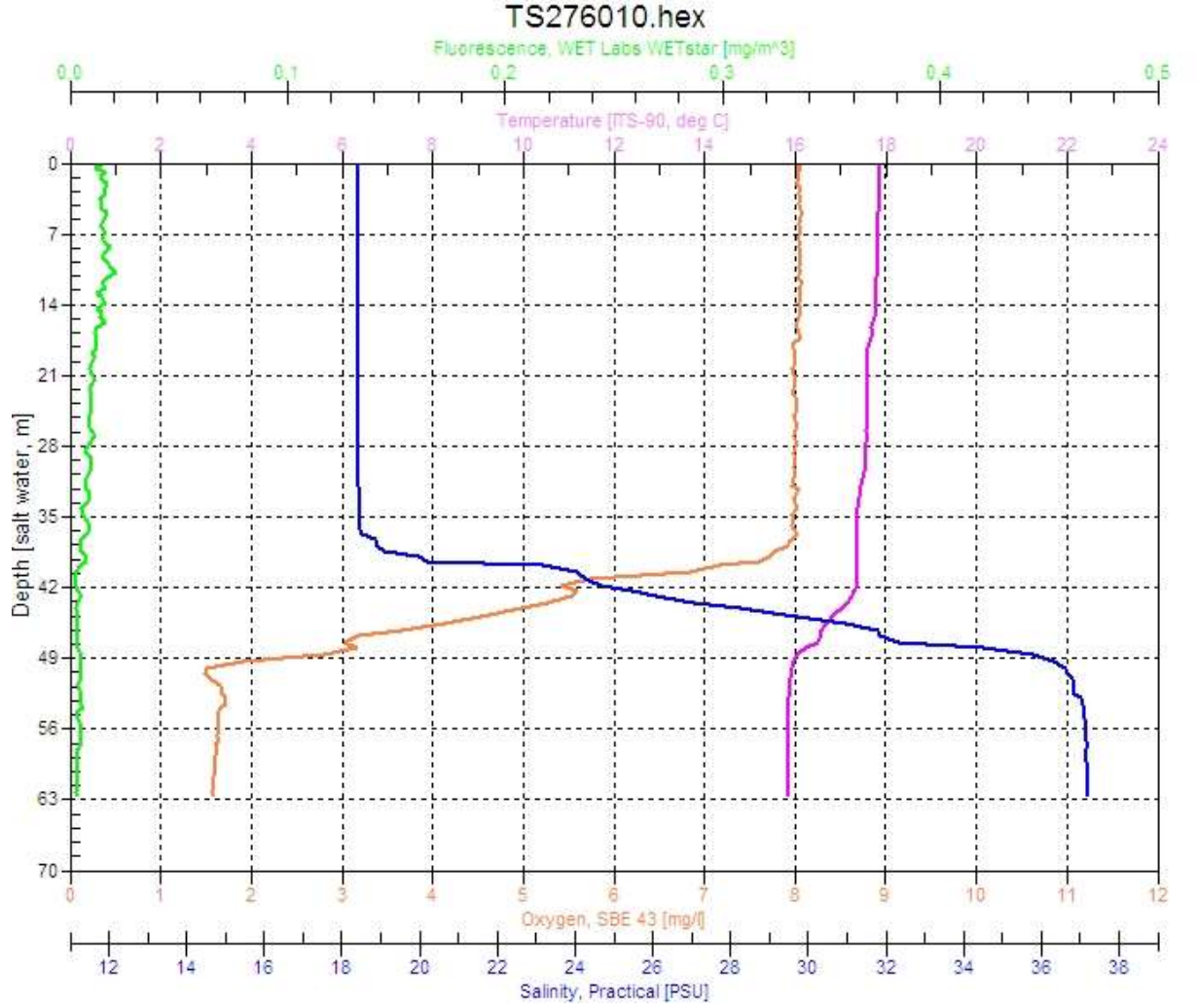
EK 7. Ekim 2022 örnekleme B0 istasyonu CTD grafiği



