

# Bioakumulacija i biomagnifikacija farmaceutski aktivnih spojeva i endokrinih disruptora u slatkovodnim ekosustavima

---

Prgić, Gabrijela

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:234543>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**BIOAKUMULACIJA I BIOMAGNIFIKACIJA FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I  
ENDOKRINIH DISRUPTORA U SLATKOVODNIM EKOSUSUTAVIMA**

**BIOACCUMULATION AND BIOMAGNIFICATION OF PHARMACEUTICAL ACTIVE  
COMPOUNDS AND ENDOCRINE DISRUPTORS IN FRESHWATER ECOSYSTEMS**

**SEMINARSKI RAD**

Gabrijela Prgić

Preddiplomski studij biologije

Undergraduate Study of Biology

Mentor: doc. dr. sc. Ana Previšić

Zagreb, 2019.

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	2
2. FARMACEUTSKI AKTIVNI SPOJEVI I ENDOKRINI DISRUPTORI U SLATKOVODNOM OKOLIŠU.....	3
2.1. VRSTE I IZVORI FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA U SLATKOVODNIM EKOSUSUTAVIMA.....	3
2.2. VRSTE I IZVORI ENDOKRINIH DISRUPTORA U SLATKOVODNIM EKOSUSTAVIMA.....	5
2.3. RAZGRADNJA I UKLANJANJE FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I ENOKRINIH DISRUPTORA IZ SLATKOVODNOG OKOLIŠA.....	7
3. BIOAKUMULACIJA I BIOMAGNIFIKACIJA SPOJEVA.....	8
3.1. BIOAKUMULACIJA I BIOMAGNIFIKACIJA FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I ENDOKRINIH DISRUPTORA U OKOLIŠU.....	8
3.2. POSLJEDICE BIOAKUMULACIJE I BIOMAGNIFIKACIJE FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I ENDOKRINIH DISRUPTORA U SLATKOVODNIM EKOSUSUTAVIMA.....	14
4. ZAKLJUČAK.....	16
5. LITERATURA.....	17
6. SAŽETAK.....	21
7. SUMMARY.....	21

