

AKÜ FEMÜBİD 17 (2017) 027203 (854-860)
DOI: 10.5578/fmbd.57594

AKU J. Sci. Eng.17 (2017) 027203 (854-860)

Araştırma Makalesi / Research Article

Endokrin Bozucu Antibiyotik Bileşiklerinin UV/H₂O₂ Prosesi ile Taguchi Deneysel Dizaynına Göre Arıtılabilirliği

Ayşe Kurt¹, Taner Yonar²

¹Düzce Üniversitesi, Çevre ve Sağlık İhtisaslaşma Koordinatörlüğü, Düzce.

²Uludağ Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Görükle, Bursa.
e-posta: taneryonar@yahoo.com

Geliş Tarihi: 26.12.2016 ; Kabul Tarihi: 29.08.2017

Anahtar kelimeler

Sefalosporin; Penisilin;
Antibiyotik; İleri
oksidasyon; UV/H₂O₂;
Endokrin bozucu

Özet

Bu çalışmada, endokrin bozucu özelliğe sahip olan antibiyotik bileşiklerinden ülkemizde ve Kuzey Avrupa ülkeleri genelinde yaygın bir kullanıma sahip olan β -laktam (sefaleksim, sefazolin, sefoperazon, sefaklor, sefuroksim) ve penisilin (ampisilin) gruplarının UV/H₂O₂ ileri oksidasyon prosesi ile arıtılabilirliği incelenmiştir. Bu antibiyotik bileşiklerini ultrasaf suda çözülerek 300 mg/l konsantrasyona (her bir antibiyotik bileşiği kons.: 50 mg/l) sahip sentetik atıksu örnekleri hazırlanmıştır. UV/H₂O₂ ileri oksidasyon prosesi parametrelerinin optimizasyonunda "Taguchi L9 ortogonal deneysel dizaynı" ilkelerinden yararlanılmıştır. Optimum koşullar olarak tespit edilen pH 3,25, H₂O₂ kons.: 20mM ve UV oksidasyon süresi: 30 dak. şartlarında % 45 KOİ ve % 47,3 TOK giderim verimi elde edilmiştir. Taguchi metodu, İOP'lerin kısa sürede yüksek verimliliği ve analizlerin basitleştirilmesi nedeniyle antibiyotik madde içeren atıksuların arıtımı için ileri oksidasyon proseslerinin tasarımında faydalı bulunmuştur.

Treatability of Endocrine Disrupting Antibiotic Compounds by UV/H₂O₂ Process According to Taguchi's Experimental Design

Keywords

Cephalosporin,
Penicillin, Antibiotic,
Advanced oxidation,
UV/H₂O₂, Endocrine
disruptor

Abstract

In this study, it was investigated treatability of β -lactam (cephalexin, cefazolin, cefoperazone, cefaclor, cefuroxime) and penicillin (ampicillin) antibiotic groups by UV/H₂O₂ advanced oxidation process which have endocrine disrupting properties and widespread use in our country and in Northern European countries. Synthetic wastewater samples which have 300 mg/l concentration were prepared by dissolving these antibiotic compounds in ultrapure water (each antibiotic compound conc.: 50 mg/l). "Taguchi's L9 orthogonal array design" was used for the optimization of UV/H₂O₂ advanced oxidation process parameters. 45% of COD and 47,3% TOC removal rates were obtained at the conditions of pH 3,25, H₂O₂ conc.: 20 mM and UV oxidation time: 30 min., which were identified as optimum conditions. Taguchi's Method was found very useful for the design of advanced oxidation processes in treatment of wastewaters containing antibiotics because of the high removal efficiencies of applied AOPs in a short time and simplifications of the analysis.

1. Giriş

Su kaynaklarımızı kirleten maddeler çeşit ve bileşen olarak her geçen gün değişmekte ve

günümüzde bunların kontrolü için kullanılan mevcut analiz ve arıtma teknolojileri yetersiz kalmaktadır. Kontrolsüz olarak deşarj edilen veya klasik arıtma yöntemleriyle iyi arıtılamamış olan

atıksular, sucul ekosistem başta olmak üzere çevreye önemli ölçüde zarar vermektedir.