EK 8. Ekim 2022 örnekleme B1 istasyonu CTD grafiği



EK 9. Ekim 2022 örnekleme K0 istasyonu CTD grafiği



ÖZGEÇMİŞ

Marmara Denizi ve İstanbul Boğazı özelinde örnek toplama ve üzerine makaleler üretme konusunda hevesli ve deneyimli, laboratuvar çalışmalarının yürütülmesinde rol oynayan, özellikle denizler üzerindeki antropojenik baskıyı farmasötik kirliliği açısından ele alarak inceleyen, çevre mühendisliğinin verdiği bilgi ışığıyla denizlerin korunması adına uygulanabilecek arıtım teknolojileri hakkında bilgi sahibi, iklim değişikliği, sürdürülebilirlik ve ekolojik denge ile oldukça ilgili, İngilizceye oldukça hakim Almanca temel bilgisine sahip bir Çevre Mühendisi/Deniz Araştırmacısı.

Deneyim

2021-09 -
Devam

Deniz Araştırmacısı

İstanbul Üniversitesi DEBİEN

- *Marmara Denizi ve İstanbul Boğazı'nda düzenlenen seferlere katılmak, laboratuvar çalışmalarını yürütmek, makale çalışmalarına katılmak.*
- *122N796, İstanbul Boğazı'ndan Geçen Gemilerden Hava Emisyon Envanteri Analizi, Burslu, Yürürlükte, UPAG - Uluslararası İşbirliği Projeleri Araştırma Destek Grubu, Uluslararası / KRF-Kore, ARDEB, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 12.04.2023 - 01.02.2024, Proje Başlangıç/Bitis Tarihleri: 15.03.2023 -15.03.2025.*
- *121G021, Uv-C Isınlamasının Müsilaj Bertarafı Üzerinde Çevresel Ve Ekonomik Etkisinin Arastırılması, Burslu, Sonuçlandı, KAMAG - Kamu Arastirmaları Destek Grubu, 1001 - Arastırma, ARDEB, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 01.11.2021 - 01.10.2022, Proje Başlangıç/Bitis Tarihleri: 01.10.2021 - 01.10.2022.*

2017-07 - **İş Sağlığı ve Güvenliği Stajyeri**
2017-09 *Japan Tobacco International, Izmir*

2017-06 - **Katı Atık Laboratuvar Stajyeri**
2017-07 *Istanbul Technical University, Istanbul*

- Alg üremelerinin gözlemlenmesi, ve alglerin katı atık arıtımında kullanılması için reactor dizaynı (Doktora Çalışması Araş. Gör. Umut Işık)

Eğitim

2020-10 – **Master of Science: Deniz Bilimleri Enstitüsü-**
2024-02 **Denizel Çevre Ana Bilim Dalı**

Istanbul University - Fatih, Istanbul

- Tez konusu: İstanbul Boğazi’nda Atıksu Deşarjına Bağlı İlaç Etken Madde Kirliliği: Antidepresan ve Serotonin Hormonu Konsantrasyonlarının Araştırılması ve Çevresel Etkilerinin Değerlendirilmesi”. İstanbul Üniversitesi BAP Ofisi (Bilimsel Araştırma Projeleri) ve MBB (Marmara Belediyeler Birliği) Yüksek Lisans Tez Desteği programları tarafından desteklenmiştir.

2014-09 - **Bachelor of Science: Çevre Mühendisliği (%100 İngilizce)**
2020-01 *İstanbul Teknik Üniversitesi - Maslak, Istanbul*

- Bitirme Tezi Projesi: Çorlu Evsel Atıksu Arıtma Tesisi Tasarımı. Bardenpho prosesi tasarımı uygulanmış ve

arıtılmış atık suların yeniden kullanımı için yöntemler geliştirilmiştir.

