

Energiatehnoloogia instituut

**ERÜTROMÜTSIIN VESIKESKKONNAS JA SELLE
EEMALDAMISE VÕIMALUSED
SÜVAOKSÜDATSIOONIPROTSESSIDEGA**

**ERYTHROMYCIN IN THE AQUATIC ENVIRONMENT AND
THE POSSIBILITIES FOR ITS REMOVAL BY ADVANCED
OXIDATION PROCESSES**

BAKALAUREUSETÖÖ

Üliõpilane: Anette Põldsepp

Üliõpilaskood 179386EACB

Juhendaja: Eneliis Kattel, teadur

Tallinn 2020

AUTORIDEKLARATSIOON

Olen koostanud lõputöö iseseisvalt.

Lõputöö alusel ei ole varem kutse- või teaduskraadi või inseneridiplomit taotletud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on viidatud.

“5” juuni 2020

Autor: Anette Põldsepp

/ allkirjastatud digitaalselt/

Töö vastab bakalaureusetööle esitatud nõuetele

“5” juuni 2020

Juhendaja: Eneliis Kattel

/ allkirjastatud digitaalselt /

Kaitsmisele lubatud

“.....” juuni 2020

Kaitsmiskomisjoni esimees: Oliver Järvik

/ allkirjastatud digitaalselt /

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks¹

Mina Anette Põldsepp (sünnikuupäev: 19.02.1998)

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Erütromütsiin vesikeskkonnas ja selle eemaldamise võimalused süvaoksüdatsiooniprotsessidega“,

mille juhendaja on Eneliis Kattel,

1.1 reprodutseerimiseks lõputöö säilitamise ja elektroonse avaldamise eesmärgil, sh Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogusse lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tallinna Tehnikaülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogu kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. Olen teadlik, et käesoleva lihtlitsentsi punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest ning muudest õigusaktidest tulenevaid õigusi.

¹*Lihtlitsents ei kehti juurdepääsupiirangu kehtivuse ajal, välja arvatud ülikooli õigus lõputööd reprodutseerida üksnes säilitamise eesmärgil.*

Anette Põldsepp (*allkirjastatud digitaalselt*)

05.06.2020

TalTech Energiatehnoloogia instituut

LÕPUTÖÖ ÜLESANNE

Üliõpilane: Anette Põldsepp, 179386EACB

Õppekava, peeriala: EACB17/17 – keskkonnakaitse tehnoloogia

Juhendaja: teadur Eneliis Kattel, 6202854

Lõputöö teema:

(eesti keeles) Erütromütsiin vesikeskkonnas ja selle eemaldamise võimalused süvaoksüdatsiooniprotsessidega

(inglise keeles) Erythromycin in the Aquatic Environment and the Possibilities for Its Removal by Advanced Oxidation Processes

Lõputöö põhieesmärgid:

1. Anda ülevaade makroliidide hulka kuuluvast erütromütsiinist ning selle esinemisest vesikeskkonnas
2. Kirjeldada erütromütsiini mõju keskkonnatervisele
3. Analüüsida erütromütsiini vesikeskkonnast eemaldamise võimalusi kasutades süvaoksüdatsiooniprotsesse

Lõputöö etapid ja ajakava:

Nr	Ülesande kirjeldus	Tähtaeg
1.	Teemakohase kirjanduse otsimine ja esimeste peatükkide kirjutamine	01.2020
2.	Vesikeskkonnast eemaldamise meetodite ülevaate kirjutamine	04.2020
3.	Lõputöö viimistlemine (eesti ja inglise keelsed kokkuvõtted, vormistus)	05.2020

Töö keel: eesti

Lõputöö esitamise tähtaeg: "6" juuni 2020

Üliõpilane: Anette Põldsepp "2" september 2019
/allkiri/

Juhendaja: Eneliis Kattel "2" september 2019
/allkiri/

Programmijuht: Oliver Järvik "....."..... 2019
/allkiri/

SISUKORD

SISSEJUHATUS	6
1. MAKROLIIDID.....	7
2. ERÜTROMÜTSIIN	9
2.1 Keemilised ja füüsilised omadused	9
2.2 Süntees.....	11
2.3 Kasutusala	11
3. ANTIBIOOTIKUMIDE ESINEMINE VESIKESKKONNAS.....	13
3.1 Olmejätmed ja reovesi.....	15
3.2 Põllumajandus.....	17
3.3 Lagunemine vesikeskkonnas	18
3.3.1 Bioakumulatsioon	19
3.4 Mõju keskkonnatervisele.....	19
3.4.1 Resistentsus	19
3.4.2 Mõju mikroobikooslusele	20
3.4.3 Riski vähendamise meetmed	21
4. VESIKESKKONNAST EEMALDAMISE MEETODID.....	23
4.1 Süvaoksüdatsiooniprotsessid	23
4.2 Fentoni protsess	25
4.2.1 Erütromütsiini lagundamine Fentoni protsessiga	29
4.3 Heterogeenne fotokatalüüs (UV/TiO ₂).....	31
4.3.1 Erütromütsiini lagundamine heterogeense fotokatalüüsiga	33
4.4 Osoonimine.....	36
4.4.1 Erütromütsiini lagundamine osoonimisega	37
4.5 Süvaoksüdatsiooniprotsesside eelised ja puudused	39
KOKKUVÕTE	40
SUMMARY.....	44
KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU	45

SISSEJUHATUS

Antibiootikumide tarbimine on aastakümnete jooksul suurenenud, kuna on tekkinud resistentsus või allergia eelmiste antibiootikumide tüüpide vastu ning on olnud vajadus töötada välja uue generatsiooni ühendid. Antibiootikumijäägid jõuavad keskkonda valdavalt inimtegevuse tagajärjel: olmejäätmel, põlluharimine, loomakasvatus ja vesiviljelus. Teatud osa manustatud ravimist läbib seedetrakti puhtal kujul ning see väljutatakse uriini ja väljaheidetega, nii inimeste kui ka loomade puhul. Samuti leiab aset ravimite viskamine olmejäätmete hulka või tualettpotist alla.

Reovee puhastamisel alles jäänud ravimijäägid jõuavad keskkonda ning mõjutavad edaspidi nii inimeste kui ka teiste elusolendite tervist. Eelkõige tekivad keskkonnas antibiootikumiresistentsed bakterid ja geenid, millel tekib vastupanuvõime antibiootikumide suhtes ning nende jõudmisel inimorganismi (nt põllusaaduste tarbimise teel) tekivad komplikatsioonid, kus bakter ei allu enam ravile.

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärgiks on välja selgitada, millised on erütromütsiini, kui laia toimespektri ja keemiliselt püsiva ravimi, mõjud keskkonnale ja efektiivsemad meetodid selle eemaldamiseks keskkonnast. Antud töös analüüsitakse kirjanduse põhjal makroliid-antibiootikumide üldisi omadusi, tuues eraldi välja erütromütsiini omased jooned. Selgitatakse erütromütsiini keskkonda sattumise põhjuseid ja selle negatiivset mõju elusorganismidele. Muuhulgas vaadeldakse nii erütromütsiini lagunemist kui ka selle eemaldamise meetodeid keskkonnast, rõhuasetusega süvaoksüdatsiooniprotsessidel, ning nende rakendamist erinevates tingimustes.

1. MAKROLIIDID

Makroliidid on antibiootikumide rühm, millest on Eestis kasutusele võetud ained nagu erütromütsiin, klaritromütsiin, asitromütsiin ning roksitromütsiin. Makroliidide struktuur põhineb laktoonringil, mille struktuuris on olenevalt aineist 14-16 süsinikku (Ravimiamet, 2000). Laktooni alla kuuluvad ükskõik missugused orgaaniliste estrite rühmad, mille struktuur on tsükliline, saades produkti karboksüülrühma vahelisel sünteesil hüdroksüülrühma või halogeeni aatomiga (Brown, 2008). Laktoonringile on kinnitunud tavaliselt kaks suhkrut, millest üks on aminosuhkur. Suhkrute seondumine laktoonringi oleneb süsinike arvust ringis. Kui erütromütsiinil on laktoonringis 14 süsinikku ning üks või kaks suhkrut on kinnitunud α - või β -glükoosidemetega aglükooni külge, siis 16 süsinikuga laktoonringi puhul on hoopis kaks omavahel seotud suhkrut aminosuhkruga kinnitunud ringi külge (Bryskier, 2010).

Makroliidid on aluselised ained: reageerides hapetega moodustavad need soolasisid, happelises keskkonnas dissotsieeruvad ning leeliselises keskkonnas on ained püsivad. Uuema põlvkonna makroliide eelistatakse oma väiksema happetundlikkuse tõttu eelmise põlvkonna makroliididele, kuna aine imendub organismis ühtlasemalt (Ravimiamet, 2000). Makroliide jaotatakse nelja gruppi laktoonringis olevate süsinike arvu alusel, kus on eraldi klassifitseeritud ka asaliidid ja ketoliidid (Tabel 1) (Bryskier, 2010).

Tabel 1. Makroliidide grupid ja nende hulka kuuluvad ained (Bryskier, 2010)

Grupp	Gruppi kuuluvad ained
Grupp 1 14-süsinikulised laktoonringid	Klaritromütsiin Diritromütsiin Erütromütsiin Fluritromütsiin Oleandomütsiin Roksitromütsiin
Grupp 2 16-süsinikulised laktoonringid	Josamütsiin Kitasamütsiin Midekamütsiin Miokamütsiin Rokitamütsiin Spiramütsiin
Grupp 3 Asaliidid 15-süsinikulised laktoonringid	Asitromütsiin
Grupp 4 Ketoliidid 14-süsinikulised laktoonringid	Sitromütsiin Moditromütsiin Telitromütsiin CEM 101

Tekke poolest liigitatakse makroliide veel kaheks: poolsünteesilised derivaadid või looduslikud saadused. Poolsünteesilised derivaadid saadakse muudatuste läbiviimisel

erütromütsiin A struktuuris ning neid modifikatsioone on kolme tüüpi (Retsema ja Fu, 2001):

1. ühendid, milles on läbi viidud modifikatsioonid asendusrühmades, nt klaritromütsiin;
2. modifikatsioonide läbiviimine aglükoonis A, millest saadakse uued saadused, nt asitromütsiin;
3. modifikatsiooni läbiviimine kladinoosis (C-3 α -I), mille saadusena saadakse ketoliidi ühend.

Makroliidid koos teiste antibiootikumidega, nagu tetratsükliinid ja fluorokinoloonid, on keskkonnas palju püsivamad ja kõrgemates kontsentratsioonides akumulunud, kui on seda nt penitsilliinid, mis lagunevad keskkonnas suhteliselt kergesti. Seetõttu on need antibiootikumid keskkonnas ka rohkem levinud. Seda, kui püsivad ja mürgised antibiootikumid keskkonnale ja seal elutsevatele organismidele on, on võimalik hinnata Majanduskoostöö ja Arengu Organisatsiooni (OECD) ning Rahvusvahelise Standardiorganisatsiooni (ISO) meetoditel. 2006. aastast on võtnud Euroopa Raviamet vastu otsuse, et tervishoidu jõudvate uute ravimite müügilubade aktsepteerimiseks on kõigepealt vajalik läbi viia keskkonnariski hindamist. Euroopa Raviameti direktiivis on ette nähtud mitmetasandiline keskkonnaohu hindamine, koosnedes järgnevatest faasidest (Grenni *et al.*, 2018):

1. I faasist, kus eeldatakse, et ravimi metaboliitide kontsentratsiooniks pinnavees on >10 ng/l või $\log K_{ow} > 4,5$ - kui kontsentratsioonid vastavad antud väärtustele, siis minnakse üle II faasi;
2. II faasist, mis annab hinnangu, kuidas ravim keskkonnale mõjub ning selles säilib.

Kui esimeses faasis on väärtus väljatoodust väiksem, kui Euroopa Terviseameti poolt antud kontsentratsiooni piir pinnavees 10 ng/l, siis ei ole täiendav proovide hindamine vajalik. Piirmäärad ei garanteeri, et ka väikeste antibiootikumide kontsentratsioonide (<1 ng/l) korral resistentsust ei esine. Aastal 2015 lisati esmakordselt Euroopa Liidu direktiivi kontrollnimekirja ainete hulka makroliid-antibiootikumid, mis avaldavad ohtlikku mõju vesikeskkonnale (eesotsas asitromütsiin, erütromütsiin ja klaritromütsiin). Nende ainete mõju vesikeskkonnale jälgitakse aja jooksul ning vajadusel lisatakse need keskkonnakvaliteedi standardites ülesloetletud prioriteetsete ühendite hulka (Grenni *et al.*, 2018).

2. ERÜTROMÜTSIIN

Erütromütsiin A, edaspidi erütromütsiin, oli esimene 14-süsinikuline makroliid, mida hakati farmaatsiatööstuses tootma 1952. aastal, kuuludes makroliidide esimese põlvkonna ravimite hulka (Jelic ja Antolovic, 2016). Esimest korda leiti erütromütsiini pinnaseproovist 1949. aastal Filipiinidel. 1957. aastal tehti kindlaks erütromütsiini struktuur ning konfiguratsioon. Aastal 1981, ligi 30 aastat peale erütromütsiini avastamist, olid teadlased võimelised ainet ise sünteesima, eesotsas Nobeli keemiapreemia laureaadi Robert B. Woodwardiga (Lachnit *et al.*, 2020). Aine leiab kasutust erinevate grampositiivsete ja -negatiivsete mikroorganismide vastu, ravides hingamisteede, suguhaiguste, seedetrakti ja teisi infektsioone. Erütromütsiinist on edasi välja töötatud teised makroliidid, nt lämmastikuaatomi lisamisega laktootsükli tuuma saadi esimene 15-süsinikuline makroliid, asitromütsiin, millest on saanud maailmas üks enim kasutatavaid antibiootikume. Tänapäeval kasutatakse asitromütsiini eelkõige juhul, kui on tekkinud resistentsus erütromütsiini suhtes (Jelic ja Antolovic, 2016).

Erütromütsiin seob end grampositiivsete mikroorganismidega aktiivsemalt kui gramnegatiivsetega - sidumisvõime on 100 korda suurem (Allikmets, 1989). Kuna erütromütsiini antimikroobne spekter on sarnane või pisut laiem kui on penitsilliinil, on seda võimalik kasutada inimeste ravimisel, kellel on penitsilliini vastu allergia (Vignesh *et al.*, 2014). Antimikroobse spektri alla kuulub mikroorganismide vahemik, mida saab kindla antibiootikumi või antimikroobse ainega pärssida või hävitada (Zeomic, 2019).

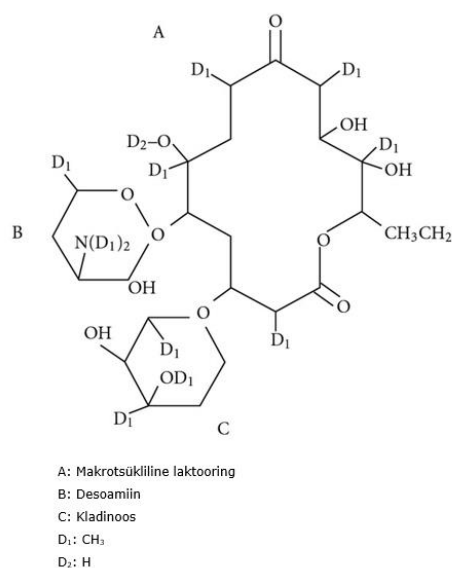
2.1 Keemilised ja füüsikalised omadused

Erütromütsiini keemiline valem on $C_{37}H_{67}NO_{13}$ ning molekulaarmass 733,938 g/mol (Tabel 2). See lahustub hõlpsasti vesilahustes ja moodustab mineraalhapetega kristalseid soolasid. Erütromütsiini kristallid saadakse kergesti atsetooni vesilahusest, alkoholi vesilahusest või kloroformist. Kasutatakse ka teisi lahusteid, kuid eelmainitud on kõige levinumad ja soodsamad kristallide tekkeks (Flynn *et al.*, 1954). Erütromütsiini üldine struktuur koosneb väga sarnastest komponentidest (kolmest komponendist): erütromütsiin A (põhikomponent), B ja C (Lachnit *et al.*, 2020).

