

# ANTIBIOTICKÁ RESISTENCE V AKVATICKÝCH EKOSYSTÉMECH



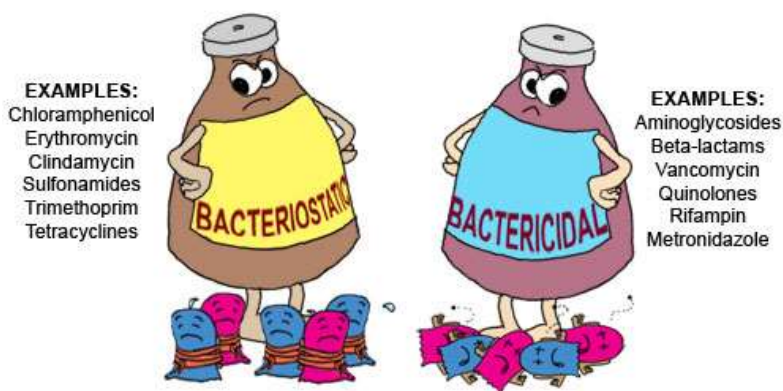
JANA PETRUŽELOVÁ

Ekotoxikologie vodních ekosystémů 2017

## ÚVOD: CO JSOU ANTIBIOTIKA?

**Antibiotika** jsou látky, které mají antibakteriální účinek. Některé definice zahrnují působení též na plísně a prvoky (méně i viry).<sup>1,2</sup> Podle typu tohoto účinku je rozdělujeme na **baktericidní**, které bakteriální buňky ireverzibilně usmrcují, a **bakteriostatické**, které reverzibilně zastavují růst a množení bakterií (Obr. 1). Rozdělení však není absolutní, protože některé bakteriostatické látky mohou ve vyšších koncentracích působit jako baktericidní. Antibiotika jsou obvykle přírodní látky mikrobiálního původu, produkované plísněmi nebo některými bakteriemi (např. streptomycetami), které mohou být chemicky modifikovány či synteticky vyráběny. V širším významu mezi antibiotika řadíme též antimikrobiální látky vyráběné výlučně chemicky, pro které se někdy používá termín **chemoterapeutika**.<sup>1</sup>

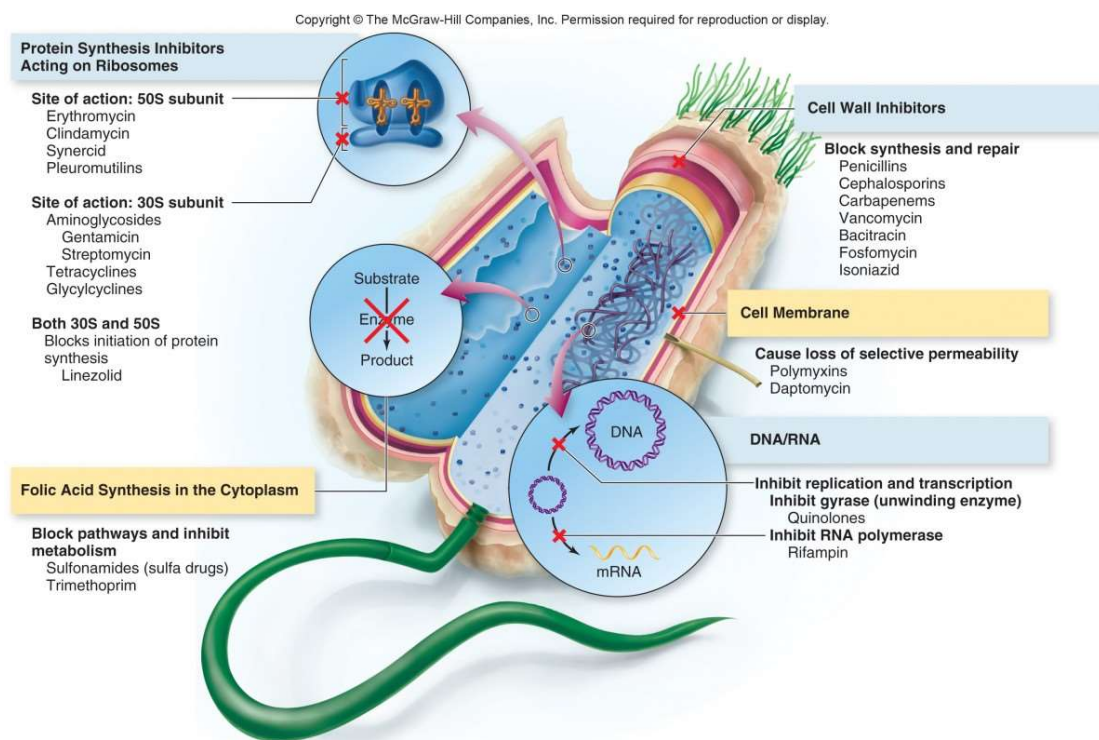
Běžně se termínem antibiotika označují pouze léčiva užívaná k léčbě bakteriálních infekcí.<sup>3</sup> Ne každá látka s antibiotickým účinkem však může být využita jako léčivo – platí, že musí být **selektivně toxická** pro mikroorganismy, tzn. že musí inhibovat bakterie při malých dávkách, které nepoškozují hostitelský organismus. Za první antibiotikum používané v medicíně je považován penicilin produkovaný plísní druhu *Penicillium notatum*, který byl popsán Alexandrem Flemingem na začátku 20. století.<sup>1</sup>



