

# Lääkeaineiden jäämät vesistöissä

Helmi Leskinen

LuK-tutkielma  
Biologian tutkinto-ohjelma  
Oulun yliopisto  
Joulukuu 2022

## Tiivistelmä

Lääkkeiden käytön lisääntyminen on johtanut uudenlaisen ympäristöongelman esille nousemiseen etenkin vesistöissä, jonne lääkeaineiden jäämiä kulkeutuu muun muassa maatalouden, teollisuuden ja sairaaloiden jätevesien mukana sekä riittämättömän jäteveden puhdistuksen seurauksena. Tutkimuksen tehtävänä on ollut selvittää mitä lääkeaineyhdisteitä vesistöihin päätyy, mitä haittaa näiden aineiden päätyemisestä vesiekosysteemeihin aiheutuu ja minkälaisiin muihin ongelmiin tilanne voi johtaa.

Vesistöjen yleisimpiä lääkeryhmiä ovat tulehduskipulääkkeet, antibiootit, psykoaktiiviset lääkkeet, sydänlääkkeet sekä hormonit. Useiden lääkeaineiden on havaittu bioakkumuloituvan, biotransformoituvan ja rikastuvan ekosysteemeissä, sekä aiheuttavan oksidatiivista stressiä. Lääkeryhmillä on myös löydetty samankaltaisia vaikutuksia eri eliölajeilla tutkittuna, esimerkiksi hormonit ovat häirinneet eri lajeilla lisääntymistä ja hermostoon vaikuttavat psykoaktiiviset lääkkeet liikkumista. Lisäksi muun muassa simpukoilla oksidatiivista stressiä aiheuttavat antibiootit ovat myös epidemioiden riskitekijä antibioottiresistenssin syntymisen takia vesistöissä, jotka altistuvat antibiooteille toistuvasti.

Haitallisia vaikutuksia ja merkittäviä muutoksia aineenvaihdunnan toimintaan on tutkittu ja löydetty niin vesistöjen selkärangattomissa eliöissä. Suuri osa löydetystä vaikutuksista on myös tarpeeksi merkittäviä muuttamaan populaatioiden ja ekosysteemien toimintaa, johtamalla mahdollisesti pienempiin populaatiokokoihin käyttäytymis- ja lisääntymismuutoksien seurauksena. Tämä voi puolestaan vaikuttaa ravinteiden saatavuuteen vesiekosysteemien ravintoverkoissa, mikä vaikuttaa myös ihmiseen.

Tutkimusten tulokset osoittavat, että lääkeaineiden jäämien pääsy vesistöihin on suuri riski paitsi näiden ekosysteemien eliöille myös ihmisille. Tästä syystä on tärkeää, että ongelmaan pyritään tulevassa tutkimuksessa kehittämään ratkaisuja mm. lääkejätteen käsittelyyn liittyvän lainsäädännön sekä jätevedenpuhdistamoiden tekniikan kehittämisen avulla. Osana tätä kehitystä on lääkeaineiden ja niiden metaboliittien käyttäytymisen selvittäminen vesiekosysteemeissä, mikä vaatii lisää tutkimusta.

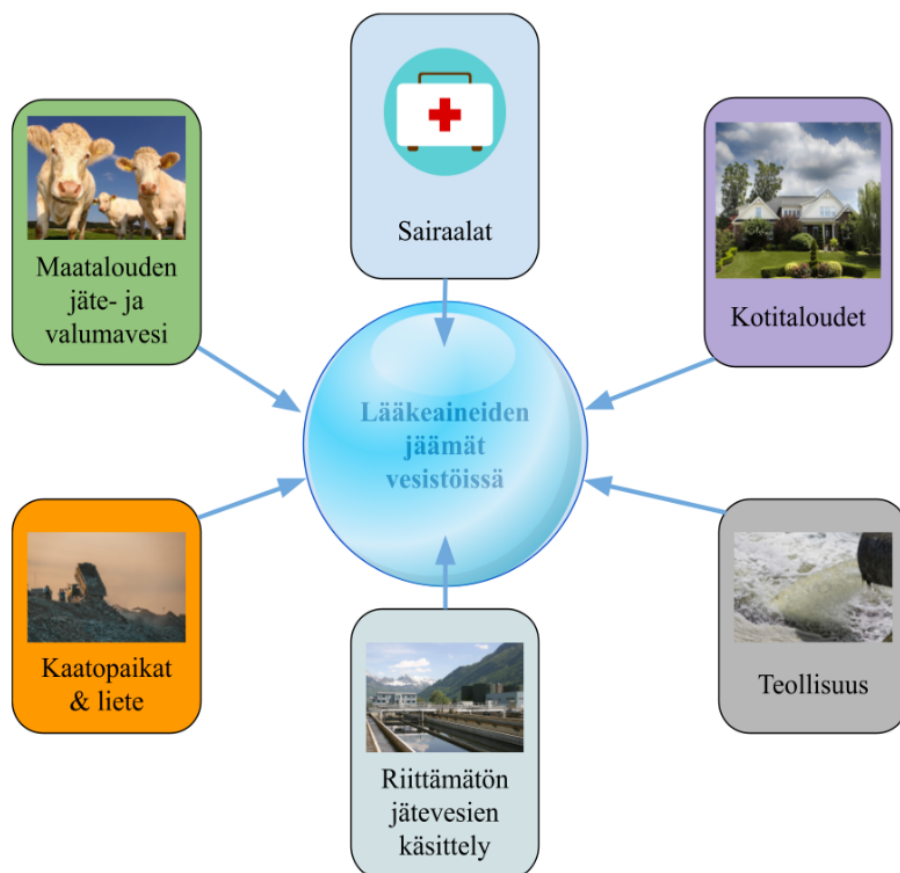
## Sisällysluettelo

1. Johdanto.....	2
1.1 Työn tarkoitus.....	3
2. Merkittävimmät vesistöihin päätyvät lääkeaineet.....	3
2.1. Tulehduskipulääkkeet ja antibiootit.....	3
2.2. Psykoaktiiviset lääkkeet.....	5
2.3. Sydänlääkkeet ja lipidisäätelijät.....	6
2.4. Hormonivalmisteet.....	6
3. Vaikutuksia eri eliöryhmiin.....	7
3.1. Selkärangattomat.....	8
3.1.1. Simpukat.....	8
3.1.2. Äyriäiset, kotilot ja seepiat.....	10
3.2. Selkärangaiset.....	11
3.2.1. Kalat.....	12
3.2.2. Sammakkoeläimet.....	13
4. Ongelman ratkaisuehdotuksia.....	15
Viitteet.....	17

# 1. Johdanto

Lääkeaineiden tutkiminen, valmistus sekä uusien lääkkeiden kehittäminen ovat keskeisessä asemassa elämänlaadun parantamisessa. Niiden avulla pyritään estämään ja hoitamaan ihmisten sairauksien lisäksi eläinten sairauksia. Lääkeaineita käytetään niin sairaaloissa, kotitalouksissa, teollisuudessa, kuin maataloudessa, kuten eläintiloilla ja vesiviljelmillä (Khan ym., 2021).