Tabel 2. Erütromütsiini füüsikalised omadused (ChemicalBook, 2017; Flynn *et al.*, 1954)

Füüsikalised ja keemilised omadused	Parameeter
Keemiline valem	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃
Värvus	Värvitu
Struktuur	Kristalne
Sulamistemperatuur	133-135°C
Keemistemperatuur	719,69°C
Tihedus	1,1436 kg/m ³
Molekulaarmass	738,1 g/mol
Lahustuvus vees	2 mg/ml

Erütromütsiini sünteesitakse grampositiivsest bakterist nimega *Streptomyces erythreus*. Struktuuriks on laktoonringid, mis koosnevad 14-süsinikust. Peaahelas on asendajad kladinoos ja desoamiin (Joonis 1). Eelmainitud erütromütsiinid A, B ja C pole ainsad komponendid. Aine sünteesil tekivad alg- ja lõppjärgus ka erütromütsiin D ja E. Erütromütsiin D ja E erinevad teistest põhjusel, et need ei oma üldiselt antibiootilist toimet (Lachnit *et al.*, 2020).



Joonis 1. Erütromütsiini keemiline struktuur (Kwiatkowska ja Maslinska, 2012)

Muutused erütromütsiini struktuuris muudavad aine stabiilsust happe suhtes paremaks, nt on erütromütsiin võimeline lagunema happelises keskkonnas, pH =2 juures, 10% ca 3,5 sekundi jooksul, kui samal ajal laguneb sama määr asitromütsiini 20 minutit (Retsema ja Fu, 2001). Aine on kergesti lahustuv atsetoonis, etüületris, etanoolis jt

alkoholides, kloroformis, atsetonitriilis, etüülatsetaadis ning vähelahustuv eetris, etüleendikloriidis, amüülatsetaadis (PubChem, 2019).

2.2 Süntees

Erütromütsiini sünteesi on võimalik käsitleda kahes vormis: keemiline ja looduslik süntees (biosüntees). Biosüntees toimub looduses elutseva bakteri *Streptomyces erythreus* poolt (Lachnit *et al.*, 2020). 2007. aastal väitsid teadlased L. Katz ja C. Kohsla, et *Streptomyces erythreus* poolt biosünteesitava antibiootikumi, erütromütsiini, olemasolu pinnases on vajalik selles elavatele organismidele nende kaitseks röövlomade eest (Schafhauser *et al.*, 2018).

Keemiline süntees on keeruline ning selle avastamine võttis teadlastel aega aastakümneid. Tänapäeval toimub erütromütsiini sünteesimine lihtsaimal moel läbi fermentatiivse tootmise (kääritamise) bakterite kaudu. Biosünteesi eelistatakse keemilisele, kuna keemiline süntees on keeruline ning sellega kaasnev saagis on väga väike. Kõige suuremaks takistuseks keemilisel sünteesil on laktoonringi saamine, kuna pole suudetud vastavat meetodit täielikult välja töötada, nt tekivad mittesoovitavad kõrvalreaktsioonid. Meetodi väljatöötamine pole tähtis antibiootikumi enda tootmiseks, vaid erütromütsiinist edasi arendatavate antibiootikumide, derivaatide, tootmiseks (Lachnit *et al.*, 2020).

2.3 Kasutusala

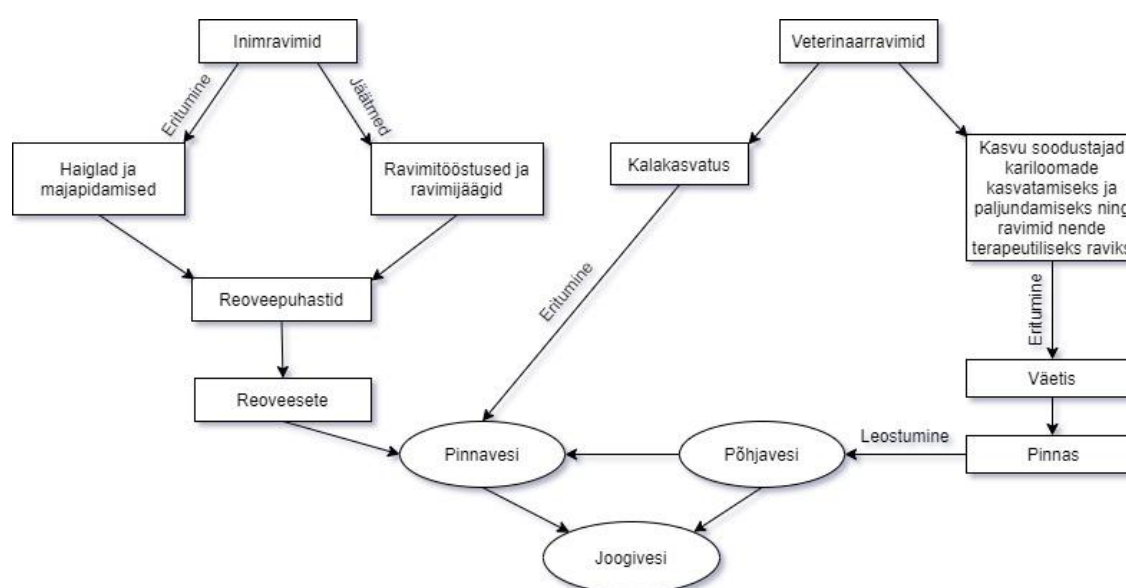
Erütromütsiini kasutatakse nii grampositiivsete kui ka -negatiivsete bakterite poolt põhjustatud haiguste raviks. Suuremal määral ravitakse grampositiivsete bakterite, nt stafülokokk ja streptokokk, poolt põhjustatud haiguseid, kuid gramnegatiivsete bakterite, nt klamüüdia ja legionella, poolt põhjustatud haiguste raviks leiab erütromütsiini vähem kasutust. Grampositiivsete bakterite poolt põhjustatud haiguste raviks on erütromütsiini kõrvalt kasutusel ka selle derivaadid. Erütromütsiini leiab kasutust ülemiste ja alumiste hingamisteede ning naha infektsioonide ravil (Lachnit *et al.*, 2020).

Lisaks inimravimitele kasutatakse erütromütsiini ka veterinaarias, kas individuaalselt või grupiti (kui individuaalne ravi ei toimi), lisades ravimit loomade söödale või joogivette. Loomade ravi põhineb üldiselt bakteriaalsete haiguste profülaktikal, ravitoime parandamisel või teraapial. Terapeutilisel ravil leitakse aktiivse antibiootikumi kontsentratsioon, mis ületab patogeeni vähima pärssiva kontsentratsiooni tõhusa aja jooksul. Loomaliigist olenevalt manustatakse erinevaid antibiootikumide koguseid ja tüüpe. Arengumaades on põhiliselt kasutusel penitsilliin, tetratsükliinid jm, kuid makroliide kasutatakse pigem arenenud maades (Pikkemaat *et al.*, 2016).

Loomadele manustatavad antibiootikumide kogused jõuavad ka mingil määral jääkidenähtena inimeste toidulauale ning Euroopa Liit on kehtestanud rahvatervise kaitseks direktiivid, kuhu on kirja pandud piinormid, mis käsitlevad farmakoloogiliste toimeainete hulka, mis on lubatud inimestele kättesaadavas loomses toidus (Pikkemaat *et al.*, 2016). Rahvatervise kaitsmine tuleb saavutada nii, et see ei pärsiks arengut farmaatsiatööstuses ega ka ravimikaubanduses. Euroopa Parlamendi ja Nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ eeskiri (36) kohaselt „*Rahva tervise kaitse parandamiseks on vaja ette näha, et toiduained ei tohi pärineda veterinaarravimite kliinilistes uuringutes kasutatud loomadelt, kui ravimijääkide piinorm asjaomase veterinaarravimi jääkide suhtes ei ole kindlaks määratud vastavalt nõukogu 26. juuni 1990. aasta määrusele (EMÜ) nr 2377/90, milles sätestatakse ühenduse menetlus veterinaarravimijääkide piinormide kehtestamiseks loomses toidus*“ (ELT, 2001).

3. ANTIBIOOTIKUMIDE ESINEMINE VESIKESKKONNAS

Esimesed märgid ravimijääkidest avastati USA-s 1976. aastal, kui puhasatud reoveest mõõdeti klorofibriinhappe kontsentratsiooniks 0,8 µg/l (Grushka ja Grinberg, 2014). Antibiootikumide sattumine vesikeskkonda suurenes uuringute kohaselt 36% kümne aasta jooksul (läbiviidud uuringud aastatel 2000-2010), millest umbes pool oli pärit veterinaarmeditsiinist. Tegemist oli ülemaailmse uuringuga, millest selgus, et aastas kasutatakse üle maailma 100 000 - 200 000 tonni antibiootikume (Danner *et al.*, 2019). Eestis läbi viidud uuringute kohaselt oli 20 aasta jooksul (1994-2013) jäänud antibiootikumide tarvitamise määr stabiilseks võrreldes ülejäänud Euroopaga (Naaber ja Mitt, 2015). Antibiootikumid satuvad vesikeskkonda mitmel moel, neist peamised viisid on reoveepuhastusjaamade heitved, keemiatööstusettevõtted (nt farmaatsiatehased), loomakasvatus ja vesiviljelus (Joonis 2) (Danner *et al.*, 2019).



Joonis 2. Ravimite ja nende metaboliitide jäljed keskkonnas (Aga, 2007)

Veeökosüsteemi suure ulatuse tõttu on antibiootikumide mõju vesikeskkonnale uuritud vähem kui mullakeskkonnale ning järgnevalt on välja toodud põhjused, miks vesikeskkonna uurimist ei ole peetud esmatähtsaks (Ding ja He, 2010):

1. Vesikeskkonda jõudvate antibiootikumijääkide kontsentratsioonid lahjenevad vees ja seetõttu on nende mõju vesikeskkonnale vähem avaldunud. Lahjenduse ulatus oleneb eelkõige vee liikuvusest, adsorptsioonist setetes või vees toimuvatest aeroobsetest või anaeroobsetest biotransformatsioonidest. Kui

vesikeskkonnas jäävad kontsentratsioonid tavaliselt ng/l-mg/l piiresse, siis mullakeskkonnas võib kontsentratsioon küündida lausa mg/kg-ni.

2. Mikroorganismide tihedus on mõlemas keskkonnas erinev: vesikeskkonnas paiknevad mikroobid hõredalt ning mullakeskkonnas tihedalt. Antud asjaolu raskendab mikroobikoosluste struktuuri võrdlemist keskkondade vahel.
3. Antibiootikumiresistentsuse uuringud põhinevad eelkõige reoveega veekogusse jõudvate resistentsete bakterite ja geenide mõjul veekogule, mitte veekogus juba olevatele antibiootikumijääkidele, kuna veepuhastitest pärinev heitvesi on peamine antibiootikumide allikas veeökosüsteemis.

Inimeste tervisele ja ökosüsteemile on antibiootikumidega saastunud veekeskond ohtlikum, kuna see on pinnase kõrval inimeste poolt laialdasemalt kasutuses ning igapäevaeluga vahetus kokkupuutes (Ding ja He, 2010). Antibiootikumide sattumisel keskkonda, sõltub nende mikrobioloogilise mõju ulatus keskkonnale bakteri tüübist, millega antibiootikum kokku puutub ning antibiootikumi kontsentratsioonivahemikust, millega keskkonnas elutsevad bakterid kokku puutuvad (Roose-Amsaleg ja Laverman, 2016).

Arvukalt antibiootikume on pestitsiididele sarnaste füüsikalise-keemiliste omadustega, seega eeldatakse, et antibiootiliste ainete liikuvus pinnasest vesikeskkonda on sarnane. Pärast põllumajanduskemikaalide kasutamist liiguvad pestitsiidid pinnasesse nii küllastunud kui ka küllastumata piirkondadesse (Kalyva, 2017). Küllastunud ja küllastumata piirkond on kaks tsooni: küllastumata tsoonis on pinnase poorid täidetud nii vee kui ka õhuga, kuid küllastunud tsoonis on täidetud täies mahus veega (Silveira ja Usunoff, 2009). Vastavalt vee liikumisele pinnases, jõuavad pestitsiidid vesikeskkonnas leiduvate metaboliitide ja lähteühenditeni - nii arvatakse ka samasugust liikumist antibiootikumide puhul (Kalyva, 2017).

Antibiootikumid on surmavad eelkõige nendele patogeenidele, mis on nende sihtmärgiks, kuid puudub informatsioon, kas ja kuidas on see toksiline mikroorganismidele, mis jäävad sihtrühmast välja. Antibiootikumide toime tugevust keskkonnas elutsevatele bakteritele hinnatakse suurusega, mida nimetatakse minimaalseks inhibeerivaks kontsentratsiooniks (*Minimum inhibitory concentration*, MIC). Euroopas on väljastatud MIC loetelu Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Euroopa Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) poolt, kuhu on kirja pandud bakterid ja antibiootikumid, mis pälvivad meditsiinis tähelepanu. Rohkem kui 99% keskkonnast pärinevatest bakteritest pole võimalik kunstlikult kasvatada, seega on nende MIC väärtust võimatu määrata.

Minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga on võimalik veel ka hinnata toksilisuse taset, mis on surmav konkreetse liigi ühele tüvele. Samas võib see olla just vastupidise efektiga looduskeskkonnale, mis on pidevas (kroonilises) kokkupuutes antud ainega ning on osa mikroobide kogukonna tavapärasest elust, mistõttu on mõõtmise väärtuseks kas mikroobide areng, paljunemine või suremus (Roose-Amsaleg ja Laverman, 2016).

3.1 Olmejäätmed ja reovesi

Kõige suurem ravimijääkide voog pärineb olmejätmetest, kuid suurimad kontsentratsioonid haiglate reoveest. Läbi viidud uuringutest on selgunud, kui olmejäätmed juhtida haigla reoveega kokku, siis olmejäätmel lahjendavad reovett enam kui 100-kordselt. Suurim ravimijääkide kontsentratsioon olmejätmetes pärineb majapidamistest, kus visatakse aegunud või üleliigsed ravimid tualettpotist alla (nii tahked kui ka vedelad ravimid) (Kalyva, 2017).

Eesti veekogudes leiduvate ravimijääkide kohta puuduvad andmed, kuna nende puhul ei viida Eestis läbi regulaarset seiret ning seetõttu puuduvad tõendid, kas veekogudes leidub ohtlikes kontsentratsioonides ravimijääke ning kas sellel on mõju keskkonnale. Ravimijääkide leidumine veekogudes on Eestis suhteliselt uus teema, mida hakati meedias kajastama alles kümmekond aastat tagasi, sealjuures alustasid umbes samal ajal koostööd ülikoolide töörühmad. Ülikoolidevaheliste töögruppide tegevus mõjutas ka tervishoiuasutuste käitumist, pöörates nende tähelepanu oma tegevusele ja sellega kaasnevatele keskkonnamõjudele. Samuti asusid Eesti apteegid vastu võtma säilivusaja ületanud ravimeid (Ruut, 2017).

2017. aastal viidi läbi uuring ravimijääkide mõjust Läänemerele. Vaatluse alla võeti Läänemere ääres paiknevad riigid: Eesti, Soome, Rootsi, Taani, Poola ja Venemaa, v.a Läti ja Leedu. HELCOM-i ravimijääkide uuringust selgus, et Läänemeres enim leiduvad ravimijäägid pärinevad kesknärvisüsteemi, südame-veresoonkonna haiguste ja põletikuvastastest ravimitest ning umbes 30% müüdnud medikamentidest (1800-2200 tonni) jõuavad looduskeskkonda ja merre. Peamine ravimijääkide allikaks on reoveepuhastid, kuhu suunatakse inimtegevuse tagajärjel tekkinud reovesi. 2014. aastal koguti Eestis ravimijätmeid kokku 89 190 kg ning näiteks Rootsis umbes 1 500 000 kg, mida on pea 17 korda rohkem. Läänemerest on analüüside andmete põhjal kokku leitud 167 erinevat ravimit (Keskkonnaministeerium, 2017).