Obr. 1: Příklady bakteriostatických a baktericidních látek.

Antibiotika mají následující mechanismy účinku na bakterie (Obr. 2):

- 1) Inhibice syntézy buněčné stěny (baktericidní)
- 2) Inhibice syntézy nukleových kyselin (baktericidní)
- 3) Poškození buněčné membrány (baktericidní)
- 4) Inhibice proteosyntézy (baktericidní i bakteriostatické)
- 5) Inhibice syntézy některých látek (např. kyseliny listové, též označované jako antimetabolity, většinou bakteriostatické)<sup>1,4</sup>



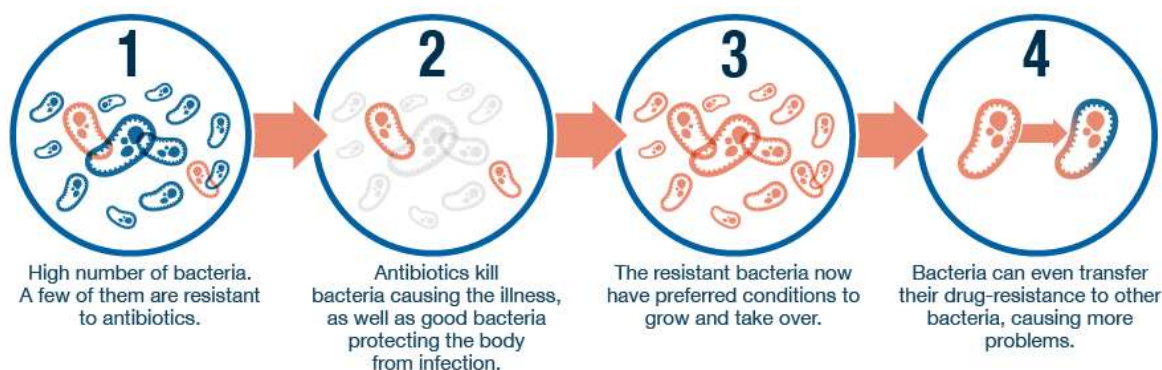
**Obr. 2: Různé typy mechanismů působení antibiotik na bakteriální buňku s uvedenými příklady konkrétních látek.**

## ANTIBIOTICKÁ REZISTENCE: PROBLÉM SOUČASNÉ MEDICÍNY

U bakterií rozlišujeme tzv. přirozenou (primární) a získanou (sekundární) antibiotickou rezistenci. Pokud se u některých druhů mikrobů ke konkrétním antibiotikům vyskytuje odolnost „od počátku“ z fyziologických či biochemických důvodů, jedná se o **přirozenou rezistenci**. Zásadním problémem je však **získaná rezistence**, kdy se kmeny mikrobiálních druhů původně citlivé k dané látce stávají rezistentními, a to hlavně v důsledku časté aplikace antibiotik.<sup>1, 5</sup> Tato odolnost se projevuje: změnou místa působení antibiotika, zabráněním průniku antibiotika do buňky, aktivním vyčerpáváním antibiotika z buňky nebo jeho inaktivací vlivem enzymů.<sup>1</sup> Získaná rezistence vzniká mutací u některých buněk – tyto rezistentní buňky mají výhodu při užívání antibiotika, snadno přežívají a dělením přerostou vnímavou populaci. Poté se mohou šířit do vnějšího prostředí nebo předávat gen pro rezistenci pomocí plasmidu či transpozonu dalším bakteriím.<sup>1, 6</sup> (Obr. 3). Tento přenos je druhem tzv. horizontálního transferu a může probíhat mezidruhově i mezi geneticky velmi vzdálenými liniemi.<sup>7</sup>