Ülkemizde ve dünyada su kirliliğinin genel olarak endüstriyel ve evsel nitelikli kullanımdan kaynaklandığı kabul edilmekte olup bununla birlikte yüksek oranda endokrin bozucu (endokrin sistemin gelişimi ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımları)farmasötik maddeleri içeren hastane ve ilaçendüstrisi atıksuları gibi diğer tehlikeli kaynakların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Walsh 2003; Sanderson et al. 2004; Kim et al. 2007; de Souza ve ark. 2009; Yu et al. 2009). Bu amaçla çalışmamızda endokrin bozucu özelliğe sahip olduğu belirtilen antibiyotik bileşiklerinden sefalosporinler ve ampisilin içeren atıksu örnekleri kullanılmıştır(Gracia ve ark. 2007, Jorgensen ve Halling-Sorensen 2000, Kim ve ark. 2017, Opiş ve ark. 2013).

Modern yaşamın gereği olarak geliştirilen kimyasal maddelerin çevre ve insan sağlığına olan etkileri 1950'li yılların ortalarına doğru ancak fark edilmiş olup, 1990'lardan itibaren ise endokrin bozucu kimyasallar üzerine araştırmalar hız kazanmış ve bu konu popülerite kazanmaya başlamıştır. Bu kimyasallarla alakalı olarak erkek nüfusta meydana gelen bazı değişiklikler, ilk olarak 1996 tarihinde Danimarka'da yayınlanmış olup bu tarihten itibaren konu üzerine araştırmalar oldukça yaygınlık kazanmaya başlamıştır. Erkek nüfusun %1'inde testis kanseri, okul çocuklarının % 5-6'sında inmemiş testis, yeni doğan çocukların % 1'inde "hipospadias"ın (peygamber sünneti) gözlenmesi, erkeklerin % 40'ında sperm sayılarında düşüklük ve tüp bebek gibi yardımcı üreme tekniklerinin tercihinde artış olması ülkede büyük tedirginliğe yol açmış, sağlık ve çevre faktörlerinin irdelenmesini gündeme getirmiştir (Büyükgebiz 2014).

İnsan ve çevre sağlığının korunması ve tedavi edilmesi esnasında sentetik antibiyotik bileşikleri ülkemizde ve Kuzey Avrupa ülkelerinin genelinde yaygın bir şekilde kullanılmakta olup ülkemizdeki kullanım oranı diğer ülkelere oranla nispeten fazladır (Popova ve diğerleri 1997). Bu sentetik bileşikler canlı vücudunda tamamen

metabolize olamamakta, olduğu gibi ya da ara ürün şeklinde alıcı ortama verilmektedir. Antibiyotikler, canlı hücrede membranları geçebilecek kadar lipofilik olup, enzimlere karşı dayanıklılıkları ve asidik mide pH değerlerinde hidrolize olmadıklarından dolayı oldukça dayanıklıdır ve sıvı ortamda hareketlilikleri yüksektir. Dolayısıyla, çevrede biyoakümüle olmakta ve sonuç olarak yoğun bir şekilde çevresel tahribatlara neden olmaktadır (Holling 1998, Vergili 2005). Antibiyotikler ve oluşturdıkları ara ürünler çoğunlukla yüzeysel sular ve yeraltı sularında kalıcı olarak birikmektedir. Su içerisinde bu bileşikler üzerine yapılan çalışmaların çoğu, bu maddelerin tespiti, meydana gelişi, su içerisindeki dönüşümü ve atık su arıtma tesislerindeki giderimleriyle alakalıdır (Mompelat ve ark. 2009). Konuyla ilgili yapılan araştırmaların çoğuna göre, bu bileşikler çevrede antibiyotik rezistansı oluşumu için büyük bir risk içermekte ve dolayısıyla çevredeki kirleticiler arasında en tehlikeli grubu oluşturmaktadır. Ayrıca, birçok zararlı bakteri türü arasında genetik seçilime neden olarak tehlikenin boyutunu net bir şekilde gözler önüne sermektedir. Son 50 yıl içinde bu antibiyotik ilaçların kullanımında hızlı bir artış mevcuttur (Petrovic 2005, Blackwell 2004). Ülkemizde bu durum, özellikle 2006'dan itibaren oluşturulan sağlık reformu uygulamalarından sonra ciddiyet kazanmıştır (Karabay ve Hoşoglu 2008).