Ravimite tootmine toimub eelkõige arengumaades ja teistes madala sissetulekuga maades. Arengumaades, kus toimub aktiivne linnastumine, nt Indias, on veepuhastussüsteemid puudulikud ning siiani puudub antud riigis reovee ümbertöötlemine, seega reovesi suunatakse töötlemata otse keskkonda. Kõige suurem erütromütsiini kontsentratsioon, 75 500 ng/l, on mõõdetud Taiwani jões, Hiinas, mis voolab läbi linnade, kus rahvaarv on rohkem kui 2,7 miljonit (Schafhauser *et al.*, 2018).

Erütromütsiini manustamisel jõuab algsel kujul ainet uriiniga reovette umbes 5%. Uuringute kohaselt on erütromütsiini kontsentratsioon siseveekogudes suurem kui merevees (suudme- ja rannikualad) (Schafhauser *et al.*, 2018). Ülemaailmsest uuringust valiti välja iga uuritud antibiootikumi kõrgeim kontsentratsioon pinnavees ning selle päritolu. Uuring viidi läbi neljas maailmajaos: Aafrika, Ameerika, Aasia ja Euroopa. Antud töö raames käsitletakse ainult erütromütsiini kohta käivaid andmeid (Tabel 3). Uuringu käigus mõõdeti suurimaks aine kontsentratsiooniks 2,91 µg/l Hiinas ja väikseim kontsentratsioon 0,18 µg/l USA-s. Kõige rohkem on ravimijääkidega saastunud veekogusid madala sissetulekuga riikides, antud juhul Hiinas ja Ghanas, kuna nendes riikides puuduvad vajalikud kanalisatsioonid ning reovee puhastamine. Suuri kontsentratsioone on täheldatud ka Euroopas, nt Saksamaal määrati kõrgeim kontsentratsioon 1,70 µg/l, mida põhjendatakse antud uuringus asjaoluga, et kõrgete sissetulekutega riikides on antibiootikumide tarvitamise hulk suurim. Ameerikas jäävad veekogudes enamus ravimijääkide kontsentratsioonid 2 µg/l juurde või alla selle (Danner *et al.*, 2019).

Tabel 3. Erütromütsiini kõrgeimad kontsentratsioonid pinnavees erinevates maailmajagudes (Danner *et al.*, 2019)

Erütromütsiin		
Kontinent	Kontsentratsioon, µg/l	Riik
Aafrika	1,149	Ghana
Ameerika	0,18	USA
Aasia	2,91	Hiina
Euroopa	1,70	Saksamaa

Eestis manustati viimase ravimistatistika, 2018. aasta, andmete kohaselt erütromütsiini 0,0001 DPD/1000/ööpäevas.

Tabel 4 on esitatud erütromütsiini kasutamise statistika aastatel 2002-2018, millest nähtub, et aine manustamise kogused on oluliselt vähenenud, kuna aastate jooksul töötatakse haiguste ravimiseks välja uusi toimeaineid (Ravimiamet, 2019).

Tabel 4. Erütromütsiini kasutamine Eestis aastatel 2002-2018 (Ravimiamet, 2019)

Aasta	Kogus, DPD/1000/ööpäevas
2002	0,69
2003	0,49

2004	0,34
------	------

Tabel 5. Erütromütsiini kasutamine Eestis aastatel 2002-2018 (Ravimiamet, 2019) (jätk)

2005	0,21
2006	0,18
2007	0,15
2008	0,11
2009	0,03
2010	<0,01
2011	<0,01
2012	<0,01
2013	<0,01
2014	<0,01
2015	-
2016	-
2017	<0,01
2018	0,0001

„DPD/1000/ööpäevas ehk defineeritud päevadoos tuhande inimese kohta ööpäevas näitab ravimi kasutamise intensiivsust populatsioonis. DPD/1000/ööpäevas näitab mitu inimest tuhandest võis iga päev kasutada antud ravimit tavalises annuses. Näitaja arvutatakse suhtena kogu rahvastikku, olgugi, et osade ravimite kasutamine võib olla piiratud vastavate ea- või soogruppidega. See võimaldab hinnata ravimite kasutamist ajas ja erinevate riikide lõikes rahvaarvust ning ravimite hinnast sõltumatult“. DPD/1000/ööpäevas arvutatakse valemiga (1) (Ravimiamet, 2016):

$$DPD/1000/ööpäevas = \frac{\text{Müüdud toimeaine kogus} \times 1000}{DPD \times \text{rahvastik} \times 365} \quad (1)$$

3.2 Põllumajandus

Tonnide viisi antibiootikume on kasutuses põllumajanduses loomade haiguste raviks ja ennetamiseks, millega kaasneb suurtes kogustes jääkainete sattumine keskkonda. Suurimad loomakasvatustes kasutatavad antibiootikumide kogused on kasutusel Ameerika Ühendriikides, Hiinas ja Türgis, kus aastas kasutatakse 8000-16 000 tonni antibiootikume loomade kasvu edendamiseks ja loomade söötmisel. Antibiootikume tarbinud loomad eritavad antibiootikumiresistentseid baktereid ja teisi jääke läbi uriini ning väljaheidete, mis jõuavad väetisena põldudele köögiviljade ja teiste põllukultuuride kasvatamiseks. Põllul kasvatatavad saadused on sel juhul antibiootikumidest ja antibiootikumiresistentsetest bakteritest (ARB) mõjutatud ning jõuavad viimaks inimeste toidulauale. Samuti jõuavad antibiootikumijäägid ja antibiootikumiresistentsed bakterid ning geenid (ARG) pinnasesse ja põllusaadustesse, kui seda pinnast on niisutatud saastunud vee või taaskasutatud reoveega (Guzman-Otazo, 2019).

Hiinas läbi viidud uuringus, kus uuriti haritud maade mulda, köögiviljaproove ja sõnnikväetist, selgus, et suurimateks saasteallikateks, mille kaudu antibiootikumijäägid ja ARB inimesele levivad, on niisutusvee ja sõnniku kasutamine põllukultuuride kasvatamisel (Guzman-Otazo, 2019).

3.3 Lagunemine vesikeskkonnas

Vesikeskkonda sattudes hakkavad ravimijääkidega toimuma protsessid, mis määravad nende hajumise keskkonnas: aeroobne ja anaeroobne biolagunemine ning abiootiline lagunemine, mis võib toimuda UV-kiirguse, hüdrolüüsi või setetesse sorptsiooni abil. Vastavalt nii ravimi kui ka keskkonna omadustele, on nende protsesside efektiivsused erinevad, kuid kõige tõhusamalt toimub aeroobne ja anaeroobne biolagunemine, sõltudes muda vanusest ja hüdraulilisest retentsioonist (Kalyva, 2017).

Teine tõhus viis põhineb abiootilisel lagunemisel läbi UV-kiirguse ehk fotolüüsil. Vähemtõhusamalt toimub sorptsioon, mis sõltub pinnasest ja mullas leiduvatest orgaanilistest ainetest. Sorptsiooni mõju avaldub ravimite eemaldamisel reoveepuhastamise protsessis ja määrab nende leviku keskkonnas. Tühise mõjuga on hüdrolüüs, kuna ravimid on antud protsessi suhtes küllaltki vastupidavad (Kalyva, 2017).

Kõige ohtlikumaks mõjuks peetakse erinevate ravimite kombinatsioonide sattumist keskkonda, kuigi nende toimet keskkonnale pole veel selgeks tehtud. Meditsiiniteadlane Bent Halling-Sørensen on väitnud, et ravimijääkide keskkonda sattumise tulemusena hakkavad toimuma järgnevad reaktsioonid (Kalyva, 2017):

- 1) toimub ravimijäägi mineraliseerimine veeks ja süsinikdioksiidiks;
- 2) ravimijääk on lipofiilsete omaduste tõttu raskestilagunev ja seetõttu säilib aine osaliselt mullas;
- 3) ravimijäägid metaboliseeritakse ja protsessi käigus asendub lipofiilne kuju rohkem hüdrofiilsema struktuuriga, säilitades ikka püsivad omadused. Jõudes läbi reoveepuhastite pinnavette, hakkavad bioloogiliselt aktiivsed metaboliidid mingil määral mõjutama ka veeorganisme.

Erütromütsiin laguneb tõhusalt tugevalt happelises keskkonnas abiootilise protsessi teel. Happeline keskkond põhjustab ainekust veemolekuli eemaldumise ehk erütromütsiin dehüdreeritakse ning tekib erütromütsiin-H₂O. Antud ühend on vesikeskkonnas laialt levinud ning läbi uuringute on avastatud, et selle kontsentratsioon on algselt

(veemolekuliga ühendist) kõrgem. Dehüdreeritud ühendil on antibiootiline toime praktiliselt olematu (Reis *et al.*, 2020).

3.3.1 Bioakumulatsioon

Erütromütsiini sattumisel vette mõjutab aine ka vees elavaid organisme. Kõige intensiivsemalt on uuritud kalasid, vähem aga teisi selgrootuid organisme, nt krevetid, molluskid. Kõige suurem kontsentratsioon, mida on kalade organismist leitud, on 2390 µg/kg Hiinas, Pearl-i jõest, kus analüüsid võeti kala maksast. Hiinas mõõdetud kontsentratsioon on massiivne võrreldes Ameerikas Texase osariigis läbi viidud uuringus, kus kontsentratsioon kala organismis oli 6,2 µg/kg. Uuringutes analüüsitud kalad olid pärit suudmealadelt. Harvemad uuringud, mida on läbi viidud teiste veeorganismide, krevettide ja molluskite peal, näitavad, et neis organismides on kontsentratsioonid kordades suuremad. Krevettides leitud suurim erütromütsiini kontsentratsioon on 15 090 µg/kg, olles märkimisväärselt suurem kui kalades. Molluskites leitud kõrgeim kontsentratsioon on 31,1 µg/kg, mis pole oluliselt suurem kalades leiduvast (Schafhauser *et al.*, 2018).

3.4 Mõju keskkonnatervisele

3.4.1 Resistentsus

Aja jooksul on bakterid võimelised arendama vastupanuvõimet antibiootikumide toime suhtes (Lachnit *et al.*, 2020). Esmakordselt puutusid teadlased kokku *Streptococcus pneumoniae* resistentsusega erütromütsiini suhtes 1967. aastal Ameerika Ühendriikides, mis esines mitu aastat varem, kui tekkis penitsilliiniresistentsus. Resistentsuse tekkimist antibiootikumide suhtes on põhjendatud bakteritel ühise mehhanismi kaudu, milleks on antibiootikumi afiinsuse kahanemine rünnatava bakteri suhtes (Leclercq ja Courvalin, 2002).

Vastupanuvõime võib avalduda vertikaalse või horisontaalse geeniülekanne kaudu. Vertikaalsel geeniülekanne muutub raku DNA ehk raku tekib mutatsioon. Horisontaalse geeniülekanne kaudu omandatakse uus resistentne bakter või geneetiline materjal, mis pärineb keskkonnast (Pikkemaat *et al.*, 2016).

Makroliid-antibiootikumide vastu töötavad resistentsusmehhanismid on tuntud kui M-resistentsus ja MLSB-resistentsus. M-resistentsus on tüüpilisem ning vähem efektiivsem mehhanism, mis põhineb makroliidi hülgamisel rakust. MLSB-resistentsuse nimes esinevad tähed tähistavad erinevaid antibiootikume, mille puhul resistentsus esineb: M - makroliidid, L - linkosamiidid ning S,B - streptogramiin B (Lachnit *et al.*, 2020).

Antibiootikumide resistentsus tekib kahel põhjusel: liigtarbimisel ja valel kasutamisel või loomuomaselt, vastavalt sisemine resistentsus või omandatud ehk loomuomane resistentsus. Sisemisel resistentsusel muudetakse antibiootikum toimemehhanismi suhtes immuunseks läbi looduslike omaduste keskkonnas esinevate bakterite poolt. Loomuomase resistentsuse puhul areneb mikroorganismi võime nii, et tema tundlikkus spetsiifilise antimikroobse aine vastu lakkab ning suudab sellele vastu seista. Tema omadused muutuvad ja antibiootikum ei tööta enam bakteri vastu (Pikkemaat *et al.*, 2016).

Uuringu tulemused on näidanud, et antibiootikumiresistentsus võib areneda väga kiiresti, nt kuus kuud peale ravi erütromütsiiniga muutusid *Staphylococcus aureuse* bakteri separeeritud tüvedest 70% toimeaine suhtes resistentseks. Keskkonnas on viidud läbi uuringuid, mis põhinevad resistentsuse olemasolul inimeste poolt puutumata jäetud keskkondades, hindamaks inimestest mittesõltuvat antibiootikumiresistentsuse levikut. Antibiootikumiresistentsus pole ainult inimtekkeline - see on tegelikult ürgne nähtus, mis on keskkonnas eksisteerinud pikka aega (Kraemer *et al.*, 2019).

3.4.2 Mõju mikroobikooslusele

Enamus antibiootikume on peetud sekundaarseteks metaboliitideks, mis esinevad looduslikult mullas toodetuna mikroorganismide poolt, v.a kinoonid ja sulfoonamiidid, mis on toodetud ainult sünteetiliselt. Kuigi antibiootikumijäägid on looduse loomulik osa, siis suurim osa jääke on inimtekkelise päritoluga ning see mõjub ökosüsteemi tasakaalule negatiivselt (Pikkemaat *et al.*, 2016). Mõju ulatus sõltub keskkonnatingimustest, kas mõju avaldumine toimub vees või pinnases, keskkonnas elavatest mikroobiliikidest või antibiootikumi kontsentratsioonist (Grenni *et al.*, 2018).

Keskkonnamuutustega seoses on hakanud ookeanid hapestuma, kuid selle mõju veeorganismidele pole tuntav. Ravimijääkide eraldumisega keskkonda kasvab hapestumise ja ravimite, kui stressitekitaja, kombinatsiooniga toksilisus veeorganismidele (Kalyva, 2017). Mitmed uuringud on kinnitanud mõju keskkonnas elutsevatele organismidele avaldades järgmiselt: mikroobide mitmekesisuse

vähenedamine, bakterite kogukondade kasv, muutused ensüümide aktiivsuses ning mõjutused ökoloogilistes funktsioonides nagu biomassi tootmine ning muundused toitainetes (Grenni *et al.*, 2018).

Uuringute tulemused on näidanud, et makroliidide poolt põhjustatud ökotoksilisuse mõju mikroorganismidele vees (kalad, vetikad, bakterid jne) on juba madalatel kontsentratsioonidel (kontsentratsioonivahemikus 0,002-0,07 mg/l) pärssiva mõjuga vetikate aktiivsusele (Pikkemaat *et al.*, 2016). Samuti on makroliidide puhul märgatud negatiivset mõju selgroogsetele loomadele, mille mõju on tugevaim vesikeskkonnas, mis on pidevas kokkupuutes antibiootikumidest tingitud jääksaasteainetega.

On leitud, et makroliidid mõjuvad osaliselt inhibeerivate kontsentratsioonide korral negatiivselt sebrakaladele, põhjustades väärarenguid, nt rebukoti turset, ujupõie mitte täitumist õhuga. Erütromütsiini väikeste kontsentratsioonide puhul on märgatud mõju väiksematele organismidele nagu *Daphnia magna* ja *Artemia*, muutes nende käitumist ja püsivust laboratoorsetes tingimustes (Kraemer *et al.*, 2019).