Množství rezistentních lékařsky významných bakterií se stále zvyšuje a není kompenzováno stejně rychlým vývojem nových antibiotik, takže hrozí, že se v budoucnosti lidstvo ocitne v situaci, kdy některé kmeny bakterií budou odolné vůči všem známým antibiotikům.<sup>1, 6</sup> Podle WHO je již v současnosti nedostatek antibiotik pro léčbu některých onemocnění kritický, např.

rezistentní kmeny bakterií způsobujících tuberkulózu zabijí 250 000 lidí ročně.<sup>8</sup> Problémem jsou i bakterie rezistentní k více typům antibiotik (tzv. multi-rezistentní bakterie), které např. v roce 2007 v Evropě způsobily zhruba 400 000 infekcí a 25 000 úmrtí.<sup>9</sup> Hlavním důvodem zvyšování počtu rezistentních bakterií je **špatné či nadměrné užívání antibiotik** – konkrétně např. předčasné ukončení či zbytečné prodlužování terapie, poddávkování antibiotika, užívání antibiotik v nevhodných případech (zejména při virózách) a velmi časté užívání v chovech hospodářských zvířat.<sup>1</sup> V poslední době také přispívá k šíření rezistence stále běžnější užívání širokospektrálních antibiotik, přehnané a mnohdy nesprávné užívání antibiotik v nemocnicích a „globalizace“, která umožňuje šíření rezistentních kmenů na velkou vzdálenost.<sup>10</sup> Zvyšování antibiotické rezistence způsobuje problémy v medicíně – prodlužuje se délka trvání nemoci i léčby a bez účinných antibiotik je ohrožena bezpečnost operací a transplantací.<sup>3</sup>



Obr. 3: Schéma znázorňující princip šíření sekundární antibiotické rezistence v populaci bakterií.

## ANTIBIOTIKA A ANTIBIOTICKÁ REZISTENCE VE VODNÍM PROSTŘEDÍ

Používání antibiotik významně ovlivňuje akvatické ekosystémy. Nejenom samotná antibiotika či jejich deriváty, jež se dostávají do vodního prostředí, ale také bakterie rezistentní k antibiotikům (*antibiotic resistant bacteria, ARB*) a geny pro antibiotickou rezistenci (*antibiotic resistance genes, ARG*), se řadí mezi tzv. **nové typy polutantů** (*emerging pollutants, EPs*).<sup>7</sup> Dochází k ovlivnění vodních organismů, ať už přímo (akutní či chronická toxicita), nebo nepřímo (změny v druhovém složení společenstev, v koloběhu látek, změnou potravní dostupnosti apod.), a zpětně toto znečištění může ovlivňovat i lidskou populaci. Nejvíce jsou zasaženy mikroorganismy (bakterie, houby, sinice, jednobuněčné řasy), neboť antibiotika jsou navržena tak, aby působila proti nim. Antibiotika ve vodních ekosystémech jsou zpravidla v relativně malých koncentracích, takže převládající toxický účinek na bakterie je chronický.<sup>2</sup> Vodní prostředí také může sloužit jako rezervoár genů pro antibiotickou rezistenci. Tyto geny vzniknou u bakterií buď až ve vodě, nebo se sem dostanou s rezistentními bakteriemi, které se

namnožily během používání antibiotik. Druhý zdroj, tedy kontinuální přísun bakterií, je významnějším a déle perzistujícím zdrojem.<sup>11, 5</sup> Množství rezistentních bakterií ve vodním prostředí tedy často neodpovídá množství antibiotika, které rezistenci způsobuje.<sup>5</sup> Rezistentní bakterie však zpravidla nemají žádnou výhodu – oproti bakteriím citlivým – v prostředí s malou koncentrací antibiotik, geny pro rezistenci u některých bakterií dokonce snižují ve vodním prostředí jejich fitness. U některých genů však vliv na fitness zaznamenán nebyl, takže schopnost jejich přetrvávání v prostředí může být značná.<sup>7</sup> Pokud by se do vodního prostředí dostávalo více antibiotik, hrozí, že k selekci bude docházet i v něm.<sup>5</sup> Zajímavostí je, že geny pro rezistenci k antibiotikům jsou na podobných mobilních genetických elementech jako geny pro rezistenci k těžkým kovům, jež se udržují v prostředí mnohem déle než léčiva a nepodléhají rozkladu – při selekci v prostředí s těžkými kovy tedy dochází ke koselekci genů pro antibiotickou rezistenci.<sup>7</sup> Problematické je možné spolupůsobení antibiotik a dalších léčiv či jiných látek, o kterém je v současnosti málo informací. Jako dlouhodobé reservoáry genů pro antibiotickou rezistenci ve vodních ekosystémech pravděpodobně slouží zejména biofilmy (jsou tvořeny velkou hustotou bakteriálních buněk), sedimenty (mohou obsahovat až 100x větší koncentraci rezistentních genů než volná voda) a vodní organismy.<sup>11</sup>