Käytön jälkeen lääkeaineet voivat päätyä vesistöihin monta eri reittiä pitkin (Kuva 1). Esimerkiksi kotitalouksissa lääkejätteitä saatetaan huolimattomasti hävittää huuhtomalla ne viemäriin tai heittämällä roskeen, josta ne päätyvät kaatopaikoille (Ojemaye & Petrik, 2019). Viemäriin ne päätyvät tyypillisesti esimerkiksi ulosteiden, virtsan ja peseytymisen seurauksena. Useimmiten lääkeaineet kulkeutuvat viemärin kautta jätevedenpuhdistamoille, mutta ne voivat myös päätyä suoraan ympäristöön esimerkiksi maatalouden valumavesien mukana (Fabbri, 2015). Tämän lisäksi sekä sairaalat, kaatopaikat että jätevedenpuhdistamot voivat tuottaa maataloudessa käytettävää lietettä, jonka kautta lääkeainejäämiä päätyy vesistöihin (Ebele ym., 2017).



**Kuva 1.** Yhteenveto lääkeainejäämien lähteistä (mukaillen Khan ym., 2021).

Jätevedenpuhdistamoille tullut vesi voidaan puhdistaa tarkasti mekaanisten, biologisten ja kemiallisten menetelmien avulla siten, että se pystytään laskemaan takaisin vesistöihin ja jopa käyttämään uudelleen juomakelpoisena hanavetenä. Lääkeaineet pääsevät kuitenkin usein ohittamaan nämä vedenpuhdistamoiden prosessit kemiallisten ominaisuuksiensa, kuten stabiiliuden, poolisuuden ja hydrofiilisyyden takia (Ebele ym., 2017; Ojemaye & Petrik, 2019). Toisaalta lääkeaineen hydrofobisuus myös vaikuttaa aineen siirtymisessä vesiympäristöstä eliöön, kuten on todettu käyvän esimerkiksi hormonien kohdalla, minkä seurauksena lääkeaineet kertyvät helposti eliöiden kudoksiin (Ojogoro ym., 2021).

Biologisesti vaikuttavien yhdisteiden vaarallisuus vesistöissä johtuu osin esimerkiksi siitä, että niiden kohteina olevat aineenvaihduntareitit ovat evolutiivisesti konservoituneita myös monissa vesistöjen eliöissä, joihin yhdisteiden ei ole tarkoitus vaikuttaa (Mezzelani & Regoli, 2022). Muutoksia on kuitenkin havaittu myös sellaisissa eliöissä, joilta esimerkiksi puuttuu lääkeainetta vastaava aineenvaihduntareitti.

Lääkkeistä etenkin beetasalpaajat, antibiootit, lipidisäätelijät, rauhoitteet, epilepsia-, masennus-, ja tulehduskipulääkkeet sekä hormonivalmisteet nousevat esille tutkimuksissa vesistöissä esiintyvistä lääkeaineista. Näillä aineilla on löydetty olevan haitallisia vaikutuksia vesistöjen eliöiden toimintaan, aina aineenvaihdunnan muutoksista käyttäytymiseen ja lisääntymiseen vaikuttaen yksilötasolta populaatiotasolle asti.

## **1.1 Työn tarkoitus**

Viime vuosina tieteellisessä tutkimuksessa on kiinnitetty yhä enemmän huomiota lääkeaineiden esiintyvyyteen ympäristössä sekä niiden tuomiin haittavaikutuksiin sekä mahdollisiin ongelmiin myös tulevaisuudessa. Tämän työn tarkoituksena on selvittää, miten suuri ongelma lääkeaineiden joutuminen vesistöihin on, mitkä ovat yleisimmät lääkeaineet vesistöissä ja minkälaisia vaikutuksia niillä on löydetty olevan eri vesistöjen eliöryhmiin. Tämän lisäksi tarkoituksena on lopuksi luoda katsaus ongelman mahdollisiin ratkaisuvaihtoehtoihin.

## 2. Merkittävimmät vesistöihin päätyvät lääkeaineet

### 2.1. Tulehduskipulääkkeet ja antibiootit

Tulehduskipulääkkeet eli NSAID:it (non-steroidal anti-inflammatory drugs) ovat maailmanlaajuisesti yleisessä käytössä olevia lääkkeitä, joita käytetään useiden eri oireiden lievittämiseen. Niitä käytetään esimerkiksi kipuun, kuumeeseen, tulehduksiin sekä lihas- ja luustosairauksien hoitamiseen (Mezzelani & Regoli, 2022). Yleisimpiä tulehduskipulääkkeitä ovat mm. diklofenaakki, ibuprofeeni, naprokseeni ja ketoprofeeni, joista merkittävimpiä vesistöissä esiintyviä ovat diklofenaakki ja ibuprofeeni (Fabbri, 2015). Nämä lääkkeet ovat osoittaneet myös rikastumista ravintoketjuissa sekä selkärangkaisissa että selkärangattomissa eliöissä (Mezzelani & Regoli, 2022).

Tulehduskipulääkkeillä on useita vaikutuksia eliöiden aineenvaihduntaan. Näissä vaikutusmekanismeissa on runsaasti eroja kohde-eliön, kuten ihmisen, ja ei-kohde-eliöiden kuten vesistöjen eläinten välillä. Tulehduskipulääkkeiden aineenvaihduntaan liittyviä mekanismeja ovat esimerkiksi syklo-oksigenaasientsyymin inhibitio ja sytokromi P450:n toiminta. Lisäksi NSAID:illa on kyky lisätä reaktiivisten happiyhdisteiden (ROS, reactive oxygen species) tuottoa (Mezzelani & Regoli, 2022).

Syklo-oksigenaasientsyymin inhibitio on ihmisessä lääkkeen haluttu vaste, sillä tämä inhiboi prostaglandiinien ja tromboksaanien synteesiä, mikä puolestaan vähentää mm. tulehdusta ja kipua. Vesistöissä tämä mekanismi on kuitenkin aiheuttanut muutoksia myös joidenkin selkärangattomien kuten simpukkalajien aineenvaihduntaan (Mezzelani & Regoli, 2022). Sytokromi P450 on ihmisellä avainasemassa tulehduskipulääkkeiden hajotuksessa elimistössä, ja sen puuttuminen joiltakin eläinlajeilta lisää tulehduskipulääkkeiden myrkyllisyyttä kyseisten eläinten kohdalla (Mezzelani & Regoli, 2022). Reaktiivisten happiyhdisteiden lisääntynyt tuotto puolestaan aiheuttaa oksidatiivista stressiä. Oksidatiivisessa stressissä antioksidanttien aktiivisuus on vähentynyt tai niitä ei ole tarpeeksi poistamaan reaktiivisia happiyhdisteitä, johtaan muun muassa solu- ja kudsvaurioihin (Pizzino ym., 2017).