Bu sentetik kirleticilerin arıtımında konvansiyonel arıtma tesisleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle karbon adsorpsiyonu, ileri oksidasyon prosesleri (İOP), modern basınç tahrikli membran prosesleri ve ters ozmoz veya nanofiltrasyon (NF/RO) önerilmektedir (Kosutic ve ark. 2007).

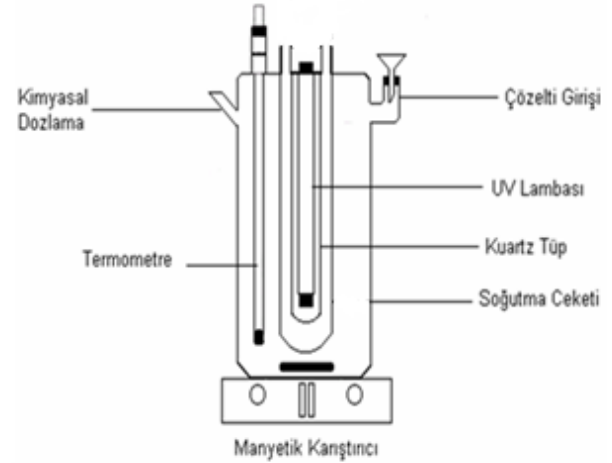
Çalışmamızda ülkemizde ve dünyada yaygın bir kullanıma sahip olan β -laktam (sefaleksim, sefazolin, sefoperazon, sefaklor, sefuroksim) ve penisilin (ampisilin) gruplarına ait antibiyotik bileşiklerininUV/H₂O₂ ileri oksidasyon prosesi ile artılabilirliği incelenmiştir. "Taguchi deneysel dizaynı" ileri oksidasyon proses şartlarının optimizasyonunda kullanılmıştır.

2. Materyal ve Metot

Çalışmada kullanmak için β -laktam (sefaleksın, sefazolin, sefoperazon, sefaklor, sefuroksim) ve penisilin (ampisilin) grupları antibiyotik bileşiklerı ultrasafsuda çözölerek 300 mg/l konsantrasyona (her antibiyotik bileşıği kons. 50 mg/l) sahip sentetik atıksu örneklerı hazırlanmıştır. Alaton-Arslan ve Doğruel (2004) ilaç sanayi atıksularında antibiyotik konsantrasyonunun 400mg/l'e ulaştığını bildirmışlerdir. Antibiyotik karışımı içeren sulu çözeltiler haftalık olarak hazırlanmış olup 4°C'de ve karanlık ortamda saklanmıştır.

Çalışmada kullanılan antibiyotik etken maddelerı sırasıyla sefaleksın(European Pharmacopoeia), sefazolin, sefoperazon, sefuroksim ve ampisilin(Sigma-Aldrich), sefaklordur(Fluka). KOİ, AKM, toplam fosfor, toplam azot ve pH parametrelerı analiz ve ölçümlerı Standart Metotlar (2001)'a göre yapılmıştır. BOİ₅ ölçümlerının gerçekleştirilmesi için Hach-Lange, BOD Direct cihazı kullanılmıştır. BOİ₅ tayininde Standart Metotlar (2001)'da verilen seyreltme metodundan yararlanılmıştır. İletkenlik ve pH ölçümlerı Hach-Lange, HQ40D model multimetre kullanılarak yapılmıştır. KOİ, TOK ve BOİ₅ ölçümlerinde kalıntı H₂O₂'in belirlenmesi peroksit test bantları (Merck), giderimi ise toz MnO₂ (Merck) ile sağlanmıştır. MnO₂ giderimi için süpernatantlar 0,45µm milipor membranlardan filtre edilmiştir.

Atıksuyun artırılabilirlik çalışmaları için H₂O₂/UV ileri oksidasyon prosesi kullanılmıştır. H₂O₂/UV denemelerinde şekil 1'de verilen fotokimyasal oksidasyon düzeneği (UV reaktörü) kullanılmıştır. Sistem hem kesikli hem de sürekli olarak kullanılacak şekilde tasarlanmış ve üretilmiştir.