3.4.3 Riski vähendamise meetmed

Antibiootikumide saaste ja sellest tuleneva resistentsuse vastu on võitluse esirinnas juba 2000-ndate aastate algusest saadik olnud Euroopa, kes pidas hädavajalikuks kiiremas korras investeerida teadusuuringutesse ja poliitikasse, mille põhjal on Euroopa Liit hiljem vastu võtnud tervisealaseid tegevuskavasid. Algusaastatel polnud kolmandad riigid antud probleemi lahenduste osas sama pädevad. Puudulikke arenguid on näidanud Kagu-Aasia piirkond, kus antibiootikumiresistentsus on põhjustatud ebaõige ja kontrollimatu antibiootikumide kasutamisega, kuna vastavad järelvalvesüsteemid puuduvad. Kuigi rahval puuduvad teadmised ravimite kasutamise kohta, siis probleemi põhjused peituvad ka poliitilistes puudujääkides ning mõningate antibiootikumide ilma retseptita kättesaadavuses (kaasneb sobimatu eneseravi). Samuti on antibiootikumiresistentsus Kagu-Aasias tingitud ka seal asuvatest ravimitootmisfirmadest, mille tagajärjel on antibiootikumidest tulenev reostus suurem. Kuigi Kagu-Aasia pole suutnud antibiootikumidega kaasnevate probleemide suhtes rakendada järelvalvesüsteemi, siis lähedal asuv India on hakanud arendama antibiootikumi saaste ja resistentsuse poliitikat (Kraemer *et al.*, 2019).

Tabel 6 on näha, et nii Kanada, India kui ka Euroopa on loonud eeskirju, mis käsitleksid inimravimite ja vesiviljelusega kaasnevat reostust ning ohte, kuid näiteks põllumajanduse/loomakasvatuse osas pole India poliitilist sammu läbi viinud. Samuti

puudub kõikide osapoolte puhul strateegia reoveepuhastamise ja ravimitootmisega kaasnevate riskide osas (Kraemer *et al.*, 2019).

Tabel 6. Antibiootikumide reostuse ja sellega kaasnevate riskide käsitlemiseks kehtivad eeskirjad (Kraemer *et al.*, 2019)

	Inim-ravimid	Põllumajandus/loomakasvatus	Vesiviljelus	Reoveepuhastamine	Ravimitootmine
Kanada	+	+	+	-	-
India	+	-	+	-	-
Euroopa	+	+	+	-	-

Vesiviljeluses vastu võetud eeskirjad näevad nii Kanadas, Indias kui ka Euroopas ette, et antibiootikume võib kasutada vaid haiguste ravimiseks, kuid kasvu soodustajatena on see keelatud. Samuti on võimalik antibiootikumide kasutamist haiguste raviks oluliselt vähendada, kuna kalu ohustatavate patogeenide vastu on välja töötatud vaktsiinid. Esineb ka eeskirjade mittejärgimist ning näiteks on Indias rohkem kui kahest kolmandikust vesiviljeluseproovide analüüsides selgunud, et antibiootikume on siiani liigselt tarvitatud ning tulemused on näidanud mitmekordse resistentsusega baktereid. India, olles üks antibiootikumide põhilisi tootjaid, on plaaninud läbi viia esimesi tegevuskavasid maailmas, mis hõlmab endas korraldusi reoveega kaasnevate antibiootikumijääkide reguleerimiseks tööstuses. Reoveepuhastite poliitika rakendamine pole lihtne, kuna see ei põhine vee puhastamisel ravimijääkidest ning selle käiku laskmiseks on vajalik reoveepuhastustehnoloogiate ümberkorraldamine (Kraemer *et al.*, 2019).

4. VESIKESKKONNAST EEMALDAMISE MEETODID

4.1 Süvaoksüdatsiooniprotsessid

Reoveest eemaldatakse erinevaid orgaanilisi aineid ja setteid kasutades meetodeid, mis põhinevad bioloogilistel, füüsikalistel ja keemilistel töötlustel. Orgaaniliste ainete ja setete eemaldamine hoiab ära veekogude eutrofeerumist, peatades antud protsessi tekitavate mikroorganismide kasvu. Tabelis 6 on välja toodud bioloogilised, füüsikalised ja keemilised meetodid saasteainete eemaldamiseks reoveest (Cuerda-Correa *et al.*, 2019).

Tabel 7. Erinevad veetötlusmeetodid koos eeliste ja puudustega (Cuerda-Correa *et al.*, 2019)

	Füüsikaline/füüsikaliskemiline töötlus	Bioloogiline töötlemine	Keemiline töötlemine
Saasteaine tüüp	Tööstuslikud jäätmed (anorgaanilised, orgaanilised, metallid)	Tööstuslikud- ja majapidamisjäätmed (madalates kontsentratsioonides anorgaanilised ja orgaanilised ained)	Tööstuslikud jäätmed (anorgaanilised, orgaanilised, metallid)
Meetod	Adsorptsioon Ekstraktsioon Filtrimine Flotatsioon õhuga Flokulatsioon Setitamine	Anaeroobne Aeroobne Aktiivmudaprotsess	Ionvahetus Keemiline oksüdatsioon Termiline oksüdatsioon Sadestamine
Eelised	Ohutu, lihtne kasutada, madal kapitali maksuvus	Lihtne kasutada ja hooldada, lahustunud saasteaineid on ohutu kõrvaldada	Saasteainete eemaldamine väga tõhus
Puudused	Keeruline seadmete hooldus, suured energiakulud, lenduvate ühendite emissioonid	Tundlik antibiootikumide ja toksiinide suhtes, lenduvate ühendite emissioonid, vajalik liigmuda kõrvaldamine (kaasneb aktiivmudaprotsessiga)	Keerulised protsessid, seega raske kasutada, kallis protsessi läbi viia

Antibiootikumide eemaldamine vesikeskkonnast on suur väljakutse, kuna need on keerulise keemilise struktuuriga ning raskesti biolagundatavad. Antibiootikumide jääke ei ole võimalik reoveepuhastusjaamades tavapäraste meetoditega efektiivselt eemaldada, seega nõuab see protsess tõhusamat meetodit. Kõige efektiivsemaks ja uuemaks tehnoloogiaks antibiootikumide lagundamisel on süvaoksüdatsiooniprotsessid (SOP) (Cuerda-Correa *et al.*, 2019).

SOP on keskkonnasäästlik tehnoloogia, kuna need toimuvad keskkonnatingimustele ligilähedastel tingimustel (temperatuur, rõhk). Samuti on nendel veel teisi eeliseid:

orgaanilised saasteained mineraliseeritakse veeks ja süsinikdioksiidiks, anorgaanilised komponendid oksüdeeritakse, genereeritud hüdroksüülradikaalid ($\cdot\text{OH}$) omavad mitteselektiivset reaktsioonivõimet (orgaaniliste ühendite puhul) ja nende kasutamine väldib primaarsetest saasteainetest tekkivaid toksilisi kõrvalsaaduseid, mida ei ole võimalik oksüdeerida. Puudusteks on protsessidega kaasnev suur energiakulu, eelkõige reaktsioonides, kus tuleb genereerida osooni või UV-kiirgust, ning kallid reaktiivid, nt vesinikperoksiid (Cuerda-Correa *et al.*, 2019).

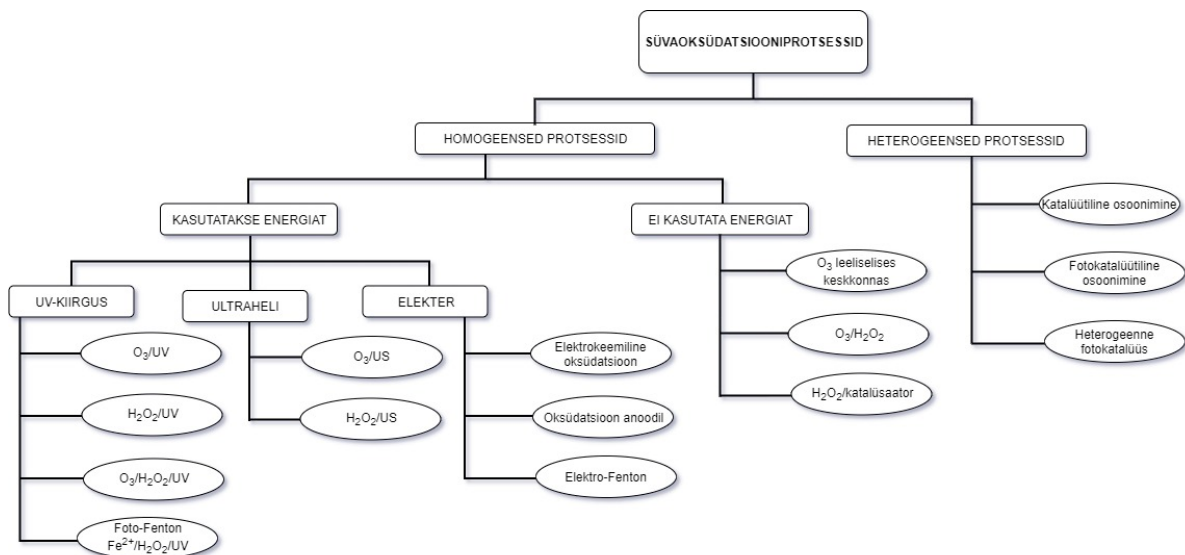
SOP olulisemaks osaks on hüdroksüülradikaalide ($\cdot\text{OH}$) genereerimine, mis on väga reaktsioonivõimelised ning mitteselektiivsed radikaalid. $\cdot\text{OH}$ genereerimisel tuleb kindlasti arvesse võtta reovees sisalduvaid teisi saasteaineid, nagu looduslikud orgaanilised ained ja teised mikrosaasteained, kuna oksüdeerides neid aineid, väheneb veetötluse tõhusus. $\cdot\text{OH}$ tekitamise protsessid põhinevad enamjaolt „*in situ*” meetodil ning $\cdot\text{OH}$ on võimelised kiiresti reageerima orgaaniliste ühenditega, v.a klooritud alkaanid. $\cdot\text{OH}$ kasutamine veetötlusprotsessides on stabiilne, kuna sellega ei kaasne lisajätmeid, need ei ole toksilised ja nende eluiga on lühike ning ei kaasne söövitav mõju seadmetele (Cuerda-Correa *et al.*, 2019).

Süvaoksüdatsiooniprotsessides genereeritakse hüdroksüülradikaale erinevate allikate kaudu järgmiselt: oksüdeerijaga (nt osoon või vesinikperoksiid), katalüsaatoriga (nt siirdemetallioonid Fe^{2+} või Fe^{3+}), kiirgusega (nt UV-kiirgus) ja ultraheliga (Tabel 8) (Cuerda-Correa *et al.*, 2019).

Tabel 8. Süvaoksüdatsiooniprotsesside liigitus $\cdot\text{OH}$ allika järgi (Cuerda-Correa *et al.*, 2019)

Meetod	OH radikaalide allikas
Fotolüüs	UV-kiirgus
Osoonil (O_3) põhinevad protsessid	O_3 O_3/UV $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$
Vesinikperoksiidil (H_2O_2) põhinevad protsessid	$\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ (Fentoni protsess) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{3+}$ (Fentoni protsess) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}/\text{UV}$ (Foto-Fentoni protsess)
Heterogeenne fotokatalüüs	TiO_2/UV $\text{TiO}_2/\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$
Sonokeemiline oksüdatsioon	Ultraheli 20 kHz-2 MHz (vee sonolüüs)
Elektrokeemiline oksüdatsioon	Elekter (2-20 A) (vee elektrolüüs)

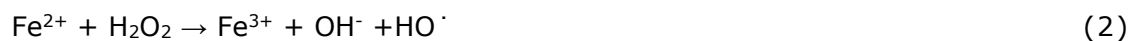
Samuti jaotatakse SOP-d homogeenseteks ja heterogeenseteks, millest esimesed protsessid jaotuvad omakorda vastavalt asjaolule, kas protsessi lisatakse täiendavat energiat (UV-kiirgus, elekter, ultraheli) või mitte (Joonis 3) (Cuerda-Correa *et al.*, 2019).



Joonis 3. Süvaoksüdatsiooniprotsesside liigitus (Poyatos *et al.*, 2010)

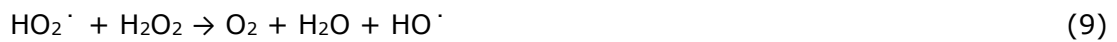
4.2 Fentoni protsess

Fentoni protsessis toimub väga happelises keskkonnas (optimaalne pH 3) raua ionide ja vesinikperoksiidi vahel reaktsioon, mille tulemusena saadakse $\cdot\text{OH}$. Hüdroksüülradikaalid on võimelised lagundama eeskätt orgaanilisi saasteaineid, viies protsessi läbi redoksreaktsiooni toimel. Fentoni reaktsioon raua ionide ja vesinikperoksiidi vahel saab esitada reaktsiooniga (2) (Nidheesh, 2015):



Peale oksüdatsiooniprotsesse on orgaanilised saasteained täies ulatuses mineraliseeritud. Fentoni reaktsioonis kasutatud raud(II) ionid regenereeritakse läbi raud(III) ja vesinikperoksiidi vahelise reaktsiooni (Nidheesh, 2015). Seega Fentoni protsessi reaktsioonid koosnevad jadareaktsioonidest ja samaaegselt kulgevatest reaktsioonidest, mida saab iseloomustada läbi järgmiste valmite (3-12) (Pignatello *et al.*, 2006):



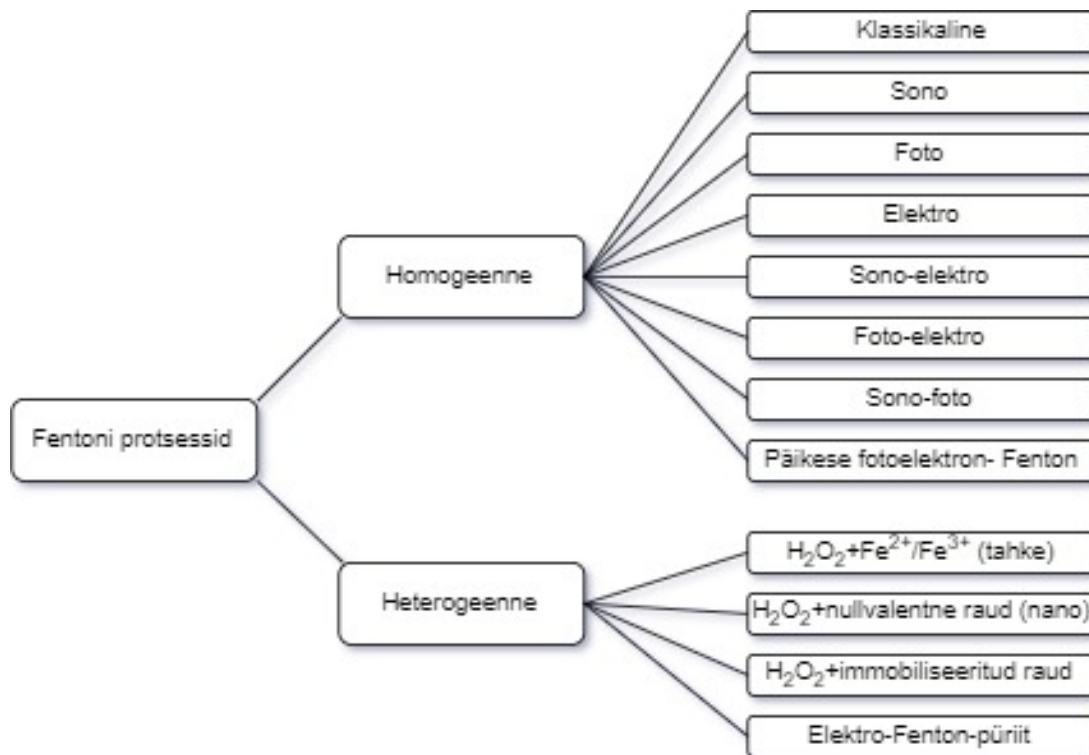


Fentoni üldreaktsioon näeb lihtsustatuna välja järgmiselt (13) (Walling, 1975):



Orgaaniliste ainete tõhusaks lagundamiseks vajaliku pH saavutamiseks kasutatakse erinevaid kemikaale, mis tõstavad protsessi kulusid. Protsessis kasutatav oksüdeerija, vesinikperoksiid, on mürgine ja plahvatusohtlik aine, mis võib kahjustada protsessi läbiviija tervist. Reaktiivid, raud ja vesinikperoksiid, on keemiliselt ebastabiilsed ained, olles kergesti võimelised kaotama oma keemilist aktiivsust. Seega võivad reaktiivid töökõlbmatuks muutuda ning sellega kaasnevad lisakulud (Zhang *et al.*, 2019).

