



Review Article/Derleme Makale

Karbamazepinin Omurgasız Su Canlıları Üzerine Etkileri
Effects of Carbamazepine on Invertebrate Aquatic Organisms

Başak BÜKİN^{1*}, Aysel Çağlan GÜNAL²

^{1*}Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Bilimleri Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Eğitimi Ana Bilim Dalı Ankara, Türkiye

Öz

Karbamazepin iminobenzil türevi trisiklik bir farmasötiktir. Etki mekanizması voltaja bağlı sodyum kanallarının bloke edilmesi yolu ile gerçekleşmektedir. Karbamazepin, mikrobiyal dönüştürme ve fotodegradasyona dirençli olduğu için ve atık suların temizlenmesinde yeterince temizlenemediği için ortamda çok miktarda bulunmaktadır. Çevre sularında ng/L-µg/L konsantrasyonlarda tespit edilebilmektedir. Su canlılarında fizyolojik ve davranışsal anormalliklere sebep olmaktadır. Bu derleme çalışmasında karbamazepinin su canlıları üzerine etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar araştırılmıştır. Omurgasız türler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, karbamazepin maruziyetinin hücre içi organellerinden lizozomda birikerek; lizozom membranına zarar verdiği, dolayısıyla lizozom içeriğinin hücreye dağılıp oksidatif stres yarattığı ve bunun sonucunda lizozom miktarının azaldığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla karbamazepin birikmesi ile antioksidan sistem, lipit ve protein mekanizmasında bozukluklar ve immunotoksisite ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karbamazepin, Sucul Yaşam, Omurgasız Su Canlıları, Çevresel Etkiler, Biyokimyasal Etkiler

Abstract

Carbamazepine is an iminobenzyl derivative tricyclic pharmaceutical agent. The mechanism of action is mediated by blocking voltage-dependent sodium channels. Carbamazepine is present in large quantities in the environment because it is resistant to microbial conversion and photodegradation and cannot be adequately cleaned in the cleaning of wastewater. It can be detected in environmental waters at ng/L-µg/L concentrations. It causes physiological and behavioral abnormalities in aquatic organisms. In this review study, the studies on the effects of carbamazepine on aquatic organisms were investigated. In various studies on those invertebrate species, it has been determined that exposure to carbamazepine accumulates in the lysosome, one of its intracellular organelles; damages the lysosome membrane, so the lysosome content is distributed in the cell and creates oxidative stress, and as a result, the amount of lysosomes decreases. Therefore, carbamazepine accumulation has led to disorders in the antioxidant system, lipid and protein mechanism, and immunotoxicity.

Key Words: Carbamazepine, Aquatic Life, Invertebrate Aquatic Organisms, Environmental Effects, Biochemical Effects

İletişim adresi / Address for correspondence:

Başak Bukin, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Bilimleri Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Email: caglangunal@gmail.com

Aysel Çağlan Günal  <http://orcid.org/0000-0002-9072-543X>

Geliş Tarihi/Received:4 Nisan 2023. Kabul Tarihi/Accepted: 8 Mayıs 2023. Çevrimiçi Yayın/Published Online: 05 Eylül 2023

GİRİŞ

Karbamazepin ($C_{15}H_{12}N_2O$), esas olarak epilepside kısmi nöbete karşı en etkili olan trisiklik bir bileşiktir. İlk olarak, İsviçre'de kimyager Walter Schindler tarafından keşfedilen karbamazepin (1954), 1962'de trigeminal nevralljiyi tedavi etmek üzere pazarlanmış ve 1965'ten itibaren İngiltere'de antikonvülzan ve antiepileptik olarak kullanılmaya devam etmiştir. 1974 yılında da ABD'de onaylanmıştır¹. Karbamazepin, 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-karboksamid, %76.25 karbon, %5.12 hidrojen, %11.86 nitrojen ve %6.77 oksijenden oluşan bir bileşiktir (Şekil 2.3). 236.3 g/mol moleküler ağırlığa sahip karbamazepinin çözünürlüğü 17.7 mg/L ve yarılanma ömrü 25-65 saattir (25°C). 5H-dibenzo[b,f]azepin ve fosgenin reaksiyona girmesiyle 5-klorkarboksi-5H-dibenz[b,f]azepin oluşur ve sonrasında amonyakla reaksiyonu sonucunda karbamazepin sentezlenir². Bir diğer sentez yöntemi ise 5H-dibenzo[b,f]azepinin potasyum siyanat ile doğrudan reaksiyona girmesi ile oluşmaktadır³.

