

Rezidualni antibiotici u otpadnim vodama kao sanitarni problem okoliša

Zelenbrz, Monika

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Geotechnical Engineering / Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:130:501181>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Geotechnical Engineering - Theses and Dissertations](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

GEOTEHNIČKI FAKULTET

Monika Zelenbrz

REZIDUALNI ANTIBIOTICI U OTPADNIM VODAMA KAO SANITARNI
PROBLEM OKOLIŠA

ZAVRŠNI RAD

VARAŽDIN, 2021.

Sazivam članove ispitnog povjerenstva
za 16. 07. 2021. u 9 sa
Obranu ovog rada kandidat će vršiti i pred
ispitnim povjerenstvom u Varaždinu
Varaždin, 02. 07. 2021.

Predsjednik
ispitnog povjerenstva:

izr. prof. dr. sc. Sanja Kovac

Članovi povjerenstva

- 1) Doc. dr. sc. Jelena Labarec
- 2) Dr. sc. Dragana Džuranić
- 3) izr. prof. dr. sc. Anita Pršek Šinčić

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

GEOTEHNIČKI FAKULTET

ZAVRŠNI RAD

REZIDUALNI ANTIBIOTICI U OTPADNIM VODAMA KAO SANITARNI
PROBLEM OKOLIŠA

KANDIDAT:

MENTOR:

MONIKA ZELENBRZ

Doc.dr.sc. JELENA LOBOREC

VARAŽDIN, 2021.



Sveučilište u Zagrebu
GEOTEHNIČKI FAKULTET



ZADATAK ZA ZAVRŠNI RAD

Pristupnica: MONIKA ZELENBRZ

Matični broj: 2689 - 2016./2017.

NASLOV ZAVRŠNOG RADA:

REZIDUALNI ANTIBIOTICI U OTPADNIM VODAMA KAO
SANITARNI PROBLEM OKOLIŠA

Rad treba sadržati: 1. Uvod

2. Otpadne vode
3. Farmaceutici
4. Antibiotici
5. Antibiotici i okoliš
6. Primjeri zagađenja okoliša određenim antibioticima
7. Zaključak
8. Popis literature

Pristupnica je dužna predati mentoru jedan uvezen primjerak završnog rada sa sažetkom. Vrijeme izrade završnog rada je od 45 do 90 dana.

Zadatak zadan: 18.03.2020.

Rok predaje: 02.07.2021.

Mentor:

Jelena Loborec

Doc.dr.sc. Jelena Loborec

Drugi mentor/komentor:

Dragana Dogančić

Dr.sc. Dragana Dogančić

Predsjednik Odbora za nastavu:

Sanja Kovač

izr. prof.dr.sc. Sanja Kovač



IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Izjavljujem i svojim potpisom potvrđujem da je završni rad pod naslovom:


Rezidualni antibiotici u otpadnim vodama kao sanitarni problem okoliša

rezultat mog vlastitog rada koji se temelji na istraživanjima te objavljenoj i citiranoj literaturi te je izrađen pod mentorstvom **doc.dr.sc. Jelene Loborec i dr.sc Dragane Dogančić**

Izjavljujem da nijedan dio rada nije napisan na nedozvoljen način, odnosno da je prepisan iz necitiranog rada te da nijedan dio rada ne krši bilo čija autorska prava. Izjavljujem također, da nijedan dio rada nije iskorišten za bilo koji drugi rad u bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj ili obrazovnoj ustanovi.

U Varaždinu, 1.07.2021.

Monika Zelenbrz
(Ime i prezime)


(Vlastoručni potpis)

**IZJAVA MENTORA O POSTOTKU SLIČNOSTI ZAVRŠNOG RADA S VEĆ
OBJAVLJENIM RADOVIMA**


Izjavljujem i svojim potpisom potvrđujem da je završni rad pod naslovom:

Rezidualni antibiotici u otpadnim vodama kao sanitarni problem okoliša

pregledan anti-plagijat programskim paketom PlagScan te da postotak sličnosti cjelovitog završnog rada, s već objavljenim radovima, ne prelazi 20%, kao i da pojedinačni postotak sličnosti završnog rada sa svakom literaturnom referencom pojedinačno ne prelazi 5%.

U Varaždinu, 1.07.2021.

Doc.dr.sc. Jelena Loborec
(Mentor)



(Vlastoručni potpis)

Sažetak

Autor: Monika Zelenbrz

Naslov rada: Rezidualni antibiotici u otpadnim vodama kao sanitarni problem okoliša

Rad s temom *Rezidualni antibiotici u otpadnim vodama kao sanitarni problem okoliša* obuhvaća problem prisutnosti antibiotika u otpadnim vodama te njihov utjecaj na okoliš. Najveći uzročnik ovoga problema jest čovjek koji svojim nepromišljenim ponašanjem onečišćuje vode i ugrožava okoliš. Izvori antibiotika u okolišu su mnogobrojni, ali najveći udio je iz područja dvije medicine: ljudske i veterinarske. Prisutni su u svim vodnim medijima kao što su otpadne, površinske, podzemne vode ili pak morski okoliš. Iako se pročišćavanje otpadnih voda odvija po točno određenim metodama i uputama, nažalost, dio antibiotika i dalje je prisutan u pročišćenoj vodi koja se upotrebljava u poljoprivredi ili uzgajanju životinja.

U ovom radu prikazane su vrste otpadnih voda koje utječu na stvaranje i razvijanje sanitarnog problema okoliša uzrokovano skupinama antibiotika kao što su makrolidi, tetraciklini, kinoloni, sulfonamidi. Nadalje, u radu su istaknuti načini utvrđivanja antibiotika u otpadnim vodama, vrste te na koji način propisno zbrinuti rezidualne antibiotike. Rad donosi i korisne informacije o vrstama i količini rezidualnih antibiotika čije su koncentracije izmjerene uzimanjem uzoraka iz rijeke Save, ali i rijeka svijeta.

Ključne riječi: antibiotici, farmaceutici, otpadne vode, onečišćenje okoliša

Abstract

Monika Zelenbrz:

Title: Residual antibiotics in wastewater as a sanitary environmental problem

The topic of residual antibiotics in wastewater as a sanitary problem of the environment includes the problem of the presence of antibiotics in wastewater and their impact on the environment. The biggest cause of this problem is man who behaves recklessly, pollutes water and endangers the environment. There are numerous sources of antibiotics in the environment, but the largest share comes from the field of two medicines: human and veterinary. They are present in all aquatic media such as wastewater, surface water, groundwater or the marine environment. Although wastewater is treated according to well-defined methods and instructions, unfortunately, some part of antibiotics is still present in the purified water which is used in agriculture or animal husbandry.

The paper presents different types of wastewater that affect the creation of sanitary environmental problems which are caused by various types of antibiotics such as macrolides, tetracyclines, quinolones, sulfonamides. Furthermore, the paper highlights the methods of determining antibiotics in wastewater and different ways of properly disposing of residual antibiotics. The paper also provides useful information on the types and quantities of residual antibiotics that measured in samples which were taken from Croatian water and water around the world.