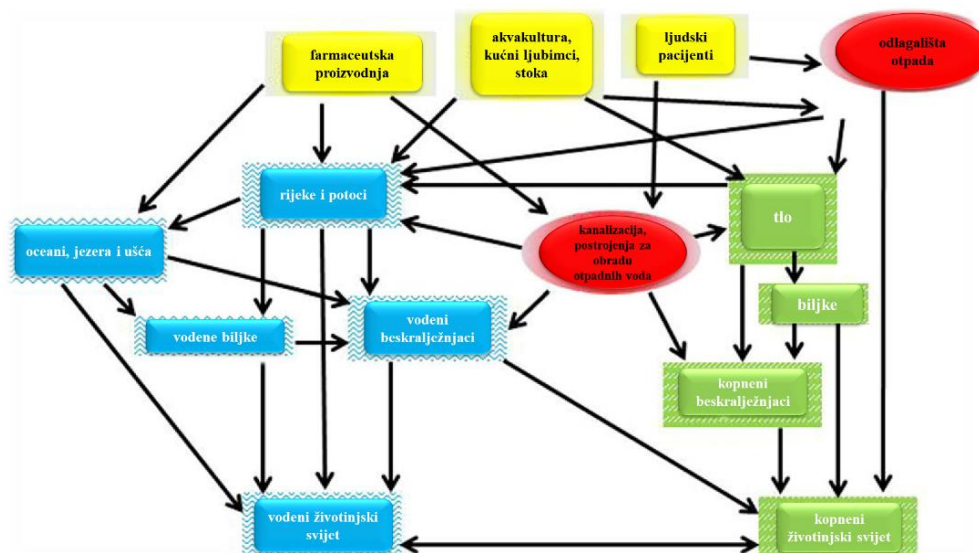
## 1. UVOD

Čovjek ponekada nije ni svjestan koliko je važno aktivno sudjelovati u zaštiti i očuvanju okoliša. Danas sve više dolazi do zagađenja životnog prostora u kojem ponekada nesvjesno zanemarujemo činjenice da u prirodi sve kruži pa tako i tvari koje mogu narušiti prirodnu ravnotežu. Počevši od ranih vremena pa sve do danas, proces onečišćenja okoliša doživljava eksponencijalan i nezaustavljiv rast te je postao jedan od najvećih problema s kojima se danas čovjek susreće. Osim zagađenja kakvog danas poznajemo, napredak znanosti doveo je u pitanje i novu vrstu onečišćenja, lijekovima, odnosno farmaceutski aktivnim spojevima (FAS). Koristi se i naziv „tiho“ zagađenje jer se još uvijek ne zna koliki utjecaj ima ovakva vrsta onečišćenja i kakve posljedice će snositi kako biocenoze, tako i ljudi. Postavlja se pitanje koji su to spojevi koji potencijalno imaju negativan učinak na ekosustave te kojim procesima oni dopijevaju u prirodu, a na kraju i do čovjeka. Nadalje, vrlo je važno ne samo saznati izvore, već i način uspješnog skladištenja takvih spojeva. Potrebno je istražiti i postaviti norme kako bi se utvrdilo koja količina je štetna i smiju li se uopće male količine zanemarivati. U ovom radu opisane su najčešće vrste FAS koje se sve češće pronalaze u prirodi i razmatra se moguća uzročno posljedična veza korištenja lijekova i onečišćenja. Također, endokrini disruptori definirani su kao kemijski spojevi koji mijenjaju funkcije endokrinog sustava i time dovode do štetnih učinaka na zdravlje organizma, njegova potomstva ili (pod)populacija. Zajedno s FAS, uzeti su u razmatranje kako bi se utvrdio njihov utjecaj na zajednice u slatkovodnim ekosustavima. Općeniti cilj znanstvene zajednice je podizanje razine svijesti o endokrinim disruptorima čime se utvrđuje niz mjera s kratkoročnim (istraživanje i međunarodna suradnja), srednjoročnim (metode testiranja) i dugoročnim (regulatornim) koracima koji se trebaju poduzeti. EU poduzima mjere na mnogo različitih razina od istraživanja do regulacije i aktivno identificira endokrine disruptore. Sve veći broj kemikalija se identificira kao tvari koje izazivaju veliku zabrinutost zbog svojstava endokrinih poremećaja. Pristupanjem u Europsku uniju Republika Hrvatska prihvatila je uredbu zakonodavstva poznatiju pod nazivom REACH (EC 2006). Glavni ciljevi te uredbe su poboljšanje zaštite ljudskog zdravlja i okoliša s obzirom na opasnosti koje mogu predstavljati kemikalije te istodobno povećanje konkurentnosti kemijske industrije unutar Europske unije. REACH znači registracija, evaluacija, autorizacija i ograničavanje kemikalija, a uredba je stupila na snagu 1. lipnja 2007. godine. Ako se rizicima ne može upravljati, vlasti mogu ograničiti uporabu tvari na različite načine. Dugoročno gledano, najopasnije tvari treba zamijeniti manje opasnim.

## 2. FARMACEUTSKI AKTIVNI SPOJEVI I ENDOKRINI DISRUPTORI U SLATKOVODNOM OKOLIŠU

### 2.1. VRSTE I IZVORI FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA U SLATKOVODNIM EKOSUSTAVIMA

Broj i gustoća ljudi i stoke koji zahtijevaju zdravstvenu skrb je u porastu pa je tako i globalna uporaba FAS u sustavnom porastu što dovodi do kontaminacije površinskih voda s ksenobiotičkim spojevima sa širokim rasponom bioaktivnosti (Caban *i sur.* 2015). Taj se problem dodatno pogoršava, osobito u zemljama s visokim dohotkom, širenjem skupina pretilih i starijih osoba s kroničnim zdravstvenim problemima. Time dolazi do povećanja količine i raznolikosti lijekova koji se konzumiraju i zatim izlučuju. Značajne količine lijekova mogu se emitirati u okoliš iz proizvodnih mjesta, ali isto tako i putem neadekvatno tretiranih otpadnih voda (Slika 1; Paterson *i sur.* 2008). Različite vrste lijekova također se uobičajeno koriste za povećanje stočarske proizvodnje u zemljama s visokim i niskim prihodima, ponekad bez jakih regulatornih kontrola za uporabu ili ispuštanje (Ellis *i sur.* 2006). Iako je uporaba lijekova već dugi niz godina na visokom nivou, tek su se u posljednjih 10-15 godina potencijalni rizici po okoliš ovih tvari počeli razmatrati detaljno. Trenutno postoji određen broj nesigurnosti povezanih s procjenom rizika za okoliš lijekova zbog nedostatka znanja o njihovoj sudbini u otpadu i okolišu, njihovom prihvaćanju, metabolizmu i izlučivanju (farmakokinetici) te njihovom ciljnom afinitetu i funkcionalnim učincima (farmakodinamika) u neciljanih vrsta (Brodin *i sur.* 2014). Glavni izvori FAS u okolišu uključuju farmaceutsku proizvodnju, stoku, akvakulturu i kućne ljubimce te ljudske pacijente (Slika 1. žuti kvadrati). FAS se zatim mogu širiti izravno u okoliš ili putem postrojenja za obradu otpadnih voda i odlagališta (Slika 1. crveni kvadrati). Sudbina lijekova prikazana je u vodenim (Slika 1. plavi kvadrati) i kopnenim (Slika 1. zeleni kvadrati) ekosustavima koja može rezultirati akumulacijom u životinje i biljke. Pokazalo se da jednostavne mreže hrane prikazuju potencijal za bioakumulaciju lijekova.