Karbamazepinin etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır ancak esas olarak sodyum kanallarına bağlandığı öne sürülmüş ve kalsiyum ve potasyum kanalları ile etkileşimleri bildirilmiştir. Genel olarak karbamazepin, sodyum, potasyum ya da kalsiyum iletkenliğini değiştirerek veya GABA ve glutamati yahut nöbet aktivitesiyle ilgili olabilecek diğer nörotransmitterleri etkileyerek nöronal uyarılabilirliği azaltır veya inhibitör etkisini artırır^{4,5}.

Karbamazepin inaktive edilmiş Na^+ kanalına bağlanır ve yenilenme inaktivasyonunu yavaşlatır. Ayrıca sinaptik membranlara Ca^{++} girişini de engeller. Sinaptik işlevi baskılar ve güçlenme sadece supratrapötik seviyelerde azalır. Karbamazepin, yüksek konsantrasyonlarda katekolamin alımını engeller. Trisiklik antidepressanlara kimyasal olarak bağlı olduğu için biyojenik amin geri alımını engellemiş olur. Karbamazepinin adenozin reseptörlerinin iki alt tipine, A1 ve A2'ye bağlanır ve bu reseptörlerde bir antagonist görevi görerek nöronal uyarılabilirliği artırması beklenir^{6,7}.

Karbamazepin, oral uygulamadan sonra %75-85'lik bir biyoyararlanım ile yavaş emildiği

bildirilmiştir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %70-80'e ulaşır ve neredeyse tamamı karaciğerde epoksidasyon ve hidroksilasyon reaksiyonları ile metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35 saattir, ancak çocuklarda (≈ 10 saat) daha düşük ve yaşlı hastalarda (30-50 saat) daha yüksek olduğu bildirilmiştir^{4,8,9}.

Karbamazepin, sitokrom P450 (CYP) 3A4'ün güçlü bir indükleyicisidir¹⁰. CYP3A4, CYP3A5 ve CYP2C8 enzimleri tarafından CBZ-10,11-epoksite metabolize edilir. Bu reaktif metabolit, farmakolojik olarak aktif ve potansiyel olarak toksik olduğu için büyük önem taşımaktadır¹¹. CYP3A4 ve CYP2C8, karbamazepinin epoksidasyon yoluyla karbamazepin-10,11-epoksite dönüşümünü katalize eder¹². Bu durumda ise, epoksite hidrolaz tarafından daha da metabolize edilir ve idrarla atılır. Karbamazepin aynı zamanda karmaşık farmakokinetiğe yol açan bir otoindükleyici özelliğe sahiptir. Bununla birlikte, bazı raporlara göre CYP1A2'yi de indükler¹³. CBZ-10,11-epoksite plazma seviyeleri bireyler arası değişkenlik gösterir; yetişkinlerde ve çocuklarda sırasıyla toplam karbamazepin konsantrasyonlarının %15-55'ini ve %5-81'ini oluştururlar¹⁴. CBZ-10,11-epoksite ayrıca mikrozomal epoksite hidrolaz (EPHX1) tarafından inaktif molekül CBZ-10,11-trans-dihidrodiol'e metabolize edilir. Karbamazepinin diğer metabolik yolları, CBZ'nin CYP3A4 ve CYP2B6 enzimleri tarafından 2-hidroksi-CBZ (2-OH-CBZ) ve 3-hidroksi CBZ'ye (3-OH-CBZ) dönüştürülmesini içerir. Karbamazepinin yaklaşık %15'i glukuronidasyon ile elimine edilir; dolayısıyla, UDP glukuronosiltransferazlar (UGT'ler) de CBZ metabolizmasında yer alır^{5,15}.