Key words: antibiotics, drugs, wastewater, environmental pollution

Sadržaj:

1.	Uvod	1
2.	Otpadne vode	2
2.1.	Kućanske otpadne vode	2
2.2.	Industrijske otpadne vode	3
3.	Farmaceutici	4
3.1.	Farmaceutici u vodama	4
3.2.	Utjecaj farmaceutika na okoliš i njihovo zbrinjavanje	6
4.	Antibiotici	8
4.1.	Vrste antibiotika u vodama	10
4.1.1.	Makrolidi	10
4.1.2.	Tetraciklini	11
4.1.3.	Kinoloni	11
4.1.4.	Sulfonamidi i trimetoprim	12
5.	Antibiotici i okoliš	12
5.1.	Utvrđivanje antibiotika u otpadnim vodama	13
5.2.	Antibiotici u otpadnim vodama	14
5.3.	Prisutnost antibiotika u kućanstvu	15
6.	Primjeri onečišćenja okoliša određenim antibioticima	16
6.1.	Rijeka Sava.....	16
6.2.	Svjetske rijeke	18
7.	Zaključak	21
8.	Popis literature	22
9.	Popis slika	24
10.	Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu	25

1. Uvod

Mnogobrojni tehnološki izumi današnjice uzrokuju onečišćenja okoliša. Uznapredovali razvoj određenih industrija kao što su npr. poljoprivredna ili kemijska odgovorni su za onečišćenje površinskih i podzemnih voda. Kao veliki problem na globalnoj razini u današnje vrijeme ističe se sve veća prisutnost lijekova u okolišu, odnosno antibiotika u otpadnim vodama. Povećane koncentracije antibiotika u okolišu posljedica su ljudskog nemara i nepropisnog zbrinjavanja farmaceutika. Obzirom da se zakonski propisi o kontroli i obradi pojedinih emisija razvijaju i učestalo usavršavaju, proizvođači otpadnih voda prisiljeni su promijeniti način zbrinjavanja te pronaći jeftiniju, noviju tehnologiju u skladu sa zakonima kojom će zbrinuti nastalu otpadnu vodu.

Antibiotici su lijekovi koji se koriste za liječenje zaraznih bolesti uzrokovanih bakterijama. U početku su se proizvodili iz gljivica (prirodni izvor), no intenzivnim razvojem medicine i tehnologije započinje proizvodnja sintetskih varijanti. Razvoj širokog spektra antibiotika te njihova rasprostranjena uporaba rezultirala je nizom problema kao što su višak neiskorištenih lijekova te njihovo odlaganje. Antibiotici spadaju u opasni otpad i moraju biti posebno skladišteni i obrađeni, u protivnom predstavljaju ekološku opasnost. Taj rizik posebno se odnosi na već spomenute neželjene lijekove u otpadnim vodama. Kada se govori o otpadnim vodama, razlikujemo kućanske u kojima se nalaze patogene bakterije te industrijske otpadne vode sa velikom prisutnošću toksičnih tvari anorganskog i organskog podrijetla. Tu su i farmaceutici sa aditivima i organskim kemikalijama, poput šećera, pigmenata i boja, čiji je utjecaj na okoliš i vode u njima raznolik. Lako prolaze kroz prirodne filtere što dovodi do onečišćenosti voda.

Cilj ovog rada bio je prikazati utjecaj zaostalih antibiotika u vodi na okoliš, s naglaskom na otpadne vode te kako ih pravilno zbrinuti. Prikazani su rezultati istraživanja s područja Republike Hrvatske, ali i drugih lokacija jer je ovo problem na globalnoj razini.

2. Otpadne vode

Otpadne vode su vode kojima se promijenila kakvoća pod utjecajem ljudskog faktora. Kakvoću čiste vode je moguće promijeniti unošenjem, ispuštanjem ili odlaganjem hranjivih i drugih tvari, toplinske energije i drugih uzročnika onečišćenja okoliša. Otpadne vode se međusobno razlikuju, a ovise o količini i vrsti otpadnih tvari koje se nalaze u njoj [1].

Pojam otpadne vode obuhvaća nekoliko kategorija [2] :

- sanitarne otpadne vode (vode koje se nakon korištenja ispuštaju iz stambenih objekata, ugostiteljstva i raznih ustanova te uglavnom potječu iz aktivnosti kućanstva),
- tehnološke otpadne vode (otpadne vode nastale procesom rada i proizvodnje u proizvodnim i industrijskim pogonima) i
- oborinske otpadne vode (nastale tijekom oborina, a u doticaju su s nižim atmosferskim slojevima, površinskim tlom i krovovima,...).

Osim navedenih skupina, komunalnim otpadnim vodama pripadaju i otpadne vode nastale pranjem prometnih površina te procjedne vode.

2.1. Kućanske otpadne vode

Kućanskim otpadnim vodama pripadaju sve vode koje čovjek koristi kako bi mogao obavljati sve životne potrebe te voda koja je namijenjena gradskoj komunalnoj potrošnji. Jedna od značajnih karakteristika ove vrste otpadnih voda jest njena biorazgradivost. Koncentracija otpadnih tvari ovisi o načinu života, klimatskim prilikama i dostupnosti objekata za pročišćavanje. Bitno je spomenuti da se u kućanskim otpadnim vodama može pronaći velik broj patogenih mikroorganizama koji kod ljudi mogu izazvati neke bolesti, a između ostalog dolaze iz neiskorištenih antibiotika koji se nestručno odlažu. Sastav otpadnih

voda i štetnost okolišu proizlazi iz nemarnog čovjekovog ponašanja i nedostatku informiranosti o propisnom zbrinjavanju otpada [3].

2.2. Industrijske otpadne vode

Industrijske otpadne vode također su jedna od mnogobrojnih opasnosti za okoliš. Razlog tomu su učestala prisutnost štetnih i toksičnih tvari anorganskog i organskog podrijetla koje vrlo nepovoljno utječu na prirodne prijemnike voda kao što su vodotoci, jezera i mora. Bitno je spomenuti da osim što tijekom procesa razgradnje u prijemnicima troše kisik, zagađivala organskog podrijetla mogu prouzročiti i akutno trovanje živih organizama u vodnim sustavima. Tim činom narušava se vrlo osjetljiva ravnoteža ekosustava. Kako bi se ovo narušavanje spriječilo postoji niz zakonskih propisa koji reguliraju kvalitetu industrijskih otpadnih voda te propisuju količine opasnih i toksičnih spojeva koje su prisutne u vodama [4].

Industrijske otpadne vode podijeljene su u 2 temeljne skupine ovisno o skupini tehnoloških procesa u kojima sudjeluju. Razlikuju se:

- biološki razgradive ili kompatibilne vode
- biološki nerazgradive ili inkompatibilne vode.

Biološki razgradive industrijske otpadne vode posljedica su pojedinih prehrambenih industrija, a njihovo zbrinjavanje odvija se na način da se miješaju s gradskim otpadnim vodama [2].

Posljedica biološki nerazgradivih voda su npr. kemijska ili metalna industrija, koje ispuštanjem svojeg otpada stvaraju ovakvu vrstu inkompatibilnih voda. One prije miješanja s gradskom otpadnom vodom moraju sudjelovati u procesu pročišćavanja.

3. Farmaceutici

Zrnčević [4] ističe da su farmaceutici grupa lijekova koji obuhvaćaju terapijske lijekove koji koriste ljudi prilikom liječenja, zatim veterinarski lijekovi i razni dodatci prehrani. U točno određenim količinama i pod liječničkim nadzorom služe za dijagnosticiranje, liječenje, ublažavanje ili sprječavanje raznih bolesti. Pacijenti farmaceutike unose u obliku tableta ili tekućine. Dije se na prirodne, polusintetske i sintetske te su lipofilni i umjereno topljivi kako bi se omogućila njihova biološka aktivnost i bioraspoloživost. Farmaceutici se sastoje od:

- 1 ili više farmaceutski aktivnih tvari
- pomoćnih sredstava i aditiva (npr. anorganske soli)
- organskih kemikalija (npr. šećer, miris, pigment, boja).

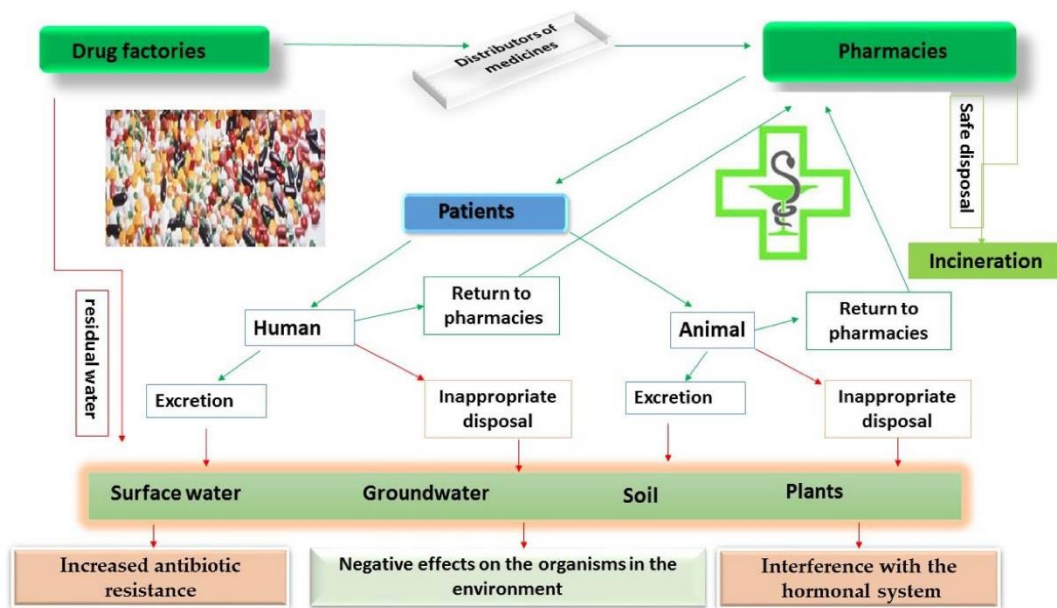
Ovisno o strukturi, utjecaj farmaceutika na okoliš je raznolik. Oni pripadaju skupini novijih tvari koje onečišćuju okoliš, a koje se u današnje vrijeme sve više ispuštaju u okoliš i negativno utječu na ekosustav. Najviše su prisutni u vodnim sustavima, odnosno otpadnim vodama. Njihov fizikalno – kemijski sastav omogućava lak prolaz kroz prirodne filtere i postrojenja za obradu vode što dovodi u pitanje sigurnost sustava opskrbe pitkom vodom. S obzirom na kvalitetu današnjih analitičkih postupaka moguće je u otpadnim vodama detektirati farmaceutike u izrazito niskim koncentracijama.

3.1. Farmaceutici u vodama

Nakon uzimanja određene terapije u zadanom obliku farmaceutici u tijelima ljudi i životinja mijenjaju svoju strukturu koja za posljedicu ima stvaranje metabolita što prije svega ovisi o vrsti i tipu antibiotika. Neki se metaboliziraju i do čak 95 % dok drugi samo 5 %. Obzirom da se strukturalne promjene uglavnom ne odvijaju u potpunosti, takvi se spojevi iz organizma izlučuju kroz jetru ili bubrege. Metaboliti mogu biti hidrofilniji i polarniji od izvornoga spoja, odnosno konzumiranog antibiotika [5].

Nakon što se izluče iz tijela te putem otpadnih voda uđu u okoliš, osnovni spojevi farmaceutika i metabolita sudjeluju u biotičkim i abiotičkim procesima u kojima se odvijaju daljnje promjene. Biotički procesi su procesi u bakterijama i gljivicama koji razgrađuju farmaceutike, dok abiotički procesi razgradnje osnovnih spojeva obuhvaćaju proces sorpcije, oksidacije, redukcije, fotolize i hidrolize. Kao rezultat ovih procesa u okolišu pa tako i u vodi, smanjuje se koncentracija farmaceutika i nastaju razgradni i transformacijski produkti. Razgradnjom nastaju spojevi različite, a transformacijom spojevi iste molekulske mase. S obzirom na različita fizikalna – kemijska svojstva postoje početne molekule, te njeni razgradni i transformacijski oblici koji su često toksičniji od početne molekule [5].

Razgradnjom se količina farmaceutika u okolišu smanjuje, ali to nije jedini način redukcije zagađenja [5]. Do smanjenja može doći ukoliko čestice tla, sediment ili suspendirane čestice u vodenoj fazi apsorbiraju farmaceutike. Nizom istraživanja otkriven je čitav niz farmaceutika otkriven u okolišu koji su tamo dospjeli zbog nepropisnog zbrinjavanja u farmaceutskoj industriji iz procjednih voda odlagališta te septičkih sustava i bolnica [5]. Osim navedenih izvora, opasnost predstavljaju i neiskorišteni lijekovi, velike količine antibiotika koji su prisutni u životinjskoj hrani te farmaceutici koji su isprani iz poljoprivrednih površina (Slika 1.).



Slika 1. Načini dospjeća farmaceutika u okoliš [5].

Najzastupljeniji farmaceutici koji se pojavljuju u okolišu su antibiotici, steroidi i hormoni, kemoterapeutici, diuretici, antiepileptici, anelgetici, betablokatori i regulatori masnoća. Posebna pozornost usmjerit će se prema najzastupljenijim antibioticima u okolišu, a to su: eritromicin, ofloksacin, klortetraciklin, oksitetraciklin, streptomycin, flumekvin, ciprofloksacin, trimetoprim, sulfametoksazol, linkomicin, penicilin i spiramicin [5],

Za određivanje ili detektiranje farmaceutika, odnosno antibiotika, primjenjuju se plinska kromatografija (GC) i tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) povezana sa spektrometrijom masa (MS) [5].

3.2. Utjecaj farmaceutika na okoliš i njihovo zbrinjavanje

Utjecaj farmaceutika na okoliš je vrlo zabrinjavajući. Njihovo prisustvo uzrokuje razne poremećaje fizioloških procesa te reproduktivnih funkcija organizama u okolišu. Uzrokuju nastanak rezistentnih bakterija, a negativno utječu i na vodene organizme. Koliki je utjecaj na navedene vodene organizme ovisi o bioraspoloživosti, osjetljivosti i razgradivosti spoja. Primjerice, antibiotici

koji u vodi reagiraju sa klorom stvaraju spojeve koji mogu biti toksičniji od početnog farmaceutskog spoja. Istraživanja provedena tijekom 60-ih godina prošloga stoljeća [5], uzburkala su javnost rezultatima.

Analize površinskih i otpadnih voda na području SAD-a i Europe ukazale su na feminizaciju mužjaka riba u mjestima gdje su rijeke smještene blizu postrojenja za obradu otpadnih voda. Vršenjem analize uzoraka pronađeni su mnogobrojni farmaceutici kao što su estrogini hormoni, karbamazepin, fluoksetin, voltaren i drugo. Antiepileptik karbamazepin utjecao je na smanjenje populacije vodenih kukaca, antidepresiv fluoksetin na mriještenje školjaka. Voltaren je vrlo negativno utjecao na supove koji su se hranili ostacima uginulih životinja koji su se davali kao protuupalno sredstvo [5].