şekil 1. H₂O₂/UV denemelerinde kullanılan UV reaktörünün şematik Diyagramı

Reaktörün i çapı 9,8cm boyu da 41cm'dir. Lambaların reaktör içerisindeki UV dağılımı Bolton Phosciences Inc. tarafından yazılımı yapılan UVCalc 1.05 adlı programla hesaplanmıştır. Ayrıca UV radyasyonu radyometre ile de kontrol edilmiştir. Program tarafından hesaplanan değerlerle radyometreden okunan değerlerin büyük ölçüde benzerlik arz ettiği gözlenmiştir. H₂O₂/UV ileri oksidasyon prosesi deneylerinin tasarımı ve deneylerı etkileyen parametrelerin optimizasyonunda "Taguchi Metodu" ilkeleri uygulanmıştır.

Taguchi metodu, Genichi Taguchi tarafından geliştirilen istatistiksel bir metot olup, ürün imalatı, biyoteknoloji, pazarlama ve reklamcılık alanında sıkça kalite gelişimi için kullanılmaktadır (Güral 2003). Farklı parametrelerin, farklı seviyeleri arasından optimum şartları sağlayabilecek kombinasyonu belirlemek için kullanılış ve faydalı bir yöntem olarak görüldüğünden çalışmamızda tercih edilmiştir. Deney tasarımları "Taguchi L9 Ortogonal Dizayn"a göre yapılmıştır. Verilerin girişi ve dizaynı için "Minitab 17" istatistik programı kullanılmıştır.

3. Bulgular

Oksidasyon proseslerinin deneysel dizaynı için pH, H₂O₂ kons. ve UV oksidasyon süresi (dak.) olmak üzere 3 faktör ve her faktör için çalışma aralıkları olan 3 seviye seçilmıştir. UV/H₂O₂ prosesi Taguchi L9 ortogonal dizayn tablosuna ait faktör ve

seviyeler ve Taguchi L9 ortogonal dizayn tablosu sırasıyla Tablo 1. ve Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1. Taguchi L9 ortogonal dizaynı - faktör ve seviyeler

Proses	Faktör	Seviye1	Seviye2	Seviye3
UV/H ₂ O ₂	A: pH	2,5	3,25	4
	B:H ₂ O ₂ (mM)	10	15	20
	C:UV oks. Süresi (dak.)	30	60	90

Tablo 2. Taguchi L9 ortogonal dizayn tablosu

Deney No	Faktörler		
	pH	H ₂ O ₂ kons.	UV oks. süresi
L1	1	1	1
L2	1	2	2
L3	1	3	3
L4	2	1	2
L5	2	2	3
L6	2	3	1
L7	3	1	3
L8	3	2	1
L9	3	3	2

Optimum koşulları sağladığı belirlenen L6 deneyine ait, pH: 3,25; H₂O₂ kons.; 20mM ve UV oksidasyon süresi: 30 dak. şartlarında % 45 KOİ ve % 47,3 TOK giderim verimleri elde edilmiştir. L3 deneyinde, pH: 2,5; H₂O₂ kons.; 20mM ve UV oksidasyon süresi: 90 dak. şartlarında % 36 KOİ ve % 23,2 TOK giderim verimleri elde edilmiştir. pH: 3,25’in üzerinde ve H₂O₂ konsantrasyonunun 20mM’in altında olduğu şartlarda düşük KOİ giderimi ve TOK mineralizasyonları gözlenmiştir. Jung ve ark. (2012), UV ve UV/H₂O₂ prosesleri ile penisilin grubundan olan amoksisilinin oksidasyonunu araştırmışlardır. 10 mM H₂O₂ kons.’da, her iki prodesteki amoksisilinin giderim oranı, artan H₂O₂ ilavesi ile altı katına kadar artmıştır. Buna rağmen her iki prodeste de düşük mineralizasyon derecesi gözlenmiştir. 80 dakika reaksiyon süresi