Karbamazepin %72 oranında karaciğerden emilir, metabolize edilir ve %28'i dışkı yoluyla atılır. İdrardaki metabolitleri karbamazepin, karbamazepin-epoksite, karbamazepin-diol, karbamazepin-akrida, 2-OH-karbamazepin, 3-OH-karbamazepindir. Günümüzde yoğun olarak kullanılan ilaçlardan olan karbamazepin esas olarak epilepsi, aritmi, depresyon ve diğer hastalıkların tedavisi için kullanılır¹⁶. İmipramin ve desipramin gibi trisiklik antidepressanlara bağlanan bir yapı sunar¹⁷. Karbamazepin aynı zamanda, fokal başlangıçlı (farkındalık ve bozulmuş farkındalık) ve genel başlangıçlı tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde de duyu durum düzenleyici olarak kullanılmaktadır^{18,19,20}.

Karbamazepinin çevresel kalıcılığı, konsantrasyonu ve dağılımı

Hem insan hem de veterinerlik tıbbı için dünyada kullanılan 3000'den fazla aktif farmasötik bileşen (PhAC) bulunmaktadır²¹. PhAC'ler ana farmasötik bileşik veya farmakolojik olarak aktif metabolitler olarak çevreye karışırlar²². Bu PhAC'ler ekosistemlere atıldığında, bileşenlerin yan ürünleri de bu ortamlara salınmış olur^{23,24}. Bu kimyasallar geleneksel atık su arıtma teknolojileri tarafından tamamen ortadan kaldırılmadığından, sucul ortamlarda büyük bir tehdit oluşturlar²⁵.

Karbamazepin, PhAC grubuna girer ve çevresel sistemlerde en sık saptanan farmasötik bileşiklerden biridir²⁶. Birçok farklı şekillerde çevreye boşaltılır ve burada kalıntı olarak su kütlelerinde kalıcılığa ve ekosistemler üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Üstelik, sulardaki yüksek konsantrasyonu nedeniyle de hedef olmayan türlere karşı tehdit oluşturmaktadır²⁷. Karbamazepin, tatlı su kaynaklarında kanalizasyon kontaminasyonunun antropojenik bir belirteci olarak önerilmiştir²⁸.

Karbamazepin kontaminasyonu yaygındır. Örneğin, ABD genelinde 44 nehirde ortalama seviyeler suda 60 ng/L ve tortuda 4.2 ng/mg'dir²⁹. Karbamazepin en sık olarak ve en yüksek konsantrasyonda atık sularda tespit edilmiştir (6,3 g/L'ye kadar)³⁰. Ham atıksuda ng/L ila µg/L aralığında her konsantrasyonda bulunabilir ve geleneksel atık su arıtma tesisleri tarafından yalnızca zayıf şekilde uzaklaştırılabilir³¹.

Tüketimi takiben, CBZ'nin %10'a kadarı insan vücudundan atılır²⁶. Son çalışmalar, belediye atık suyunda 10 ila 10000 ng/L konsantrasyonlarda karbamazepin bildirmiştir³². Karbamazepin, geleneksel Atıksu Arıtma Tesisleri tarafından yetersiz şekilde uzaklaştırılmaktadır (tipik olarak %10'dan az)³³. Bu nedenle, arıtma tesisi atık suları, karbamazepinin yüzey ve yeraltı suyuna bulaşması için önemli bir geçittir. Genel olarak, karbamazepin konsantrasyonunun, atıksu arıtma tesisi atıklarında, yüzey suyuna kıyasla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir, çünkü seyreltme ve doğal azaltma, kirleticilerin konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltabilir³⁴. Karbamazepin büyük olasılıkla atıksu arıtma tesisi atıklarının sızması yoluyla yeraltı suyuna ulaşmaktadır³⁵. Ek olarak, depolama sahası

sızıntı suyunun bulaşması ve birleşik kanalizasyon taşmaları yeraltı suyunu kirletebilmektedir³⁶.

Gibson ve ark. (2010) yaptığı araştırma sonucuna göre, Tula Vadisi'nden alınan toprak örneklerinin analizi, arıtılmamış atık su ile düzenli sulama yoluyla sürekli sulamaya rağmen asidik farmasötiklerin ve endokrin bozucuların tespit sınırının altındaki konsantrasyonlarda genel birikime katılmadığını doğrulamış; bu sonuç toprak profilleri boyunca çok az hareket olduğunu kanıtlamıştır. Buna karşılık, karbamazepin hem toprağın A horizonunda sulama ile birkaç yıllık ilavelere eşdeğer konsantrasyonlarında (2.6-7.5 l g/kg) hem de daha derin horizonlarında da tespit edilmiştir. Bu sayede, karbamazepinin kalıcılığı ve hareketliliği, yeraltı suyuna kontamine etme potansiyelini ortaya konmuştur³⁷.