Ističe se da je vrlo učinkovito i ekološko prihvatljivo zbrinjavanje farmaceutika koji nisu iskorišteni metodom spaljivanja, jer tokom spaljivanja dolazi do onečišćenja atmosfere [5]. Odlaganjem na mjesta predviđena za otpad stvara se opasnost da farmaceutski spojevi tijekom godina dospiju u procjedne vode odlagališta. Ukoliko sustav prikupljanja procjednih voda na odlagalištima nije dobro organiziran, postoji mogućnost prodiranja u površinske i podzemne vode koji imaju ogroman negativan utjecaj na vodeni ekosustav. Drugi vrlo bitan način koji pridonosi onečišćenju okoliša farmaceuticima jest ispuštanje u odvod. Ovaj način otpuštanja farmaceutika kojima je istekao rok trajanja ili koji više nisu potrebni može se riješiti obveznim edukacijama građana o pravilnom odlaganju neiskorištenih antibiotika, steroida i hormona, kemoterapeutika, diuretika, antiepileptika, analgetika, betablokatora i regulatora masnoća.

U Republici Hrvatskoj postoji mogućnost vraćanja neiskorištenih farmaceutika ljekarnama koji se zbrinjava sukladno Pravilniku o gospodarenju medicinskim otpadom [6]. Člankom 2. definiran je pojam farmaceutskog otpada i glasi: „su svi lijekovi i tvari, uključujući i njihovu primarnu ambalažu, koji su postali neupotrebljivi zbog isteka roka valjanosti, prolijevanja, rasipanja, pripremljeni pa neupotrijebljeni ili se ne mogu koristiti zbog drugih razloga.“

Člankom 7. definirane su osobe, ustanove koje moraju sakupljati medicinski otpad koji je nastao u kućanstvima i poljoprivrednim gospodarstvima.

Prema čl.7. st.1. djelatnici ustanove koji su zaduženi za obavljanje zdravstvene njege u kućama bolesnika dužni su prema ovome zakonu preuzeti sav opasan medicinski otpad koji je nastao prilikom obavljanja njihovog posla. Preuzimanje takve vrste otpada osigurava se na trošak ustanove. Drugim stavkom ovoga članka definirana je uloga ljekarne u preuzimanju opasnog, medicinskog otpada. Neovisno o podrijetlu, ljekarne su dužne preuzeti stare lijekove od građana i sličan otpad koji građani donesu. Osim farmaceutskog otpada koji je nastao brigom za ljude, stavkom 3. ovoga članka definirano je da su veterinarske ljekarne i veterinarske ambulante dužne preuzeti stare veterinarske lijekove ili sličan farmaceutski otpad koji je nastao pružanjem veterinarskim usluga određen kućanstvu odnosno poljoprivrednom gospodarstvu. Osim ljekarni, veterinarskim ljekarni ili veterinarskih ambulanti, reciklažna dvorišta su također dužna preuzimati od građana farmaceutski odnosno medicinski otpad iz kućanstva što je regulirano čl. 7. st. 4. Pravilnika o gospodarenju medicinskim otpadom.

4. Antibiotici

Antibiotici su kemijsko terapijska sredstva koja imaju vrlo raznoliku primjenu u liječenju ljudi i životinja, a služe za inhibiranje rasta i razvoja mikroorganizama tj. bakterija. U prilog ovome ide činjenica da je sve veća

upotreba antibiotika posljednjih desetljeća. Prema podacima, na svjetskoj razini se tijekom godine konzumira oko 100 000 – 200 000 tona raznih antibiotika [5].

Antibakterijska sredstva poznata su još kao antimikrobna ili antiinfekcijska sredstva. Prema dostupnim podacima, među najvećim skupinama lijekova koji se prepisuju za terapije su antibiotici koji su izdaju u količini od 6 % ukupno izdanih farmaceutika. Na području Europe 2/3 se upotrebljava za liječenje ljudi, a preostali dio koristi se u veterinarske svrhe. Kada se promatra područje veterine tada se antibiotici koriste učestalo, čak preko 70 % ukupno izdanih farmaceutika. Ovaj postotak čini vrlo veliki problem za okoliš budući da u vodotokove ulaze kroz ispuste otpadnih voda [6].

Od mogućih farmaceutika, za okoliš su vrlo zabrinjavajući antibiotici koji pokazuju ogromnu otpornost na procese razgradnje koji se odvijaju u prijamnicima i objektima za obradu otpadnih voda. Ogromne posljedice na čistu vodu mogu se stvoriti ispuštanjem velikih količina antibiotika u okoliš. To ispuštanje može prouzročiti razvoj rezistentnih mikroorganizama [7]. Dakle, u vodnom sustavu dolazi do povećanja rezistentnosti obzirom da su bakterije u vodama stalno izložene antibioticima. Najveća rezistentnost stvorena je prema antibiotiku penicilinu, ampicilinu te tetraciklinima i makrolidima. Navedena pojava nije jedina opasnost koja uzrokuje povećanje koncentracije antibiotika u vodi. Drugi problem su kemijske reakcije antibiotika koje se odvijaju u otpadnim vodama sa sredstvima (najčešće klor) koja su namijenjena za obradu vode. Tijekom određenih kemijskih reakcija u kojima sudjeluju antibiotici nastaju spojevi toksičniji od početne molekule [5]. Obzirom da su vrlo često detektirani u pogonima koji se koriste za pročišćavanje otpadnih voda upitno je i koliko se oni zaista mogu procesima pročišćavanja izdvojiti iz otpadnih voda. Glavni procesi koji se koriste prilikom pročišćavanja otpadnih voda su sorpcija i redukcija [6].

S obzirom na kemijski sastav antibiotika, svaki antibiotik ima određenu sklonost sorpciji što je bitna odrednica njegove mobilnosti u okolišu. Pokretljivost u okolišu označava ispiranje antibiotika iz tla do podzemnih voda ili prilikom površinskih otjecanja. Uspješnost sorpcije ovisi o raznim čimbenicima kao što su pH, udio organske tvari te minerali koji se nalaze u tlu. Najveća moguća sorpcija

antibiotika penicilina uočena je pri pH 6.0 i pri temperaturi od 35 °C [8]. Poznato je da sorpcija spojeva ovisi o kemijskoj strukturi farmaceutika, no nije poznato koliko jako se određene skupine antibiotika mogu u procesu sorpcije vezati na mulj, čestice ili biokrutine [8].

Ukoliko se nakon pročišćavanja provode testiranja kojima se želi dokazati prisustvo antibiotika i navedeno testiranje bude negativno to ne znači nužno da je antibiotik u potpunosti uklonjen iz otpadnih voda. Moguće je da zbog niza reakcija određeni antibiotik bude prisutan u nekom drugom obliku. Sve te oblike teško je identificirati s obzirom na veliki broj metaboličkih produkata koji mogu nastati [6].

4.1. Vrste antibiotika u vodama

Postoji nekoliko klasifikacija antibiotika, a općenito mogu biti uskog ili širokog spektra djelovanja, ovisno o bakterijskom rasponu na koji djeluju. Zatim prema načinu primjene mogu biti oralni ili injektivni. Ovisno o njihovoj aktivnosti, razlikuju se bakteriostatski ili baktericidni antibiotici. Najznačajnija podjela jest podjela prema kemijskoj strukturi. Prema ovoj podjeli razlikuju se aminoglikozidi, kinoloni, beta-laktami, glikopeptidi, makrolidi, sulfonamidi, tetraciklini i oksazolidinoni [6].

Tijekom istraživanja prisutnosti antibiotika tj. antimikrobnih lijekova u vodama dokazano je da su antibiotici prisutni u raznim tipovima voda kao što su: otpadne vode, površinske vode, podzemne vode, pitke vode, mora, itd [9]. Od antibiotika u otpadnim vodama detektirani su makrolidi, tetraciklini, kinoloni, sulfonamidi i trimetoprimi.

4.1.1. Makrolidi

Makrolidi su vrsta antibiotika odnosno kemijski heterogene skupine spojeva. Ovu skupinu antibiotika obilježavaju 14, 15 ili 16 – eročlani laktonski prsten koji u svom sastavu imaju netipične deoksi šećere kao što su L-kladinoza i D-desozamin. Konstanta disocijacije kiseline iznosi oko 8 što je jedno od

obilježja slabih baza. Ukoliko je pH manji od 7 tada se odvija proces razgradnje glavnog njegovog produkta Ery-H₂O. Razgradnjom on dehidratizira što omogućuje i njegovu identifikaciju [9].

Ova skupina antibiotika vrlo je pogodna za oralnu primjenu. Jedan od poznatijih predstavnika makrolida je eritromicin koji se može koristiti u liječenju pneumonije, legionarske bolesti, infekcija uzrokovanih klamidijom te bolesnih osoba koje pokazuju osjetljivost na penicilin i drugo [10].

4.1.2. Tetraciklini

Nadalje, Kümmerer [9] ističe antibiotik tetraciklin koji je prisutan u vodama. Kemijska struktura molekule tetraciklina sadrži kromoforni ketoenolni sustav u prstenima A, B, C, D te baznu skupinu u prstenu A. Navedene činjenice su vrlo važan preduvjet za antibiotsku aktivnost. Kada se govori o svojstvu topljivosti, može se reći da su tetraciklini vrlo slabo topljivi u fiziološkom području pH vrijednosti između 7.35 i 7.45. Kako bi se koncentracije tetraciklina u vodama što lakše detektirale i analizirale, potrebno je prilagoditi pH vrijednost, obzirom da su tetraciklinima određene tri vrijednosti pK_a, a to su 3, 7 i 9. Istraživanja su pokazala da su dobro topivi u vodi pri 20 °C [9].

Primjena ove skupine antibiotika vrlo je rasprostranjena. Koriste se za liječenje bolesti kao što su: bruceloza, kolera, pneumonija, tularemija, akutni i kronični bronhitis, bubonska kuga, gonoreja, meningitisa uzrokovanog *Haemophilus influenzae*, sinusitisa i mnoge druge bolesti [10].

4.1.3. Kinoloni

Po svom sastavu, kinoloni su sintetske molekule antibakterijskog djelovanja koji se sastoje od kinolonske ili naftiridonske jezgre prstenaste strukture. U literaturi su poznati i kao fluorokinoloni kojima je promjenom položaja osnovne strukture moguće mijenjati i farmakokinetička svojstva tvari [10]. Ovi antibiotici nisu osjetljivi na hidrolizu niti na povećanje temperature, ali su osjetljivi na razgradnju koja se odvija pod utjecajem svjetla odnosno sunčevih zraka. S

obzirom na strukturnu sličnost, razlikuju se dvije skupine kinolona: kiseli i piperazinski. Prva skupina kinolona, kiseli, imaju samo jednu pK_a vrijednost koja se kreće u intervalu od 6,0 – 6,9. Druga skupina kinolona, piperazinski kinoloni, imaju dvije disocijacijske konstante koje se kreću u intervalu od 5,5 – 6,3 i 7,6 – 8,5. Kada se govori o njihovim svojstvima, bitno je spomenuti da su topljivi u mastima što omogućuje brzu raspodjelu u tkivima, a njihove su soli topljive i stabilne u vodenim otopinama [9].

Najpoznatiji kinoloni su: pefloksacin, nalidiksična i oksolonična kiselina, ofloksacin, norfloksacin, ciprofloksacin, enoksacin, i lomefloksacin [10]

4.1.4. Sulfonamidi i trimetoprim

Ovu vrstu antibiotika karakteriziraju slaba lužnata i kisela svojstva. Trimetoprim je tvar koju karakteriziraju slična svojstva kao i prethodno navedenu vrstu. To su kemoterapeutske tvari koje su poznatije kao inhibitori dihidrofolatreduktaze. Ove dvije vrste najčešće se u terapijama primjenjuju zajedno upravo zbog njihovih sintetskih sličnosti [9]. Sulfonamidi se mogu primjenjivati u terapijama samostalno ili u kombinaciji s trimetoprimom. Ukoliko se sulfonamidi koriste samostalno tada se koriste za liječenje infekcija urinarnog trakta, meningokoknog meningitisa, kod respiratornih problema i slično. Ukoliko se koristi u kombinaciji s trimetoprimom, tada se koristi za liječenje infekcija uzrokovanih *Nocardium asteroides*, crijevne groznice uzrokovane *Salmonella typhi* i *Salmonella parazyphi*. Samostalna upotreba trimetoprime, bez prisustva sulfonamida, koristi se za liječenje infekcije urinarnog trakta koje su uzrokovane vrlo osjetljivim mikroorganizmima kao što su *Escherichia coli* ili *Proteus* [10].

5. Antibiotici i okoliš

Ovisno o upotrebi antibiotika (ljudska ili veterinarska medicina) razlikuju se i metode pročišćavanja koje ovise i o sposobnosti uklanjanja ostataka pojedinih farmaceutika odnosno antibiotika. No, ono što je bitno spomenuti jest da niti najskuplje niti najmodernije metode nisu stopostotno djelotvorne. Ako se govori

o veterinarskoj medicini, tada većina antibiotika u okoliš dolazi ispuštanjem vode iz postrojenja koja služe za pročišćavanje otpadnih voda, razastiranjem stajskoga gnojiva te hrane koja se daje životinjama na farmama, a koja ujedno i obiluje antibioticima. Ako se pak govori o ljudskoj medicini, tada antibiotici u okoliš dospijevaju izlučivanjem iz organizma ili bacanjem neiskorištenih lijekova u odvođe.

5.1. Utvrđivanje antibiotika u otpadnim vodama

S obzirom na uvjete polarnosti, topljivosti i pH vrijednosti, koji moraju biti ostvareni kako bi se odvila ekstrakcija antimikrobnih tvari, postoji niz analiza i metoda koje omogućuju ekstrakciju. Usporedbom niza metoda, kao najbolji izbor pokazala se metoda tekuće kromatografije s tandemskom spektrometrijom masa (eng. Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) kojom se određuju koncentracija slabo polarnih lijekova i njihovih metabolita u otpadnim vodama. Ova metoda primjenjuje se pri kvantitativnom određivanju i identifikaciji ostataka antimikrobnih tvari u složenim kemijskim sastavima kao što su otpadne vode. Povećanom upotrebom antibiotika u ljudskoj i veterinarskoj medicini povećava se i prisutnost antibiotika u okolišu odnosno otpadnim vodama. Povećana upotreba izaziva i zabrinutost javnosti zbog velike koncentracije antimikrobnih lijekova kao što su makrolidi, tetraciklini, kinoloni te sulfonamidi i trimetoprim.

Budući da su spomenute koncentracije antibiotika vrlo štetne za vodene organizme, biljni svijet i okoliš, potrebno je koristiti pouzdane i osjetljive analitičke metode kojima će se odrediti njihova prisutnost u vodama. Nekoliko je tehnika koje se koriste prilikom određivanja koncentracije antibiotika u otpadnim vodama [9]. Vezani sustav tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti sa spektrometrijom masa (LC-MS/MS) je najčešće upotrebljavana analitička metoda jer je brza, osjetljiva i pouzdana kao i sam tijek pripreme, ekstrakcije te pročišćavanje analita u ispitivanom uzorku. S obzirom na prirodu otpadnih voda, pročišćavanje se provodi ekstrakcijom u čvrstoj fazi (SPE), mikroekstrakcijom u

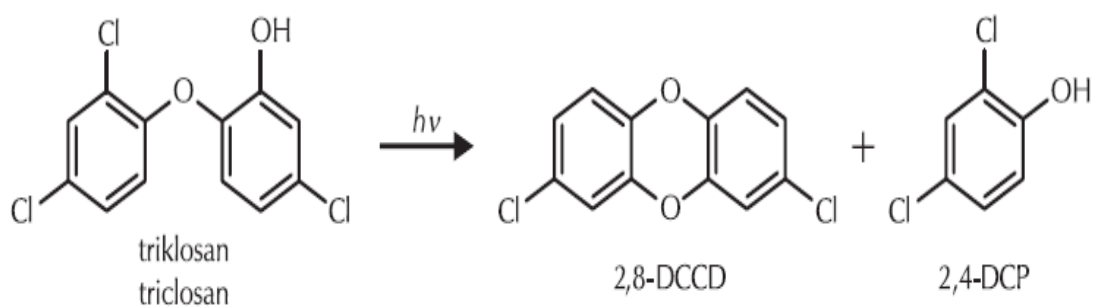
čvrstoj fazi (SPME) ili kapilarnom mikroekstrakcijskom metodom. Nakon provođenja ove metode slijedi LC-MS/MS metoda.

Istraživanja su pokazala da se kvantifikacija antibiotika u otpadnim vodama može provesti na dva načina, ovisno o kemijskoj prirodi i fluorescenciji fluorokinolona [10]. U otpadnim vodama moguće je pomoću fluorescentnih (FD) ili ultraljubičastih (UV) detektora te elektrosprej ionizacijom (ESI) + LC-MS/MS tehnikom detektirati fluorokinolone unutar voda. Tetraciklinske antibiotike u otpadnim vodama moguće je odrediti LC-MS/MS tehnikom u multirezidualnim analizama, ali i FD detektorom uz prethodnu derivatizaciju. Antibiotici sulfonamidi određuju se tekućinskom kromatografijom ultraljubičastog zračenja (HPLC-UV), ali i tekućinskom kromatografijom fluorescentnih detektora (HPLC-FD) s obzirom na lakoću derivatiziranja u fluorescirajuće molekule. Makrolidni antibiotici nemaju prikladnih kromofornih skupina što je razlog slabe osjetljivosti u UV detekciji. FD detekcija pokazala se kao bolji izbor uz prethodnu derivatizaciju. Još bolja metoda očitavanja makrolidnih antibiotika pokazala se ESI+LC-MS/MS s odabranim praćenjem reakcija.

5.2. Antibiotici u otpadnim vodama

U prirodi postoje bakterije koje su rezistentne na antibiotike, a na ostale bakterije antibiotici utječu na način da stvaraju selektivni pritisak kojim se osjetljivije bakterije ubiju ili inhibiraju. Osim ove činjenice, dokazano je i da velike količine antibiotika utječu na riječni živi svijet u Savi kao što su jednostanične alge, račići i embriji riba zebrica [12].

Obzirom na biološku i ekotoksikološku aktivnost antibiotika, jedan od mnogobrojnih antibiotika koji predstavlja opasnost u okolišu jest triklosan koji se primjenjuje kao antibiotik širokog spektra. Djelovanjem sunčevih zraka ili obradom vode fotokemijski, triklosan postaje dioksin, klorofenol i dibenzofuran. Jedan od primjera fotokemijske reakcije prikazan je na slici 2 [13].



Slika 2. Fotokemijska reakcija pregrađivanja triklosana 2,8-diklordibenzo-p-dioksin i 2,4-diklorfenol [13]

S obzirom na svoju učestalu primjenu, ovaj antibiotik se vrlo često pojavljuje u okolišu tj. otpadnim vodama te se vrlo često može detektirati u brojnim vodnim ekosustavima. Procesima pročišćavanja otpadnih voda moguće je samo djelomično ukloniti triklosan iz vode. Procesi biodegradacije i fotolitičke degradacije ovog antibiotika utječu na smanjenje koncentracije u vodenoj flori i fauni, ali unatoč tome zaostaju njegovi nusprodukti kao što su metiltriklosan i klorirani fenoli. Ti nusprodukti su otporniji na razgradnju te sukladno tome i toksičniji. Dokazano je da su određeni organizmi koji borave u vodi, kao što su npr. alge, beskičmenjaci, pojedine vrste riba, vrlo osjetljivi na triklosan. Ovaj antibiotik je iznimno toksičan za navedene vrste i uzrok je reproduktivnim i razvojnim poremećajima riba [13].

Istraživanjem [12] je otkriveno da postoji skupina lijekova čija se koncentracija u postupku pročišćavanja otpadne vode povećava, a jedan od njih je antibiotik ofloksacin, te se navedeni postupak naziva negativnom bilancom mase. Spomenutom lijeku utvrđeno je povećanje koncentracije za 80 do 120 % u mulju s uređaja za pročišćavanje otpadne vode u odnosu na koncentraciju prije ulaska u proces pročišćavanja.

5.3. Prisutnost antibiotika u kućanstvu

Zbrinjavanje antibiotika koji su prisutni u otpadnim vodama dug je i naporan proces kojem su se posvetile mnogobrojne međunarodne institucije kao

što su Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) ili Europska agencija za okoliš (EEA). Tijekom 2012. godine pripremljen je i objavljen dokument pod vodstvom Europske agencije za okoliš koji je svijetu predstavio novosti o lijekovima u pitkoj vodi te lijekovima u okolišu. U dva navedena dokumenta „Lijekovi u pitkoj vodi“ i „Lijekovi u okolišu“ sažeto su prikazani uzroci, stanje i moguća rješenja [21].

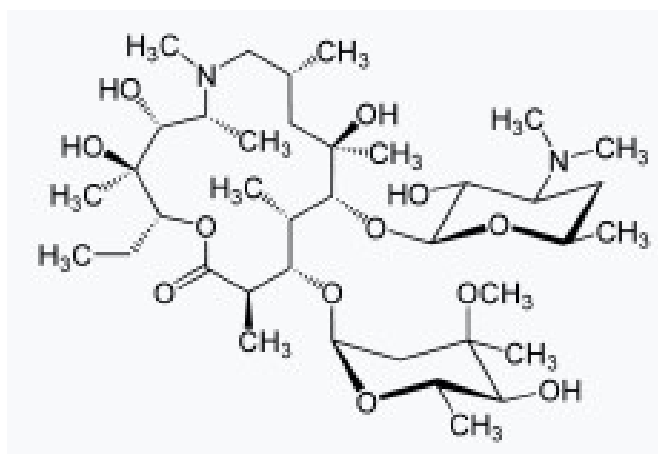
Zbrinjavanje antibiotika u kućanstvu trebalo bi postati obvezno pri svakom odvajanju otpada. Stare ili neiskorištene lijekove, a samim time i antibiotike nužno je odlagati pravilno. To ne podrazumijeva bacanje preostalih antibiotika u kanalizaciju ili kućanski otpad. Bacanje kućanskog otpada moguće je nakon nekog vremena reducirati, ali odlaganje antibiotika u kanalizaciju predstavlja daleko veći problem. Ovaj način nepravilnog zbrinjavanja ostavlja ogromne posljedice na okoliš putem otpadnih voda. Također, ovaj način odlaganja je i najčešća posljedica neznanja što učiniti s preostalim antibioticima.

Obzirom na situaciju i tehnologiju danas, prvenstveno bi se trebalo poraditi na edukaciji građana. Zakoni i propisi postoje i oni bi se sukladno tome trebali i poštovati direktnom komunikacijom korisnik/ljekarnik – veterinar.

6. Primjeri onečišćenja okoliša određenim antibioticima

6.1. Rijeka Sava

Prema istraživanjima koja su provedena [11], znanstvenici ističu kako većim dijelom otpadne vode hrvatskih farmaceutskih industrija dospijevaju u Savu te da su uočene visoke koncentracije antibiotika među kojima se ističu makrolidni antibiotici, osobito azitromicin (Slika 3.).



Slika 3. Kemijska struktura antibiotika azitromicina [16]

Prema određenom istraživanju [12] dokazano je da je koncentracija antibiotika do 1000 puta veća nego u komunalnim otpadnim vodama. Ova visoka koncentracija utječe na pojavu rezistentnih bakterija i zasigurno utječe na okoliš i riječni svijet.

Kao medij prilikom istraživanja utjecaja industrijskih otpadnih voda na razvoj i širenje bakterijske rezistencije na antibiotike u okolišu, upotrijebljeni su uzorci otpadnih voda dviju hrvatskih farmaceutskih kompanija. Uzorci su prikupljeni tijekom cijele godine, kroz sva četiri godišnja doba. Istraživanje je provedeno na uzorcima koji su prikupljeni u odvodnim cijevima farmaceutskih industrija te na uzorcima recipijentnih voda uzvodno i nizvodno od ispusta. Provedene analize su pokazale da su uzorci testiranih otpadnih voda (osobito onih uzoraka koji su prikupljeni iz proizvodnje azitromicina) onečišćeni antibioticima te bakterijama koje su rezistentne na navedeni antibiotik [12].

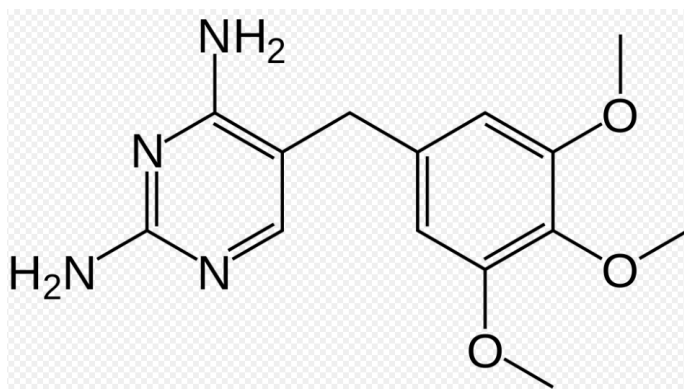
Tijekom uzimanja uzoraka u proljeće i u zimu koncentracija azitromicina koja je izračunata dosegla je razinu od 4mg/L što je otprilike dvaput više u odnosu na razdoblje kada se antibiotik unosi u organizam. Ovisno o vrsti i namijeni liječenja razlikujemo pojedine vrste antibiotika u komunalnim otpadnim vodama. Uglavnom u komunalnim otpadnim vodama završavaju uriniranjem i ne prelaze granicu od 10 µg/L.

6.2. Svjetske rijeke

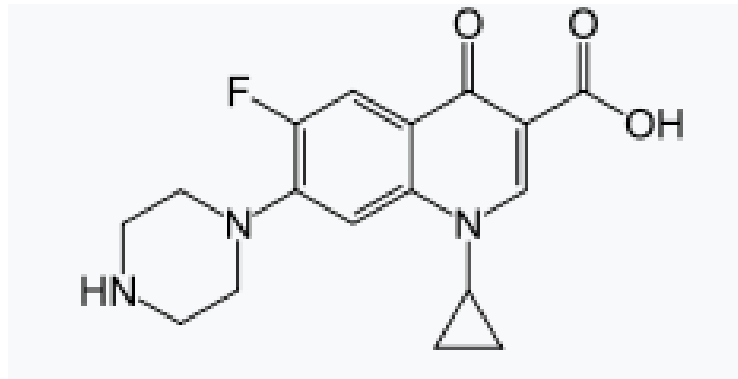
Svrha prvih istraživanja na globalnoj razini bilo je mjerenje koncentracije antibiotika u određenim rijekama svijeta [15]. Tijekom istraživanja rezultati su pokazali da je u određenim rijekama koncentracija prešla dozvoljenu razinu i to čak i do 300 puta. Tijekom analize uzoraka uočeno je da su antibiotici pronađeni na 2/3 uzorkovanih područja u 72 države na 6 kontinenta. Istraživanje je obuhvatilo vode rijeka Chao Phraya, Dunava, Mekonga, Siene, Temze, Tibera, Tigrisa, itd. Svi rezultati predstavljeni su u svibnju 2019. godine kada je održan sastanak Društva za toksikologiju i kemiju okoliša.

Istraživači su istaknuli da je najčešći antibiotik u uzorcima bio trimetoprim (koristi se primarno u liječenju infekcija mokraćnog sustava (Slika 4.), koji je uočen u 307 uzoraka od njih 711.

Sljedeći antibiotik koji je pronađen jest ciprofloksacin (Slika 5.), a upotrebljava se u liječenju širokog spektra infekcija koje uzrokuju razne bakterije.

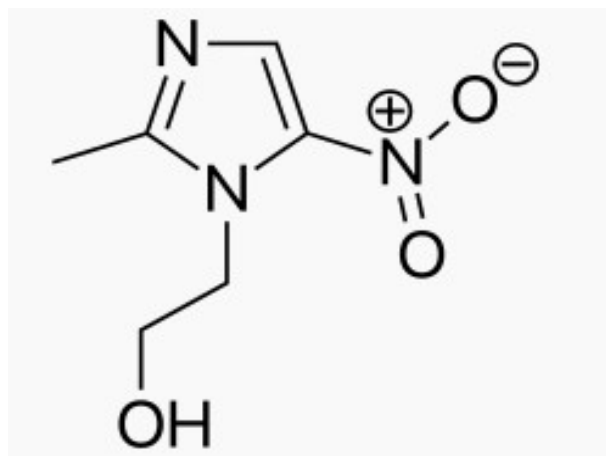


Slika 4. Kemijska struktura antibiotika Trimetoprim, [19]



Slika 5. Kemijska struktura antibiotika Ciprofloksacin, [17]

Metronidazol (Slika 6.) je vrsta antibiotika koju liječnici prepisuju u terapiji anaerobnih bakterijskih infekcija kože, usta ili crijeva. Kao primjer ističe se Bangladeš gdje je metronidazol premašivao tolerantnu granicu za čak 300 posto. Nadalje, u Temzi i njezinim pritocima u Londonu zabilježena je koncentracija od 233 ng/L.



Slika 6. Kemijska struktura antibiotika Metronidazol, [18]

Istraživanje je pokazalo da su prekoračenja dozvoljenih koncentracija detektirana najčešće na području Azije i Afrike, a zatim Europe, Sjeverne Amerike te Južne Amerike. Ističe se činjenica da su koncentracije antibiotika bile najviše na

području Bangladeša, Kenije, Gane, Pakistana i Nigerije. Kao najonečišćenije područje Europe istaknulo se jedno mjerno mjesto na području Austrije [14].

Rezultati su pokazali da se većina navedenih antibiotika izlučuje iz tijela jetrom i bubrezima. Nadalje, njihov kemijski sastav je nepromijenjen prilikom izlučivanja u kanalizacijske sustave [14].

Osim u otpadne vode, antibiotici se izlučuju i u površinske vode što je posljedica ispuštanja industrijske vode, gradske i bolničke kanalizacije u rijeke, koje teku određenim mjestima, velikim gradovima.

7. Zaključak

Onečišćenje okoliša antibioticima jest problem globalne razine koji je rasprostranjen u površinskim, podzemnim, ali i pitkim vodama. Utvrđeno je da je u otpadnim vodama prisutan niz farmaceutika, a osobito antibiotika. Antibiotici u okoliš u najvećoj mjeri dopijevaju kroz fekalne otpadne vode (gdje su prisutni metaboliti), te neadekvatnim zbrinjavanjem lijekova.

Pročišćavanje otpadnih voda i uklanjanje antibiotika iz okoliša može se provesti na nekoliko načina, a uspješnost postupka ovisi o uvjetima u kojima se antibiotici nalaze te o njihovoj kemijskoj strukturi. Biotičkim i abiotičkim procesima uklanjanju se skupine antibiotika kao što su makrolidi, tetraciklini, kinoloni, sulfonamidi i drugi. Istraživanje provedeno na području Republike Hrvatske, ali i svijeta, ukazuje na velike probleme u ekosustavima gdje povišene koncentracije antibiotika negativno utječu na razvoj biljaka i životinja te stvaranje rezistentnih mikroorganizama.

Proizvodnja farmaceutika odnosno antibiotika, njihova upotreba i otpuštanje u otpadne vode je proces koji će se vrlo vjerojatno tijekom sljedećih godina ubrzano razvijati. Trend razvoja nije moguće predvidjeti, ali s obzirom na povećanje populacije starijih osoba, užurban i nezdrav život, vrlo je vjerojatno da će se i povećati upotreba lijekova. Stoga je, prije nego se ovakva situacija dogodi, potrebno preventivno reagirati.

U budućnosti bi se trebalo posvetiti reguliranju zakonodavstva koje bi točno određivalo koliko se smije ispuštati antibiotika u okoliš. Istraživanjima otpadnih voda dobivamo koncentracije pojedinih antibiotika u okolišu te se vođeni tim rezultatima mogu organizirati pročišćavanja otpadnih voda i ekosustava za kvalitetniji i zdraviji život građana.

8. Popis literature

- [1] Ružinski, N., Anić Vučinić, A. (2010): Obrada otpadnih voda biljnim uređajima, Hrvatska sveučilišna naklada, Zagreb
- [2] Tušar, B. (2009.): Pročišćavanje otpadnih voda, Kigen d.o.o
- [3] Tušar, B. (2001): Kućna kanalizacija, Građevinski fakultet u Zagrebu, Zagreb
- [4] Zrnčević, S. (2016): Farmaceutici i metode obrade otpadne vode iz farmaceutske industrije, Hrvatske vode 24, 119. -136.
- [5] Papac, J. (2017): Određivanje ekotoksičnosti farmaceutika u vodi, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb
- [6] Petović, M., Barcelo, D. (ur.) (2007): Analysis fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle, Comprehensive analytical chemistry, Elsevier, Amsterdam
- [7] Gudelj, I. (2016): Nove onečišćujuće tvari – ksenobiotici, Hrvatske vode 24, 58. – 61
- [8] Kümmerer, K. (2009a), Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I, Chemosphere, 75 (4), 417–434.
- [9] Kümmerer, K. (2009), Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part II, Chemosphere, 75 (4), 435–441.
- [10] Perak, E. (2019): Određivanje antimikrobnih lijekova u otpadnim vodama, Veterinarska stanica 50 (5), 445. – 454.
- [11] Bedenić, B. (2009): antibakterijski lijekovi, Medicinska mikrobiologija, Fojnica d.o.o., Zenica
- [12] Simičević, V. (2017): Sava ponovo zagađena antibioticima iz domaće farmaceutske industrije

<http://www.novolist.hr/Vijesti/Hrvatska/Sava-ponovo-zagadena-antibioticima-iz-domace-farmaceutske-industrije>

[13] Vrček, V. (2017): Farmaekologija – okolišna sudbina lijekova, Kemijska industrija 66 (3-4), 135. – 144.

[14] Dann, A. B., Hontela, A. (2010). Triclosan: Environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. J. Appl. Toxicol.,31(4), 285-311. doi:10.1002/jat.1660

[15] Berecki, I. (2019): Svjetskim rijekama teku – antibiotici, <https://www.bug.hr/znanost/svjetskim-riekama-teku-antibiotici-9804>

[16] Wikipedia, Azitromicin, dostupno na <https://en.wikipedia.org/wiki/Azithromycin>

[17] Wikipedia, Ciprofloxacil, dostupno na <https://en.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacin>

[18] Wikipedia, Metronidazol, dostupno na <https://sh.wikipedia.org/wiki/Metronidazol>

[19] Wikipedia, Trimetoprim, dostupno na <https://sh.wikipedia.org/wiki/Metronidazol>

[20] Ministarstvo zdravlja, „Pravilnik o načinu oglašavanja o lijekovima“, dostupno na https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_04_43_884.html

[21] Dokumenti „Lijekovi u okolišu“ i „Lijekovi u pitkoj vodi“ , dostupno na <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2019/HR/COM-2019-128-F1-HR-MAIN-PART-1.PDF>

9. Popis slika

Slika 1. Načini dospjeća farmaceutika u okoliš [5].	6
Slika 2. Fotokemijska reakcija pregrađivanja triklosana 2,8-diklordibenzo-p-dioksin i 2,4-diklorfenol [13]	15
Slika 3. Kemijska struktura antibiotika azitromicina [16]	17
Slika 4. Kemijska struktura antibiotika Trimetoprim, [19]	18
Slika 5. Kemijska struktura antibiotika Ciprofloksacin, [17].....	19
Slika 6. Kemijska struktura antibiotika Metronidazol, [18]	19

10. Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

ESI – ionizacija elektroraspršenjem

FD – fluorescentna detekcija

GC - plinska kromatografija

HPLC - tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

MS - spektrometrija mase

pH vrijednost – broj koji služi kao mjera kiselosti ili lužnatosti vodenih otopina

pKa – stupanj disocijacije kiseline

SPE (Solid Phase Extraction) – ekstrakcija čvrste faze

SPME (Solid Phase Microextraction) – mikroekstrakcija čvrste faze

UV – ultraljubičasta detekcija

LC-MS/MS – metoda tekuće kromatografije s tandemskom spektrometrijom masa

HPLC-UV – tekuća kromatografija ultraljubičastog zračenja

HPLC-FD – tekuća kromatografija fluorescentnih detektora

WHO – Svjetska Zdravstvena Organizacija

EEA – Europska Agencija za Okoliš