Tablo 3. Taguchi deneysel dizaynına göre KOİ ve TOK giderim verimleri

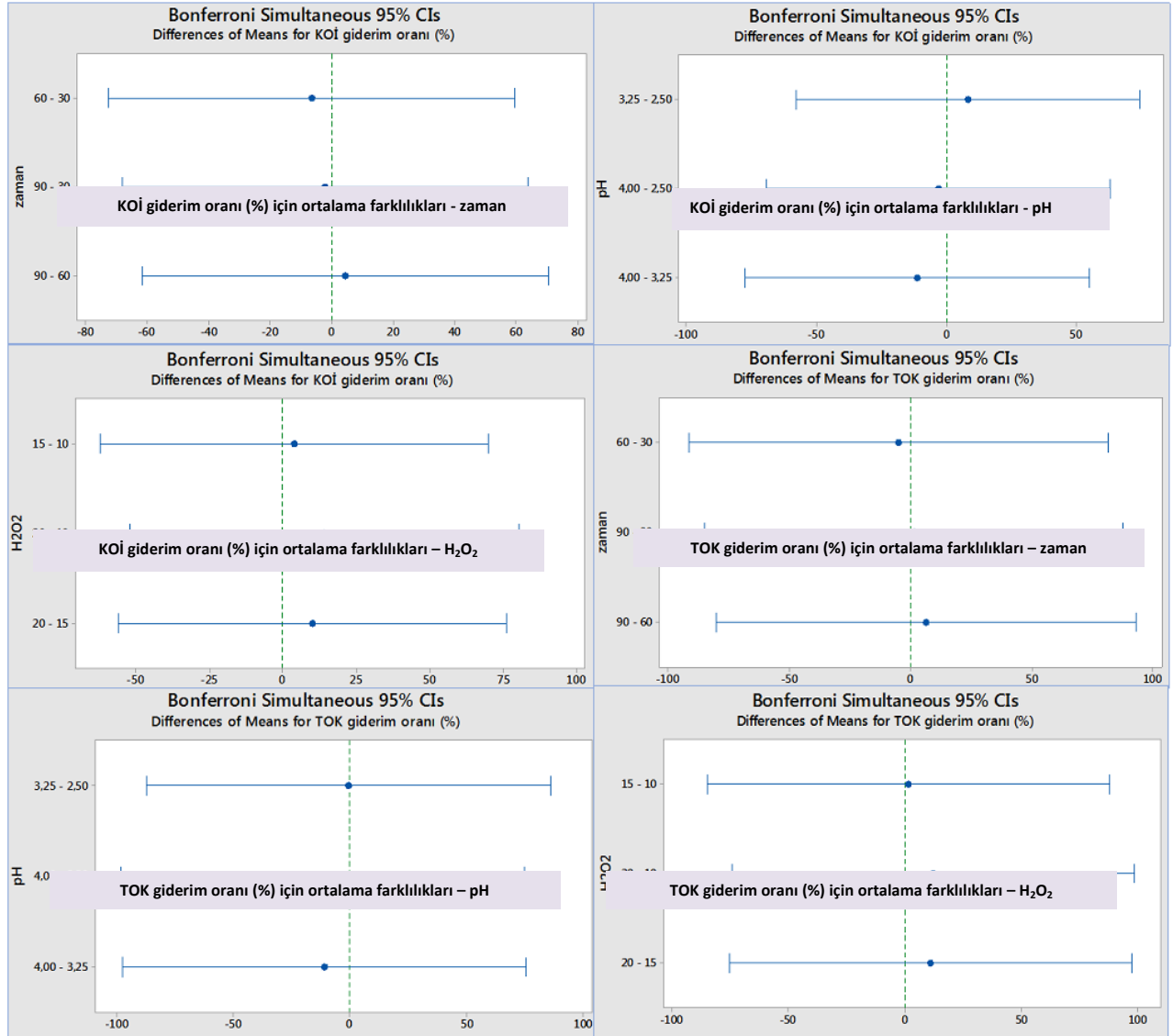
Deney No	KOİ %	TOK %
L1	12,6	21,2
L2	19,8	32,0
L3	23,2	36,0
L4	12,8	16,6
L5	22,6	23,5
L6	44,8	47,3
L7	17,0	25,3
L8	12,0	12,0
L9	17,0	17,0