Slika 1. Lijekovi se mogu širiti u okolišu putem više potencijalno složenih putova od kojih su neki ovdje prikazani. (Prilagođeno na temelju Paterson *i sur.* 2008.)

Nadalje, potrebno je naglasiti kako postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda ne uklanjaju lijekove u potpunosti pa se različiti FAS mogu naći u malim količinama u površinskim vodama (Chen *i sur.* 2013). Kontaminacija slatkovodnog okoliša lijekovima može se pojaviti na različite načine, a neizbježan put od strane čovjeka je izlučivanje lijekova nakon terapijske primjene, nakon čega slijedi ispuštanje u kanalizacijski sustav ili septičku jamu. Nakon obrade otpadnih voda, otpadne se vode mogu koristiti za navodnjavanje s biokrutinama (tretiranim muljem) koje se potencijalno mogu koristiti kao gnojivo za poljoprivredno zemljište (Yang *i sur.* 2015). Drugi izvor farmaceutskih spojeva za okoliš je njihova proizvodnja, jer otpadne vode iz proizvodnog pogona izravno ulaze u postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda (Fick *i sur.* 2009). Nakon obrade, mulj se taloži na tlu kao gnojivo, a tekući otpad ispušta izravno u slatkovodni okoliš. Osim toga, FAS mogu doći do podzemnih voda putem ispiranja iz tla, što također može predstavljati prijetnju pitkoj vodi. Veterinarski lijekovi se ispuštaju u okoliš kada se životinjski otpad u čvrstom ili tekućem stanju raspršuje na poljoprivrednom polju kao gnojiva. Posljedično, otjecanje u poljoprivredi može ući u slatkovodne sustave i ispirati se u podzemne vode. Često relativno niske koncentracije FAS u mnogim ekosustavima navele su istraživače da raspravljaju o tome da li one predstavljaju značajan rizik za ljude i divlje životinje (Boxall *i sur.* 2012). Međutim, postoji veliki broj FAS s malo ili nikakvih podataka o njihovom utjecaju na okoliš, a zbog njihove biološke moći, čak i relativno niske koncentracije nekih lijekova mogu uzrokovati štetne učinke. Predloženi su brojni programi određivanja prioriteta koji se temelje na

intrinzičnim svojstvima lijekova (opasnost) i njihovom opsegu uporabe (izloženost), ali procjenitelji rizika za okoliš i dalje se suočavaju s nekoliko neizvjesnosti (Schreiber *i sur.* 2011). Predviđanje izlaganja organizama lijekovima ovisi o brojnim ekološkim i ekološkim čimbenicima, uključujući put izlaganja (vodeni ili kopneni) i put unosa (izravni ili neizravni). Prema tome, navedeno je pet najčešće korištenih FAS (Tablica 1.) za koje se pretpostavlja da se široko rasprostranjuju u okolišu i štete ekosustavu (Brodin *i sur.* 2013.). No, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo u kolikoj mjeri su zaista štetni.