Omurgasız tatlı su türleri üzerine etkileri

Karbamazepinin de dahil olduğu çoğu PhAC, sucul sistemlerde yaygın olarak tespit edilir ve sucul ortamlarda kolayca taşınabilir³⁸. Atık sudan etkilenen yüzey sularındaki sucul organizmalar, özellikle PhAC'lere karşı hassastır³⁹.

Ying ve ark. tarafından yürütülen bir deneyde⁴⁰ karbamazepin için solunum katsayısı değeri (respiratory quotient value) 4.69 olduğu ve bunun, suda yaşayan organizmalar için potansiyel risk taşıdığı belirlenmiştir. Bununla birlikte karbamazepinin acil bir risk oluşturmayabileceğini gösteren deneysel çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Ferrari ve ark.³⁰ karbamazepinin bakteri, alg, mikro kabuklular ve balıklar üzerindeki toksikolojik etkilerini incelemiş ve test edilen organizmalar üzerinde nispeten sınırlı bir akut ekotoksositeye sahip olduğu gözlenmiştir.

Deniz kabukluları ile ilgili olarak, karbamazepinin toksik etkileri hakkındaki bilgiler *Daphnia magna* gibi model türlerle sınırlıdır⁴¹. Karbamazepinin sucul ekosistem zincirinin temel bir halkası olan *Daphnia magna* Straus (DMS) üzerindeki toksitesini inceleyen bir çalışmada 21 günlük karbamazepin maruziyetinden sonra, artan konsantrasyonları ile birlikte üreme sıklığı, toplam yumurta sayısı, vücut uzunluğu ve DMS'nin içsel büyüme hızının azaldığı bulunmuştur. 0.5 mg/L karbamazepin fekunditede %69 ve fertilitede %60 oranında

maksimum azalma gözlemlenirken, 0.001 mg/L karbamazepin konsantrasyonunda vücut uzunluğunda maksimum %60 azalma gözlemlenmiştir. Entegre biyobelirteç yanıtı sürüm 2 (IBRv2) analizi, karbamazepinin konsantrasyonundaki artışla birlikte DMS üzerindeki genel olumsuz etkisinin arttığını göstermektedir⁴².

Bu etkilerin yanı sıra 1 µg/L karbamazepinin *Daphnia magna*'da üremeyi ve pozitif fototaktik davranışı artırabildiği rapor edilmiştir⁴¹. Kovacevic ve ark.'nın yazdığı rapora göre serin, glisin ve alanin dahil aromatik amino asitlerin, enerji metabolizmasını değiştirebilecek, ölümcül olmayan karbamazepin maruziyeti için potansiyel biyoindikatörler olabileceğini belirtmişlerdir⁴³.

Tatlı su ekosisteminde yaşayan diğer bir deniz kabuklusu *Daphnia similis*'in karbamazepine akut maruziyetten sonra (4 gün), test edilen konsantrasyonlarda (6.25, 12.5, 25, 50, 100 ve 200 µg/L) ölümcül toksisiteye neden olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, 6.25 µg/L'den yüksek konsantrasyonlarda karbamazepin kitobiazın deri değiştirmesini ve salınımını engellediği görülmüştür. Kronik maruziyetin sonucunda, ortalama kabuk değiştirme sayısı, ilk kuluçka boyutu, kuluçka başına ortalama yavru sayısı, dişi başına ortalama yavru sayısı ve dişi başına toplam yavru sayısının artan karbamazepin konsantrasyonları ile önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Karbamazepinin *D. similis*'te kabuk değiştirme veya fekundite üzerindeki önemli etkileri, 0.03 µg/L kadar düşük konsantrasyonlarda bile gözlenmiş bu da *D. similis*'te bir endokrin bozucu olarak hareket edeceğini göstermiştir⁴⁴.

Diğer canlı türlerindeki toksisitesi üzerine yapılmış çalışmalar

Karbamazepin, sığınlarda kanserojen olarak kabul edilir, ancak memeli hücrelerinde mutajenik değildir. *Cnidarian Hydra vulgaris* ile yapılan bir çalışmada, diazepamın 10 g/L'de polip rejenerasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁴⁵.

Malarvizhi ve diğerleri karbamazepinin, sazan (*Cyprinus carpio*) için 24 saat boyunca öldürücü medyan konsantrasyonu 59,70 mg/L olarak belirlemiş, yine karbamazepinin, çeşitli organlarda glutamat oksaloasetat transaminaz (GOT), glutamat piruvat transaminaz (GPT) ve laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitelerinde değişikliklere neden olduğunu göstermiştir⁴⁶.

Cyprinus carpio'da yapılan güncel bir çalışmada üç farklı karbamazepin konsantrasyonunun (1,25, 2,5 ve 5 mg /L) kan faktörlerindeki değişiklikler üzerindeki etkileri çalışılmış ve karbamazepine maruz kaldıktan sonra balıklarda kırmızı kan hücresi (RBC), beyaz kan hücresi (WBC) ve lenf sayımlarının azaldığı gösterilmiştir. Buna karşılık, karbamazepin maruziyetinden sonra hemoglobin, hematokrit, nötrofil ve monositlerin arttığı gösterilmiştir⁴⁷.

Aguirre-Martinez ve ark. çalışmalarında karbamazepinin, bir yengeç türü olan *Carcinus maenas*'ın stabil lizozom membranı, dibenzil floresan dehidrojenaz, glutatyon S-transferaz, glutatyon peroksidaz, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı üzerinde önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir⁴⁸. Ayrıca, karbamazepinin etkilerine maruz kalan Aya midyesinin (*Corbicula fluminea*) solungaçları ve sindirim bezindeki sifonlama davranışları, biyolojik belirteçleri ve protein seviyelerinde değişiklik olduğu belirlenmiştir⁴⁹.

SONUÇ

Sudaki karbamazepin kalıntılarının uzun süre maruz kalmanın potansiyel insan sağlığı riskleri hakkında sınırlı araştırma yapılmıştır. Bugüne kadar yapılan risk değerlendirmeleri, genel olarak içme suyunda tespit edilen eser konsantrasyonlarda karbamazepinin insanlar için kabul edilemez bir sağlık riski oluşturmadığını göstermiştir⁵⁰. Ancak sucul organizmalar için yapılan çalışmalar göz önüne alınarak çevresel risk değerlendirilmesinin yapılması gerekmektedir.

Etik Onay: Gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir

Finansal Destek: Yok

Ethical Approval: Not applicable.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Support: None

KAYNAKLAR

1. Grzesiak AL, Lang M, Kim K, Matzger AJ. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *J Pharm Sci* 2003, 92:2260-71. <https://doi.org/10.1002/jps.10455>.
2. Schindler, W. *U.S. Pat.* 2.948.718, 1960.
3. Krahnfeld, H., Wunderlich, H., *G.D.R. Pat.* 1977; 133.052.