sonunda UV/H₂O₂ ile maksimum TOK gider

me oranı % 50 olarak bulunmuştur. Tablo 3’de Taguchi L9 ortogonal dizaynına göre elde edilen KOİ ve TOK giderim verimleri % olarak verilmiştir. Giderim verimleri literatürle karşılaştırıldığında Taguchi metodu, kısa sürede yüksek verimlilik eldesi ve analizlerin basitleştirilerek sadeleştirilmesi nedeniyle ilaç atıksularının arıtımı için ileri oksidasyon proseslerinin tasarımında çok yararlı bulunmuştur. Tablo 4’de UV/H₂O₂ prosesi için varyans analizi tablosu (ANOVA) verilmiştir. UV/H₂O₂ ileri oksidasyon prosesi için varyans analizi tablosu sonuçlarına göre, “pH” (KOİ: F= 103,72; P=0,519% ve TOK: F= 128,71; P=0,598%) ve “H₂O₂” (KOİ: F= 160,84; P=0,410% ve TOK: F= 137,72; P=0,582%) parametresi KOİ ve TOK gideriminde önemli bir yere sahipken “reaksiyon süresi” (KOİ: F=33,88; P=0,767% ve TOK: F=33,84; P=0,850%) proses verimlerini çok fazla etkilememektedir. Şekil 2’de Bonferonni çoklu karşılaştırma test sonuçları %95 G.A.’da belirtilmiştir. Karşılaştırma sonuçlarına göre grafiklerin tümü aralık değeri olarak “0”ı içerdiğinden ortalamalar birbirinden önemli farklılıklar göstermemektedir.

Tablo 4. Varyans analizi tablosu (ANOVA)

Değişim Kaynağı (DK)	Serbestlik Derecesi (sd)		Kareler Toplamı (KT)		Kareler Ortalaması (KO)		F Testi (F)		Olasılık Düzeyi (P)	
	KOİ	TOK	KOİ	TOK	KOİ	TOK	KOİ	TOK	KOİ	TOK
pH	2	2	207,44	257,43	103,72	128,71	103,72	128,71	0,519	0,598
H ₂ O ₂	2	2	321,68	275,45	160,84	137,72	160,84	137,72	0,410	0,582
Reaksiyon süresi	2	2	67,76	67,68	33,88	33,84	33,88	33,84	0,767	0,850
Hata	2	2	223,44	383,20	111,72	191,60	111,72	191,60		
Genel	8	8	820,32	983,76						



Şekil 2. Bonferonni çoklu karşılaştırma test sonuçları, %95 G

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda, endokrin bozucu antibiyotik bileşiklerinden ülkemiz ve Kuzey Avrupa ülkeleri genelinde yaygın bir kullanıma sahip olan β -laktam ve penisilin gruplarının UV/H₂O₂ ileri oksidasyon prosesi ile arıtılabilirliği incelenmiştir. Taguchi L9 ortogonal deneysel dizaynı ile UV/H₂O₂ ileri oksidasyon proses parametrelerinin optimizasyonu sağlanmıştır. Optimum koşullar olarak tespit edilen pH 3,25; H₂O₂ kons.; 20mM ve UV oksidasyon süresi: 30 dak. şartlarında % 45 KOİ ve % 47,3 TOK

giderim verimleri elde edilmiştir. Uygun pH aralığında uygun peroksit dozlamaları yapıldığında kısa sürelerde yüksek verimler elde edilebileceği gözlenmiş olup aynı koşullar altında UV oksidasyon süresi uzatılarak farklı denemelerin yapılması tavsiye edilmektedir. Çalışma sonucuna göre Taguchi deneysel dizaynı metodu, kısa sürede yüksek verimliliklerin eldesi ve analizlerin sadeleştirilerek basitleştirilmesi nedeniyle ilaç atıksularının arıtımı için İOP'ler tasarımıyla oldukça yararlı bulunmuştur.

Teşekkür

Yazarlar, Düzce Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi, DÜ-BİT'e bilimsel ve teknolojik desteğinden dolayı teşekkür etmektedir.