Tulehduskipulääkkeiden tavoin antibiootit ovat maailmanlaajuisesti suuresti kysytyjä, ja myös niitä esiintyy runsaasti maailman eri vesistöissä. Antibioottien päätyminen ympäristöön

herättää erityistä huolta jo pieninä pitoisuuksina (ng/ml - mg/ml), sillä ympäristön jatkuva altistus antibiooteille voi herkästi johtaa resistenttien bakteerikantojen syntyyn ja etenkin vesistöissä resistenssigeenien horisontaaliseen siirtymiseen (Gworek ym., 2019; Mezzelani & Regoli, 2022), vaarantaen antibioottien käytön tehokkuuden.

Antibiooteilla on resistenssiongelmiensa ohella myös olla suoria haittavaikutuksia eliöihin. Myös ne voivat aiheuttaa sekä selkärangkaisille että -rangattomille oksidatiivista stressiä reaktiivisten happiyhdisteiden tuotosta johtuen (Mezzelani & Regoli, 2022). Tämän lisäksi monilla antibiooteilla on häiritseviä vaikutuksia energia-aineenvaihduntaan. Esimerkiksi sitomalla mitokondriaalista rRNA:ta (ribosomaalinen RNA) antibiootit estävät proteiinisynteesikoneiston toimintaa (Mezzelani & Regoli, 2022). Ne voivat myös vaikuttaa suoraan mitokondrion ATP-syntaasin aktiivisuuteen sekä soluhengitykseen (Mezzelani & Regoli, 2022).

Sekä tulehduskipulääkkeiden että varsinkin antibioottien on tutkimuksissa nähty osoittavan myös lääkeaineiden rikastumista eliöissä. Tutkimuksissa on havaittu, että lääkeaineiden pitoisuudet eliöissä ovat kasvaneet sitä suuremmiksi, mitä korkeammalla trofiatasolla ne ovat (Mezzelani & Regoli, 2022). Antibioottien haitallisuutta vesistöissä lisää myös niiden imeytyminen maaperään ja pitkät hajoamisajat ympäristössä (Gworek ym., 2019).

## **2.2. Psykoaktiiviset lääkkeet**

Psykoaktiiviset lääkkeet sisältävät kaikki ne lääkeaineet, jotka vaikuttavat hermoston toimintaan. Keskushermostoon vaikuttaviin lääkkeisiin sisältyy mm. psykiatrisiin lääkkeisiin kuuluvat antiepileptiset lääkkeet, masennuslääkkeet sekä rauhoittavat lääkkeet. Näistä ryhmistä yleisimpiä lääkkeitä vesistöissä ovat antiepileptisistä lääkkeistä esim. karbamatsepiini, masennuslääkkeistä fluoksetiini ja rauhoittavista diatsepaami (Fabbri, 2015).

Esimerkiksi masennuslääkkeet, kuten fluoksetiini, toimivat selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjinä (SSRI), joiden tarkoituksena on lisätä serotoniinin määrää synapsiraossa (Fabbri, 2015). Serotoniiniin liittyvä eli serotonerginen signalointireitti on useimmilla merenelävillä konservoitunut, johtuen serotoniinin lukuisista tärkeistä toiminnoista niiden hermostossa ja hermoston kautta vaikutuksista eliöiden käyttäytymiseen, liikkumiseen sekä lisääntymiseen (Mezzelani & Regoli, 2022). Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät

voivat haitata näitä toimintoja (Fabbri, 2015), minkä takia ne ovat merkittävä ekotoksikologinen lääkeaineryhmä vesistöissä.

Mieliala- ja antiepileptisenä lääkkeenä käytetyn karbamatsepiinin toiminta puolestaan perustuu ionikanavien avautumisen vähentämiseen adenylyylisyklaasin inhiboinnin välityksellä, johtaen vähentyneeseen hermoston aktivoitumiseen (Fabbri, 2015). Kaliumkanavien sulkeutumisen, glutamaatin vapautumisen ja solujen kloridin sisäänoton inhiboimisen kautta aktiopotentiaalin syntyminen estyy ja hermoimpulssien määrä pienenee estäen esimerkiksi epileptisen kohtauksen (Mezzelani & Regoli, 2022). Tämän lisäksi sekä karbamatsepiinin että esimerkiksi diatsepaamin ekotoksikologista merkittävyyttä lisää niiden pitkät hajoamisajat ympäristössä (Ebele ym., 2017).

### **2.3. Sydänlääkkeet ja lipidisäätelijät**

Sydänlääkkeillä hoidetaan sydämeen liittyviä tauteja, kuten verenpaine- ja sepelvaltimotauteja, sydämen vajaatoimintaa sekä sydäninfarkteja (Mezzelani & Regoli, 2022). Niihin kuuluvat muun muassa lipidisäätelijä gemfibrotsiili sekä beetasalpaaja propranololi, jotka ovat yleisesti vesistöissä esiintyviä lääkeaineita. Näiden vaikutuksia vesistöjen eliöihin on myös tutkittu jonkin verran.

Näistä gemfibrotsiili on kolesterolin ja VLDL:n (very-low-density lipoprotein) määrää veriseerumissa vähentävä ja HDL:n (high-density lipoprotein) määrää lisäävä ihmisillä käytetty lipidisäätelijä, jonka on vesistöissä havaittu aiheuttavan etenkin oksidatiivista stressiä eliöihin päätyessään (Fabbri, 2015; Mezzelani & Regoli, 2022). Gemfibrotsiiliä havaitaan vesistöissä ympäri maailman merkittävässä pitoisuuksissa (ng/l - µg/l) ja etenkin kalojen kudoksissa (Swiacka ym., 2022).

Samankaltaisia havaintoja tehtiin myös beetasalpaajista, joiden on huomattu sekä kerääntyneen herkemmin kalojen kuin simpukoiden kudoksiin että aiheuttavan oksidatiivista stressiä vesieliöissä (Mezzelani & Regoli, 2022; Swiacka ym., 2022). Beetasalpaajat osallistuvat karbamatsepiinin tavoin cAMP:n määrän säätelyyn estämällä sitä valmistavan adenylyylisyklaasin toimintaa, minkä lisäksi ne voivat vaikuttaa myös masennuslääkkeiden tavoin esimerkiksi mielialaan ja käyttäytymiseen reagoimalla herkästi myös serotoniinireseptorien kanssa (Mezzelani & Regoli, 2022).