## ZDROJE: ODKUD SE DO VODY DOSTÁVAJÍ?

---

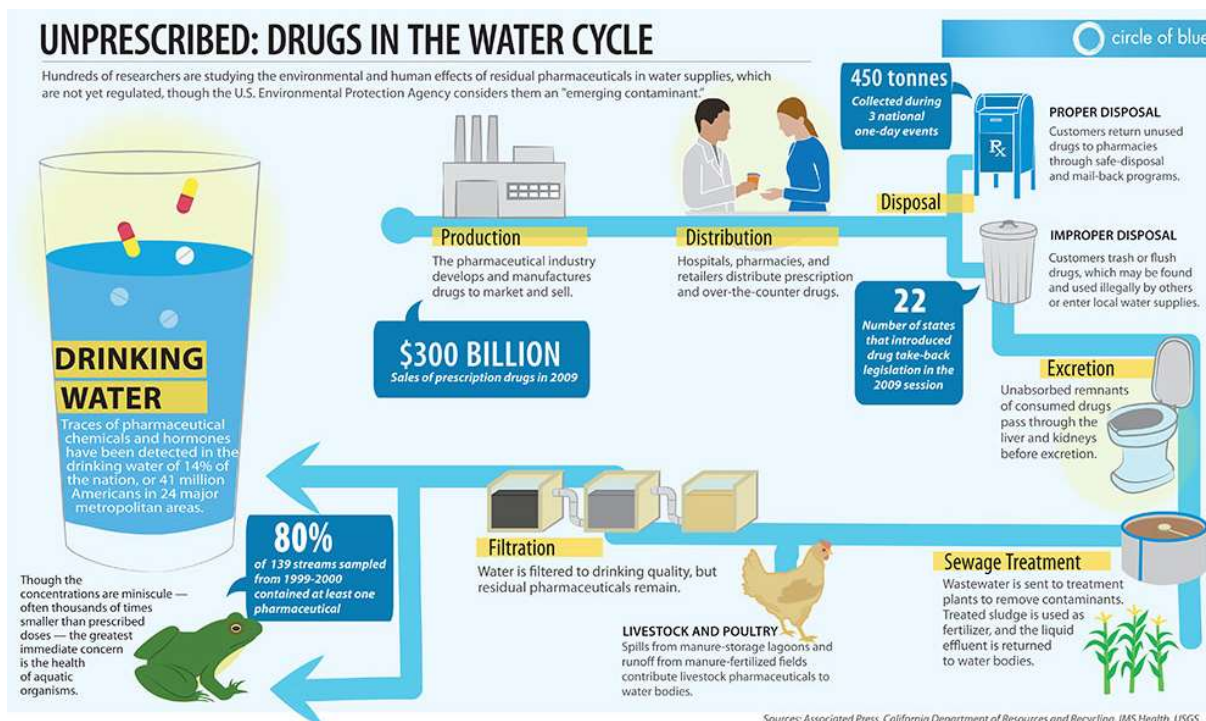
Antibiotické látky jsou mikrobiálního původu a vznikají tedy i v **přírodě**, tento zdroj je však zcela nevýznamný. Podobně **výroba** antibiotik má obvykle zanedbatelný vliv na znečištění vod. Zásadním zdrojem je až následné **používání** těchto látek v zemědělství a v medicíně (Obr. 4).<sup>2</sup>

Velká část antibiotik (v USA např. až 50 %) je spotřebována v **zemědělství**, hlavně v **chovech zvířat**, kde se užívají k léčbě a prevenci bakteriálních infekcí. Někdy se podávají ke zlepšení růstu hospodářských zvířat a zkvalitňování produktů (maso má větší obsah proteinů a méně tuku), to je však zakázáno ve státech EU i např. Švýcarsku.<sup>2</sup> Do akvatického prostředí se antibiotika dostávají přímými odtoky z chovů zvířat, splavením z hnojišť a z polí hnojených chlévskou mrvou nebo odtokem z továren na zpracování masa.<sup>2, 12</sup> Stejnými způsoby se pak do vody mohou dostávat i rezistentní bakterie osídlující trávicí trakt zvířat, které pak mohou geny pro rezistenci předávat volně žijícím druhům v akvatickém prostředí.<sup>5</sup> Podskupinou zemědělství s výrazným potenciálem šíření antibiotické rezistence jsou **akvakultury**, zejména intenzivní chovy ryb.<sup>2, 12</sup> Jsou problematické v tom, že antibiotika jsou v nich užívány obvykle velmi často a nekontrolovaně a aplikují se přímo do vody, takže se zde mohou vyskytovat ve velkých koncentracích jak antibiotika, tak rezistentní bakterie. Typické je to zejména v zemích, ve kterých akvakultury představují důležité odvětví zemědělství (70 % světové



produkce z akvakultur je v Číně).<sup>12</sup> Dalším odvětvím s potenciálem kontaminovat vodní prostředí je užívání antibiotik při **pěstování rostlin**. Toto je problémem zejména v USA, kde jsou aplikována špatně rozložitelná antibiotika (obsahující streptomycin a oxytetracyklin) proti bakteriálním infekcím např. jablek, hrušek a některých okrasných stromů.<sup>2</sup>

Antibiotika používaná v **humánní medicíně** jsou druhým zdrojem znečištění vodního prostředí. Mezi nejužívanější patří beta-laktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy), dále pak sulfonamidy, makrolidy a fluorochinolony. Z **domácností** se tyto látky dostávají s močí do odpadních vod buď v nezměněné podobě, nebo jako metabolity. Uvádí se, že procento antibiotik, které není v lidském těle metabolizováno, se velmi liší u jednotlivých látek – v některých případech se v nezměněné podobě vyloučí 10 % látky a v některých až 90 %.<sup>2</sup> Pacienti v domácnostech jsou nejvýznamnějším zdrojem rezistentních bakterií, které odchází do odpadních vod.<sup>5</sup> Také **nevhodný způsob nakládání** s nepoužitými léky (spláchnutí do záchodu, vyhození do koše – možnost kontaminace za skládek) je zdrojem znečištění vod.<sup>13</sup> **Nemocnice** se vyznačují užíváním antibiotik ve velkém množství, avšak jejich odpadní vody obvykle tvoří relativně malou část přítoku do čistíren ve srovnání s domácnostmi. Na rozdíl od nich jsou však významným zdrojem multi-rezistentních bakterií – bylo zjištěno, že jejich množství koreluje s počtem a velikostí nemocnic napojených na danou čistírnu.<sup>5</sup>



Obr. 4: Schéma ukazující vstupy léčiv do akvatického prostředí od výroby až k pitné vodě (uváděné číselné údaje se týkají veškerých léčiv, avšak schéma obecně je platné i pro antibiotika).

## OSUD A EFEKT: CO SE S NIMI STANE A CO MOHOU ZPŮSOBIT?

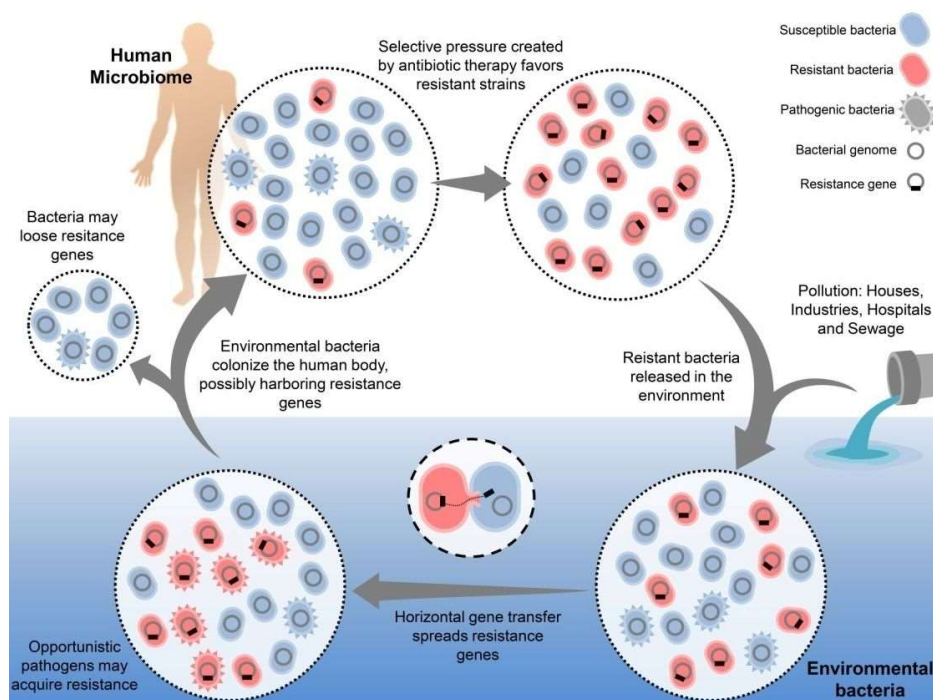
---

Antibiotika a rezistentní bakterie se dostávají do akvatických ekosystémů znečištěnou či odpadní vodou z výše uvedených zdrojů. Antibiotika jsou ve vodách alespoň zčásti **eliminována** nebiotickými procesy (sorpce, hydrolyza, termolýza, fotolýza) a méně též biotickými procesy (biodegradace).<sup>2</sup> Zbylá antibiotika a rezistentní bakterie však mohou působit problémy od odpadních vod až po mořské ekosystémy.<sup>2</sup>

**Odpadní voda** v ideálním případě doputuje do **čistírny odpadních vod (ČOV)**, kde je část polutantů zachycena, ale zároveň může být ovlivněna její funkčnost. Bylo prokázáno, že antibiotika v koncentracích, v jakých mohou být nalézány v odpadních vodách z nemocnic, způsobila úbytek bakteriálních buněk a změnu ve složení mikrobiálních populací. V ČOV tak mohou antibiotika ve velkých koncentracích způsobit inhibici bakterií v aktivovaném kalu, čímž se ovlivní míra degradace organických látek a dalších procesů čištění vody (nitrifikace, metanogeneze). Účinnou, avšak poměrně nákladnou metodou na odstranění některých antibiotik, je ozonizace.<sup>2</sup> Vzhledem k tomu, že ČOV jsou místem s velkou koncentrací bakterií, představují vhodné prostředí pro šíření genů podmiňujících antibiotickou rezistenci. Bakterie rezistentní k běžným antibiotikům byly nalezeny v ČOV a v odpadních vodách po celém světě. Většina z nich je však na čistírně zachycena – uvádí se schopnost zadržet 95-100 % bakterií, včetně těch rezistentních (ty už zde zpravidla nemají selektivní výhodu, viz výše).<sup>5</sup>

Z odtoků z ČOV, z nečištěných odpadních vod, ze splachů z polí a z akvakultur se dostávají antibiotika a rezistentní bakterie do **povrchových vod**. Velmi zasažené bývají **sedimenty**, a to hlavně v nádržích využívaných pro intenzivní chov ryb. Antibiotiky může být inhibováno bakteriální společenstvo (či změněno jeho složení) a tím tlumena míra rozkladných procesů. Mají potenciál působit na řasy, sinice a vyšší rostliny inhibicí některých procesů (např. replikace chloroplastů, proteosyntéza, syntéza kyseliny listové), senzitivita se však velmi liší u různých druhů. Nejvíce náchylné jsou obvykle sinice. Je však nutné si uvědomit, že i malý pokles početnosti řas může ovlivnit celý ekosystém, neboť autotrofové jsou na bázi potravního řetězce. Byly potvrzeny různé toxické vlivy antibiotik na živočichy, např. snížení podílu vylíhnutých jedinců žábřonožek rodu *Artemia*, vyšší úmrtnost nauplií a toxický vliv na reprodukci u perlooček *Daphnia magna* či změna pigmentace u nauplií *Artemia salina* při aplikaci flumequinu (čímž se výrazně snížila míra přežívání). Antibiotika mohou ovlivňovat i chování organismů, např. fototaxi u *Daphnia magna*. Přímý vliv na ryby v koncentracích, ve kterých se antibiotika mohou ve vodách vyskytovat, nebyl prokázán, ale vzhledem k možnému ovlivnění planktonu může být u některých druhů snížena dostupnost potravy. Některé látky mají

těž schopnost bioakumulace v organismech (např. sulfadimethoxin).<sup>2</sup> V sedimentech, vodě a rybách některých vodních ploch jsou nalézány rezistentní bakterie, které mohou mít vliv na člověka prostřednictvím rybolovu, odběru pitné vody či kontaktu s vodou při rekreaci. Multi-rezistentní bakterie byly nalezeny např. v lagunách v Rio de Janeiru, které slouží ke všem jmenovaným účelům navzdory znečištění odpadními vodami.<sup>7</sup> Bakterie z vodního prostředí pak mohou předávat geny pro rezistenci patogenním bakteriím (Obr. 5).<sup>12</sup> Ve vodních tocích byly naměřeny vyšší koncentrace rezistentních bakterií ve městech a u zemědělských objektů.<sup>5</sup> V ČR byly zaznamenány sulfonamidy v tocích pod menšími městy a jejich ČOV, vyšší koncentrace byly objeveny v Brně v řekách a na přítoku i odtoku z ČOV, což ukazuje na malou schopnost běžných čistíren zachycovat tyto látky.<sup>14</sup> V rybníce na Ostravsku byly objeveny rezistentní bakterie *Salmonella* a *Escherichia coli*, a to ve vodě i ve střevech zde žijících racků.<sup>15</sup>



**Obr. 5:** Schéma šíření antibiotické rezistence prostřednictvím vodních ekosystémů a následný potenciální vliv na zdraví člověka.

**V podzemních vodách** bývají nalézána antibiotika a rezistentní bakterie spíše zřídka a lokálně, např. v místech prosakování z hnojených polí či septiků a z prasklých potrubí s odpadní vodou.<sup>5</sup> **V pitné vodě** byla zatím antibiotika objevena výjimečně a v malých koncentracích (např. sulfamethoxazol, macrolidy, chinolony v USA)<sup>16</sup>. Pokud by se dostávala do pitné vody častěji, mohla by u některých lidí vyvolávat alergie či jiné vedlejší účinky (např. tetracykliny by neměly být aplikovány dětem).<sup>2</sup> Rezistentní bakterie byly nalezeny v pitné vodě např. v USA<sup>17</sup> a v Pekingu<sup>18</sup>. V Německu byly objeveny též v biofilmech v rozvodech pitné vody (porovnání množství rezistentních bakterií z různých odběrových míst je uvedeno v Tab. 1).<sup>19</sup>



**Tab. 1: Porovnání procentuálního zastoupení bakterií rezistentních k několika typům antibiotik v biofilmech z různých odběrových místech (odpadní vody z nemocnice, aktivační kal ČOV, odtok z čistírny, povrchová voda a pitná voda) ve městě Mainz.**

Percentage of antibiotic-resistant heterotrophic bacteria in biofilms					
	Hospital (n=5)	Activated sludge at municipal sewage (n=4)	Efflux of municipal sewage (n=5)	Surface water (n=3)	Drinking water (n=8)
Vancomycin <sup>a</sup>	6.8(±5.0)	11(±3.8)	15(±10)	2.3(±0.5)	20(±10)
Ceftazidime <sup>a</sup>	45(±21)	44(±17)	27(±17)	11(±1.6)	5.1(±2.4)
Cefazolin <sup>a</sup>	58(±23)	39(±16)	39(±20)	8.1(0)	48(±27)
Penicillin G <sup>a</sup>	71(±25)	30(±8.0)	20(±6.7)	31(±3.3)	43(±26)
Imipenem <sup>a</sup>	8.1(±3.5)	2.8(±0.2)	0.6(±0.4)	0.4(±0.1)	0

<sup>a</sup> The values were relative to those without antibiotics. Each value of the independent analysis was used as 100% value for determination of the percentage of resistance.

Antibiotika a rezistentní bakterie se mohou dostávat i do **moří**, a to hlavně u pobřežních měst nebo v ústí velkých řek.<sup>5</sup> Např. v Rio de Janeiru odchází nečištěná odpadní voda přímo do mořského zálivu, kde ovlivňuje složení bakteriálních populací. V této studii bakterie z kontaminovaných lokalit rostly i v kulturách s vysokou koncentrací ampicilinu, bakterie z kontrolního odběru (z nedotčeného ostrova nedaleko od města) rostly pouze v kulturách bez antibiotika. Bližší výzkum z nejvíce znečištěných lokalit ukázal u některých bakterií multi-rezistenci (odolné kromě ampicilinu i vůči tetracyklinu a kanamycinu). Některé z těchto rezistentních bakterií byly oportunisticky patogenní organismy.<sup>7</sup>

## ZÁVĚR: CO MŮŽEME DĚLAT PRO ZLEPŠENÍ SITUACE?

Antibiotika a rezistentní bakterie jsou nové polutanty, jejichž vliv na vodní ekosystémy se pravděpodobně bude zvyšovat. Proto je nutné tento vliv mírnit alespoň uvědomělým nakládáním s těmito léčivy a předcházet vzniku rezistence: užívat antibiotika pouze v nutném případě, vhodně je dávkovat, omezit užívání v zemědělství, poučovat veřejnost o správném užívání a vracení nespotřebovaných léčiv do lékárny. Při výrobě je vhodné se zaměřovat na taková antibiotika, která budou zároveň účinná a zároveň co nejlépe odbouratelná. Nezbytné je zlepšovat technologie k detekci těchto polutantů v prostředí, aby bylo možné je lépe monitorovat, a vyvíjet metody k jejich účinnějšímu odstraňování z odpadních vod.<sup>2</sup>