Kaynaklar

- Alaton-Arslan, I., and Dogruel, S., 2004. Pre-Treatment of Penicillin Formulation Effluent by Advanced Oxidation Processes. *Journal of Hazardous Materials B*, **112**, 105–113.
- Büyükgebiz, A., 2014. Hayatımızı Etkileyen Çevresel Endokrin Bozucular. Büyüme-İştahsız Çocuk ve Çocuk Gastroenteroloji-Beslenme Merkezi.
- de Souza, S.M.L., de Vasconcelos, E.C., Dziedzic, M. and de Oliveira, C.M.R., 2009. Environmental risk assessment of antibiotics: an intensive care unit analysis. *Chemosphere*, **77**, 962–967.
- Güral, G., 2003. Gazaltı Kaynağında Proses Parametrelerinin Optimizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Gracia, T., Hilscherova, K., Jones, P.D., Newsted, J.L., Higley, E.B., Zhang, X., Hecker, M., Murphy, M.B., Yu, R.M.K., Lam, P.K.S., Wu, R.S.S. and Giesy, J.P., 2007. Modulation of steroidogenic gene expression and hormone production of H295R cells by pharmaceuticals and other environmentally active compounds. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **225**, 142–153.
- Holling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P. F., Ingerslev F. ve Holten Lutzhoft H. C. & Jorgensen S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment: A Review. *Chemosphere*, **36**, 357–394.
- Jorgensen, S.E., Halling-Sorensen, B., 2000. Drugs in the environment. *Chemosphere*, **40**, 691–699.
- Kim, S., Aga, D.S., 2007. Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants. *J Toxicol Environ Health B, Crit Rev*, **10**, 559–73.
- Kim, B., Ji, K., Kho, Y., Kim, P.G., Park, K., Kim, K., Kim, Y., Kim, K.T. and Choi, K., 2017. Effects of chronic exposure to cefadroxil and cefradine on *Daphnia magna* and *Oryzias latipes*. *Chemosphere*, **185**, 844–851.
- Oprış, O., Copaciu, F., Loredana, Soran, M., Ristoiu, D., Niinemets, Ü. and Copolovici, L., 2013. Influence of nine antibiotics on key secondary metabolites and physiological characteristics in *Triticum aestivum*: Leaf volatiles as a promising new tool to assess toxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **87**, 70–79.
- Sanderson, H., Johnson, D.J., Reitsma, T., Brain, R.A., Wilson, C.J. and Solomon, K.R., 2004. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **39**, 158–183.
- Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 2001.
- Yu, D.J., Yi, X.L., Ma, Y.F., Yin, B., Zhuo, H.L., Li, J. and Huang, Y.F., 2009. Effects of administration mode of antibiotics on antibiotic resistance of *Enterococcus faecalis* in aquatic ecosystems. *Chemosphere*, **76**, 915–920.
- Walsh, C., 2003. Antibiotics: Actions, Origins, Resistance ASM Press, Washington, DC.
- Popova, M., Popova, P., Guencheva, G., 1997. Consumption of anti-infective drugs in Bulgaria for the period from 1979 to 1994, *Pharm World Sci*, **19**, 93–100.
- Karabay, O., Hosoglu, S., 2008. Increased antimicrobial consumption following reimbursement reform in Turkey, *J Antimicrob Chemother*, **61**, 1169–71.
- Kosutic, I., Anderson, S.A. and Sabatelli, R.M., 2007. Families, Urban Neighborhood Youth Centers, and Peers as Contexts for Development. *Family Relations*, **56**, 346–357.
- M. Petrovic, M.D. Hernando, M.S. Dr'az-Cruz, and D. Barcelo, 2005. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. *J. Chromatogr.*, **A1067**, 1–14.
- Jung, Y.J., Kim, W.G., Yoon, Y., Kang, J.-W., Hong, Y.M., Kim, H.W., 2012. Removal of amoxicillin

by UV and UV/H₂O₂ processes, *Science of the Total Environment*, **420**, 160–167.

Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O., 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, **35**, 803-814.

Vergili, İ., Kaya, Y. ve Gönder, Z.B., Barlas, H., 2005. İlaç aktif maddelerinin sucul çevrede bulunuşları, davranışların ve etkileri. *Türk Sucul Yaşam Dergisi*, **4**, 284-291.

Blackwell, P.A., Blackwell, P., Boxall, A.B.A., Fogg, L.A.P., Kay, Pemberton, E.J., Croxford, A. 2004. Veterinary Medicines in the Environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. **180**, 1-91.