## 2.4. Hormonivalmisteet

Hormonit voidaan jakaa luonnollisiin hormoneihin ja synteettisiin hormoneihin. Yleinen ympäristössä esiintyvä hormoniryhmä on steroidit, jotka sisältävät muun muassa sukupuolihormoneja kuten estrogeenin ja progesteronin. Steroideista etenkin synteettisiä steroideja tuotetaan lääkkeiksi erilaisiin tarkoituksiin sekä ihmis- että eläinlääketieteessä (Ojogoro ym., 2021). Yksi merkittävimmistä hormonivalmisteista vesistöissä on  $17\alpha$ -etynyyliestradioli (EE2), joka on ehkäisytableteissa yleisesti käytetty synteettinen estrogeeni (Mezzelani & Regoli, 2022). Tämän lisäksi vesistöissä esiintyy muun muassa progesteronin eli keltarauhashormonin toimintaa jäljitteleviä synteettisiä progestageeneja, joilla on usein vastakkainen vaikutus estrogeeniin verrattuna. Ympäristössä esiintyvien sukupuolihormonien pitoisuus on korkein juurikin vesistöissä (Ojogoro ym., 2021). Hormonit eivät yleisesti esiinny kovin suurissa pitoisuuksissa, mutta voivat jo pienissä pitoisuuksissa vaikuttaa vesistöjen eliöihin. Esimerkiksi EE2:n on löydetty jo alle 0.035 ng/l pitoisuudessa vaikuttavan sille altistuneisiin kaloihin (Ojogoro ym., 2021).

Steroidit säätelevät endokriinista järjestelmää pitkäkestoisesti, vaikuttaen eliöiden toimintaan elimistön tasapainotilasta eli homeostaasista käyttäytymiseen ja lisääntymiseen (Mezzelani & Regoli, 2022). Esimerkiksi sitoutumalla tuman estrogeenireseptoreihin estrogeeni aloittaa signaalintietoketjun, joka johtaa muutoksiin kohdegeenien säätelyssä. Estrogeenin kiinnittymisen jälkeen estrogeenireseptorikompleksi siirtyy tumaan ja kiinnittyy kromatiiniin, mikä voi suoraan tai epäsuorasti vaikuttaa geenien aktiivisuuteen (Mezzelani & Regoli, 2022).

Hormoneja päätyy ympäristöön muiden lääkeaineiden tavoin myös aineenvaihdunnan muokkaamina metaboliitteina, joiden on useiden hormonien kohdalla huomattu säilyttävän biologisen toimintonsa. Lisäksi metaboliiteissa on havaittu uusia biologisia vasteita rakenteen muuttuessa (Ojogoro ym., 2021). Steroideilla on havaittu myös mahdollista biotransformaatiota eli yhdisteen rakenteen muuttumista eliön aineenvaihdunnan seurauksena (Ojogoro ym., 2021). Esimerkiksi kirjolohessa heikompi estrogeeni, estroni, muuttui vahvemmaksi estradioliksi osoittaen, että myös biologisesti harmittomammalta vaikuttavat yhdisteet voivat olla suuri riski ympäristöön joutuessaan (Ojogoro ym., 2021).

### 3. Vaikutuksia eri eliöryhmiin

#### 3.1. Selkärangattomat

Lääkeaineiden vaikutuksia vesistöissä on tutkittu laajalti selkärangattomien eliöiden avulla, johtuen niiden nopeasta reagoinnista ympäristössä oleviin vieraisiin aineisiin (Sehonova ym., 2018). Selkärangattomista on tutkittu varsinkin simpukoita, mutta myös äyriäisiä, kotiloita ja seepioita, ja sekä merien että sisävesien lajeja eri puolilla maailmaa (Sehonova ym., 2018).

Tutkittuja äyriäislajeja ovat muun muassa *Daphnia magna*-plankton ja makeanveden vesistöissä elävä purokatka *Gammarus pulex* (Sehonova ym., 2018). Simpukoista tutkimuksen kohteena on puolestaan ollut esimerkiksi sisävesissä elävä vaeltajasimpukka *Dreissena polymorpha* ja aasiansimpukka *Corbicula fluminea* (Sehonova ym., 2018). Merissä elävistä lajeista on tutkittu esimerkiksi *Tritonia diomedea*-merietanaa, *Mytilus*-suvun sinisimpukoita sekä seepioita (*Sepia officinalis*) (Mezzelani & Regoli, 2022).

##### 3.1.1. Simpukat

Simpukat ovat hyviä bioindikaattoreita vesistöjä saastuttavien aineiden pitoisuuksista, koska simpukat pysyvät paikallaan ja suodattavat ympäröivää vettä lävitseen saadakseen ravintoa (Świacka ym., 2022). Merkittävimpiä simpukoiden kudoksissa havaittuja lääkkeitä ovat varsinkin masennuslääkkeistä fluoksetiini, karbamatsepiini ja tulehduskipulääkkeiden diklofenaakki. Näiden lisäksi on myös tutkittu lipidisäätelijöiden ja steroidihormonien vaikutuksia simpukoihin (Mezzelani & Regoli, 2022).

Fluoksetiinin eri pitoisuuksien vaikutuksia makeanveden *Lampsilis fasciola*-simpukkaan tutkittiin ja havaittiin, että alle 22,3 µg/l fluoksetiinipitoisuudessa pidetyillä simpukoilla esiintyi tilastollisesti merkitsevästi enemmän liikumista sekä houkuttimen käyttöä verrattuna kontrollisimpukoihin (Sehonova ym., 2018). Tämän käytöksen katsotaan lisäävän riskiä tulla saalistetuksi, kun simpukka lisääntyneillä liikkeillään kiinnittää helpommin pedon huomion. Toinen mahdollinen vaikutus käytöksellä voi olla ravinteiden kierto sedimentissä. Pohjasedimentin muokkauksen eli bioturbaation kautta simpukat tuovat sedimenttiin rakennetta ja hapettavat pohjaa, mahdollistaen elinolosuhteet myös muille eliöille (Sehonova ym., 2018).

Vaeltajasimpukoita tutkittaessa fluoksetiin on havaittu käyttäytymismuutosten ohella aiheuttavan sukusolujen vähentymistä sekä koirilla että naarailla 20 ng/l pitoisuudessa johtuen mahdollisesti enneaikaiseen kutemiseen, ja myös lisäävän esteröidyn estradiolin määrää lyhytaikaisessa altistumisessa (Sehonova ym., 2018). Nämä vaikuttavat haitallisesti vaeltajasimpukoiden lisääntymiseen, sillä sukusolut kestävät vedessä vain tietyn ajan (Sehonova ym., 2018). Aasiansimpukalla fluoksetiinille altistuminen 0.5, 5 ja 50 µg/l pitoisuuksissa johti simpukoiden antioksidanttien aktiivisuuden vähenemiseen viitaten oksidatiiviseen stressiin (Sehonova ym., 2018).