- Yüksek Onur Listesi, 2017 GPA: 3.67

2017-10 -
2018-02

Bachelor of Science: ERASMUS- Çevre Mühendisliği
Czestochowa University of Technology - Czestochowa, Poland

Sertifikalar

2020-11

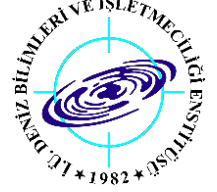
Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi Tesis Sorumlu Belgesi D sınıfı
T.C Çevre ve Şehircilik Bakanlığı

Yayınlar

- Anthropological Related Pharmaceutical Pollution in The Istanbul Strait: Occurrence of Antidepressant and Serotonin Hormone and Environmental Risk Assessment (Hazırlanma aşamasında)
- Relationship between 2007 and 2021 Mucilage Events Observing Anthropogenic Pressure in the Sea of Marmara (Yayın aşamasında)
- Pharmaceutical Pollution in the Sea of Marmara and Haliç (Yayın aşamasında)



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



ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI : Güldehan Deryal
ÖĞRENCİ NO : 3001200009
ÖĞRETİM YILI : 2023-2024
ANABİLİM DALI / BİLİM DALI : Denizel Çevre Anabilim Dalı
PROGRAM TÜRÜ : YÜKSEK LİSANS ☒ DOKTORA ☐
TEZ DANIŞMANI ÜNVANI ADI SOYADI : Prof. Dr. Cem GAZİOĞLU
II. TEZ DANIŞMANI ÜNVAN ADI SOYADI : Dr.Öğr. Üyesi Nagihan ERSOY KORKMAZ
TEZ BAŞLIĞI : İSTANBUL BOĞAZI'NDA ATIKSU DEŞARJINA BAĞLI İ
LAÇ ETKEN MADDE KİRLİLİĞİ:
ANTİDEPRESAN VE SEROTONİN HORMONU KONSANTRASYONLARININ
ARAŞTIRILMASI VE ÇEVRESEL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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. 73. . sayfalık kısmına ilişkin, 19/02/2024 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 % 8. 'dir.

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.

İmza
Öğrenci Ad-Soyadı
Tarih:/...../.....

EK: TURNİTİN Benzerlik Nihai Raporu ilk sayfa çıktısı

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR / UYGUN DEĞİLDİR
(Ünvan, Ad Soyadı, İmza)

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

İSTANBUL BOĞAZI'NDA ATIKSU
DEŞARJINA BAĞLI İLAÇ ETKEN
MADDE KİRLİLİĞİ:
ANTİDEPRESAN VE SEROTONİN
HORMONU
KONSANTRASYONLARININ
ARAŞTIRILMASI VE ÇEVRESEL
ETKİLERİNİN

Gönderim Tarihi: 19-Şub-2024 02:51PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2198720857

Dosya adı: r_n_n_ara_t_r_lmas_ve_evresel_etkilerinin_de_erlendirilmesi.docx (1.71M)

Kelime sayısı: 14262

Yazar Güldehan DERYAL

Karakter sayısı: 96055

DEĞERLENDİRİLMESİ

İSTANBUL BOĞAZI'NDA ATIKSU DEŞARJINA BAĞLI İLAÇ ETKEN MADDE KİRLİLİĞİ: ANTİDEPRESAN VE SEROTONİN HORMONU KONSANTRASYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE ÇEVRESEL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%5

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr
İnternet Kaynağı

%1

2

www.informea.org
İnternet Kaynağı

<%1

3

Zuhal, Semra. "Yerel yönetimlerin atık Su yönetim politikaları: İstanbul Su Ve Kanalizasyon İdaresi örneği", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2021
Yayın

<%1

4

marmara.gov.tr
İnternet Kaynağı

<%1

5

etheses.bham.ac.uk
İnternet Kaynağı

<%1

6

Submitted to Selçuk Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<%1

7

acikerisim.erbakan.edu.tr
İnternet Kaynağı

<%1

8

vav.griffel.net

İnternet Kaynağı

<% 1

9

Carlos Castillo-Zacarías, Mario E. Barocio, Enrique Hidalgo-Vázquez, Juan Eduardo Sosa-Hernández et al. "Antidepressant drugs as emerging contaminants: Occurrence in urban and non-urban waters and analytical methods for their detection", Science of The Total Environment, 2021

Yayın

<% 1

10

www.seaguidance.org.uk

İnternet Kaynağı

<% 1

11

Petronijevic, Mirjana. "Uticaj oksidacionih procesa na bazi ozona, vodonik-peroksida i UV zracenja na sadrzaj i reaktivnost prirodnih organskih materija u vodi", University of Novi Sad (Serbia), 2020