Fentoni protsessis lisatakse saasteaine eemaldamise tõhususe parandamiseks väliseid meetmeid, nt lisatakse protsessi UV- kiirgust, elektrit jne (Joonis 4). Väliste meetmete lisamine Fentoni reaktsioonile aitab tõsta raud(II) ionide taastamise kiirust, mis on vajalik vähesema rauasette tekkimiseks. Mida vähem rauasetet protsessis eraldub, seda stabiilsemana keskkond püsib (Nidheesh, 2015).



Joonis 4. Fentoni protsesside liigitus (Jain *et al.*, 2018)

Elektro-Fentoni protsess (EF)

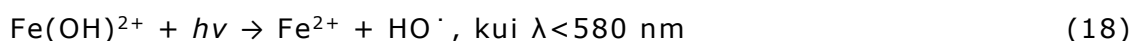
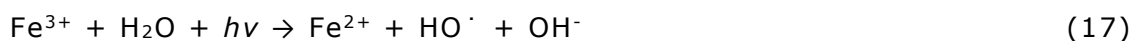
Elektro-Fentoni protsessis toimub hüdroksüülradikaalide teke raud-ioonide ning vesinikperoksiidi reaktsioonil, kus vesinikperoksiid valmistatakse elektrolüütilisel meetodil. Elektrolüütiline meetod kujutab endast vesinikperoksiidi valmistamist katoodpinna lähedal happelises lahuses, kus tekitatakse kahe elektroni vähendamine hapnikus. Elektro-Fentoni reaktsioonid kulgevad järgmiselt (14-15) (Nidheesh, 2015):



Foto-Fentoni protsess (PF)

Foto-Fentoni protsessis on klassikalisele Fentoni protsessile lisatud UV- kiirgus erinevatel lainepikkustel, mis tõhustab radikaalide teket (Nidheesh, 2015). Foto-Fentoni reaktsioone iseloomustavad järgmised reaktsioonid (16-18) (Benitez *et al.*, 2002; Pignatello *et al.*, 2006; Pouran *et al.*, 2015):





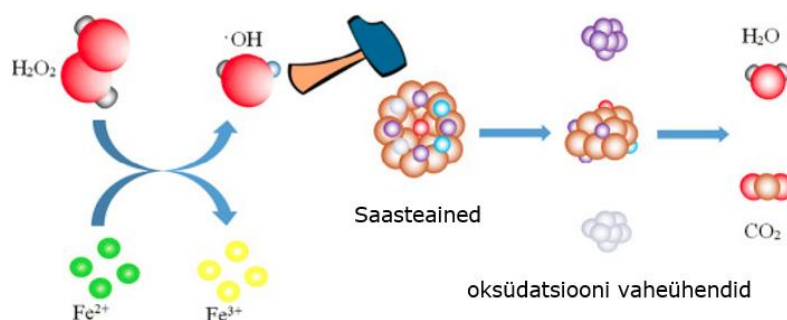
Sono-Fentoni protsess (SF)

Sono-Fentoni protsessis on kasutusel ultraheli, mida kasutatakse Fentoni reaktsiooni tõhustamiseks, mis nagu foto-Fentoni protsessis, võimaldab genereerida suurema arvu hüdroksüülradikaale ning teisi radikaale akustilise kavitatsiooni nähtuse kaudu (Nidheesh, 2015).

Sono-Fentoni reaktsioonid kulgevad järgmiselt (19-20) (Adewuyi, 2005; Gogate ja Pandit, 2004):



Tekkivad hüdroksüülradikaalid lagundavad raskesti lahustuvad orgaanilised saasteained veeks ja süsihappegaasiks (Joonis 5). Fentoni protsessi käigus võib kaasneda sekundaarne saastumine, mis on tingitud rauasette tekkimisest. Samuti võib tugevat katalüsaatorit ja oksüdeerijat olla keeruline käsitleda, transportida ja säilitada (Zhang *et al.*, 2019).



Joonis 5. Saasteaine lagundamine Fentoni protsessi abil (Zhang *et al.*, 2019)

Heterogeense Fentoni protsessi eelised homogeense ees on tekkiva rauasette võimalik reguleerimine. Reguleerimist mõjutab metalli (katalüsaatori) valik selle omaduste näol. Kõige olulisem on metalli leostumise määr. Rauast leostumine on üldjuhul tühine ning eralduv rauasete ei vaja järeltöötlemist, nagu vajab seda homogeenne protsess. Samuti teine eelis homogeense protsessi ees on raua-ionide hulga tarbimine (reaktsioonija suurenedes), mis on heterogeenses protsessis palju madalam (Nidheesh, 2015).

Heterogeensed Fentoni protsessid

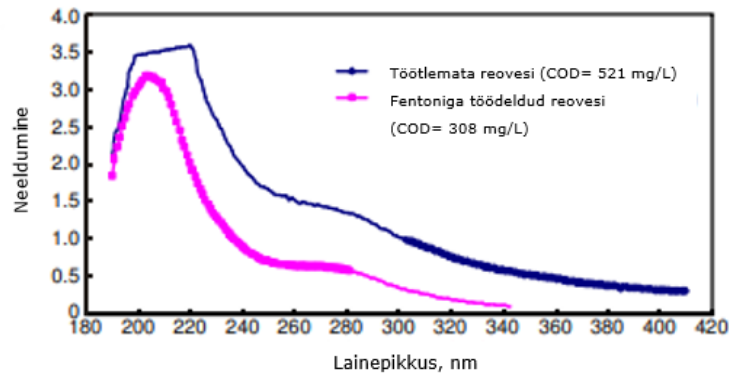
Heterogeenses protsessis kasutatavad metallid on enamasti poorsed, mis tähendab seda, et saasteained adsorbeeruvad metalli pinnale. Sorptsioon soodustab efektiivsemat saasteainete lagundamist. Peale mitmete reaktsioonide läbi viimist on võimalik katalüsaatorit taaskasutada, kuna need säilivad stabiilsetena. Heterogeense protsessi peamine negatiivne külg on selle kitsas pH vahemik, kuid uuringud on siiski näidanud, et antud protsessis on katalüsaator praktiline erinevate pH väärtuste juures (Nidheesh, 2015).

Heterogeense protsessi katalüsaatorid on jaotatud vastavalt nende omadustele: rauamineraalid (nt magnetiit, püriit, hematit), jäätmematerjalid (nt lendtuhk), null-valentne raud, raua ja rauaoksiididega kaetud materjalid (nt alumiiniumoksiid, ränidioksiid, aktiivsüsi), pinnas (nt lateriit, savi) (Nidheesh, 2015).

4.2.1 Erütromütsiini lagundamine Fentoni protsessiga

Guanxy Ülikooli teadlased Chen *et al.* (2013) uurisid Hiinas farmaatsiatööstusest pärinevas reovees sisalduva erütromütsiini eemaldamist klassikalise Fentoni protsessiga (töötlemise aeg 60 min). Töötlemata reovee algne KHT oli 521 mg/l.

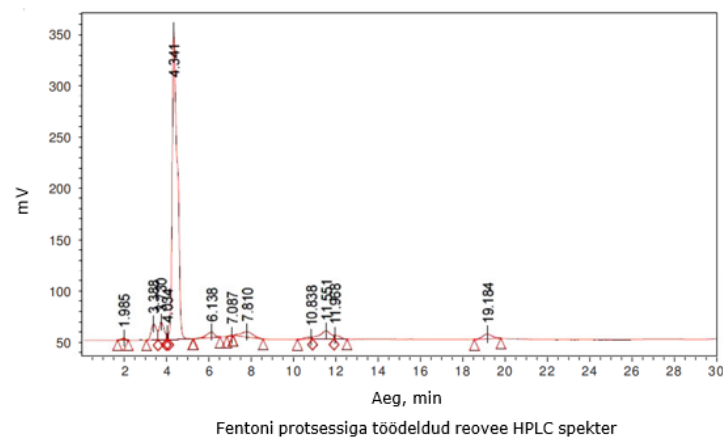
Erütromütsiini sisaldava töötlemata reovee KHT vähenemise tõhusus Fentoni protsessiga oli 40,88%. Valguse neeldumisel uuriti, kuidas muutub erütromütsiini keemiline koostis enne ja pärast lagunemist. Sel põhjusel, et töötlemata reovees sisalduva erütromütsiini molekuli struktuuris paiknevad veel laktoonring (-COO-) ja karbonüülrühm (-CO-), on neeldumispik kõrgeim lainepikkuse vahemikus 190-240 nm (Joonis 6). Neeldumispiki kõrgust mõjutavad peale laktoonringi ja karboksüülrühma ka molekulis sisalduvad -OH ja -O- aoksokroom. Pärast töötlemist Fentoni protsessiga neeldumispik väheneb ning on kõrgeim vahemikus 190-220 nm. Antud lainepikkuse vahemik on üsna sarnane töötlemata reoveele, seega lagunemisel moodustunud molekulides on endiselt olemas estri- ja karboksüülrühmad, kuid lainepikkuse vahemiku 220-240 nm puudumisel võib teha järelduse, et Fentoni protsessi käigus eemaldati -OH ja -O- aoksokroomid (Chen *et al.*, 2013).



Joonis 6. UV-nähtava spektri muutused töötlemata ja Fentoni protsessiga töödeldud reovees (Chen *et al.*, 2013)

Töötlemata reovee massispektris tähistas kõige kõrgem piik (m/z 734,7) erütromüsiini A, mille lagundamine toimus täielikult, kuid spektris esines veel kaks piiki (m/z 301,0 ja m/z 579,2), mis iseloomustavad raskesti töödeldavaid makromolekulaarseid aineid – nende olemasolu iseloomustab ka kõrge KHT väärtus (308 mg/l) pärast töötlust (Chen *et al.*, 2013).

Joonis 7 kujutatakse töötlemata reovee kõrgsurvedelikkromatograafilisel (HPLC) analüüsil saadud spektrit, kus kasutati aurustunud osakeste valguse hajumise detektorit (ELSD). Pärast reovee töötlemist ilmusid HPLC spektrisse kaheksa erinevat piiki, mis tähistasid uusi ühendeid, mis tekkisid antud aine lagundamisel väiksemateks molekulideks (Chen *et al.*, 2013).



Joonis 7. Fentoni protsessiga töödeldud reovee HPLC spekter (Chen *et al.*, 2013)

Erütromütsiini lagundamine reoveest ultraheli abil (sonokeemilise protsessiga)

Serna-Galvis *et al.* (2019) uurisid Bogota olmereovees leiduvate saasteainete kontsentratsioone, mille hulgas tuvastati erütromütsiini 0,05 µg/l. Erütromütsiini lagundamise protsess viidi läbi ultraheli reaktoris sagedusel 375 kHz ja pH väärtusel 7,48, katse kestus oli 90 min.

Katses viidi läbi erinevaid ultraheli kombinatsioone: sono-Fenton (US/Fe²⁺), sono-foto-Fenton (US/Fe²⁺/UV) ja sono-foto-Fenton koos oblikhappega (US/Fe²⁺/UV/C₂O₂H₄) (Tabel 9) (Serna-Galvis *et al.*, 2019).

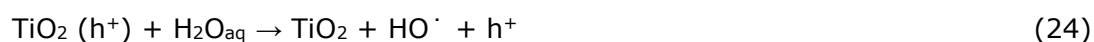
Tabel 9. Erütromütsiini lagundamise efektiivsus erinevate ultraheli meetoditega (Serna-Galvis *et al.*, 2019)

Meetod	Erütromütsiini eemaldamine, %
sonokeemiline	40
sono-Fenton	60
sono-foto-Fenton	60
sono-foto-Fenton oblikhappega	80

Kombineerides tavalist sonokeemilist reaktsiooni raud(II), UV-kiirguse või oblikhappega, paraneb erütromütsiini eemaldamise efektiivsus, 40%-lt vastavalt 60% või 80%-ni. Märkimisväärselt suurenes aine eemaldamine (80% algkontsentratsioonist) sono-foto-Fentoni protsessi kombineerimisel oblikhappega, kuna antud aine muudab raua rohkem kättesaadavamaks täiendavate radikaalide moodustumiseks (Serna-Galvis *et al.*, 2019).

4.3 Heterogeenne fotokatalüüs (UV/TiO₂)

Titaandioksiidi fotoelektrokeemilise reaktsiooni avastasid teadlased Fujjshima ja Honda 1972. aastal, kui hüdroksüülradikaali genereerimiseks viidi läbi veemolekuli poolitamine reaktsiooniga (24) (Youngmann, 2013):



Titaandioksiid (TiO₂) on keskkonnatehnoloogias üks kõige eelistatumaid fotokatalüsaatoreid, omades tugevat oksüdeerimisvõimet kokkupuutel UV-kiirgusega. TiO₂ esineb looduslikult kolmes vormis: anataas, rutiil ja brukiit. Fotokatalüüsil TiO₂-ga

eelistatakse oma kõrge fotokatalüütilise aktiivsuse tõttu anataasi. Heterogeenne fotokatalüüs TiO₂-ga on pälvinud palju tähelepanu, kuna katalüüsil lagundatakse saasteaine kombineerides pooljuhtmaterjalid UV-kiirgusega, olles omakorda ka keskkonnasäästlik lahendus vee puhastamiseks (Saracino, 2016).

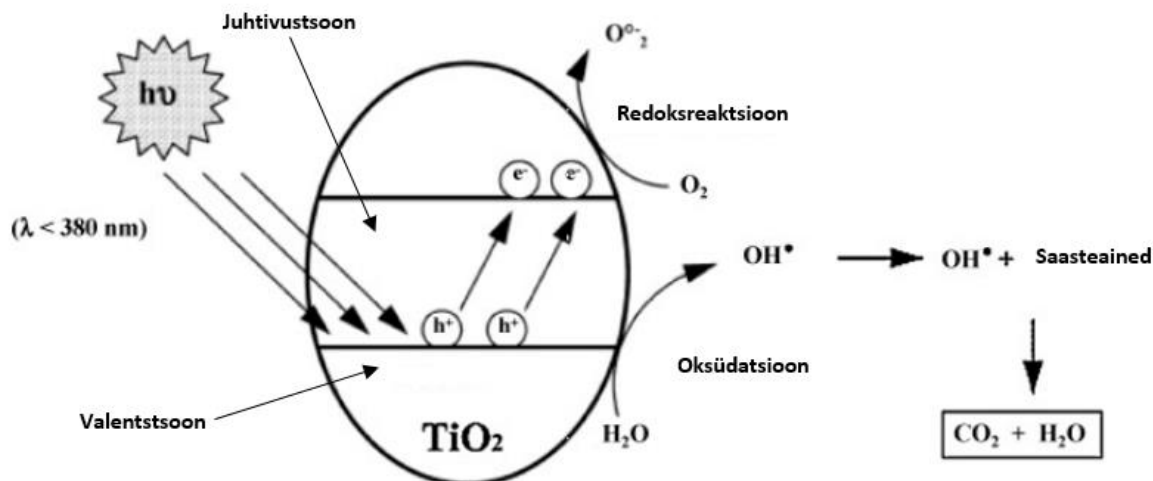
TiO₂ omab mitmeid eeliseid: see on lihtsasti kättesaadav, kuna seda toodetakse massiliselt, on laboris lihtsasti sünteesitav, ohutu, mittetoksiline ning odava hinnaga. TiO₂ on nii fotokeemiliselt kui ka keemiliselt stabiilne aine, omades kõrget vastupidavust hapete ja leeliste suhtes (Lee ja Park, 2013).