Oksidatiivista stressiä on havaittu fluoksetiin lisäksi niin diklofenaakille, karbamatsepiinille kuin beetasalpaaja propranololille sekä lipidisäätelijä gemfibrotsiilille altistuneissa simpukoissa (Mezzelani & Regoli, 2022). Tämän ohella sekä karbamatsepiinillä että propranololilla on havaittu myös olevan heikentävä vaikutus simpukoiden kykyyn poistaa myrkköjä. Adenylyylisyklaasin inhiboinnin ohella propranololi voi cAMP:n määrän vähentämisen kautta vaikuttaa muun muassa P-glykoproteiinia koodaavan *ABCB*-nimisen geenin ekspressioon (Fabbri, 2015). P-glykoproteiini on solukalvon siirtäjäproteiini, joka siirtää myrkyllisiä aineita ulos solusta ja on siten osa simpukoiden suojausta myrkköjä vastaan (Fabbri, 2015).

Diklofenaakin ja muiden tulehduskipulääkkeiden sekä karbamatsepiinin vaikutuksilla sinisimpukoihin on arveltu olevan haitallisia seurauksia sinisimpukkapopulaatioihin (Mezzelani & Regoli, 2022). Diklofenaakin häiritsevä vaikutus tyrosiinin ja tryptofaanin aineenvaihduntareitteihin voi johtaa muutoksiin sinisimpukoiden lisääntymisprosesseissa, minkä lisäksi tulehduskipulääkkeet vaikuttavat muun muassa alkiovaiheen simpukoiden kuoren muodostumiseen tarvittaviin geneihin (Mezzelani & Regoli, 2022). Aikuisissa simpukoissa nämä lääkkeet ovat puolestaan yleisesti pienentäneet simpukoiden kokoa (Mezzelani & Regoli, 2022).

Karbamatsepiini on vaikuttanut ympäristössä esiintyvissä pitoisuuksissa sinisimpukoiden alkiovaiheen kehittymiseen, ja sen arvellaan vaikuttavan myös kuoren epämuodostumien syntyyn sekä haittaavan kuoren kalkkeutumisesta vastaavien geenien, mm. kitiinisyntaasigeenin toimintaa (Mezzelani & Regoli, 2022). Tämän lisäksi karbamatsepiini voi häiritä endokriinisten hormonien synteesiä ja käyttöä sekä aiheuttaa muutoksia simpukoiden fysiologiseen tilaan kuten sydämen toimintaan (Mezzelani & Regoli, 2022).

Nämä vaikutukset huomioonottaen on päätelty, että altistuminen karbamatsepiinille voi johtaa muun muassa aineenvaihdunnan hidastumisen kautta muutoksiin sinisimpukoiden lisääntymisessä ja syömiskäyttäytymisessä (Mezzelani & Regoli, 2022).

Lisääntymismuutoksia aiheutuu myös steroidihormoneista, joista esimerkiksi 17 $\alpha$ -etyynyliestradiolin (EE2) vaikutuksia on tutkittu paljon. Hedelmöittyneiden munasolujen sekä toukkien määrä väheni EE2:lle altistumisen seurauksena välimerensimpukalla (*Mytilus galloprovincialis*), kun taas tynnenmerensinisimpukalla (*Mytilus trossulus*) 56 päivän altistuminen 50 ng/l pitoisuudelle häiritsi sukurauhasten kehittymistä (Mezzelani & Regoli, 2022). Lisäksi EE2 lisäsi sinisimpukoilla keltaisen esiasteproteiini vitellogeniinin tuottoa ja intersukupuolisia ominaisuuksia sekä muutti sukupuolijakaumaa naaraspainotteisemmaksi (Mezzelani & Regoli, 2022).

### 3.1.2. Äyriäiset, kotilot ja seepiat

Kuten simpukoissa, myös eri äyriäis- ja kotilolajeissa on tutkittu SSRI-lääkkeiden kuten fluoksetiinin vaikutuksia. Makeanveden lajeista esimerkiksi purokatkassa ilmeni 100 ng/l fluoksetiinipitoisuudessa uintinopeuden kasvamista, kun taas kahdella kotilolajilla (*Leptoxis carinata* ja *Stagnicola elodes*) havaittiin venlafaksiinin ja sertraliinin aiheuttamana jalkojen irtoamista (Sehonova ym., 2018). Vaeltajakotilossa (*Potamopyrgus antipodarum*) fluoksetiinille altistuminen johti muutoksiin jälkeläisten koossa sekä vähentyneeseen lisääntymiseen (Sehonova ym., 2018).

Merien lajeista äyriäisiin kuuluva *Echinogammarus marinus*-katkalla fluoksetiini ja sertraliini vähensivät huomattavasti käyttäytymiseen sekä valon havainnointiin liittyvien rodopsiini- ja arrestiinigeenien toimintaa (Mezzelani & Regoli, 2022). Tritonia diomedea-merietanalla SSRI-pitoisuus vaikutti jalan värekarvojen toiminnan säätelyn kautta etanan liikkumiseen (Mezzelani & Regoli, 2022). Äyriäisten ja kotiloiden ohella myös muilla veden selkärangattomilla kuten rantataskuravulla (*Carcinus maenas*) esiintyi SSRI-lääkkeestä johtuvaa lisääntynyttä liikkumista (Mezzelani & Regoli, 2022).

Seepia (*Sepia officinalis*) on mustekalalaji, jota esiintyy Atlantin lisäksi Pohjanmeren ja Välimeren alueilla. Kuten simpukoilla, myös seepioilla on tutkittu fluoksetiinipitoisuuden vaikutuksia ja löydetty populaation selviytymistä haittaavia tekijöitä, minkä lisäksi myös venlafaksiinilla on havaittu olevan haitallisia vaikutuksia seepioihin. (Sehonova ym., 2018).

Fluoksetiinin vaikutuksia ympäristöstä löytyvissä pitoisuuksissa (1-100 ng/l) on tutkittu liittyen nuorten seepioiden liikkumiseen ja maastoutumiseen sekä aivoissa tapahtuviin kemiallisiin reaktioihin (Sehonova ym., 2018).

Matalassa, n. 1-10 ng/l pitoisuudessa fluoksetiinin havaittiin vaikuttavan negatiivisesti vastasyntyneiden seepioiden kykyyn osua saaliiseen, ja 1 ng/l pitoisuudessa sen on havaittu heikentävän seepioiden maastoutumista pidentyneen altistumisen seurauksena sekä lisäävän huomattavasti niiden hiekan kaivamista (Mezzelani & Regoli, 2022; Sehonova ym., 2018). Venlafaksiinilla puolestaan oli 5 ng/l pitoisuudessa myrkyllinen vaikutus vastasyntyneiden ja nuorten seepioiden hermoston kehityksessä (Mezzelani & Regoli, 2022). Venlafaksiini vaikutti seepioiden kognitiivisista toiminnoista vastaavan aivolohkon rakenteeseen, johtaen mm. norepinefriinin vähentymiseen (Mezzelani & Regoli, 2022).