4. Sims PJ, Burton M, Shaw L, et al. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
5. Thorn CF, Leckband SG, Kelsoe J, et al. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(12):906–910. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e328348c6f2>
6. Chwalczuk K, Rubaj A, Swiader M, Czuczwar SJ. Influence of the antagonist of adenosine A1 receptors, 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine, upon the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs in mice. *Przegl Lek* 2008;65:759-63.
7. Lipkind GM, Fozzard HA. Molecular model of anticonvulsant drug binding to the voltage-gated sodium channel inner pore. *Mol Pharmacol* 2010;78:631-8. <https://doi.org/10.1124/mol.110.064683>.
8. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. London: Springer London; 2013.
9. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, et al. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci*. 2013;18(Suppl1):S81–S85.
10. Giessmann T, May K, Modess C et al. Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 192 – 200. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.04.011>.
11. Korinthenberg R, Haug C, Hannak D. The metabolism of carbamazepine to CBZ-10,11-epoxide in children from the newborn age to adolescence. *Neuropediatrics*. N1994;25(04):214–216. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1073024>.
12. Parker AC, Pritchard P, Preston T et al. Induction of CYP1A2 activity by carbamazepine. *British Journal of Clinical Pharmacology* (1998) 45(2) 176-178. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00684.x>
13. EMEA, 1998. Note for Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and Immunological Products. EMEA, London (EMEA/CVMP/055/96).
14. Bu H-Z, Kang P, Deese AJ, et al. Human in vitro glutathionyl and protein adducts of carbamazepine-10,11-epoxide, a stable and pharmacologically active metabolite of carbamazepine. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(12):1920–1924.
15. Pearce RE, Lu W, Wang Y, et al. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepine. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(8):1637–1649. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.019562>
16. Tulloch JK, Carr RR, Ensom MH. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17:31-44. <https://doi.org/10.5863%2F1551-6776-17.1.31>.
17. Bialer M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(10):887–895. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.11.006>
18. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159(4 Suppl):1–50.
19. Brodie MJ, Dichter MA. *Established antiepileptic drugs*. *Seizure*. 1997;6(3):159–174. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(97\)80001-5](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(97)80001-5)
20. Fisher RS, Cross JH, D’Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58 (4):531–542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>.
21. Petrovic M. Methodological challenges of multi-residue analysis of pharmaceuticals in environmental samples. *Trends Environ Anal Chem* 2014; 1:e25-e33. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2013.11.004>.
22. Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H.C., Jorgensen, S.E. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—a review. *Chemosphere* 1998; 36, 357–393. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(97\)00354-8](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(97)00354-8).
23. Ternes TA. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res* 1998; 32:3245-3260. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(98\)00099-2](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(98)00099-2).
24. Walters E, McClellan K, Halden RU. Occurrence and loss over three years of 72 pharmaceuticals and personal care products from biosolids-soil mixtures in outdoor mesocosms. *Water Res* 2010; 44:6011-6020. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.07.051>
25. Petrie, B., McAdam, E.J., Scrimshaw, M.D., Lester, J.N., Cartmell, E., Fate of drugs during wastewater treatment. *Trac-Trend Anal. Chem*. 2013; 49, 145–159. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.05.007>
26. Luo, Y.; Guo, W.; Ngo, H.H.; Nghiem, L.D.; Hai, F.I.; Zhang, J.; Liang, S.; Wang, X.C. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Sci. Total Environ*. 2014; 473, 619–641. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.065>.
27. Rho JM, Sankar R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia* 1999; 40:1471-83. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02029.x>.