Orgaaniliste saasteainete lagundamiseks kasutatava TiO₂ fotokatalüsaatori kombineerimisel UV-kiirgusega tekitatakse reaktsioon TiO₂ pinnal, kus hakkab toimuma foto-indutseeritud laengute eraldamine. TiO₂ keelutsoon on vahemikus 3,0-3,2 eV ja lainepikkus $\lambda=400$ nm (s.t kui kiirgab UV-kiirgus lainepikkusega <400 nm, siis tekib fotoreaktsioon) (Lee ja Park, 2013).

Saasteainete lagundamine toimub $\cdot\text{OH}$ ja teiste reaktiivsete osakeste (h^+ ja e^-) abil. h^+ ja e^- osakeste eraldumiseks on vaja katalüsaatoril neelata piisavalt suure energiaga kiirgust (γ -kiirgust, UV-footoneid ja elektronkimpe) (Saracino, 2016). Hüdroksüülradikaalide genereerimise kõige tähtsamaks osaks on vesi, kuna ilma selleta poleks radikaalide tekkimine võimalik. Hüdroksüülradikaal koos superoksiidaniooniga ($\text{O}_2^{\cdot-}$) on kombinatsioon kahest tugevast oksüdeerijast, millest tekivad mineraliseerumisreaktsioonid, mille käigus lagundatakse orgaanilisi saasteaineid. Üldine fotokatalüüsi reaktsioon on kujutatud järgmiselt (25) (Youngmann, 2013):



Piisaval kokkupuutel UV-kiirgusega lagundatakse orgaanilised saasteained süsinikdioksiidiks ja veeks. UV-kiirguse toimel eraldab valents-tsoon elektrone, jättes endast maha positiivselt laetud ala, mille sees on augud (h^+). Augud on tähtsaks osaks hüdroksüülradikaalide genereerimisel, kuna need reageerivad veemolekulidega. Viimases etapis liiguvad vabad elektronid juhtivustsooni ning seetõttu toimub reaktsioon hapniku molekulidega. Vabade elektronide ja hapniku reaktsiooni tulemusena tekivad superoksiidradikaalide anioonid (Joonis 8) (Youngmann, 2013).



Joonis 8. Fotokatalüüs TiO₂ pinnal (Youngmann, 2013)

Anataasi keelutsooni (3,2 eV, $\lambda=387,5$ nm) fotokatalüütiline aktiivsus ei ole piisav ning neelab UV-kiirgusest minimaalse protsendi, seega aktiivsuse suurendamiseks (UV-kiirgusest kuni nähtava valguse piirkonnani) kombineeritakse anataas teiste funktsionaalsete materjalidega. Funktsionaalsete materjalidena on tähelepanu pälvinud süsinikupõhised materjalid, nt grafeen. Grafeenil on märkimisväärselt head omadused, mis sobivad selle kombineerimiseks anataasiga, olles hea elektrijuhtivuse ja kõrge keemilise stabiilsusega (Saracino, 2016).

4.3.1 Erütromütsiini lagundamine heterogeense fotokatalüüsiga

Erütromütsiini fotokeemiline lagundamine UV/TiO₂ abil

Rooma Ülikooli teadlased lagundasid erütromütsiini UV-kiirguse kombineerimisel tsinkoksiidi (ZnO) ja titaandioksiidiga, et selgitada välja, milline neist on efektiivsem kombinatsioon (Ambrosetti *et al.*, 2015).

Mõlema pooljuhi efektiivne töö sõltub eelkõige asjaolust, milliseks muutub vesi (nähtaval kujul), kui metallid sinna paigutada. ZnO muutub vees helkivaks ning ei muuda UV-kiirguse jõudmist vette keeruliseks. Seevastu muudab TiO₂ vee häguseks, mis pärsib UV-kiirguse liikumist vees (Ambrosetti *et al.*, 2015).

Vajaliku lainepikkuse leidmiseks uuriti töödeldavat lahust kõigepealt spektrofotomeetriliselt ($\lambda = 193 \text{ nm}$). 300 mg/l erütromütsiini sisaldavale lahusele lisati vajalik kogus (0,01 g) kas ZnO või TiO₂. Lahus asetati magnetsegajale ning UV-lamp asetati lahuse pinnale risti. Erütromütsiini lagundamine viidi läbi pH väärtusel 7. Proovid võeti 15 min peale katse algust ja katse lõpus, kui erütromütsiin oli lahusest täielikult eemaldatud (Tabel 10) (Ambrosetti *et al.*, 2015).

Tabel 10. Erütromütsiini eemaldamise efektiivsuse võrdlus UV/ZnO ja UV/TiO₂ protsessidega (Ambrosetti *et al.*, 2015)

	Aeg, min	Erütromütsiini eemaldamine, %
ZnO	15	41,16
	147	100
TiO₂	15	75,20
	90	100

Olenemata asjaolust, et TiO₂ võib tekitada vees hägusust, oli selle kasutamine oluliselt tõhusam UV/ZnO kombinatsiooni rakendamisest – peale 15 min töötlust oli ainet lagunenu 75,20% võrreldes ZnO kasutamisel saavutatud 41,16%-ga. Erütromütsiini täielikuks lagundamiseks UV/ZnO kombinatsiooniga kulus samuti oluliselt kauem aega - 147 minutit võrreldes 90 minutiga UV/TiO₂ kombinatsiooniga (Ambrosetti *et al.*, 2015).

Erütromütsiini lagundamine fotolüüsi ja UV/TiO₂ abil

Ambrosetti *et al.* (2015) viisid läbi ka erütromütsiini lagundamise võrdluse fotolüüsi ning fotokatalüüsiga (UV/TiO₂). Kasutatud TiO₂ kogus oli 0,01 g ning erütromütsiini kontsentratsioon 300 mg/l. Lagundamise efektiivsuse uurimiseks võeti proove iga 30 minuti järel 90 min töötlemisaja jooksul (Tabel 11) (Ambrosetti *et al.*, 2015).

Tabel 11. Erütromütsiini lagundamise tõhusus fotolüüsil ja fotokatalüüsil (Ambrosetti *et al.*, 2015)

Meetod	Erütromütsiini kontsentratsioon, mg/l	Tingimused	Aeg, min	Erütromütsiini eemaldamine, %
Fotokatalüüs	300	$t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ $\lambda = 192 \text{ nm}$	30	79
			60	93
			90	97,8
Fotolüüs			30	41,53
			60	64,2
			90	77,7

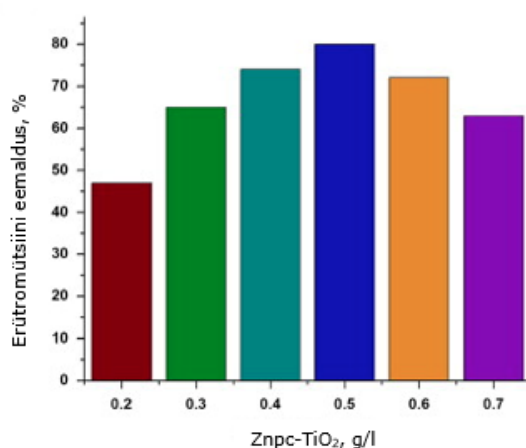
Katsetest selgus, et ainult fotolüüs ei ole erütromütsiini lagundamiseks piisavalt tõhus ning katalüsaatori lisamisega lagundatakse erütromütsiin peaaegu täielikult (97,8%).

Lõpptulemused (90 min) näitavad, et fotolüüsiga õnnestus erütromütsiini lagundada 20,1% vähem kui fotokatalüüsi kasutamisel (Ambrosetti *et al.*, 2015).

Erütromütsiini fotokeemiline lagundamine ZnPc ja TiO₂ abil

India teadlased viisid läbi erütromütsiini lagundamist kasutades UV-kiirguse kombinatsiooni tsink ftalotsüaniini (ZnPc) ja titaandioksiidiga (TiO₂). Katsed viidi läbi temperatuuril 25 °C ja pH väärtusel 5. UV- kiirguse tekitamiseks kasutati lampi (300 W) lainepikkusega $\lambda > 400$ nm. Antud katses oli erütromütsiini kontsentratsioon $1 \cdot 10^{-5}$ M ja ZnPc-TiO₂ kontsentratsioon 0,4 g/l. Katse kestus oli 180 minutit (Vignesh *et al.*, 2014).

180 minutiga saavutati erütromütsiini 74,21%-line eemaldamine (pH väärtusel 5). Samuti uuriti saasteaine lagundamise tõhusust katalüsaatori kontsentratsioonide vahemikus 0,2-0,7 g/l. Selgus, et katalüsaatori kontsentratsioonide vahemikus 0,2-0,5 g/l oli aine lagundamine kasvavas trendis, kuid kontsentratsioonide 0,6-0,7 g/l puhul lagundamise tõhusus järk-järgult vähenes (Joonis). Kontsentratsioonide vahemikus 0,2-0,5 g/l olid katalüsaatori pinnal fotoreaktsiooniks vajalikud aktiivsed kohad, tänu millele toimus aktiivne lagundamine. Tõhususe vähenemist põhjendati antud töös suspensiooni häguseks muutumise (UV-kiirguse tungimine lahusesse ja selles hajumine oli takistatud) ja katalüsaatori pinna vähenemisega (reaktsiooniks vajalikud aktiivsed pinnaosad olid hõivatud) (Vignesh *et al.*, 2014).



Joonis 9. Erütromütsiini lagundamise tõhusus erinevate ZnPC-TiO₂ katalüsaatori kontsentratsioonide korral (Vignesh *et al.*, 2014)

4.4 Osoonimine

Osoonimine leiab enamasti kasutust joogivee puhastamisel ning mikrosaasteainete eemaldamisel veest, vähem kasutatakse osoonimist reovee puhastamisel (Gottschalk *et al.*, 2010). Osoon koosneb kolmest hapniku aatomist, mida on kerge lagundada üksikuteks hapniku radikaalideks ning need on keemiliselt väga kergesti reageerivad. Oma kiire reageerimisvõime tõttu toimivad need normaaltingimustel vaid mõned millisekundid, seega omavad väga lühikest eluiga (Oram, 2019).

Osoonimist jaotatakse kaheks: kaudne ja otsene osoonimine. Jaotamisel võetakse aluseks osooni reageerimisviisi teiste ühenditega. Reaktsioonid tekivad läbi erinevate reaktiivsete osakeste tekke, nt läbi hüdroksüülradikaalide genereerimise (Gottschalk *et al.*, 2010). Osoonimise lagunemiskiirus on funktsioon vee keemilisest koostisest, temperatuurist ja pH-st (Oram, 2019). Kaudse ja otsese osoonimise põhierinevus on reaktsioonide toimumine erinevatel pH väärtustel: kaudne reaktsioon toimub aluselises keskkonnas (pH>9) ja otsene reaktsioon happelises keskkonnas (pH<4). Vahepealsetel väärtustel, pH=4...9, toimuvad mõlemad reaktsioonid samaaegselt. Olenevalt sellest, kas tegemist on orgaanilise või anorgaanilise ainega, sõltub osoonimise kiirus. Orgaaniliste ainete otsene osoonimine (vahemikus 1-10⁶ l/mol·s) on kordades väiksem anorgaanilise aine osoonimise kiirusest (vahemikus 10⁻³ - 10¹⁰ l/mol·s) (Gottschalk *et al.*, 2010; Hoigné ja Bader, 1976).

Osooni tootmist on võimalik läbi viia elektrolüütiliste või keemiliste reaktsioonide abil. Vähem saastunud vee puhul on üldiselt kasutusel UV-kiirgusega meetod ning rohkem saastatud vee puhul kasutatakse koroonalahendust, mis põhineb elektrivälja kasutamisel, kus generaatorit läbib õhk (osooni kontsentratsioon umbes 10 000 mg/l) (Oram, 2019).

Osoonimise tehnoloogias on kasutusel protsessid nagu O₃/H₂O₂, O₃/UV, O₃/H₂O₂/UV. Temperatuur ja pH on osoonimisel olulised parameetrid: mida suurem on temperatuur, seda väiksem on osooni lahustuvus vesilahuses ja mida kõrgem on pH, seda kiiremini osoon laguneb ning seda ebastabiilsem see on (Tabel 12) (Huang, 2011).

Tabel 12. Osoonimise eelised ja puudused (Oram, 2019)

Eelised	Puudused
Osoon omab laia pH spektrit, seega toimub kiire reageerimine erinevate saasteainega	Kulukas - tarbib energiat, keerulised ja kallid seadmed, seadmete hooldus
Lühike reaktsiooniaeg ning vähese aja jooksul väga tugevate oksüdeerivate omadustega	Protsessi kõrvalsaadused võivad olla kantserogeensed, nt ketoonid, aldehüüdid, vajalik aktiivsöefiltri kasutamine
Tugevad antibakteriaalsed omadused	Süsteem vajab enne protsessi eeltötlust, nt kareduse vältimiseks

Tabel 13. Osoonimise eelised ja puudused (Oram, 2019) (jätk)

Protsessi käigus ei teki vees kemikaale juurde	Osoon on vees vähelahustuv, seega on vajalikud spetsiaalsed segamismeetodid
Lisaks saastainete eemaldamisele kaob ka saastunud vee halb lõhn ja maitse	Osoon on mürgine ja tuleohtlik aine

Osooni lagunemist vesilahuses kirjeldatakse kahe protsessi kaudu. Esimene protsess kujutab endast osooni lisamist reaktorisse (algfaasis), kus vähem kui 20 sekundi jooksul toimub osooni vähenemine, mis on põhjustatud osooni kergesti oksüdeerivate komponentide poolt. Teises protsessis toimub radikaalide ahelreaktsioon, kus juba tekkinud hüdroksüülradikaalid reageerivad osooniga ning radikaalide arvukus suureneb ahelreaktsiooni protsessi käigus (Huang, 2011).

Radikaalide teket osoonimisel mõjutavad oluliselt saastunud vees sisalduvad ained, mis võivad radikaalide tekkimist kas algatada, soodustada või pärssida. Peamised radikaalide tekke algatajad on superoksiid, vesinikperoksiid, hüdroksiidioon, kindlad lainepikkused (nm) ning soodustajad primaarsed alkoholid ja happed, nt sipelghape. Ahelreaktsioonide protsessi pärssivad aga tertsiarsed alkoholid, alküülrühmad (Huang, 2011).

Ravimijääkide oksüdatsiooni on võimalik läbi viia kahel viisil, kas kasutades konkreetselt ainult osooni või kaudselt osooni lagunemisel tekkivaid hüdroksüülradikaale. Osooni ja hüdroksüülradikaalide erinevused põhinevad asjaolul, et osoon reageerib oksüdatsioonil kindlate funktsionaalrühmadega, kuid hüdroksüülradikaalid on mitteselektiivsed ning reageerivad erinevate funktsionaalsete rühmadega. Kuna hüdroksüülradikaalid omavad tänu oma mitteselektiivsusele osooniga võrreldes eelist, siis võetakse osoonimisel kasutusele süvaoksüdatsiooniprotsess, mille käigus saab suure hulga hüdroksüülradikaale toota (Huang, 2011).

Veest eemaldavate ainete määr sõltub lisatavast osoonidoosist. Läbi on viidud mitmeid katseid, kus makroliididega, nagu erütromütsiin, klaritromütsiin ja asitromütsiin, saastunud vett on osooniga puhastatud suuremate ravimi kontsentratsioonide puhul kui 2 mg/l ning seekaudu on saavutatud 90-99%-line ravimite eraldamine (Huang, 2011).