Näillä muutoksilla seepioiden aivotoiminnassa, kehityksessä ja käytöksessä on haitallisia seurauksia seepiapopulaatioille. Esimerkiksi lisääntynyt hiekan kaivaminen kasvattaa seepioiden riskiä joutua petojen näkemäksi (Sehonova ym., 2018). Myös maastoutuminen on elintärkeä toiminto niin pedoilta suojautumisen kuin seepioiden oman saalistuksen kannalta, joten sen epäonnistuminen varsinkin nuorilla seepioilla vähentää niiden selviytymismahdollisuuksia (Sehonova ym., 2018).

### **3.2. Selkärangattomat**

Lääkeaineiden vaikutuksia on löydetty lukuisilla vesistöjen selkärangattomilla. Pääasiallisesti vaikutuksia on tutkittu kaloilla, mutta myös matelijoilla, sammakkoeläimillä sekä nisäkkäillä. Selkärangattomien vesieläinten lisäksi myös selkärangattomilla vesieläimillä on selkärangattomien lajien tavoin havaittu lääkeaineiden bioakkumulaatiota, eli kyseisten yhdisteiden kerääntymistä eliön kudoksiin (Mezzelani & Regoli, 2022).

Lääkeaineista esimerkiksi fluoksetiinin, gemfibrosiilin ja diklofenaakin vaikutuksia vesistöjen selkärangattomiin on tutkittu. Näiden lisäksi muiden lääkeaineiden on havaittu aiheuttavan myös oksidatiivista stressiä selkärangattomilla (Fabbri, 2015).

### 3.2.1. Kalat

Selkärangaisista eniten tutkittu eläinryhmä lääkeaineiden vaikutusten tutkimuksissa on kalat, johtuen mm. siitä, että kalat ovat täysin vesiympäristössä eläviä. Kalat ovat siitä syystä selkeämpiä tutkimuksen kohteita kuin esimerkiksi eläinryhmät, jotka liikkuvat veden ja maan välillä. Lääkeaineiden kertyminen kaloihin ja sen seuraukset on myös paljon tutkittu aihe, koska kalat ovat tärkeä osa myös ihmisen ravintoketjua.

Kaloilla masennuslääkkeiden SSRI:t vaikuttavat esimerkiksi selkärangattomiin lajeihin verrattuna herkemmin, sillä kalojen serotoniininsiirtäjät reagoivat niiden kanssa helposti (Sehonova ym., 2018). Esimerkiksi kirjolohella (*Oncorhynchus mykiss*) sitalopraami aiheutti muutoksia reviirikäyttäytymiseen (Sehonova ym., 2018). Seitsemän päivää kestäneessä kokeessa sitalopraami vähensi dominoivien yksilöiden hyökkäyksiä tunkeilijoita kohtaan verrattuna dominoiviin yksilöihin, joita ruokittiin kontrolliruoalla (Sehonova ym., 2018). Lisäksi sitalopraamin vaikutuksia tutkittiin kirjolohi- ja miljoonakalakoiraiden seksuaalikäyttäytymiseen, mutta näissä kokeissa ei todettu merkittäviä muutoksia (Sehonova ym., 2018).

Fluoksetiin puolestaan havaittiin 1 µg/l pitoisuudessa vaikuttavan merkittävästi lisääntymiskäyttäytymiseen paksupäämutulla (*Pimephales promelas*), kuten pesän rakentamiseen ja puolustamiseen liittyvään käyttäytymiseen. Korkeammassa pitoisuudessa fluoksetiin todettiin lajin koiraille myös lisäävän toistavia liikkeitä, aggressiivisuutta sekä eristäytymistä (Sehonova ym., 2018). Fluoksetiinin ohella SNRI-lääke venlafaksiini on aiheuttanut vaihtelevia muutoksia tutkittujen kalalajien lisääntymiseen, käyttäytymiseen sekä liikkumiseen (Sehonova ym., 2018).

Paksupäämutuilla venlafaksiinin on havaittu vähentävän aikuisten koiraiden selviytymistä, ja seeprakaloilla (*Danio rerio*) kuuden viikon altistuminen 10 µg/l pitoisuudessa vähensi alkioiden määrää (Sehonova ym., 2018). Paksupäämutujen pakenemisreaktio hidastui 5 µg/l pitoisuudessa 12 päivän aikana, ja suuremmissa (50-500 µg/l) pitoisuuksissa venlafaksiini hidasti saaliin kiinnisaamisaikaa juovabassin (*Morone saxatilis*) ja valkobassin (*Morone chrysops*) risteymällä (Sehonova ym., 2018). Korkeassa, mutta ympäristössä esiintyvässä 100 µg/l pitoisuudessa venlafaksiini muutti moskiittokalan (*Gambusia affinis*) vuorokausirytmia siten, että yksilöiden liikkuminen päiväsaikaan väheni (Sehonova ym., 2018).

Sydänlääkkeistä gemfibrotsiilin havaittiin vähentävän lipoproteiinien kokonaismäärää noin 70 prosenttia sekä testosteronin määrää noin 50 prosenttia lääkkeelle altistetuissa taimenissa sekä vaikuttavan negatiivisesti seeprakalojen lisääntymiseen 0.5 ja 10 µg/l pitoisuuksissa (Fabbri, 2015). Seeprakalalla gemfibrotsiili vaimensi koiraiden lisääntymiskäyttäytymistä, johti epämuodostuneisiin oosyytteihin sekä vähensi jälkeläisten määrää noin 50 prosenttia altistetun koiraan lisääntyessä kontrollinaaraan kanssa (Fabbri, 2015). Tämän lisäksi gemfibrotsiili atorvastatiinin kanssa vähensi huomattavasti seeprakalojen DNA:n eheyttä 7 päivää kestäneen altistumisen seurauksena (Mezzelani & Regoli, 2022).

Myös useiden vesistöistä löytyvien steroidihormonien vaikutuksia mm. kalojen sukupuoleen ja käyttäytymiseen on tutkittu. Hietatokolla (*Pomatoschistus minutus*) altistuminen EE2:lle on vaikuttanut koiraiden liikkeisiin parin houkuttelussa sekä niiden osallistumiseen jälkeläisten hoitoon (Mezzelani & Regoli, 2022). Kuten simpukoilla, EE2-altistuminen on kaloilla aiheuttanut vitellogeniinin lisääntymistä aikuisten naaraiden lisäksi myös nuorilla ja koiraspuolisilla kaloilla, joilla sitä ei normaalisti esiintyisi (Mezzelani & Regoli, 2022). Tämän lisäksi on havaittu mm. syöpien lisääntymistä (Mezzelani & Regoli, 2022).