Yayın

<% 1

12

Submitted to University of Birmingham

Öğrenci Ödevi

<% 1

13

Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

14

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

15

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

<% 1

16

acikerisim.sakarya.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

17

Stephen R. Hughes, Paul Kay, Lee E. Brown.
"Global Synthesis and Critical Evaluation of
Pharmaceutical Data Sets Collected from
River Systems", Environmental Science &
Technology, 2012

Yayın

<% 1

18

doaj.org

İnternet Kaynağı

<% 1

19

www.oaepublish.com

İnternet Kaynağı

<% 1

20

Submitted to Hacettepe University

Öğrenci Ödevi

<% 1

21

Submitted to Batman University

Öğrenci Ödevi

<% 1

22

Submitted to Eskisehir Osmangazi University

Öğrenci Ödevi

<% 1

23

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

<% 1

24

beslenmevediyetdergisi.org

İnternet Kaynağı

<% 1

25

doczz.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

26

www.schoolandcollegelistings.com

İnternet Kaynağı

<% 1

27

www.science.gov

İnternet Kaynağı

<% 1

28

Aral, Hacer unubol. "Gemlik Korfezi Makro Alglerinin Bazi Biyokimyasal ozelliklerinin Belirlenmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021

Yayın

<% 1

29

Atak, Sevil. "Doğancı Baraj Gölü (Bursa) Fitoplanktonu Ve Trofik Seviyesinin Belirlenmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2023

Yayın

<% 1

30

Dere, Turgay. "Kentsel Atıksuyun Membran Biyoreaktör İle Arıtılması Ve Modellenmesi", Sakarya Universitesi (Turkey), 2022

Yayın

<% 1

31

Katip, Aslihan. "Uluabat Golu su Kalitesinin izlenmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021

Yayın

<% 1

32

Ozdemir, Nimet. "Karadeniz ereglisi-Zonguldak arasi Sedimentlerinde Tespit Edilen Volatil Aromatik Hidrokarbon kirliliginin arastirilmesi.", Marmara Universitesi (Turkey), 2021

<% 1

-
- 33 Uysal, Erhan. "Eskisehir'deki sulama goletlerinin su kalite indekslerinin belirlenmesi ve ekolojik acidan degerlendirilmesi", Anadolu University (Turkey), 2021
Yayın <% 1
-
- 34 acikerisim.ohtu.edu.tr
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 35 link.springer.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 36 snowball.tartarus.org
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 37 tur.dailydosehealth.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 38 webdosya.csb.gov.tr
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 39 www.degruyter.com
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 40 www.researchgate.net
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 41 Topac, Burcu Sengul. "Evsel Atiksularin Solar ve Uv Isigina Dayali Ileri Oksidasyon Prosesleri Ile Dezenfeksiyonu", Bursa Uludag University
Yayın <% 1
-

42	arro.anglia.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
43	chp.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
44	coek.info İnternet Kaynağı	<% 1
45	ec.europa.eu İnternet Kaynağı	<% 1
46	papyrus.bib.umontreal.ca İnternet Kaynağı	<% 1
47	www.epa.gov İnternet Kaynağı	<% 1
48	Eryigit, Emre. "Kentsel Aritma camurunda Farmasotiklerin Arastirilmesi", Necmettin Erbakan University (Turkey), 2021 Yayın	<% 1
49	Hande YÜCE, Songül ÜNÜVAR. "Risk of Ecotoxicity Due to Bioaccumulation of Antidepressants: Systematic Review", Journal of Literature Pharmacy Sciences, 2022 Yayın	<% 1
50	Kuru, Busra. "Kentsel atıksuda uyusturucu Maddelerin Ayak Izinin Tespiti", Necmettin Erbakan University (Turkey) Yayın	<% 1

51

"Emerging Contaminants Vol. 1", Springer
Science and Business Media LLC, 2021

Yayın

<% 1

52

Young, Low Kyle. "Prevalence, Diversity and
Risk Assessment of Antibiotic Resistant E. Coli
from Anthropogenic Impacted Larut River
and Sangga Besar River", University of
Malaya (Malaysia), 2023

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleştirmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde