



ANTIBIOOTTIEN KERÄÄNTYMINEN YMPÄRISTÖÖN JA SIITÄ AIHEUTUVAT HAITAT

Lappeenrannan–Lahden teknillinen yliopisto LUT

Kemiantekniikan kandidaatintyö

2022

Roope Haikarainen

Tarkastaja: Yliopisto-opettaja Katja Kuukka

TIIVISTELMÄ

Lappeenrannan–Lahden teknillinen yliopisto LUT

LENS School of Engineering Science

Kemiantekniikka

Roope Haikarainen

Antibioottien kerääntyminen ympäristöön ja siitä aiheutuvat haitat

Kemiantekniikan kandidaatintyö

29 sivua, 10 kuvaa, 4 taulukko

Tarkastajat: Yliopisto-opettaja Katja Kuukka

Avainsanat: antibioottijäämä, bakteeriresistenssi, jätevedet, ympäristö

Gloaali väestönkasvu on lisännyt antibioottien kulutusta. Antibioottien kulutuksen lisääntyessä niistä syntyvää jätettä tulee enemmän. Antibioottijäämiä päätyy eri lähteistä ympäristöön, ja niiden määrät vaihtelevat maakohtaisesti. Myös maiden lainsäädännölliset erot vaikuttavat siihen, paljonko antibioottijäämiä pääsee alueen vesistöihin ja muuhun ympäristöön. Yleisimpien antibioottien valmistuksen määrästä johtuen niiden pitoisuudet jätevesissä sekä pintavesissä ovat merkittävimpiä.

Antibioottien päätyessä ympäristöön pääsevät ne kosketuksiin monien mikrobien kanssa. Tämä antaa mikrobikannoille mahdollisuuden kehittää resistenssin kyseisille antibiooteille, mikä johtaa antibioottien tehon laskuun vaikeuttaen tautien hoitoa. Tällaista tehon heikentymistä on jo havaittu esimerkiksi penisilliinin kohdalla. Penisilliinin rakenne on melko yksinkertainen, joten on mahdollista, että pian penisilliini ei ole mahdollinen hoitokeino bakteerinfektioille. Antibioottien käyttöä tulisi rajoittaa ja kontrolloida, jotta ei tulisi tilannetta, että tauteja ei pystytä enää hoitamaan antibiooteilla.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä

1	Johdanto.....	4
2	Antibioottijäämien lähteet.....	5
2.1	Kotitaloudet	6
2.2	Karjatalous	7
2.3	Valmistuksessa syntynyt jäte	8
3	Antibioottijäämien vaikutukset.....	9
3.1	Haitat ihmisille	9
3.2	Haitat ympäristölle.....	9
3.3	Taloudelliset haitat.....	10
4	Antibioottijäämien kertyminen.....	10
4.1	Kunnallinen jätevesi	11
4.2	Sairaaloiden jätevedet	14
4.3	Teollinen jätevesi	15
4.4	Pintavesien pitoisuudet.....	16
5	Kemiallinen pilkkoutuminen	19
5.1	Antibioottien aktiivisen osan rakenne	20
5.1.1	β-laktaamit	20
5.1.2	Aminoglykosidit.....	21
5.1.3	Tetrasykliinit.....	22
5.1.4	Makrolidit.....	23
6	Johtopäätökset.....	24
	Lähteet	26

1 Johdanto

Antibiootit ovat lääkeaineita, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon. Ne hajoavat elimistössä kemiallisesti pienemmiksi osiksi, jonka jälkeen niiden aktiivinen osa tappaa mikrobit tai estää niiden lisääntymisen. Suurin osa antibiooteista ei kuitenkaan imeydy kokonaan, vaan ne poistuvat elimistöstä eritteiden mukana joko kokonaisina tai pilkkottuina pienemmiksi molekyyleiksi. Noin 90 % antibiooteista läpäisee elimistön pilkkoutumatta. (ScienceDaily, 2010).

Antibiootteja päätyy ympäristöön monesta eri lähteestä. Kaupunkialueilla antibioottijäämiä löydetään kunnallisesta jätevedestä, sairaaloiden jätevesistä sekä teollisista jätevesistä (Kaaro, 2009). Sairaaloissa antibioottien käyttö on aktiivisinta, jonka seurauksena sairaaloiden jätevesistä löytyy enemmän jäämiä kuin kunnallisesta jätevedestä (Mehtonen, 2016). Suurimmat konsentraatiot löytyvät teollisista jätevesistä.

Karjankasvatuksesta syntyy enemmän antibioottijäämiä kuin ihmisten käytöstä. Antibioottien käyttö karjataloudessa vaihtelee maittain, mutta esimerkiksi Yhdysvalloissa kaikista myydyistä antibiooteista noin 65 % menee karjatalouden käyttöön (PEW, 2016). Suomessa karjatalouden antibioottien käyttö on vähäisempää kuin Yhdysvalloissa lainsäädännöllisistä syistä. Lääkeaineet kertyvät karjan ulosteeseen, jonka kautta ne leviävät pelloille sekä muuhun ympäristöön. (Kaaro, 2009).

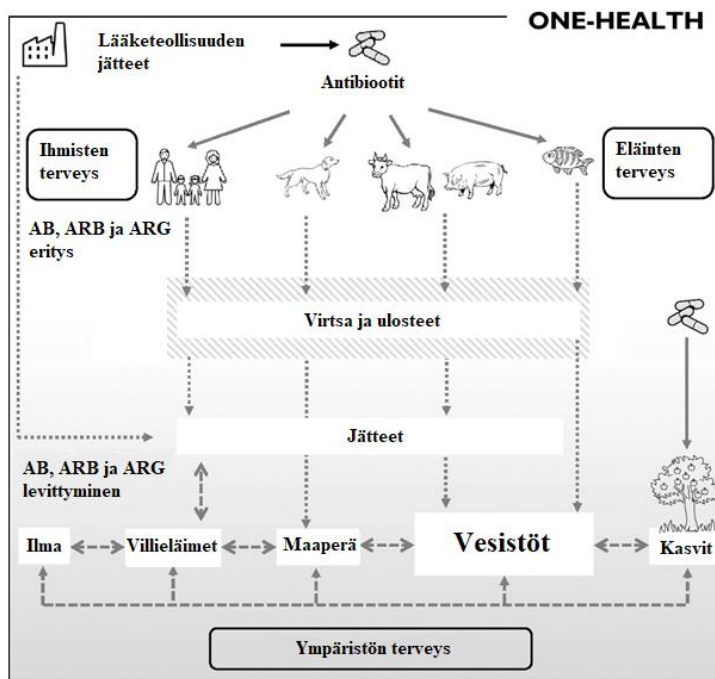
Antibioottijäämiä on hyvin vaikea poistaa jätevesistä. Siksi niitä päätyykin vedenpuhdistamoilta ja karjan toimesta maaperään, ja sitä kautta pohjavesiin sekä suurempiin vesistöihin. (Thiele-Bruhn, 2003). Tämän johdosta ympäristössä elävät mikrobit ovat kosketuksissa antibioottijäämiin, ja ne voivat kehittyä resistenteiksi niille. Tämä voi mahdollisesti johtaa uusiin sairauksiin, joita ei voida hoitaa antibiooteilla. Tällaisia resistenttejä bakteereja on jo löydetty, ja niistä käytetään nimitystä superbakteerit. (Ben et al., 2019).

Tässä työssä tarkastellaan antibioottijäämien pitoisuuksia eri jätevesissä, sekä vertaillaan maakohtaisia eroja. Myös pintavesien antibioottipitoisuuksia tutkitaan, ja pohditaan näistä koituvia ongelmia ja syitä. Keniassa, Kiinassa, Turkissa sekä Intiassa pintavesistä on löydetty hälyttävä määrä PNEC (predicted no-effect concentration) arvon ylittäviä antibioottimääriä. PNEC-arvo kuvaa antibioottijäämien suurinta määrää, jolloin niistä ei ole merkittäviä haittoja ympäristössä. Tätä selittävät maiden lainsäädännölliset rakenteet, jotka mahdollistavat antibioottien tuotannosta tulevien jäämien hävittämisen paikallisiin vesimassoihin ilman sanktioita.

2 Antibioottijäämien lähteet

Antibioottien käyttö on lisääntynyt väestön kasvun myötä. Lisääntyneen käytön seurauksena käytetyistä ja käyttämättä jääneistä antibiooteista syntyy enemmän jätettä, joka päättyy ympäristöön. Merkittävimpiä lähteitä antibioottijäämille ovat kotitaloudet, karjatalous sekä lääketehtaat. (Vuento, 2020) Vaikka Suomessa antibioottien käyttö on vähentynyt vuodesta 2010 (Vuento, 2020), on arvioitu, että maailmanlaajuisesti antibioottien käyttö tulee lisääntymään noin 67 % vuoteen 2030 mennessä (Polianciuc et al., 2020). Tämä on kuitenkin vain yksi arvio, ja on mahdollista, että antibioottien kulutus kasvaa jopa noin 300 % (Vishnuraj et al., 2016).

Antibioottijäämien lähteitä ja kulkeutumista voidaan havainnollistaa seuraavalla sivulla esitetyn kuvan 1 avulla. Kuvan yksittäisiä kohtia avataan lisää myöhemmin tekstissä.



Kuva 1 Antibioottien lähteet ja kulkeutuminen ympäristössä, alkuperäistä kuvaa mukailen (Goulas et al., 2018). Kuvassa olevat lyhenteet AB, ARB sekä ARG tarkoittavat antibiootteja, antibiooteille vastustuskykyisiä bakteereja sekä antibiooteille vastustuskykyisiä genejä vastaavassa järjestyksessä.

Kuvasta 1 huomataan antibioottijäämien syntyvän antibioottien tuotannosta sekä kulutuksesta. Jätteet päätyvät ympäristöön, johon ne jäävät kiertoön.

2.1 Kotitaloudet

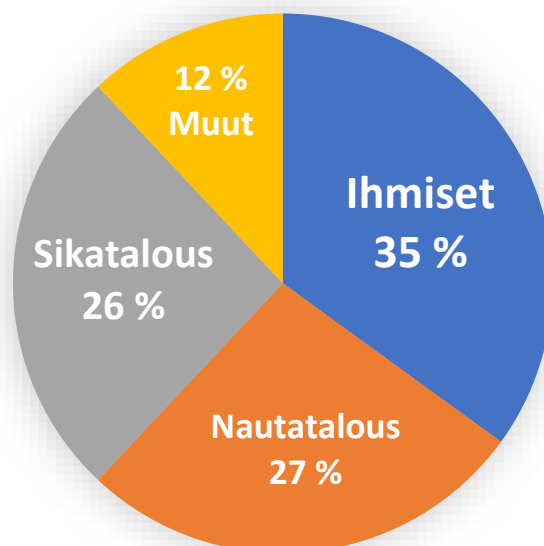
Kuvasta 1 nähdään, että ihmiset sekä kotieläimet ovat yksiä antibioottijäämien lähteistä. Kotitalouksista syntyvät jäämät voidaan jakaa ihmisperäisiin sekä eläinperäisiin. Tulee huomata, että eläinperäiset antibioottijäämät ovat huomattavasti pienempiä ihmisperäisiin verrattuna. Tutkimusten mukaan noin 25 % koirista sekä noin 20 % kissoista on ainakin kerran kahden vuoden sisällä käynyt läpi antibioottikuurin (Tompson et al., 2021). Eläinten koon takia käytettyjen antibioottien määrä on huomattavasti pienempi verrattuna ihmisten määriin. Niitä ei siksi oteta erikseen huomioon vertailussa vaan lasketaan mukaan ihmisten käyttämien antibioottien määrään.

Prosentuaalisesti ihmiset käyttävät huomattavasti vähemmän antibiootteja kuin kotieläimet. On hankala laskea kuinka suuri osa ihmisistä käyttää aktiivisesti antibiootteja maiden välisen vaihteluiden takia (Statista, 2016). Yhdessä ihmisten sekä lemmikkien antibioottien kulutus on noin 35 % kaikesta maailman antibiootinkulutuksesta (Wallinga & Kar, 2020).

2.2 Karjatalous

Suurin osa myydyistä antibiooteista käytetään karjataloudessa. Suomessa tämä on kuitenkin tarkoin seurattua ja melko vähäistä moniin suurempiin maihin verrattuna (Pape-Mustonen & Härkönen, 2021). Kokonsa takia naudoille sekä sioille syötetään eniten karjataloudessa käytetyistä antibiooteista. Väestön kasvun myötä lihan kysyntä on kasvanut, joka on johtanut antibioottien käytön lisääntymiseen. Noin 65 % kaikista käytetyistä antibiooteista menee karjatalouteen. (Wallinga & Kar, 2020)

Alla esitetyssä kuvassa 2 sekä seuraavalla sivulla taulukossa I on havainnollistettu antibioottien käytön jakautumista ihmisten sekä karjan välillä.



Kuva 2 Antibioottien käytön suhde ihmisten sekä eläinten välillä, alkuperäistä kuvaa muokailen (Wallinga & Kar, 2020)

Kuten kuvasta 2 huomataan, suurin osa ostetuista antibiooteista menee karjatalouden käyttöön. Voidaan olettaa, että kaikista antibioottijäämistä noin 35 % tulee ihmisistä, ja loput karjasta. Kuvassa ei ole otettu huomioon antibioottien tuottamisesta syntyvää jätettä.

Taulukko I Yhdysvalloissa myytyjen antibioottien määriä vuonna 2017 ja niiden prosentuaaliset osuudet, mukailleen alkuperäistä taulukkoa (Wallinga & Kar, 2020). Arvot ovat pyöristettyjä.

	Antibiootit (kg)	% kaikista antibiooteista
Karjatalous yhteensä	6030000	65 %
Nauta	2520000	27 %
Sika	2370000	26 %
Kana	220000	2 %
Kalkkuna	670000	7 %
Muut	250000	3 %
Ihmiset (2017)	3410000	35 %

Taulukosta I nähdään antibioottien jakautumista karjatalouden käyttöön. Suurin osa myydyistä antibiooteista menee nautojen, sikojen sekä ihmisten hoitoon. Näihin verrattuna siipikarjan ja muiden eläinten hoitoon myytyjen antibioottien määrä on suhteellisen pieni.

2.3 Valmistuksessa syntynyt jäte

Antibioottien valmistus tapahtuu mannerkohtaisesti. Lähtökohtaisesti tietyssä maanosassa valmistetut lääkkeet menevät kyseisessä maanosassa olevien maiden käyttöön. Jos antibiooteista on pulaa, voidaan niitä tarvittaessa ostaa muualta, yleisimmin Kiinasta tai Yhdysvalloista, sillä niissä antibiootteja valmistetaan eniten. Lakien vaihdeltaessa maakohtaisesti, ovat myös säädökset jäämien tuottamisesta ja hävittämisestä erilaiset. Tämä johtaa eri määriin syntyvään jätteeseen.

Suurimmat antibioottien tuottajat ovat Kiina, Yhdysvallat ja Intia. Näistä Kiinassa ja Intiassa jätteiden hävityksen kontrollointi on hyvin vähäistä, jonka seurauksena antibioottijäämiä päätyy suoraan ympäristöön, yleensä jokiin tai muihin vesimassoihin. (Wasley et al., 2020)

3 Antibioottijäämien vaikutukset

Antibioottien päätyemisestä luontoon on monia haittoja ihmisille ja ympäristölle. Käytettäessä antibiootteja, osa aktiivisesta yhdisteestä päätyy ihmisistä sekä eläimistä ympäristöön. Ympäristössä olevat mikrobit, tässä tapauksessa sienet sekä bakteerit, alkavat kehittymään kyseisille antibiooteille resistenteiksi. Tämä johtaa ympäristöllisiin, terveydellisiin sekä taloudellisiin haittoihin.

3.1 Haitat ihmisille

Antibiootteja käytetään hoitamaan ihmisten bakteeriperäisiä sairauksia. Antibiooteille resistenttien bakteerien kehittyessä nykyisessä käytössä olevien antibioottien teho heikkenee. Jos tähän ei puututa, on mahdollista, että pian on täysin resistenttejä bakteereja monille nykyisille antibiooteille. Tästä käytetään nimitystä antibioottien jälkeinen aika (post-antibiotic era).

Antibioottien vaikutuksen heikkenemistä on havaittu jo monissa taudeissa. Tästä esimerkkinä ovat esimerkiksi tuberkuloosi, tippuri sekä salmonella. Antibioottien tehon heikentyminen johtaa pidempään sairaalahoitoon, suurempiin hoitokuluihin sekä kuolleisuuden nousumiseen. (Kraemer et al., 2019)

3.2 Haitat ympäristölle

Antibioottien vaikutusta villieläimiin on vaikea tutkia tarkasti. On kuitenkin todettu antibioottijäämien vaikuttavan tiettyjen eläinten tärkeään mikrobikantaan negatiivisesti. Esimerkiksi hiirille elintärkeiden suolistobakteerien määrän on todettu laskevan jatkuvan antibiooteille altistumisen takia. Tämä todennäköisesti johtaa monien lajien eliniän laskuun, sekä lajien ekolokeroiden muutoksiin. (Singer et al., 2016) Tämä pätee erityisesti vesissä eläviin eliöihin, jotka elävät antibioottien ympäröimänä niiden päädyttyä suurempiin vesimassoihin.

Kasveille antibioottijäämistä aiheutuu haittoja. Varsinkin maaperässä ja vesistöissä olevat jäämät tuhoavat kasvien juuristossa olevia mikrobeja lopulta johtaen kasvin kokonaisterveyden rappeutumiseen. Antibiootit mahdollisesti tappavat parasiiteille haitallisia mikrobeja. Näiden taudinaiheuttajien hävitessä loiset sekä parasiitit pystyvät elämään vapaammin, aiheuttaen enemmän tuhoa kasveissa. On myös havaittu kasveissa olevien antibioottien vaikuttavan haitallisesti pölyttäjien terveyteen ja lisääntymiseen. (Singer et al., 2016)

3.3 Taloudelliset haitat

Kuten edellä mainittiin, antibioottien vaikutuksen heikentyessä hoidon kesto sekä vaatavuus kasvavat. Nämä nostavat tautien hoitamiseen tarvittavien resurssien määrää. On laskettu, että antibioottiresistenssien muodostumisten johdosta, vuoteen 2050 mennessä Yhdysvaltojen BKT laskee noin 3 %. Arviossa on oletettu antibioottiresistenssin vaikuttavan ainoastaan ihmisten hoitoon ja sen kustannuksiin. Taloudelliset kulut kasvavat entisestään, jos sama tapahtuu karjataloudelle. Suurin osa tällä hetkellä käytetyistä antibiooteista menee karjatalouden käyttöön, joten taloudellisesti haitat olisivat huomattavasti suuremmat. (Regea, 2018)

4 Antibioottijäämien kertyminen

Tutkittaessa antibioottijäämien päätymistä ympäristöön, tulee aloittaa jätevesistä ja jatkaa siitä eteenpäin. Tarkasteluketjun alkupäässä on karkeasti kolme merkittävää lähdettä: kunnallinen jätevesi, sairaaloista tulevat jätevedet sekä teolliset jätevedet. Tiedetään jäämien poistamisen vedenpuhdistamoilla olevan vaikeaa. Seuraava merkittävä kohta tarkastelussa ovat pintavedet, joista jatketaan suurempiin vesimassoihin. Maaperään päätyy pohjavesistä sekä muista vesimassoista jäämiä, joten se tulee tarkasteluun viimeisenä.

Koska antibiootteja on monia erilaisia, tulee niiden määriä myös vertailla. Tutkimuksessa on tutkittu 12 eri antibiootin pitoisuuksia jätevesissä ennen luontoon päätymistä. Tutkimus

on tehty 47 eri maassa ja koottu saadut tulokset yhteen taulukkoon, joka on esitetty alla taulukossa II. (Singer et al., 2016)

Taulukko II Antibioottien määrät jätevesissä (Singer et al., 2016). Taulukossa esiintyvä PNEC-arvo (predicted no-effect concentration) kuvaa antibioottijäämien suurinta arvoa, jolloin niistä ei ole merkittäviä haittoja. PNEC-arvon ylittävät määrät ovat kuvattuna taulukossa * merkillä. Tutkittujen antibioottien määrät ovat annettuna µg/L.

Antibiootti	PNEC-arvo	Kunnallinen jätevesi	Sairaaloiden jätevesi	Teollinen jätevesi
Atsitromysiini	0.250	0.2	<u>*0.9</u>	0.0
Siprofloksasiini	0.064	<u>*577.6</u>	<u>*6.5</u>	<u>*3548.6</u>
Klaritromysiini	0.064	<u>*0.2</u>	<u>*2.8</u>	<u>*0.1</u>
Klindamysiini	1.000	0.1	0.4	0.0
Doksisykliini	2.000	0.2	0.1	0.3
Enrofloksasiini	0.064	<u>*53.3</u>	<u>*1.5</u>	<u>*23.0</u>
Ofloksasiini	0.500	<u>*3.7</u>	<u>*4.2</u>	0.5
Oksitetrazykliini	0.500	0.1	0.1	<u>*23119.0</u>
Sulfametoksatsoli	16.000	0.3	2.8	<u>*18416,8</u>
Tetrasykliini	1.000	0.2	0.0	<u>*453.5</u>
Trimetopriimi	0.500	<u>*0.6</u>	<u>*1.4</u>	<u>*3078.7</u>

Taulukosta II huomataan siprofloksasiinin, klaritromysiinin, enrofloksasiinin, ofloksasiinin sekä trimetopriimien ylittävän PNEC-arvon lähes jokaisessa vesimassassa.

4.1 Kunnallinen jätevesi

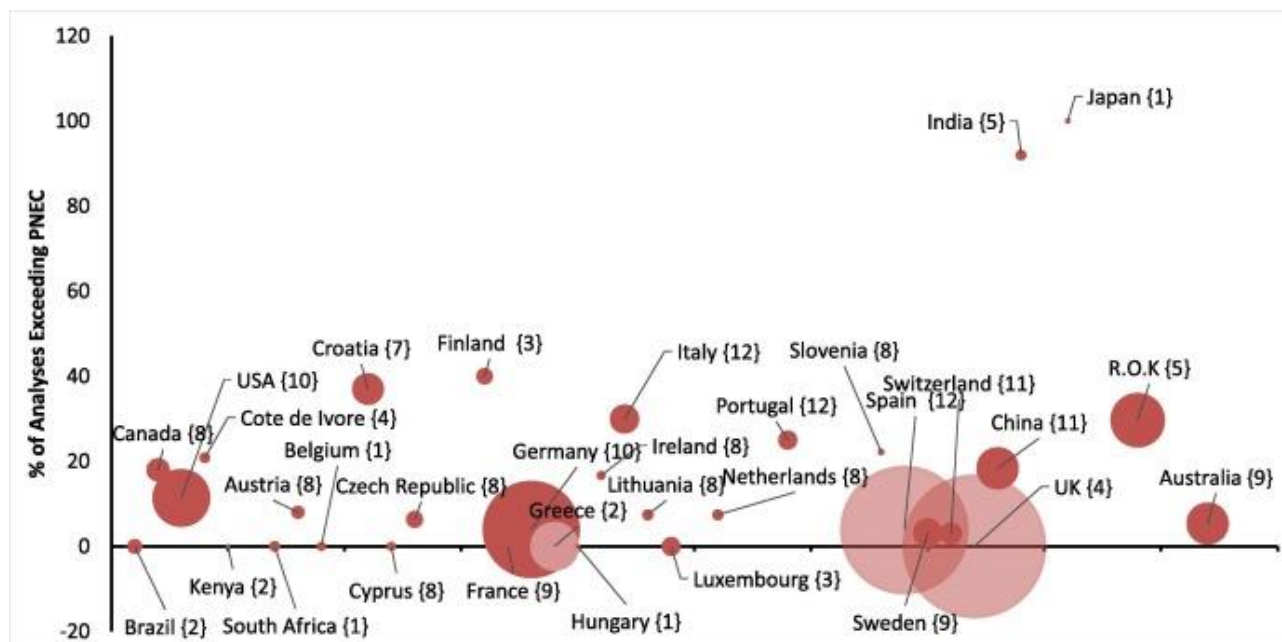
Kunnallisessa jätevedessä suurin osa antibioottien jäämistä oli PNEC-arvon alapuolella. Neljän aineen jäämien määrät ylittävät halutun arvon. Ofloksasiini sekä trimetopriimi ylittävät PNEC-arvon annetun rajan 640 % sekä 20 % vastaavassa järjestyksessä.

Suurimmat ja merkittävimmät määrät löytyivät siprofloksasiinista sekä enrofloksasiinista. Näitä vastaavat määrät olivat 8925 sekä 732,8 kertaiset. PNEC-arvot ovat kummallekin 0,064 µg/L, mutta siprofloksasiinia löydettiin keskimäärin 577,6 µg/L, ja enrofloksasiinia löytyi 53,3 µg/L.

Ofloksasiinin sekä siprofloksasiinin määrät selittyvät osittain niiden käytön yleisyyden perusteella. Määrätyistä antibiooteista 25,1 % oli ofloksasiinia ja 19 % siprofloksasiinia. (Singer et al., 2016) Antibioottien yleisyydet selittävät myös sitä miksi niiden arvot ylittävät annetun PNEC-arvon, sillä kysynnän vuoksi niitä tuotetaan enemmän, jolloin niistä syntyy enemmän jätettä (Hicks, 2021).

Klaritomysiinin sekä trimetopriimin arvot ylittävät tavoitellun PNEC-arvon, mutta ylitys ei ole niin suuri kuin muilla PNEC-arvon ylittävillä antibiooteilla. Tämä selittyy ainakin osittain sillä, että näitä antibiootteja käytetään vain tiettyjen mikrobikantojen hoitoon. Niitä käytetään jonkin verran, mutta paljon vähemmän kuin muita yllä mainittuja PNEC-arvon ylittäviä antibiootteja.

Koska tutkimuksessa oli mukana 47 eri maata, tulee myös maakohtaiset erot ottaa huomioon. Eri maissa käytetään eri antibiootteja, ja seuraavalla sivulla olevassa kuvassa 3 on esitettynä maiden kunnallisesta jätevedestä löydettyjen antibioottijäämien määriä.



Kuva 3. Maakohtaiset erot PNEC-arvon ylittävissä tutkimuksissa paikallisista jätevesistä. Ympyrän sijainti pystyakselilla kuvaa PNEC-arvon ylittäneiden koetulosten määrää, sulkujen sisällä oleva arvo kertoo eri tutkittujen antibioottien määrän ja ympyrän koko kuvaa saatavilla olevaa dataa (Booth et al., 2020).

Kuvasta 3 voidaan huomata kaksi merkittävää asiaa. Intian sekä Japanin sijainti taulukon yläkulmassa, sekä alhaalla Yhdysvaltojen, Saksan, Espanjan sekä Ison-Britanian ympyröiden koot. Japanin ja Intian ympyröiden koot ovat pieniä, joten niistä ei ole saatu paljoa dataa tutkimuksiin. Saadusta tiedosta on kuitenkin voitu selvittää, että Japanissa yhden käytetyn antibiootin määrät ylittivät PNEC-arvon 100 % ajasta. Intiassa tutkittiin viittä eri antibiootia, ja näiden antibioottien määrityksistä noin 90 % ylitti sallitun PNEC-arvon.

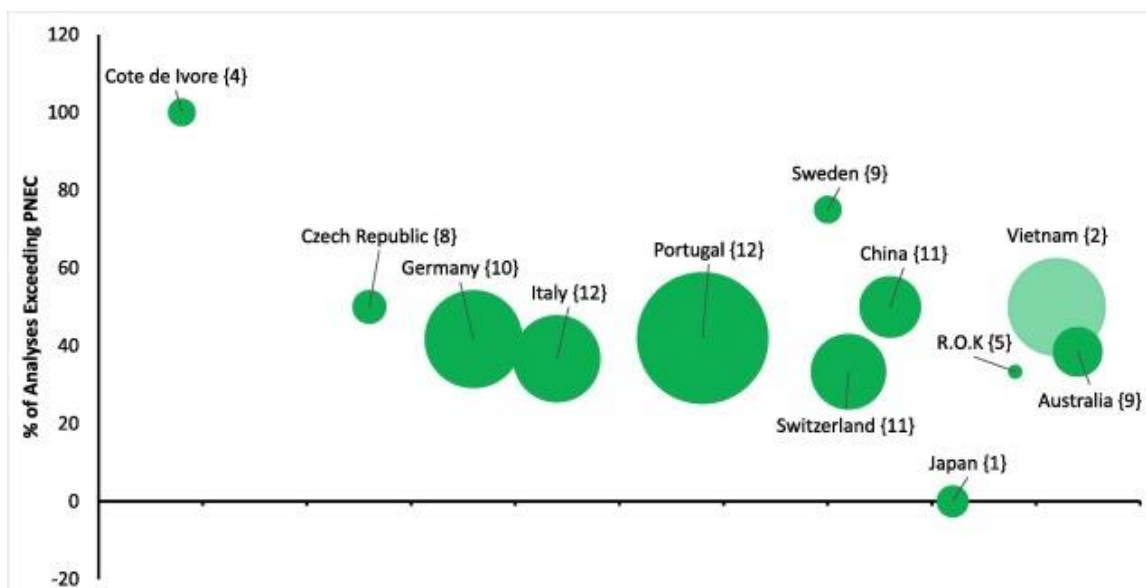
Kuvan alaosassa olevat suuremmat ympyrät tarkoittavat, että maissa on enemmän saatavaa aineistoa jätevesien antibioottijäämistä. Yhdysvalloista, Saksasta, Espanjasta sekä Englannista on saatavilla melko paljon dataa, eli näistä maista saatu tieto on luotettavampaa. Saksan ja Espanjan tutkituista antibioottien määristä noin 5 % ylittää PNEC-arvon, kun taas Englannissa arvot eivät ylity minkään tutkimuksen kohdalla. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että Euroopassa sekä Englannissa on melko tiukat määräykset antibioottien suhteen, eikä niitä jaeta ilman hyviä perusteluja. Yhdysvalloissa PNEC-arvot ylittyvät noin 10 % ajasta, joka selittyy sillä, että antibiootteja saadaan helpommin ilman reseptiä. (Rapaport, 2019)

4.2 Sairaaloiden jätevedet

Sairaaloiden jätevesistä saatavan tiedon määrä on huomattavasti vähäisempää kuin kunnallisista jätevesistä saatava määrä. Taulukosta II nähdään kuitenkin yhtäläisyyksiä sairaaloista tulevien sekä kunnallisten jätevesien välillä. Samat antibiootit ylittävät annetun PNEC-arvon kuin kunnallisissa jätevesissä, mutta sairaaloista tulee näiden lisäksi liiallinen määrä atsitromysiiniä. Taulukosta II huomataan myös PNEC-arvon ylittävien antibioottien määrien olevan suhteellisesti pienempiä, eikä antibioottien välillä olevat erot ole yhtä suuria.

Sairaaloissa antibioottien käyttö on tarkasti määriteltyä ja niitä käytetään kohdennetusti. Useampaa antibioottia on mahdollista käyttää samaan aikaan, johtaen lopulta vähempään ja kohdennetumpaan antibioottien käyttöön (Choosing wisely, 2017).

Alla on esitettyä kuva 4, josta käy selville suurempien maiden sairaaloissa tehty tutkimus.



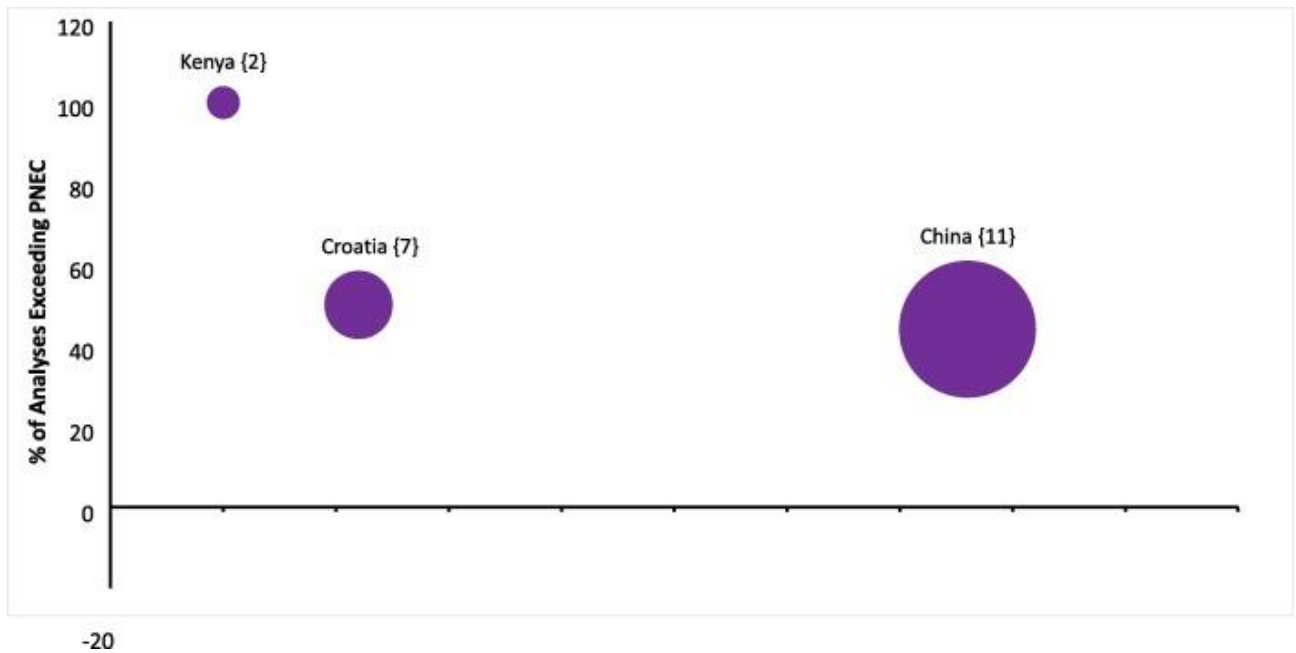
Kuva 4. Maakohtaiset erot PNEC-arvon ylittävissä tutkimuksissa sairaaloiden jätevesissä. Ympyrän korkeus kuvaa PNEC-arvon ylittäneiden koetulosten määrää, sulkujen sisällä oleva arvo kertoo eri tutkittujen antibioottien määrää ja ympyrän koko kuvaa saatavilla olevaa dataa (Booth et al., 2020).

Kuvassa 4 keskiarvollisesti noin 40 % kaikista tutkituista antibiooteista ylittää PNEC-arvon. Toisin kuin kunnallisessa jätevedessä, Japanissa tutkituista antibiooteista yksikään koe ei ylitä PNEC-arvoa sairaaloiden jätevesistä. Tätä voidaan mahdollisesti selittää datan puuttumisella, tai vähemmällä antibioottien käytöllä.

4.3 Teollinen jätevesi

Teollisella tasolla antibioottijäämät syntyvät kyseisen antibiootin valmistusprosessista. Taulukosta 2 huomataan kuuden antibiootin pitoisuuksien olevan huomattavan korkeita. Nämä erittäin korkeat pitoisuudet selittyvät sillä, että mittauksia on tehty tehtaissa, joissa kyseistä antibioottia valmistetaan. Varsinkin siprofloksasiinin, oksitetrasykliinin, sulfametoksatsolin sekä trimetopriimin määrät ovat hälyttävän korkeita verrattuna PNEC-arvoihin. Arvot ovat noin miljoonasta sataan miljoonaa kertaiset sallittuun rajaan verrattuna.

Seuraavalla sivulla olevassa kuvassa 5 on esitettyä eri maiden tehtaiden jätevesistä otettuja näytteitä, joista nähdään ylitettyjen PNEC-arvojen määrä prosentteina. Dataa ei ole paljon, mutta kuvaajasta saa näkeä, missä antibiootteja tuotetaan ja paljonko antibioottien tuottamisesta tulee vaarallisia määriä jätettä.



Kuva 5. Maakohtaiset erot PNEC-arvon ylittävissä tutkimuksissa tehtaiden jätevesissä. Ympyrän korkeus kuvaa PNEC-arvon ylittäneiden koetulosten määrää, sulkujen sisällä oleva arvo kertoo eri tutkittujen antibioottien määrää ja ympyrän koko kuvaa saatavilla olevaa dataa (Booth et al., 2020).

Kuvaajassa 5 on esitettyä tehtaiden jätevesistä tutkittujen antibioottien määriä. Kuvaajassa on esitettyä kolme maata, mutta näistä vain Kiinassa tuotetaan huomattava määrä antibiootteja. Kiinassa tutkittiin 11 eri antibioottia, joista noin 50 % ylittivät PNEC-arvon jätevedessä. Kroatiassa lähes yhtä moni koetulos ylitti PNEC-arvon. Keniassa PNEC-arvon ylitti jokainen koe. Maiden asemaa kuvassa voidaan selittää osin niiden taloudellisten asemien perusteella (Desjardins, 2016). Köyhemmissä maissa jätteenkäsittely on mahdollisesti heikompaa, ja johtaa antibioottien päätymiseen ympäristöön. (Allan, 2021).

4.4 Pintavesien pitoisuudet

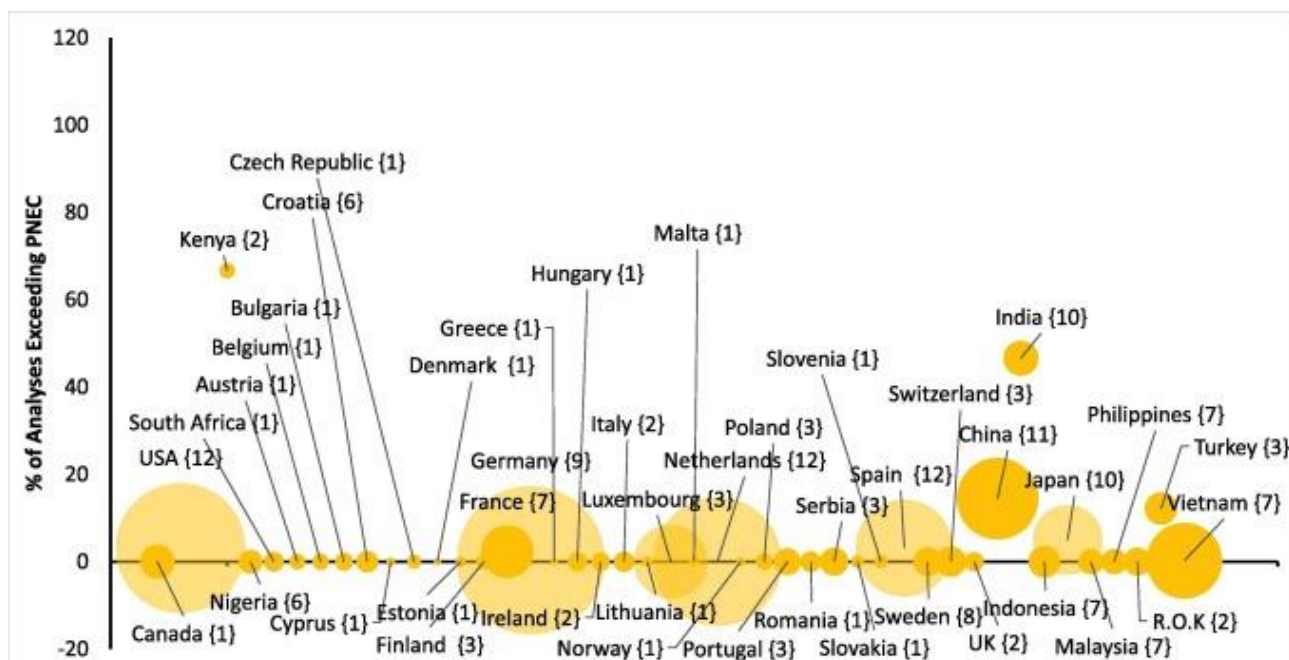
Jätevedet päätyvät puhdistuksen kautta takaisin kiertoon, joko ihmisten käyttöön taikka ympäristöön. Koska antibiootin poistaminen on haastavaa ja kallista (Dutta & Mala, 2020), pinta- sekä pohjavesiin päätyy antibioottijäämiä. Seuraavalla sivulla esitetyssä taulukossa III on esitetty eri maista tutkittujen pintavesien antibioottipitoisuuksia.

Taulukko III. Kaikkien maiden pintavesistä löydettyjen antibioottien keskiarvoja (Booth et al., 2020). Tutkittujen antibioottien määrät ovat annettuna µg/L.

Antibiootti	PNEC-arvo	Pintavedet
Amoksisilliini	0.250	0.0
Atsitromysiini	0.250	0.0
Siprofloksasiini	0.064	*383.4
Klaritromysiini	0.064	0.0
Klindamysiini	1.000	0.1
Doksisykliini	2.000	0.0
Enrofloksasiini	0.064	*87.5
Ofloksasiini	0.500	*2.0
Oksitetrasykliini	0.500	0.0
Sulfametoksatsoli	16.000	0.1
Tetrasykliini	1.000	0.0
Trimetopriimi	0.500	0.0

Taulukosta huomataan kolmen eri lääkeaineen pitoisuuksien ylittävän PNEC-arvo. Ofloksasiini ylittää sallitun määrän nelinkertaisesti, mutta siprofloksasiini sekä enrofloksasiini ylittävät sallitun rajan huomattavasti suuremmissa määrin. Kuten edellä mainittiin, siprofloksasiini on yksi yleisimmin käytetyistä antibiooteista, joka voi vaikuttaa sen määrään pintavesissä. Enrofloksasiini kuuluu siprofloksasiinin kanssa samaan ryhmään, joten sen poistaminen on lähes yhtä haastavaa kuin siprofloksasiinin poistaminen (Xu et al., 2015).

Alla olevassa kuvassa 6 on esitettyä eri maiden pintavesistä löydettyjen antibioottien PNEC-arvon ylittävät määrät.



Kuva 6. Maakohtaiset erot PNEC-arvon ylittävissä tutkimuksissa pintavesissä. Ympyrän korkeus kuvaa PNEC-arvon ylittäneiden koetulosten määrää, sulkujen sisällä oleva arvo kertoo eri tutkittujen antibioottien määrää ja ympyrän koko kuvaa saatavilla olevaa dataa (Booth et al., 2020)). Ympyrän korkeus kertoo, kuinka paljon kyseisen maan jokaisesta lähteestä tulee vaarallinen määrä antibiootteja ympäristöön.

Kuvassa 6 huomataan lähes jokaisessa tutkimuksessa olevan maan pysyvän 0 % viivalla. Kuvaajasta voi huomata kuitenkin neljä eri maata, joiden pintavesien antibioottipitoisuudet ylittävät annetun PNEC-arvon. Turkissa, Kiinassa, Intiassa sekä Keniassa pintavesissä on PNEC-arvon ylittävä määrä antibiootijäämiä. Kiinassa ja Turkissa arvot ylittyvät noin 10 % analysoiduista näytteistä, kun taas Intiassa noin 50 % ja Keniassa noin 65 % analysoiduista näytteistä. Näitä eroja on mahdollista selittää maiden lainsäädännöllisillä eroilla. Näissä maissa lääkkeiden päätyminen ympäristöön ei tarkkailla yhtä tarkasti kuin vaikka Suomessa, jonka seurauksena suurempi osa koetuloksista ylittää annetun PNEC-arvon näissä maissa (Anh et al., 2021).

5 Kemiallinen pilkkoutuminen

Kuten aikaisemmin todettiin, suurin osa käytetystä antibiootista ei reagoi elimistössä, vaan poistuu elimistöstä alkuperäisessä kemiallisessa muodossaan. Noin 10 % antibiootista reagoi elimistössä tuottaen mikrobeille haitallista yhdistettä. Antibiootit reagoivat maksassa, jonka takia antibioottien liikkakäyttö on myös maksalle haitallista.

Eri antibiooteilla on erilaiset aktiiviset osat. Alla taulukossa IV on luokiteltuna yleisimpien antibioottien toiminnalliset osat sekä miten ne vaikuttavat mikrobeihin.

Taulukko IV. Yleisimpien antibioottien toiminnallinen osa sekä niiden vaikutus (Annamalai University, 2020).

Vaikuttava osa	Toimintaperiaate
β -laktaamit	Soluseinän synteessin esto
Aminoglykosidi	Proteiinisynteesin esto
Tetrasykliinit	Proteiinisynteesin esto
Makrolidit	Proteiinisynteesin esto

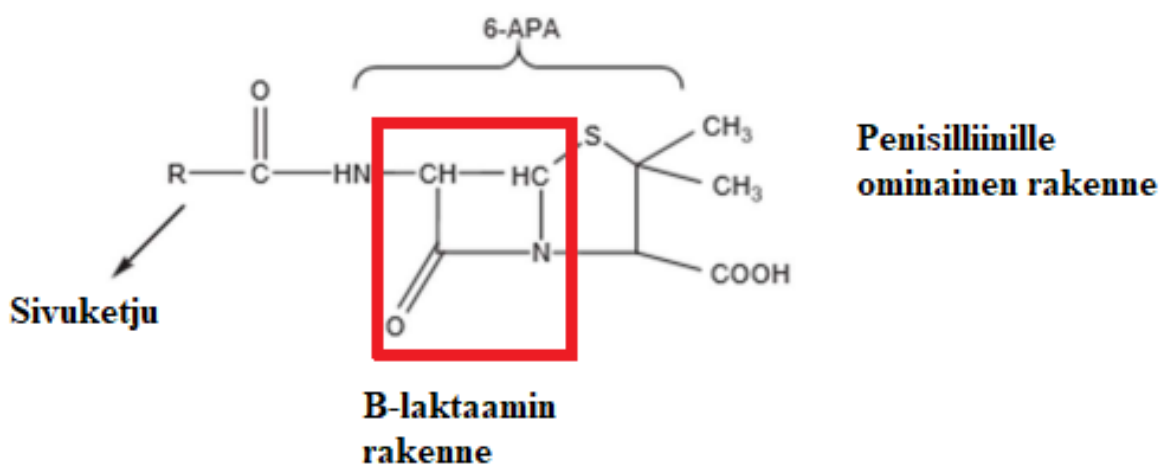
Taulukosta huomataan näiden antibioottien toimivan kahdella eri periaatteella. Todellisuudessa on myös muita toimintaperiaatteita, mutta yleisimmät antibiootit toimivat näillä tavoilla. Taulukossa aminoglykosidit, tetrasykliinit sekä makrolidit vaikuttavat mikrobien proteiinisynteesiin, mutta mikroskooppisella tasolla ne vaikuttavat eri kohdissa mikrobien perimää. Vaikuttava osa pilkkoo solun DNA:ta, joka lopulta johtaa solun kuolemaan tai estää sen uusiutumisen. Tämä johtaa soluseinämän uusiutumisen taikka proteiinisynteesin eston, jotka kummatkin johtavat bakteerin kuolemaan. (Kohanski et al., 2010)

5.1 Antibioottien aktiivisen osan rakenne

Tutkitaan taulukossa 4 mainittujen antibioottien aktiivisten osien eroavaisuuksia niin toiminnallisesti kuin myös kemiallisesti. Antibiootit on jaettu niiden vaikuttavien osien mukaan, ja näitä avataan enemmän alla.

5.1.1 β -laktaamit

β -laktaamit ovat suuri ryhmä erilaisia antibiootteja, joista penisilliini on tärkein ja tunnetuin. Antibiootit, jotka kuuluvat β -laktaameihin omaavat sille tyypillisen rengasmaisen β -laktaamirakenteen. Rakenne koostuu yleisellä tasolla syklisestä amidista, jossa typpi on kiinnittynyt β -hiiliatomiin. Tämä rengasrakenne on oleellinen soluseinän synteesin estolle. Alla on esitettyä penisilliinin rakennekaava kuvassa 7, jossa β -laktaami on ympäröitynä punaisella.



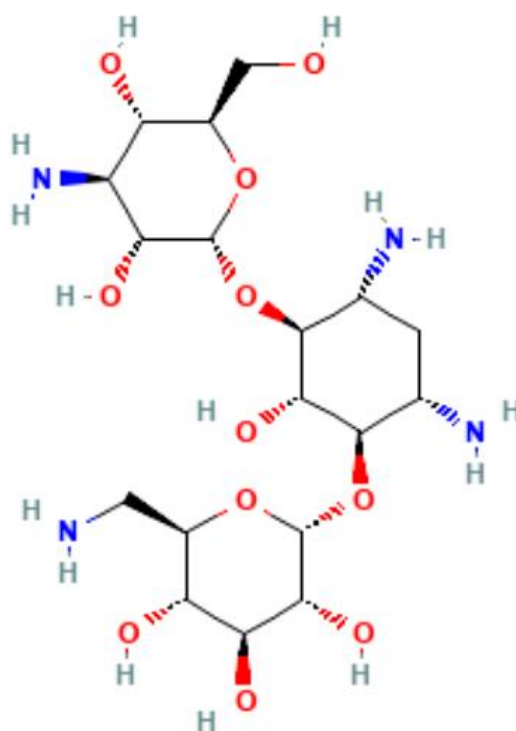
Kuva 7. Penisilliinin rakenne, jossa on mukana sivuketju, ja punaisella ympäröity β -laktaami rakenne. Kuva mukailien alkuperäistä (Annamalai University, 2020)

β -laktaami rakenne estää bakteerien soluseinän rakentumisen. Mikrobit kehittyvät tälle kuitenkin helposti resistenteiksi yksinkertaisen rakenteen vuoksi. Koska β -laktaamit ovat olleet pitkään käytössä, jotkin mikrobikannat ovat resistentejä näille. Mikrobit ovat kehittyneet

tuottamaan entsyymiä, joka rikkoo tämän yksinkertaisen rengasrakenteen. (Annamalai University, 2020; Compound Interest, 2014)

5.1.2 Aminoglykosidit

Aminoglykosidit estävät mikrobin proteiinisynteesin, joka johtaa mikrobin solukuolemaan. Koska aminoglykosidit eivät imeydy elimistöön ruuansulatuksen kautta, niiden käyttö tapahtuu injektioina. Niiden käyttö on harvinaista, mutta niitä voidaan käyttää esimerkiksi tuberkuloosin hoitoon. Kanamysiini kuuluu aminoglykosideihin, ja sen rakennekaava on esitettyä alla kuvassa 8.



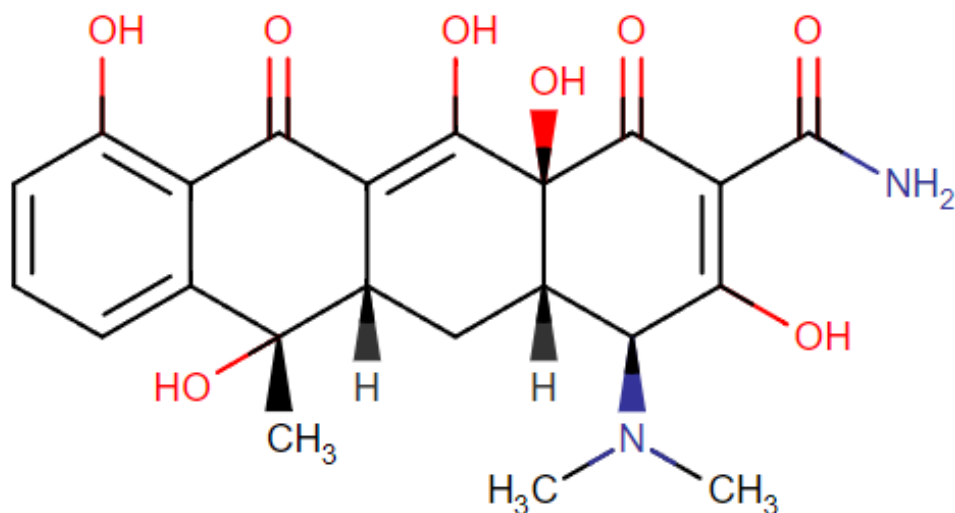
Kuva 8. Kanamysiinin rakennekaava, jossa eri atomit ovat eri väreillä (PubChem, 2022)

Aminoglykosideille ominainen rakenne koostuu aminosokereista jotka ovat liittyneenä aminosyklitoliin. Rakenne on huomattavasti monimutkaisempi kuin β -laktaameilla, mutta käyttö on nykyään vähäistä haittavaikutuksien takia. Esimerkiksi kuvassa 8 esitetty

kanamysiini heikentää munuaisten sekä kuuloaistin toimintaa. (Annamalai University, 2020; Compound Interest, 2014; Drugbank Online, 2021)

5.1.3 Tetrasykliinit

Tetrasykliineihin kuuluu laaja määrä eri antibiootteja, jotka tehoavat laajaan määrään mikrobeja. Tetrasykliinit toimivat samalla periaatteella kuin edellä mainitut aminoglykosidit, eli ne estävät mikrobien proteiinisynteesin, estäen mikrobien kasvun sekä lisääntymisen. Toisin kuin aminoglykosidit, tetrasykliinien käyttö on huomattavasti suurempaa nykypäivänä. Niitä käytetään esimerkiksi aknen, klamydian sekä virtsatien tulehduksien hoitoon. Alla on esitettyä kuvassa 9 esimerkki yksinkertaisesta tetrasykliinistä.

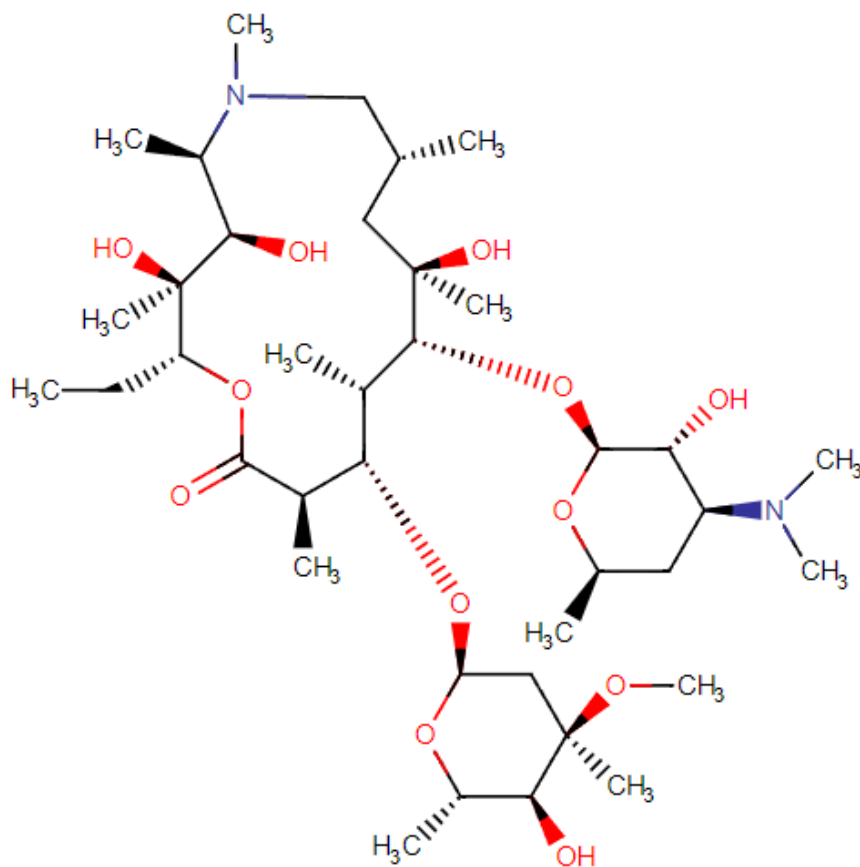


Kuva 9. Yksinkertainen tetrasykliini, jossa eri funktionaaliset ryhmät ovat merkattuna eri väreillä (Drugbank Online, 2010).

Tetrasykliinien perusrakenne on neljän yhteensulautuneen kuusirenkaan ketju, johon on liittynyt erilaisia funktionaalisia ryhmiä. Antibiootit, jotka kuuluvat tetrasykliineihin eroavat toisistaan ketjuun liittyneiden osien muuttuessa. Kuvassa 9 olevat happiatomit sekä hydroksyyliiryhmät vaihtelevat riippuen antibiootista. Rakenteensa takia ne sitoutuvat helposti ravintoon, jonka takia niitä käytetään syömissä yhteydessä. (Annamalai University, 2020; Compound Interest, 2014)

5.1.4 Makrolidit

Makrolidit ovat yksiä yleisimpiä käytettyjä antibiootteja. Niiden toimintaperiaate on samanlainen β -laktaamien kanssa, mutta ne vaikuttavat mikrobin kasvuun ja lisääntymiseen estäen nämä. Makrolidit koostuvat yleisellä tasolla laktonirenkaasta, johon on liittyneenä yksi tai useampi sokeriyhdiste. Alla kuvassa 10 on esitettyä atsitromysiinin rakennekaava, joka on yksi yleisesti käytetyistä makrolideista. (Annamalai University, 2020.)



Kuva 10. Atsitromysiinin rakennekaava, jossa eri atomit ovat esitettyinä eri väreillä (Drugbank Online, 2022)

Makrolidien toiminta on melko samanlainen β -laktaamien kanssa, mutta niiden rakenteet eroavat toisistaan huomattavasti. Vaikka makrolidien rakenne on huomattavasti monimutkaisempi kuin β -laktaameilla, on olemassa mikrobikantoja, jotka ovat resistentteja

makrolideille. Makrolidit ovat silti toiseksi yleisin käytetty antibioottityyppi (Annamalai University, 2020; Compound Interest, 2014).

6 Johtopäätökset

Työn tavoitteena oli selvittää antibioottijäämien lähteitä, mihin ne päätyvät luonnossa ja mitä ongelmia niistä voi aiheutua. Työssä tarkasteltiin myös yleisimpien antibioottien kemiallisia rakenteita ja tutkittiin niiden käyttöjen yleisyyttä ja syitä. Antibiootteja päätyy ympäristöön ihmisten kuin myös karjatalouden käytön seurauksena. Suurimmat määrät antibioottijäämiä tulee kotitalouksista, sairaaloista, karjataloudesta sekä teollisuudesta. Noin 65 % antibioottijäämistä tulee karjataloudesta, ja loput 35 % ihmisten käytöstä. Tähän ei laskettu mukaan teollisuudesta tulevia jäämiä, vaan ainoastaan antibioottien myynnin suhteet.

Jätevesissä olevien antibioottien pitoisuuksissa on havaittu huomattavia eroja. Jäämien määriä verrattiin PNEC-arvoon, jonka ylittäminen on haitallista ympäristölle. Suurimmat antibioottipitoisuudet löytyivät tehtaiden jätevesistä, kun taas kunnallisista sekä sairaaloiden jätevesistä löytyi pienempiä määriä, mutta silti PNEC-arvon ylittäviä määriä antibiootteja. Ympäristön kannalta merkittävimpiä ovat pintavesissä esiintyvät antibioottijäämät, sillä ne ovat päässeet luontoon asti jätevesistä. Suurimmassa osassa tutkituista maista pintavesistä ei löytynyt yhtään PNEC-arvoa ylittäviä määriä antibiootteja, mutta Keniasta, Kiinasta, Turkista sekä Intiasta näitä löytyi. Löytyneitä antibiootteja olivat siprofloksasiini, enrofloksasiini sekä ofloksasiini. Nämä voivat selittyä osittain sillä, että kyseisissä maissa lainsäädäntö ei valvo yhtä tarkasti ympäristöön päätyneitä lääkettäjämiä, ja tehtaista tulevat jätteet hävitetään lähellä oleviin vesistöihin ilman sanktioita.

Päädyttyä pintavesistöihin ja ympäristöön antibiootit kerääntyvät suurempiin vesimassoihin, esimerkiksi järviin tai meriin. Tästä syntyy kierre, jossa jäämät liikkuvat ilman, maaperän, vesistöjen, kasvien ja eläinten välillä. Esimerkiksi kalat keräävät itseensä helposti antibioottijäämiä kuin myös muitakin lääkettäjämiä. Kalojen ja muiden pieneläinten kautta

antibioottijäämät nousevat korkeammalle ravintoketjussa, ja näin ollen päätyvät lopulta kaikkialle ympäristössä.

Antibioottien liikkakäytöllä ja ympäristöön päätyemisellä on monia ongelmia ihmisten ja yhteiskunnan kannalta. Ihmisten sekä eläinten kannalta selvin ongelma on bakteereille kehittyvä resistenssi nykyisiä antibiootteja kohtaan. Esimerkiksi penisilliini ei toimi kaikkiin bakteereihin yhtä tehokkaasti, sillä niille on kehittynyt resistenssi penisilliinille. Penisilliinin kemiallinen rakenne on melko yksinkertainen, joten monimutkaisemmille antibiooteille resistenssin kehittyminen kestää todennäköisesti huomattavasti pidempään. Tällaisia antibiooteille resistenttejä superbakteereja on löydetty Intian ja Kiinan sairaaloista, joten antibioottien käytön haittoja on jo alettu huomaamaan. On arvioitu, että vuoteen 2030 mennessä tällaisia superbakteereja on ilmennyt enemmän ja antibioottien teho on hiipunut erittäin pieneksi. Antibioottien heikentymisellä on myös yhteiskunnalle taloudellisia haittoja. Antibioottien tehon laskiessa sairauksien hoitaminen tulee kestävämpään ja se tulee olemaan kalliimpaa. Heikentynyt antibioottien teho tulee myös nostamaan karjankasvatuksen kuluja. Antibioottien tehon lasku vaikuttaa koko yhteiskuntaan, jonka takia ongelma on vakava.

Antibiootteja ja niiden vaikutuksia bakteereihin tulisi tutkia enemmän, ja rajoittaa niiden turhaa käyttöä liikkakäytöstä johtuvien ongelmien välttämiseksi. Tiedetään antibioottijäämien päätyvän ympäristöön, jossa bakteerit kehittyvät resistenteiksi. Tulisi siis estää antibioottien pääsy kokonaan ympäristöön, tai keksiä tapa poistaa jäämät. Paras mahdollinen ratkaisu olisi kehittää hoitomenetelmistä tehokkaampia, jonka myötä antibioottien kulutus myös vähenisi.

Lähteet

Allan, J. 2021. How to Regulate our Waste-Full World [verkkoaineisto]. [Viitattu 5.7.2022]. Saatavissa: <https://www.iisd.org/articles/deep-dive/how-regulate-our-waste-full-world>

Anh H., Le T., Le, N., Lu, X., Duong, T., Garnier, J., Rochelle-Newall, E., Zhang, S., Oh, N., Oeurng, C., et al. 2021. Antibiotics in surface water of East and Southeast Asian countries: A focused review on contamination status, pollution sources, potential risks, and future perspectives [verkkoaineisto]. [Viitattu 13.2.2022]. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33097262/>

Annamalai University. 2020. Antibiotics [verkkoaineisto]. [Viitattu 15.7.2022] Saatavissa: https://annamalaiuniversity.ac.in/studport/download/engg/pharm/resources/pharmd_3Y_3.5_medicinal%20Chemistry.pdf

Ben, Y., Fu, C., Hu, M., Liu, L., Wong, H., Zheng, C. 2019. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review [lehtiartikkeli]. *Environmental Research*. 169. 483–493. [Viitattu 3.3.2022]. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30530088/>

Booth, A., Aga, S., Wester, L. 2020. Retrospective analysis of the global antibiotic residues that exceed the predicted no effect concentration for antimicrobial resistance in various environmental matrices [lehtiartikkeli]. *Environment International*. 141. 105796. [Viitattu 3.3.2022]. Saatavissa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019345568>

Choosing wisely. 2017. Antibiotic Treatment in the Hospital Choosing Wisely [verkkoaineisto]. [Viitattu 14.2.2022]. Saatavissa: <https://www.choosingwisely.org/patient-resources/antibiotic-treatment-in-the-hospital/>

Compound Interest. 2014. A Brief Overview of Classes of Antibiotics [verkkoaineisto]. [Viitattu 2.4.2022]. Saatavissa: <https://www.compoundchem.com/2014/09/08/antibiotics/>

Desjardins, J. 2016. The Richest and Poorest Countries in the World [verkkoaineisto]. [Viitattu 5.7.2022]. Saatavissa: <https://www.visualcapitalist.com/richest-and-poorest-countries-in-the-world/>

Drugbank Online. 2022. Azithromycin [verkkoaineisto]. [Viitattu 3.4.2022]. Saatavissa: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00207>

Drugbank Online. 2021. Kanamycin [verkkoaineisto]. [Viitattu 3.4.2022]. Saatavissa: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01172>

Drugbank Online. 2010. Tetracycline [verkkoaineisto]. [Viitattu 3.4.2022]. Saatavilla: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00759>

Dutta, J., Mala, A. 2020. Removal of antibiotic from the water environment by the adsorption technologies: a review [lehtiartikkeli]. Water Science and Technology. 82. 401–426. [Viitattu 20.3.2022]. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960788/>

Goulas, A., Livoreil, B., Grall, Nathalie., Benoit, P., Couderc-Obert, C., Dagot, C., Patureau, D., Petit, F., Laouénan, C., Andremont, A. 2018. What are the effective solutions to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment? A systematic review protocol [verkkoaineisto]. [Viitattu 14.6.2022] Saatavissa: <https://environmentalevidencejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13750-018-0118-2#citeas>

Hicks, A., et al. 2021. Outpatient Antibiotic Prescriptions — United States, 2015 | Antibiotic use | CDC [verkkoaineisto]. [Viitattu 5.7.2022]. Saatavissa: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/data/report-2015.html>

Kaaro, J. 2009. Lääkecocktail Maustaa Vesistöt [verkkoaineisto]. [Viitattu 17.1.2022] Saatavissa: http://www.tiede.fi/artikkeli/jutut/artikkelit/laakecocktail_maustaa_vesistot

Kohanski, A., Dwyer, J., Collins, J. 2010. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. Nature Reviews [lehtiartikkeli]. Microbiology. 8. 423–435. [Viitattu 1.6.2022]. Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896384/>

Kraemer, A., Ramachandran, A., Perron, G. 2019. Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy [lehtiartikkeli]. Microorganisms. 7(6). [Viitattu 14.2.2022]. Saatavissa: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2333>

Mehtonen, J. 2016. Viemäriin Kaadetut Aineet Päätyvät Lopulta Myös Ihmisten Elimistöön – Osalla Asenne on Silti "Pois Silmistä, Pois Mielestä" [verkkoaineisto]. [Viitattu 17.1.2022]. Saatavissa: http://yle.fi/uutiset/viemariin_kaadetut_aineet_paatyvat_lopulta_myos_ihmisten_elimistoon_osalla_asenne_on_silti_pois_silmista_pois_mielesta/9297052

Pape-Mustonen, T., Härkönen, H. 2021. Tuotantoeläinten Antibioottiresistentit Bakteerit Ovat Jo Uhka Ihmisille – Nyt Antibioottien Kulutus Eläintuotannossa Vaikuttaa Kääntyneen Laskuun [verkkoaineisto]. [Viitattu 11.2.2022]. Saatavissa: <https://www.maaseuduntulevaisuus.fi/tiede-teknikka/artikkeli-1.1600992>

PEW. 2016. Antibiotics and Animal Agriculture: A Primer [verkkoaineisto]. [Viitattu 17.1.2022]. Saatavissa: <http://pew.org/2hGq4y4>

Polianciuc, I., Gurzău, E., Kiss, B., Ștefan, G., Loghin, F. 2020. Antibiotics in the environment: causes and consequences [E-kirja]. Medicine and Pharmacy Reports. 93(3). 231–240. [Viitattu 10.2.2022]. Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418837/>

PubChem. 2022. Kanamycin [verkkoaineisto]. [Viitattu 3.4.2022]. Saatavissa: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6032>

Rapaport, L. 2019. Antibiotic use without prescription common in U.S [verkkoaineisto]. [Viitattu 30.5.2022]. Saatavissa: <https://www.reuters.com/article/us-health-antibiotics-idUSKCN1UH2FU>

Regea, G. 2018. Pharmacology & Clinical Research Review on Antibiotics Resistance and its Economic Impacts [verkkoaineisto]. [Viitattu 13.2.2022]. Saatavissa: https://www.researchgate.net/profile/Gemechu-Regea-2/publication/329338054_Pharmacology_Clinical_Research_Review_on_Antibiotics_Resistance_and_its_Economic_Impacts/links/5c02744fa6fdcc1b8d4d6feb/Pharmacology-Clinical-Research-Review-on-Antibiotics-Resistance-and-its-Economic-Impacts.pdf

ScienceDaily. 2010. Drugs can Pass through Human Body almost Intact: New Concerns for Antibiotic Resistance, Pollution Identified [verkkoaineisto]. [Viitattu 17.1.2022]. Saatavissa: <https://www.sciencedaily.com/releases/2010/12/101207112402.htm>

Singer, C., Shaw, H., Rhodes, V., Hart, A. 2016. Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. Frontiers in Microbiology [verkkoaineisto]. [Viitattu 13.2.2022]. Saatavissa: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01728/full#h10>

Statista. 2016. Infographic: The World's Biggest Consumers of Antibiotics [verkkoaineisto]. [Viitattu 11.2.2022]. Saatavissa: <https://www.statista.com/chart/4920/the-worlds-biggest-consumers-of-antibiotics/>

- Thiele-Bruhn, S. 2003. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review [lehtiartikkeli]. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*. 166(2). 145–167. [Viitattu 11.1.2022]. Saatavissa: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jpln.200390023>
- Tompson, C., Mateus, P., Brodbelt, C., Chandler, R. 2021. Understanding Antibiotic Use in Companion Animals: A Literature Review Identifying Avenues for Future Efforts. *Frontiers in Veterinary Science* [verkkoaineisto]. [Viitattu 11.2.2022]. Saatavissa: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.719547/full>
- Vishnuraj, R., Kandeepan, G., Rao, H., Chand, S., Kumbhar, V. 2016. Occurrence, public health hazards and detection methods of antibiotic residues in foods of animal origin: A comprehensive review [E-kirja]. *Cogent Food & Agriculture*. 2(1). 1235458. [Viitattu 13.3.2022]. Saatavissa: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23311932.2016.1235458>
- Vuento, R. 2020. Antibiootit [verkkoaineisto]. [Viitattu 10.2.2022]. Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01177>
- Wallinga, A., Kar, A. 2020. New Data: Animal Vs. Human Antibiotic use Remains Lopsided [verkkoartikkeli]. [Viitattu 11.2.2022]. Saatavissa: <https://www.nrdc.org/experts/david-wallinga-md/most-human-antibiotics-still-going-us-meat-production>
- Wasley, A., Heal, A., Davies, M. 2020. Indian Drug Companies Try to Gut Antibiotic Pollution Controls [verkkoaineisto]. [Viitattu 12.2.2022]. Saatavissa: <https://www.thebureauinvestigates.com/stories/2020-03-31/indian-drug-companies-try-to-gut-antibiotic-pollution-controls>
- Xu, Y., Chen, T., Wang, Y., Tao, H., Liu, S., Shi, W. 2015. The occurrence and removal of selected fluoroquinolones in urban drinking water treatment plants [lehtiartikkeli]. *Environmental Monitoring and Assessment*. 187(12). 729. [Viitattu 30.5.2022]. Saatavissa: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10661-015-4963-y>