Koiraskaloilla on havaittu jopa sukupuolen muuttumista, mihin liittyy sekä munasarjojen että kivesten ominaisuuksia sisältävien sukupuolirauhasten häiriintynyttä kehittymistä, siittiösolujen heikentynyttä muodostumista sekä siittiöiden määrän ja liikkumisen vähenemistä (Mezzelani & Regoli, 2022). Merihevosella (*Hippocampus erectus*) koiras vastaanottaa ja hedelmöittää munasolut erityisessä sikiöpussissa. Merihevosella sikiöpussin kehittyminen estyi 5-100 ng/l pitoisuudessa EE2:ta ja progesteronia 60 päivää kestäneessä tutkimuksessa (Mezzelani & Regoli, 2022). Lisäksi nämä hormonit ovat tutkimuksissa johtaneet vähentyneeseen siittiöiden tuottoon sekä merihevosien sukupuoliominaisuuksien feminisaatioon (Mezzelani & Regoli, 2022).

### **3.2.2. Sammakkoeläimet**

Vesistöjen lääkeainejäämien vaikutuksista sammakkolajeihin ei ole paljon tutkimustietoa saatavilla, vaikka useat lajit viettävätkin suuren osan ajastaan vedessä sekä tarvitsevat sitä lisääntymiseen (Ojogoro ym., 2021). Sammakot eivät kuitenkaan ole yhtä paljon kosketuksissa veden kanssa kuin esimerkiksi kiduksilla hengittävät kalat ja vettä suodattavat simpukat, vaan hengittävät aikuisvaiheessa keuhkoilla, mikä hankaloittaa lääkeaineiden

alkuperään liittyvää tutkimusta (Ojogoro ym., 2021). Muutamia tutkimuksia vesistöissä yleisesti esiintyvien lääkeaineiden vaikutuksista sammakkoeläimiin on kuitenkin tehty.

Fluoksetiinin vaikutuksia sammakoiden reviirikäyttäytymiseen on tutkittu mm. coqui-nimisellä sammakkolajilla (*Eleutherodactylus coqui*), jossa nähtiin fluoksetiinin aiheuttavan muutoksia koiraiden sosiaalisessa käyttäytymisessä (Sehonova ym., 2018). Leopardisammakolla (*Rana pipiens*) fluoksetiini 0.029 ja 0.29 µg/l pitoisuudessa hidasti nuijapäiden kehitystä aikuisiksi sammakoiksi. Afrikankynsisammakolla (*Xenopus laevis*) saatiin päinvastaisia tuloksia 0.1, 1 ja 10 µg/l sertraliinipitoisuuksilla, tällä lajilla nuijapäiden kehitys oli nopeampaa ja sammakot olivat kooltaan pienempiä (Sehonova ym., 2018).

Myös vesistössä esiintyvien steroidien vaikutuksia etenkin sammakoiden lisääntymiseen liittyen on löydetty. Steroidit siirtyvätkin vesiympäristössä usein helposti eliöön hydrofobisten ominaisuuksiensa vuoksi (Ojogoro ym., 2021). Steroideista muun muassa EE2:ta ja progestageeni levonorgestreeliä tutkittaessa löytyi useita muutoksia muun muassa sukupuolijakaumassa, sukupuoliominaisuuksissa sekä yksilöiden lisääntymiskyvyssä ympäristössä esiintyviä pitoisuuksia käyttämällä (Säfholm ym., 2014).

EE2:n vaikutuksia tropiikkikynsisammakon (*Xenopus tropicalis*) kehittymiseen tutkittiin altistamalla sammakot toukkavaiheessa 1.8, 18 ja 180 ng/l EE2 pitoisuuksille kuoriutumisen muodonmuutokseen (Säfholm ym., 2014). Kahdeksan viikon jälkeen altistuneista sammakoista huomattavasti suurempi osa oli kehittynyt naaraiksi verrattuna kontrolliryhmään. Koirailta, jotka oli altistettu 1.8 ja 18 ng/l pitoisuuksille, havaittiin myös hedelmöityskyvyn heikentymistä noin puoleen verrattuna kontrolliryhmän koiraisiin, minkä arvellaan johtuvan vähentyneestä kypsien siittiöiden määrästä koeryhmän koirailta. Tämän lisäksi munanjohtimet puuttuivat monelta naaraalta kokonaan, tehden niistä steriilejä (Säfholm ym., 2014).

Levonorgestreelille altistetuissa tropiikkikynsisammakoissa oogeneesi eli munasolujen muodostuminen keskeytyi ja vitellogeenisten eli keltuaista sisältävien munasolujen määrä väheni 63 prosenttia kontrollisammakoihin verrattuna 1.3 ng/l pitoisuudessa neljä viikkoa kestäneen kokeen tuloksena, kun taas esivitellogeenisten munasolujen määrä kasvoi 32 prosenttia (Säfholm ym., 2014). Koirassammakoilla suoritetussa vastaavassa kokeessa 3, 22 ja 187 ng/l pitoisuudelle altistumisella ei ollut sammakoihin vaikutusta (Säfholm ym., 2014).



## 4. Ongelman ratkaisuehdotuksia

Lääkeaineiden päätyminen vesistöihin ja kerääntyminen eliöihin on suuri ongelma. Yleisessä käytössä olevia lääkkeitä löydetään merkittävässä pitoisuudessa maailmanlaajuisesti kaikenlaisissa vesistöissä. Jo pieninä pitoisuuksina ympäristöön päätyneistä lääkkeistä on aiheutunut lukuisia haitallisia vaikutuksia useisiin eliöryhmiin, joista tutkituimpiin lukeutuvat muun muassa selkärangattomista simpukat ja selkärangattomat kalat.

Nämä vaikutukset sisältävät muutoksia eliöiden aineenvaihduntaan, fyysisiin ominaisuuksiin, lisääntymistehokkuuteen, saalistukseen ja pelloilta suojautumiseen sekä elossasäilyvyyteen (kuva 2). Näillä puolestaan on seurauksia populaatiokokojen muutosten kautta ravintoverkkoon ja kokonaisten ekosysteemien toimintaan. Tämän lisäksi useiden lääkeaineiden kyky bioakkumuloida eliöiden kudoksiin on tärkeä lisätutkimusta vaativa aihe esimerkiksi kaloja tai muita vesieläimiä syövien ihmisten kannalta (Ebele ym., 2017).



**Kuva 2.** Yhteenveto lääkeaineiden vaikutuksista vesieläimiin.

Lääkeaineiden vesistöihin päätyemisestä aiheutuvia ongelmia on kuitenkin vaikea ratkaista. Kokonaisvaltaisten vaikutusten tutkimiseen vesistöissä liittyy arvaamattomia tekijöitä, kuten erilaisten lääkeaineyhdisteiden sekoitusten sekä lääkkeiden aineenvaihduntatuotteiden tuomia odottamattomia vaikutuksia (Gworek ym., 2019; Khan ym., 2022). Aiheesta on osin tästä syystä melko vähän tutkimustietoa saatavilla, mikä rajoittaa myös ratkaisujen löytämistä lääkeaineiden jäämien aiheuttamaan ympäristöongelmaan. Näistä ongelmista huolimatta toimenpiteitä on jo pantu täytäntöön asian edistämiseksi, ja myös lukuisia uusia ratkaisuja on ehdotettu sekä etsitään edelleen.

Lähtökohtana ongelman ratkaisemiseksi on niin uusien kuin vanhojen lääkeaineiden mahdollisten ympäristöriskien perusteellinen kartoittaminen. Tällä hetkellä lääkeaineiden riskejä arvioidaan ennustettujen ympäristöpitoisuuksien (predicted environmental concentrations, PEC) ja ennustettujen ei vaikutusta-pitoisuuksien (predicted non-effect concentrations, PNEC) avulla, jotka ovat mukana muun muassa Euroopan lääkeviraston ja Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston riskiarvioinneissa (Gworek ym., 2019). Euroopan unionilla on lisäksi lista tarkkailtavista vesistöä saastuttavista yhdisteistä, johon lukeutuu muun muassa diklofenaakki sekä 17-estradioli (Gworek ym., 2019).

Tämän lisäksi lääkejätteiden käsittelyä on kehitettävä etenkin suurimpien ympäristöön joutuvien lääkeainejäämien lähteissä, kuten sairaaloissa ja maataloudessa, joista jäämät lopulta kulkeutuvat jätevedenpuhdistamoille ja sieltä edelleen pääsevät vesistöihin. Jäteveden tämänhetkisiin puhdistusmenetelmiin kuuluu muun muassa biologinen puhdistus, adsorptio sekä kehittyneet hapetusprosessit (Karungamye, 2020). Näihin liittyen on myös alettu tutkia uusia menetelmiä, esimerkiksi adsorption ja fotokatalyyysin yhdistelmämenetelmää (Jari ym., 2022).

Biologinen puhdistus on tehokas ja edullinen menetelmä, jossa käytetään mikro-organismeja orgaanisen aineen hajottamiseksi (Karungamye, 2020). Prosessin tehokkuus kuitenkin vaihtelee käytettyjen organismien ominaisuuksien perusteella, minkä lisäksi monet lääkeaineet ohittavat prosessin (Jari ym., 2022). Adsorptio puolestaan on osa jäteveden mekaanista puhdistusvaihetta, jossa epäpuhtaudet imeytyvät adsorptiossa käytettävään materiaaliin kuten aktiivihieleen, saveen tai silikonista valmistettuihin adsorbentteihin (Karungamye, 2020).

Kehittyneissä hapetusprosesseissa hapettavat yhdisteet aikaansaavat orgaanisten yhdisteiden hajoamisen vedeksi, epäorgaanisiksi suoloiksi sekä hiilidioksidiksi (Karungamy, 2020). Yksi tällainen prosessi on fotokatalyyysi, jossa valo aikaansaa reaktion orgaanisen yhdisteen ja voimakkaan hapettajan sekä pelkistäjän välillä (Jari ym., 2022). Fotokatalyyysin ja adsorption yhdistelmämenetelmällä on saatu lupaavia tuloksia muun muassa antibiootti tetrasykliinin sekä estrogeenin toimintaa jäljittävän bisfenoli A:n poistamiseksi vedestä (Jari ym., 2022).

Kaiken kaikkiaan ongelman ratkaisu vaatii niin uusia lainsäädäntöjä jätteen käsittelyyn kuin innovaatioita lääkeainejäämien tehokkaampaan poistamiseen vedestä jätevedenpuhdistamoilla (Gworek ym., 2019). Tutkimuksessa olisi myös entistä enemmän kiinnitettävä huomiota yksittäisten lääkeaineiden lisäksi niiden yhdistelmiin sekä aineenvaihduntatuotteisiin, jotka joissain tapauksissa ovat jopa alkuperäistä yhdistettä vaarallisempia (Ebele ym., 2017).

## **Viitteet**

Ebele, A. J., Abdallah, M. A. E., & Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging contaminants*, 3(1), 1-16.

Fabbri, E. (2015). Pharmaceuticals in the environment: expected and unexpected effects on aquatic fauna. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1340(1), 20-28.

Gworek, B., Kijeńska, M., Zaborowska, M., Wrzosek, J., Tokarz, L., & Chmielewski, J. (2019). Pharmaceuticals in aquatic environment. Fate and behaviour, ecotoxicology and risk assessment—a review. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 76(3), 397-407.

Jari, Y., Roche, N., Necibi, M. C., El Hajjaji, S., Dhiba, D., & Chehbouni, A. (2022). Emerging pollutants in moroccan wastewater: Occurrence, Impact, and removal technologies. *Journal of Chemistry*, 2022.

Karungamy, P. N. (2020). Methods used for removal of pharmaceuticals from wastewater: A review. *Applied Journal of Environmental Engineering Science*, 6(4), 6-4.

Khan, A. H., Aziz, H. A., Khan, N. A., Hasan, M. A., Ahmed, S., Farooqi, I. H., ... & Mahtab, M. S. (2021). Impact, disease outbreak and the eco-hazards associated with pharmaceutical residues: A Critical review. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 1-12.

Mezzelani, M., & Regoli, F. (2022). The biological effects of pharmaceuticals in the marine environment. *Annual Review of Marine Science*, 14, 105-128.

Ojemaye, C. Y., & Petrik, L. (2019). Pharmaceuticals in the marine environment: a review. *Environmental Reviews*, 27(2), 151-165.

Ojogboro, J. O., Scrimshaw, M. D., & Sumpter, J. P. (2021). Steroid hormones in the aquatic environment. *Science of The Total Environment*, 792, 148306.

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., ... & Bitto, A. (2017). Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.

Sehonova, P., Svobodova, Z., Dolezelova, P., Vosmerova, P., & Faggio, C. (2018). Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in the aquatic environment: a review. *Science of the Total Environment*, 631, 789-794.

Świacka, K., Maculewicz, J., Kowalska, D., Caban, M., Smolarz, K., & Świeżak, J. (2022). Presence of pharmaceuticals and their metabolites in wild-living aquatic organisms—current state of knowledge. *Journal of Hazardous Materials*, 424, 127350.

Säfholm, M., Ribbenstedt, A., Fick, J., & Berg, C. (2014). Risks of hormonally active pharmaceuticals to amphibians: a growing concern regarding progestagens. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1656), 20130577.