4.4.1 Erütromütsiini lagundamine osoonimisega

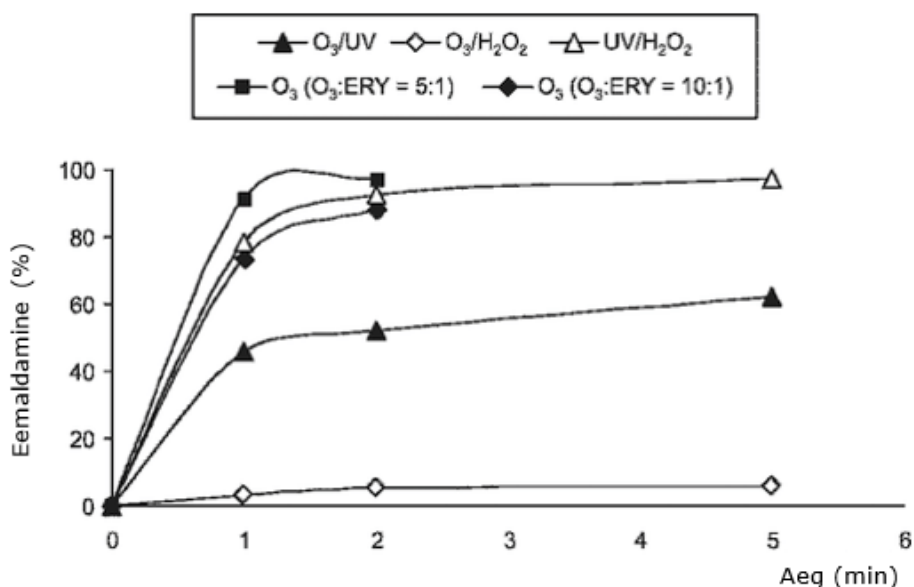
Luiz *et al.* (2010) uurisid, kuidas mõjuvad erinevad osoonimise kombinatsioonid erütromütsiini lagundamisele ajas. Osooni kontsentratsioon oli 50 mg/l ning erütromütsiini kontsentratsioon antud töös oli 0,50 mg/l (0,68 µM).

Katsed viidi läbi nelja erineva protsessiga: O₃, O₃/UV, O₃/H₂O₂ ja UV/H₂O₂. Katse tulemused olid saadud proovidest, mis olid võetud ajavahemikul 10-120 sekundit, kui erütromütsiin oli lagunenud vähemalt 70% ulatuses (Tabel 14) (Luiz *et al.*, 2010).

Tabel 14. Erütromütsiini (0,68 µM) eemaldamise efektiivsus sõltuvalt töötlusprotsessist (Luiz *et al.*, 2010)

Protsess	O ₃ kontsentratsioon, M	ERY-osooni suhe, M:M	Eemaldamine, %
O ₃	3,4·10 ⁻⁶	ERY:O ₃ = 1:5	~98
	6,8·10 ⁻⁶	ERY:O ₃ = 1:10	~89
O ₃ /UV	3,4·10 ⁻⁶	ERY:O ₃ = 1:5	~59
O ₃ /H ₂ O ₂	3,4·10 ⁻⁶	ERY:O ₃ :H ₂ O ₂ = 1:5:5	~7
UV/H ₂ O ₂	-	ERY:H ₂ O ₂ = 1:5	~96

Erütromütsiini eemaldamisel osutus kõige madalama tõhususega meetodiks O₃/H₂O₂ – saavutati ühendi ~7% eemaldamine. Järgnevalt osooni ja UV- kiirguse kombinatsioon (O₃/UV) eemaldamise tõhususega 59%. Aeganõudvam, kuid tõhusam meetod oli UV/H₂O₂ tõhususega ~96%. Kõige tõhusamad meetodid põhinevad ainuüksi osooni sisaldusel: O₃:ERY = 5:1 ja O₃:ERY = 10:1, vastavalt (C_{O3}= 3,4·10⁻⁶ M) ~98% ja (C_{O3}= 6,8·10⁻⁶ M) ~89% (Joonis). Kuna erütromütsiin neelab vähe UV-kiirgust, siis ei saavutata ka 30 minutilise töötlemisega selle eemaldamist. Uurimistööst selgus ka asjaolu, et pH tõusuga reaktsioonikiirus suureneb (Luiz *et al.*, 2010).



Joonis 10. Erütromütsiini eemaldamise efektiivsus O₃/UV, O₃/H₂O₂, UV/H₂O₂, O₃ (O₃:ERY = 5:1, M:M), O₃ (O₃:ERY = 10:1, M:M) protsesside kasutamisel (Luiz *et al.*, 2010)

Erütromütsiini lagundamine osoonimisega viidi läbi ka Rootsi ja Saksamaa omavalitsuse roovepuhastitest pärinevas heitvees. Mõlema töö puhul olid kasutusel erinevad

lagundamise tingimused (Cuerda-Correa *et al.*, 2019; Ternes *et al.*, 2003; Östman *et al.*, 2017).

Reovee töötlemine osooniga viidi läbi neutraalsel pH väärtusel, kasutades erinevaid osooni kontsentratsioone: $0,145 \cdot 10^{-3}$ ning $((0,1-0,3) \cdot 10^{-3} \text{ M})$. Erütromütsiini kontsentratsioonid olid vastavalt 0,35 ja $0,62 \pm 0,24 \mu\text{g/l}$. Aine eemaldamise efektiivsus oli aga sarnane, vastavalt 94% ja 92% (Cuerda-Correa *et al.*, 2019; Ternes *et al.*, 2003; Östman *et al.*, 2017).

Vietnami teadlased Thanh *et al.* (2012) viisid läbi haigla reoveest leiduva ravimijääkide lagundamise protsessi. Erütromütsiini sisaldava reovee eeltötlus toimus membraanbioreaktoris (MBR) läbi $0,4 \mu\text{m}$ membraani. Aine kontsentratsioone mõõdeti kolmest reoveepuhasti punktist: sissevoolus, MBR-s ja osoonimise läbinud reovees. Osoonimine viidi läbi 10 minuti jooksul pH väärtusel 8,5, osooni kontsentratsiooniga 3 mg/l. Sissevoolus mõõdeti erütromütsiini kontsentratsiooniks $2,94 \pm 0,29 \mu\text{g/l}$, MBR-s $2,46 \pm 0,09 \mu\text{g/l}$ ja osoonitud vees $0,21 \pm 0,03 \mu\text{g/l}$. Erütromütsiini õnnestus osoonimist kasutades eemaldada ligi 93%-lise efektiivsusega. Saadud tulemus näitab, et osoonimine osutus tõhusaks viisiks aine eemaldamisel eeltötluses (MBR-s) saadud permeaadist. Teadustöös kasutatud mikrofiltratsiooni membraani poorid olid liiga suured, et ravimijääke kinni hoida (farmatseutiliste ühendite füüsilist suurust peetakse 100-1000 korda väiksemaks). Järelikult polnud filtratsiooni kasutamine piisavalt tõhus ravimijäägi eemaldamiseks. Küll aga oli efektiivseks eeltötluse osaks jäägi kogunemine MBR-s olemasse aktiivmudasse (Thanh *et al.*, 2012).

4.5 Süvaoksüdatsiooniprotsesside eelised ja puudused

Eelnevalt käsitletud erütromütsiini lagundamiseks läbi viidavad protsessid omavad mitmeid eeliseid ja puuduseid (

Tabel 15). Fentoni protsesside puhul on vajalik protsesse läbi viia madalatel pH väärtustel, mis piirab antud meetodi rakendamist. Väärtuste vahemiku reguleerimisel kaasnevad lisakulud. Samuti tekib Fentoni protsessides jäägina rauamuda, mis vajab eraldi käitlemist. Kui klassikalisele Fentoni protsessile lisada välist energiat, nt UV-kiirgust, tekivad samuti lisakulud. Fentoni protsessi eeliseks aga on selle võime lagundada reoveest leiduvaid lahustuvaid ja mittelahustuvaid värvaineid, mida kasutatakse näiteks ravimite ja ravimipakendite värvimisel (Brienza ja Katsoyiannis, 2017).

Tabel 15. Süvaoksüdatsiooniprotsesside võrdlus (Brienza ja Katsoyiannis, 2017)

Protsess	Eelis	Puudus
Fentoni protsess	<ul style="list-style-type: none"> Võimeline lagundama tööstuslikus reovees leiduvaid lahustuvaid ning mittelahustuvaid värvaineid. Võimalik broomiühendite teke on välistatud. 	<ul style="list-style-type: none"> Rauamuda teke. Kahevalentse raua tagamiseks lahuses tuleb hoida protsessi jooksul pH madalana (<2,5). pH reguleerimise tõttu kaasneb kulude suurenemine.
Heterogeenne fotokatalüüs (UV-TiO₂)	<ul style="list-style-type: none"> Võimalik broomiühendite teke on välistatud. Protsess toimib erinevate lainepikkuste kasutamisel. Katalüsaatorit on võimalik taaskasutada. 	<ul style="list-style-type: none"> Katalüsaatori optimaalse kontsentratsiooni leidmiseks peab läbi viima põhjalikke uuringuid. Puuduvad täismõõdus lahendused. Kui katalüsaatorit kasutatakse suspensioonina, on protsessi vajalik lisada separeerimise staadium.
H₂O₂/UV	<ul style="list-style-type: none"> On olemas puhastussüsteem joogivee täielikuks puhastamiseks saasteainetest. Võimalik broomiühendite teke on välistatud. 	<ul style="list-style-type: none"> UV-kiirguse tõhusust võib takistada hägusus. UV-kiirguse neeldumine võib olla häiritud mõningatest ühenditest (nt nitraat). Võimalik broomiühendite teke.
H₂O₂/O₃	<ul style="list-style-type: none"> Reovee maht ei suurene, kuna osooni on võimalik kasutada gaasina. Protsessis tekitatakse mitteselektiivsed hüdroksüülradikaalid, mis on väga tugevad, olles võimalised lagundama konjugeeritud kaksiksidet. Ei teki muda. 	<ul style="list-style-type: none"> Kulukas protsess. Protsessiga võivad kaasned toksilised kõrvalsaadused. Madal saasteainete lagunemiskiirus, mis on põhjustatud väiksemast hüdroksüülradikaalide tootmisest.
O₃/UV	<ul style="list-style-type: none"> Desinfitseeriv. Tõhusam kui kasutada osooni või UV-kiirgust üksinda. Tõhusam kui H₂O₂, kuna tekib rohkem hüdroksüülradikaale. 	<ul style="list-style-type: none"> UV-kiirguse neeldumine võib olla häiritud mõningatest ühenditest (nt nitraat). Võimalik broomiühendite teke. Protsess on kulukas nii majanduslikult kui ka energia poolest. UV-kiirguse tõhusust võib takistada hägusus.

Osooni kasutamise puhul on peamiseks puuduseks protsessist tekkivad toksilised kõrvalsaadused (eelkõige bromaadi teke), osooni halb lahustuvus vees ja kõrged energiakulud (Brienza ja Katsoyiannis, 2017). Broomiühendite teke on võimalik juhul, kui osoonitakse merevett või muud vett, mis sisaldab juba eelnevalt bromiidi, oksüdeerides selle broomiks (tekivad ühendid nagu vesinikbromiidhape ja

hüpobroomhape) (Perrins *et al.*, 2006). Kõrgete energiakulude peamiseks osaks on välise meetmete kasutamine, nt UV-kiirgus ja vesinikperoksiid. Kombinatsioonil vesinikperoksiidiga on saasteaine lagunemiskiirus aeglane, kuna hüdroksüülradikaalide teke on madal. Vesinikperoksiid võib tekitada vees mikroobide kasvu ning seetõttu peab olema võimalik ligi pääseda antud ainele. UV-kiirguse kombinatsioonil võib kiirguse efektiivsus olla pärssitud reovee hägususest või mõningatest vees sisalduvatest ühenditest (nt nitraat). Antud välise meetme kasutamisel tekib suurem hulk hüdroksüülradikaale, kui vesinikperoksiidiga. Osoonimisel kasutatakse osooni gaasina, mis väldib reovee mahu suurenemist ning protsessi vältel ei teki jäägina muda. Välise meetmete lisamine võimaldab osooni kasutamise efektiivsust suurendada (Brienza ja Katsoyiannis, 2017).

Fotokeemilise protsessi, heterogeense fotokatalüüsi kombinatsioonil titaandioksiidiga, kaasnevad madalad töökulud, kõrvalsaadustena ei teki toksilisi ühendeid, katalüsaatorit on võimalik taaskasutada ning protsess toimib ka kõrgemate lainepikkuste juures. Puudusena tuleb katalüsaatori optimaalse kontsentratsiooni jaoks viia läbi põhjalikke uuringuid (Brienza ja Katsoyiannis, 2017).

UV-kiirguse kombinatsioonil vesinikperoksiidiga võib UV-kiirguse rakendamine olla häiritud reovee hägususest või selles sisalduvatest mõningatest ühenditest (nt nitrit). Protsessi vältel on broomiühendite teke välistatud, kuna UV-kiirgus vähendab seda läbi fotokeemiliste reaktsioonide (Brienza ja Katsoyiannis, 2017; Perrins *et al.*, 2006).

KOKKUVÕTE

Antud bakalaureusetöö eesmärgiks oli uurida erütromütsiini mõju vesikeskkonnas ja selle eemaldamise võimalusi süvaoksüdatsiooniprotsessidega. Töö käigus uuriti, millise tegevuse kaudu antud ravim keskkonda satub ning analüüsiti süvaoksüdatsiooniprotsessidel põhinevaid uurimistöid, mis käsitlesid erütromütsiini eemaldamist.

Antibiootikumide peamiseks keskkonda jõudmise viisiks peetakse olmereovett ja põllumajandust. Uuringutest on selgunud, et erütromütsiini tarbimisel jõuab uriini kaudu umbes 5% ainet puhtal kujul reovette. Suurim erütromütsiini kontsentratsioon pinnaveest on leitud Hiinas, kus kontsentratsiooniks mõõdeti 2,91 µg/l. Teaduskirjanduses põhjendati kõrgeid kontsentratsioone asjaoluga, et madala sissetulekuga maades puuduvad väljaarenenud kanalisatsioonid ja veepuhastussüsteemid.

Erütromütsiini sattumisel vesikeskkonda hakkavad toimuma iseeneslikud protsessid, mis määravad ära selle leviku vees. Eelkõige laguneb erütromütsiin abiootilisel protsessil happelises keskkonnas, kus see kaotab ühendist veemolekuli. Erütromütsiini dehüdreerimisel tekib ühend erütromütsiin-H₂O, millel puudub antibiootiline toime. Uuringutest on selgunud, et dehüdreeritud ühendil on vesikeskkonnas suurem kontsentratsioon, kui veemolekuliga ühendil.

Keskkonda leviv erütromütsiin mitte ainult ei lagune, vaid ka akumuleerub keskkonnas elutsevates organismides ning tekitab bakterites resistentsust. Antud aine mõju on uuritud vesikeskkonnas ning mitmed teadustööd tõestavad, et elusorganismid on mõjutatud erütromütsiini jääkidest. On leitud, et erütromütsiin on tekitanud resistentsust bakterites nagu *Staphylococcus Aureus* ja *Streptococcus pneumoniae* ning akumuleerunud organismides *Daphnia magna* ja *Artemia*. Erütromütsiini kontsentratsioone on leitud ka suuremate organismidest, nt kaladest, krevettidest ja molluskitest, kus kõrgeimaks kontsentratsiooniks mõõdeti 15 090 µg/kg kreveti organismis.

Erütromütsiini jääkide eemaldamise kohta reo- ja heitveest on läbiviidud mitmesuguseid teadustöid. Neist enamus põhinevad süvaoksüdatsiooniprotsessidel. Erütromütsiinijääkide eemaldamiseks on enamjaolt kasutusel Fentoni protsessid, osoonimine ning heterogeenne fotokatalüüs titaandioksiidiga. Kõikide meetodite saasteaine eemaldamise efektiivsus sõltus töötlemise läbi viimise tingimustest ja kombinatsioonist välise energia allikaga (UV-kiirgus, ultraheli, oksüdeerijad,

katalüsaatorid). Erütromütsiini jääkide lagundamiseks osutusid kõik eelnevalt nimetatud protsessid efektiivseks, eemaldades antud ainet maksimaalselt 80% Fentoni protsessiga, täielikult heterogeense fotokatalüüsiga ja 98% osoonimisega.