## POUŽITÁ LITERATURA:

---

- 1 – Votava, M. (2005). *Lékařská mikrobiologie obecná. 2. přepracované vydání*. Neptun, Brno. 351 s.
- 2 – Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part I. *Chemosphere*, 75(4), 417–434.
- 3 – Antibiotic resistance. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>
- 4 – Effect on Bacteria.  
<https://amrls.cvm.msu.edu/pharmacology/antimicrobials/effect-on-bacteria>
- 5 – Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part II. *Chemosphere*, 75(4), 435-441.
- 6 – The Resistant Bacteria Problem.  
[http://www.me-med.com/html5/?\\_id=11489&did=2466&g=11051](http://www.me-med.com/html5/?_id=11489&did=2466&g=11051)
- 7 – Coutinho, F. H., Pinto, L. H., Vieira, R. P., Martins, O. B., Salloto, G. R. B., de Oliveira Santoro, D., Clementino, M. M. & Cardoso, A. M. (2013). Antibiotic resistance in aquatic environments of Rio de Janeiro, Brazil. In *Perspectives in Water Pollution*. InTech.
- 8 – The world is running out of antibiotics, WHO report confirms.  
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/running-out-antibiotics/en/>
- 9 – The bacterial challenge: time to react (Technical report).  
[https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
- 10 – Tisková zpráva EAAD 2017.  
[http://www.szu.cz/uploads/EAAD/2017/Tiskova\\_zprava\\_EAAD\\_2017.pdf](http://www.szu.cz/uploads/EAAD/2017/Tiskova_zprava_EAAD_2017.pdf)
- 11 – Marti, E., Variatza, E., & Balcazar, J. L. (2014). The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in microbiology*, 22(1), 36-41.
- 12 – Botelho, R. G., Monteiro, S. H., & Tornisielo, V. L. (2015). Veterinary Antibiotics in the Environment. In *Emerging Pollutants in the Environment-Current and Further Implications*. InTech.

13 – Pharmaceuticals Found In Our Drinking Water!

[https://www.dpl-surveillance-equipment.com/articles/article\\_53.html](https://www.dpl-surveillance-equipment.com/articles/article_53.html)

14 – Černoch, I., Fránek, M., Diblíková, I., Hilscherová, K., Randák, T., Ocelka, T., & Bláha, L. (2012). POCIS sampling in combination with ELISA: Screening of sulfonamide residues in surface and waste waters. *Journal of Environmental Monitoring*, 14(1), 250-257.

15 – Dolejska, M., Bierošová, B., Kohoutová, L., Literák, I., & Čížek, A. (2009). Antibiotic-resistant *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates with integrons and extended-spectrum beta-lactamases in surface water and sympatric Black-headed Gulls. *Journal of applied microbiology*, 106(6), 1941-1950.

16 – Ye, Z., Weinberg, H. S., & Meyer, M. T. (2007). Trace analysis of trimethoprim and sulfonamide, macrolide, quinolone, and tetracycline antibiotics in chlorinated drinking water using liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 79(3), 1135-1144.

17 – Xi, C., Zhang, Y., Marrs, C. F., Ye, W., Simon, C., Foxman, B., & Nriagu, J. (2009). Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems. *Applied and environmental microbiology*, 75(17), 5714-5718.

18 – Jiang, L., Hu, X., Xu, T., Zhang, H., Sheng, D., & Yin, D. (2013). Prevalence of antibiotic resistance genes and their relationship with antibiotics in the Huangpu River and the drinking water sources, Shanghai, China. *Science of the Total Environment*, 458, 267-272.

19 – Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B., & Obst, U. (2003). Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. *FEMS microbiology ecology*, 43(3), 325-335.

## ZDROJE OBRÁZKŮ A TABULEK:

---

Obr. na úvodní straně – Are Antibiotics Really Necessary? [www.speareducation.com/spear-review/2014/05/are-antibiotics-really-necessary/](http://www.speareducation.com/spear-review/2014/05/are-antibiotics-really-necessary/)

Obr. 1 – Effect on Bacteria.

<https://amrls.cvm.msu.edu/pharmacology/antimicrobials/effect-on-bacteria>

Obr. 2 – Antibiotic Mechanisms. [https://online.science.psu.edu/micrb106\\_wd/node/6053](https://online.science.psu.edu/micrb106_wd/node/6053)

Obr. 3 – The Resistant Bacteria Problem.

[http://www.me-med.com/html5/?\\_id=11489&did=2466&g=11051](http://www.me-med.com/html5/?_id=11489&did=2466&g=11051)

Obr. 4 – Pharmaceuticals Found In Our Drinking Water!

[https://www.dpl-surveillance-equipment.com/articles/article\\_53.html](https://www.dpl-surveillance-equipment.com/articles/article_53.html)

Obr. 5 – Coutinho, F. H., Pinto, L. H., Vieira, R. P., Martins, O. B., Salloto, G. R. B., de Oliveira Santoro, D., Clementino, M. M. & Cardoso, A. M. (2013). Antibiotic resistance in aquatic environments of Rio de Janeiro, Brazil. In *Perspectives in Water Pollution*. InTech.

Tab. 1 - Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B., & Obst, U. (2003). Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. *FEMS microbiology ecology*, 43(3), 325-335.