28. Osorio, M.V.; Reis, S.; Lima, J.L.; Segundo, M.A. Analytical features of diclofenac evaluation in water as a potential marker of anthropogenic pollution. *Curr. Pharm. Anal.* 2017; 13, 39–47. <http://dx.doi.org/10.2174/1573412912666160422123841>
29. Buser, H.R., Poiger, T., Müller, M.D., Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake. *Environ. Sci. Technol.* 1998; 32 (22), 3449–3456. <https://doi.org/10.1021/es900126x>
30. Ferrari, B.T.; Paxéus, N.; Giudice, R.L.; Pollio, A.; Garric, J. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: Study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2003; 55, 359–370. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(02\)00082-9](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(02)00082-9)
31. Alvarino, T.; Suarez, S.; Lema, J.; Omil, F. Understanding the removal mechanisms of ppcps and the influence of main technological parameters in anaerobic uasb and aerobic cas reactors. *J. Hazard. Mater.* 2014; 278, 506–513. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.278>
32. Dvory, N.Z.; Kuznetsov, M.; Livshitz, Y.; Gasser, G.; Pankratov, I.; Lev, O.; Adar, E.; Yakirevich, A. Modeling sewage leakage and transport in carbonate aquifer using carbamazepine as an indicator. *Water Res.* 2018; 128, 157–170. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.10.044>
33. Wijekoon, K.C.; Hai, F.I.; Kang, J.; Price, W.E.; Guo, W.; Ngo, H.H.; Nghiem, L.D. The fate of pharmaceuticals, steroid hormones, phytoestrogens, uv-filters and pesticides during mbr treatment. *Bioresour. Technol.* 2013; 144, 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.06.097>
34. Guo, Y.C.; Krasner, S.W. Occurrence of primidone, carbamazepine, caffeine and precursors for n-nitrosodimethylamine in drinking water sources impacted by wastewater. *J. Am. Water Resour. Assoc.* 2009; 45, 58–67. <https://doi.org/10.1111/j.1752-1688.2008.00289.x>
35. Heberer, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. *Toxicol. Lett.* 2002; 131, 5–17. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00041-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00041-3)
36. Stuart, M.; Lapworth, D.; Crane, E.; Hart, A. Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Sci. Total Environ.* 2012; 416, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.072>
37. Gibson, R., Duran-Alvarez, J.-C., Estrada, K.-L., Chaves, A., Cisneros, B.-J., Accumulation and leaching of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere*, vol. 81, 2010; 1437–1445.
38. Breton, R., Boxall, A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: regulatory drivers and research needs. *QSAR Comb. Sci.* 2003; 22, 399–409. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104477>
39. Garcia-Rodriguez, A., Matamoros, V., Fontas, C., Salvado, V. The ability of biologically based wastewater treatment systems to remove emerging organic contaminants—a review. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2014; 21, 11708–11728. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-2448-5>
40. Ying, G.-G.; Kookana, R.S.; Kolpin, D.W. Occurrence and removal of pharmaceutically active compounds in sewage treatment plants with different technologies. *J. Environ. Monit.* 2009; 11, 1498–1505. <https://doi.org/10.1039/b904548a>
41. Rivetti C., Campos B., Barata C. Low environmental levels of neuro-active pharmaceuticals alter phototactic behaviour and reproduction in *Daphnia magna*. *Aquat. Toxicol.* 2016; 170:289–296. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.07.019>
42. Tian Y, Xia X, Wang J, Zhu L, Wang J, Zhang F, Ahmad Z. Chronic Toxicological Effects of Carbamazepine on *Daphnia magna* Straus: Effects on Reproduction Traits, Body Length, and Intrinsic Growth. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2019; Nov;103(5):723- 728. <https://doi.org/10.1007/s00128-019-02715-w>
43. Kovacevic V., Simpson A.J., Simpson M.J. 1 H NMR-based metabolomics of *Daphnia magna* responses after sub-lethal exposure to triclosan, carbamazepine and ibuprofen. *Comp. Biochem. Physiol. Part D.* 2016; 19:199–210. <https://doi.org/10.1016/j.cbd.2016.01.004>
44. Chen H, Gu X, Zeng Q, Mao Z, Liang X, Martyniuk CJ. Carbamazepine disrupts molting hormone signaling and inhibits molting and growth of *Eriocheir sinensis* at environmentally relevant concentrations. *Aquat Toxicol.* 2019; Mar;208:138-145. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.01.010>
45. Kostich MS, Batt AL, Lazorchak JM. Concentrations of prioritized pharmaceuticals in effluents from 50 large wastewater treatment plants in the US and implications for risk estimation. *Environ. Pollut.* 2013; 184, 354–359. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.09.013>
46. Malarvizhi A, Kavitha C, Saravanan M, Rames M. Carbamazepine (CBZ) induced enzymatic stress in gill, liver and muscle of a common carp, *Cyprinus carpio*. *Journal of King Saud University – Science* 2012; 24(2): 179–186. <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2011.01.001>
47. Rezaei M, Mashinchian Moradi A, Mortazavi P, Jamili S. Effects of chronic exposure to

- carbamazepine on hematological parameters in *Cyprinus carpio*. *IJFS*. 2020; 19 (1) :443-456. <https://doi.org/10.22092/ijfs.2019.119014>
48. Aguirre-Martínez GV, Del Valls TA, Martín-Díaz ML. Early responses measured in the brachyuran crab *Carcinus maenas* exposed to carbamazepine and novobiocin: application of a 2-tier approach. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2013; Nov;97:47-58. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.07.002>.
49. Tulloch JK, Carr RR, Ensom MH. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17:31-44. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.1.31>
50. Snyder, S.A.; Vanderford, B.J.; Drewes, J.; Dickenson, E.; Snyder, E.M.; Bruce, G.M.; Pleus, R.C. *State of Knowledge of Endocrine Disruptors and Pharmaceuticals in Drinking Water*; IWA Publishing: London, UK, 2008; p. 264.