SUMMARY

The aim of this study was to provide a literature overview of the effects of erythromycin on the environment and methods for its removal by advanced oxidation processes. The research focuses on the macrolide antibiotic – erythromycin - as it is a broad-spectrum and chemically stable drug. This means that erythromycin is widely used and thus has an extensive impact on the environment and the organisms that live there. In particular, the research will overview advanced oxidation processes and previously carried out researches towards the removal of erythromycin.

Remaining drug residues from wastewater treatment are released into the environment and will further affect the health of humans and other living beings. First and foremost antibiotic-resistant bacteria and genes develop in the environment, which will increase the resistance to antibiotics. When resistant bacteria and genes reach the human body (e.g. by consuming agricultural products) complications occur, where the bacteria will no longer respond to the treatment.

Domestic wastewater and agriculture are considered to be the main sources of antibiotic residues in the environment. Studies have shown that after consuming erythromycin, approximately 5% of the substance will be excreted through urine. The highest concentration of erythromycin (2.91 µg/L) in surface water was found in China. High concentration was justified by the lack of developed sewage and water treatment systems in low-income countries.

Release of erythromycin into the environment causes the substance to accumulate in organisms causing resistance in bacteria. Erythromycin has been found to cause resistance in bacteria such as *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* and to accumulate in organisms such as *Daphnia magna* and *Artemia*. The presence of erythromycin has also been detected in larger organisms, such as fish, shrimps and molluscs, with the highest concentrations measured at 15,090 µg/L in shrimps.

Most of studies of degradation of erythromycin are based on advanced oxidation processes. Fenton processes, ozonation and heterogeneous photocatalysis with titanium dioxide are mostly used to remove erythromycin residues from wastewater. The removal efficiency of all methods depended on the experimental conditions and the combination with external energy (UV radiation, ultrasound, oxidizers, catalysts). All of the abovementioned processes proved to be effective in degrading erythromycin residues achieving a maximum removal of 80% by the Fenton process, 100% by heterogeneous photocatalysis and 98% by ozonation.

KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU

114-07-8(Erythromycin) Product Description. (2017). *ChemicalBook*. [Online] https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB8300078.aspx (09.09.19)

Adewuyi, Y. G. (2005). Sonochemistry in environmental remediation. 1. Combinative and hybrid sonophotochemical oxidation processes for the treatment of pollutants in water. *Environmental Science and Technology*, 39(10), 3409-3420. DOI: <https://doi.org/10.1021/es049138y>.

Aga, D. S. (2007). *Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems*. Boca Raton, FLA.: CRC Press.

Allikmets, L. (1989). *Antibiootikumid: meetoodiline abimaterjal arstiteaduskonna III-V kursuse üliõpilastele*. Tartu: Tartu Riiklik Ülikool.

Ambrosetti, B., Campanella, L., Palmisano, R. (2015). Degradation of Antibiotics in Aqueous Solution by Photocatalytic Process: Comparing the Efficiency in the Use of ZnO or TiO₂. *Journal of Environmental Science and Engineering A*, 4, 273-281. DOI: <https://doi.org/10.17265/2162-5298/2015.06.001>.

Ambrosetti, B., Palmisano, R., Campanella, L. (2015). Photo-Degradation of Amoxicillin, Streptomycin, Erythromycin and Ciprofloxacin by UV and UV/TiO₂ Processes. Evaluation of Toxicity Changes Using a Respirometric Biosensor. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 2(3), 143. DOI: 10.4172/jreac.1000143.

Antibacterial spectrum. *Zeomic* [Online] <https://www.zeomic.co.jp/en/glossary/antibacterial/38> (09.09.19)

Benitez, F. J., Acero, J. L., Real, F. J. (2002). Degradation of carbofuran by using ozone, UV radiation and advanced oxidation processes. *Journal of Hazardous Materials*, 89(1), 51-65. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3894\(01\)00300-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3894(01)00300-4).

Brienza, M., Katsoyiannis, I.A. (2017). Sulfate Radical Technologies as Tertiary Treatment for the Removal of Emerging Contaminants from Wastewater. *Sustainability*, 9(9), 1604. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/su9091604>.

Brown, W. H. (2008). Lactone. *Encyclopædia Britannica*. [Online]
<https://www.britannica.com/science/lactone> (09.09.19)

Bryskier, A. (2010). Macrolides. *Antibiotic and Chemotherapy*, 9th Edition, 276-289.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.triboint.2009.12.005>.

Cañada- Cañada, F., Muñoz de la Peña, A., Espinosa-Mansilla, A. (2009). Analysis of antibiotics in fish samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 395(4), 987-1008.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2872-z>.

Chen, N., Huang, L. J., Liu, N., Liu, Y., Wang, S. F. (2013). Analysis of the Effect of Erythromycin Wastewater Degradation by Fenton Method. *Asian Journal of Chemistry*, 25(13), 7208-7210. DOI: <http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2013.14508>.

Cuerda-Correa, E. M., Alexandre-Franco, M. F., Fernández-González, C. (2019). Advanced Oxidation Processes for the Removal of Antibiotics from Water. An Overview. *Water*, 12(1), 102. DOI: <https://doi.org/10.3390/w12010102>.

Danner, M.-C. Robertson, A., Behrends, V., Reiss, J. (2019). Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. *Science of The Total Environment*, 664, 793-804. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.406>.

Ding, C., He, J. (2010). Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 87, 925-941. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2649-5>.

Erythromycin. *PubChem*. [Online]
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Erythromycin> (09.09.19)

Euroopa Parlamendi ja Nõukogu direktiiv 2001/82/EÜ. (2001). *ELT (Euroopa Liidu Teataja)*. [Online] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ET/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0082&from=EN> (03.03.20)

Flynn, E. H., Sigal, M. V., Wiley, P. F., Gerzon, K. (1954). Erythromycin. I. Properties and Degradation Studies. *Journal of the American Chemical Society*, 76(12), 3121-3131. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja01641a005>.

Gartiser, S., Urich, E., Alexy, R., Kümmerer, K. (2007). Ultimate biodegradation and elimination of antibiotics in inherent tests. *Chemosphere*, 67(3), 604-613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.08.038>.

Gogate, P. R., Pandit, A. B. (2004). A review of imperative technologies for wastewater treatment II: hybrid methods. *Advances in Environmental Research*, 8(3-4), 553-597. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1093-0191\(03\)00031-5](https://doi.org/10.1016/S1093-0191(03)00031-5).

Gottschalk, C., Libra, J. A., Saupe, A. (2010). *Ozonation of water and waste water*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. [Online] [https://www.wiley-vch.de/en/\(03.06.20\)](https://www.wiley-vch.de/en/(03.06.20))

Grenni, P., Ancona, V., Caracciolo, A. B. (2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchemical Journal*, 136, 25-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>.

Grushka, E., Grinberg, N. (2014). *Advances in Chromatography*. CRC Press. [Online] <https://www.routledge.com/> (18.05.20)

Guzman-Otazo, C. J. (2019). *Bacterial communities and antibiotic resistance in human-impacted water environments*. (Doktoritöö). Karolinska Instituut, Stockholm, Rootsi. [Online] https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/46906/Thesis_Carol_Jessica_Guzman_Otazo.pdf?sequence=4&isAllowed=y (25.03.20)

Hoigné, J., Bader, H. (1976). The role of hydroxyl radical reactions in ozonation process in aqueous solutions. *Water Research*, 10(5), 377-386. DOI: [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(76\)90055-5](https://doi.org/10.1016/0043-1354(76)90055-5).

Huang, L. (2011). *Ozonation of Erythromycin and the Effects of pH, Carbonate and Phosphate Buffers, and Initial Ozone Dose*. (Magistritöö). Texase Ülikool Austinis, Austin, USA. [Online] <https://repositories.lib.utexas.edu/bitstream/handle/2152/ETD-UT-2011-08-3015/HUANG-THESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (28.09.19)

Jain, B., Singh, A. K., Kim, H., Lichtfouse, E., Sharma, V. K. (2018). Treatment of organic pollutants by homogeneous and heterogeneous Fenton reaction processes. *Environmental Chemistry Letters*, 16 (3), 947-967. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10311-018-0738-3>.

Jelic, D., Antolovic, R. (2016). From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome. *Binding Antimicrobials*, 5(3), 29. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics5030029>.

Kalyva, M. (2017). *Fate of pharmaceuticals in the environment- A review-*. (Magistritöö). Umeå Ülikool, Umeå, Rootsi. [Online] <https://umu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1085088/FULLTEXT01.pdf> (09.03.20)

Kraemer, S. A., Ramachandran, A., Perron, G. G. (2019). Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. *Microorganisms*, 7(6), 180. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7060180>.

Kwiatkowska, B., Maslinska, M. (2012). Macrolide Therapy in Chronic Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2012, 636157. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/636157>.

Lachnit, C., Könning, D., Liebig, M., Klink, P. Erythromycin. [Online] https://www.chemie.tu-darmstadt.de/media/ak_fessner/damocles_pdf/2010_1/Erythromycin.pdf?fbclid=IwAR3ilaCAWJD1IZ-QhiY5_5S4lYrKUSsyY7HZmytARnPLI7-jjxeKQmpuh2c (17.02.20)

Leclercq, R., Courvalin, P. (2002). Resistance to Macrolides and Related Antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(9), 2727-2734. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.46.9.2727-2734.2002>.

Lee, S.-Y., Park, S.-J. (2013). TiO₂ photocatalyst for water treatment applications. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 19(6), 1761-1769. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2013.07.012>.

Luiz, D. B., Genena, A. K., Virmond, E., José, H. J., Moreira, R. F. P. M., Gebhardt, W., Schröder, H. F. (2010). Identification of Degradation Products of Erythromycin A Arising from Ozone and Advanced Oxidation Process Treatment. *Journal of the Water Environment Federation*, 82(9), 797-805. DOI: <https://doi.org/10.2175/106143010X12609736966928>.

Mõisted. *Ravimiamet*. [Online] <http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Database/Ravimistatistika/01Ravimistatistika/ATCinfo.htm> (17.02.20)

Naaber, P., Mitt, P. (2015). Antibiootikumide kasutamine Eestis ja selle mõju ravimiresistentsete infektsioonitekitajate levikule. [Online] <https://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/Antibiootikumide%20kasutamine.pdf> (12.02.20)

Nidheesh, P. V. (2015). Heterogeneous Fenton catalysts for the abatement of organic pollutants from aqueous solution: a review. *RSC Advances*, 5, 40552-40577. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA02023A>.

Oram, B. Ozonation in Water Treatment. [Online] <https://water-research.net/index.php/ozonation> (21.09.19)

Perrins, J. C., Cooper, W. J., van Leeuwen, J. H., Herwig, R. P. (2006). Ozonation of seawater from different locations: Formation and decay of total residual oxidant—implications for ballast water treatment. *Marine Pollution Bulletin*, 52(9), 1023-1033. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2006.01.007>.

Pignatello, J. J., Oliveros, E., MacKay, A. (2006). Advanced Oxidation Processes for Organic Contaminant Destruction Based on the Fenton Reaction and Related Chemistry. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 36(1), 1-84. DOI: <https://doi.org/10.1080/10643380500326564>.

Pikkemaat, M. G., Yassin, H., van der Fels-Klerx, H. J., Berendsen, B. J. A. (2016). Antibiotic Residues and Resistance in the Environment. [Online] <https://edepot.wur.nl/388253> (03.03.20)

Pouran, S.R., Aziz, A. R. A., Daud, W. M. A. W. (2015). Review on the main advances in photo-Fenton oxidation system for recalcitrant wastewaters. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 21, 53-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2014.05.005>.

Poyatos, J. M., Muñio, M. M., Almecija, M. C., Torres, J. C., Hontoria, E., Osorio, F. (2010). Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment: State of the Art. *Water, Air, and Soil Pollution*, 205, 187. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11270-009-0065-1>.

Ravimiinfo Bulletään. (2000). *Ravimiamet*. [Online] https://ravimiamet.ee/sites/default/files/documents_old/bullet28.pdf (01.09.19).

Ravimistatistika. *Ravimiamet*. [Online] <https://www.ravimiamet.ee/ravimistatistika> (17.02.20)

Ravimituru ülevaade. *Ravimiamet*. [Online] <https://www.ravimiamet.ee/ravimituru-%c3%bclevaade> (07.02.20)

Reis, A. C., Kolvenbach, B. A., Nunes, O. C., Corvini, P. F. X. (2020). Biodegradation of antibiotics: The new resistance determinants – part II. *New Biotechnology*, 54, 13-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.08.003>.

Retsema, J., Fu, W. (2001). Macrolides: structures and microbial targets. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 18 (1), 3-10. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00401-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00401-0).

Roose-Amsaleg, C., Laverman, A.M. (2016). Do antibiotics have environmental side-effects? Impact of synthetic antibiotics on biogeochemical processes. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 4000-4012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4943-3>.

Ruut, J. (2017). Tervishoid ja keskkond: ravimijäädgid. *Eesti Arst*, 96(10), 620-624. [Online] <https://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/13883-12100-1-sm.pdf> (24.05.20)

Saracino, M. (2016). *Advanced Oxidation Processes based on photocatalysis for the degradation of organic contaminants in water*. (Dokoritöö). Bologna Ülikool, Bologna, Itaalia. [Online] http://amsdottorato.unibo.it/7545/1/Saracino_Michela_tesi.pdf (23.05.20)

Schafhauser, B. H., Kristofco, L. A., Ribas de Oliveira, C. M., Brooks, B. W. (2018). Global review and analysis of erythromycin in the environment: Occurrence, bioaccumulation and antibiotic resistance hazards. *Environmental Pollution*, 238, 440-451. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.03.052>.

Serna-Galvis, E. A., Botero-Coy, A. M., Martínez-Pachón, D., Moncayo-Lasso, A., Ibáñez, M., Hernández, F., Torres-Palma, R. A. (2019). Degradation of seventeen contaminants of emerging concern in municipal wastewater effluents by sonochemical advanced oxidation processes. *Water Research*, 154, 349-360. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.01.045>.

Silveira, L., Usunoff, E. J. (2009). *Groundwater- Volume II*. Eolss Publishers. [Online] <http://www.eolss.net/Eolss-Publications.aspx> (27.04.20)

Zhang, M.-H., Dong, H., Zhao, L., Wang, D.-X., Meng, D. (2019). A review on Fenton process for organic wastewater treatment based on optimization perspective. *Science of The Total Environment*, 670, 110-121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.180>.

Ternes, T.A., Stüber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M., Teiser, B. (2003). Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?. *Water Research*, 37(8), 1976-1982. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(02\)00570-5](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(02)00570-5).

Thanh, C. N. D., Quyen, V. T. K., Tin, N. T., Thanh, B. X. (2012). Performance of Ozonation Process as Advanced Treatment for Antibiotics Removal in Membrane Permeate. *GeoScience Engineering*, 62(2), 21-24. DOI: <https://doi.org/10.1515/gse-2016-0014>.

Uuring: iga kolmas tablett jõuab merre. (2017). *Keskkonnaministeerium*. [Online] <https://www.envir.ee/et/uudised/uuring-iga-kolmas-tablett-jouab-merre> (24.05.20)

Vignesh, K., Rajarajan, M., Suganthi, A. (2014). Photocatalytic degradation of erythromycin under visible light by zinc phthalocyanine-modified titania nanoparticles. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 23, 98-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2014.02.050>.

Walling, C. (1975). Fenton's Reagent Revisited. *Accounts of Chemical Research*, 8(4), 125-131. DOI: <https://doi.org/10.1021/ar50088a003>.

Östman, M., Lindberg, R. H., Fick, J., Björn, E., Tysklind, M. (2017). Screening of biocides, metals and antibiotics in Swedish sewage sludge and wastewater. *Water Research*, 115, 318-328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.03.011>Get.

Youngmann, F. (2013). *Optimization of TiO₂ Photocatalyst in an Advanced Oxidation Process for the Treatment of Landfill Leachate*. (Magistritöö). Florida Atlandi Ülikool, Boca Raton, USA. [Online] <https://pdfs.semanticscholar.org/5d6d/4a524515263c788a2e335d31237abafa2810.pdf> (23.05.20)