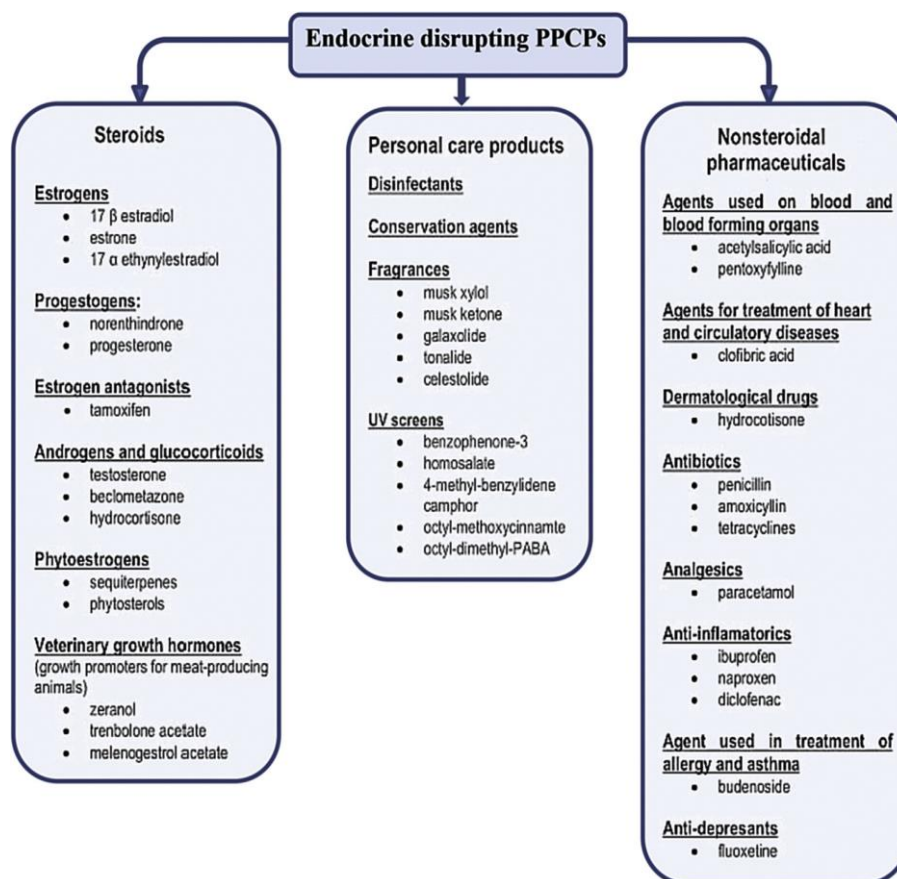
Tablica 1. Pet najčešće korištenih FAS ljudske populacije u razvijenim zemljama. Za svaki FAS (trgovački naziv u zagradama) navedena je klasa i namjeravano djelovanje lijeka na ljudima. (Prilagođeno na temelju Brodin *i sur.* 2013.)

NAZIV LIJEKA	KLASA LIJEKA	DJELOVANJE
<i>Fluoxetine</i> ( <i>Prozac</i> )	antidepresivi	seksualna disfunkcija, tjeskobne i suicidalne misli, gubitak težine, osjećaj nemira
<i>Fenofibrate</i>	lipidni regulatori	proljevi, bol u mišićima i slabost
<i>Orlistat</i> ( <i>Xenical</i> )	protiv pretilosti	infekcija gornjeg respiratornog trakta, niska konc. šećera u krvi, uljni iscjedak iz rektuma, neregularni menstrualni ciklusi
<i>Diclofenac</i> ( <i>Voltarol</i> )	nesteroidni protuupalni lijekovi	gastrointestinalni problemi, umor, problemi s kožom
<i>Loratadine</i> ( <i>Clarityn</i> )	antihistaminici	osjećaj nervoze, gubitak kose, prekomjerna želja za hranom

## 2.2. VRSTE I IZVORI ENDOKRINIH DISRUPTORA U SLATKOVODNIM EKOSUSTAVIMA

Endokrini disruptor je egzogena tvar ili smjesa koja mijenja funkciju endokrinog sustava i posljedično uzrokuje štetne zdravstvene učinke u netaknutom organizmu ili njegovom potomstvu ili (sub)populaciji (Wielogorska *i sur.* 2015). Iako je trenutno znanje o endokrinim disruptorima vrlo površno, endokrini disruptori se smatraju novim globalnim problemom današnjice. Disruptori mogu djelovati kroz niz različitih mehanizama na način da mogu oponašati biološku aktivnost hormona vezanjem na stanični receptor, dovodeći do neopravdanog odgovora pokretanjem normalnog odgovora stanice na prirodni hormon u

pogrešno vrijeme ili u prekomjernoj mjeri (agonistički učinak) (Liu *i sur.* 2011). Mogu se vezati na receptor, ali ga ne aktivirati. Umjesto toga, prisutnost kemikalije na receptoru spriječit će vezanje prirodnog hormona (antagonistički učinak) (Liu *i sur.* 2011). Mogu se vezati za transport proteina u krvi, mijenjajući tako količine prirodnih hormona koji su prisutni u cirkulaciji. Oni mogu ometati metaboličke procese u tijelu, utječući na stupanj sinteze ili razgradnje prirodnih hormona. Postoje neki dokazi da poznati endokrini disruptori mogu utjecati na imunološki sustav, a mogu imati i određenu neurotoksičnost, iako mehanizmi kojima se ovi učinci mogu pojaviti nisu razjašnjeni. U današnjem razvijenom svijetu u proizvodnji različitih proizvoda radi njihove željene čvrstoće sve češće se upotrebljavaju štetni kemijski spojevi poznati kao ftalati, bisfenol A, poliklorirani bifenili, kortikosteroidi, atrazini, perklorati i ostali (Slika 3; Cleuvers *i sur.* 2003). Upotreba ovih spojeva sve je šira u najvećoj mjeri radi činjence što su oni izrazito jeftini.



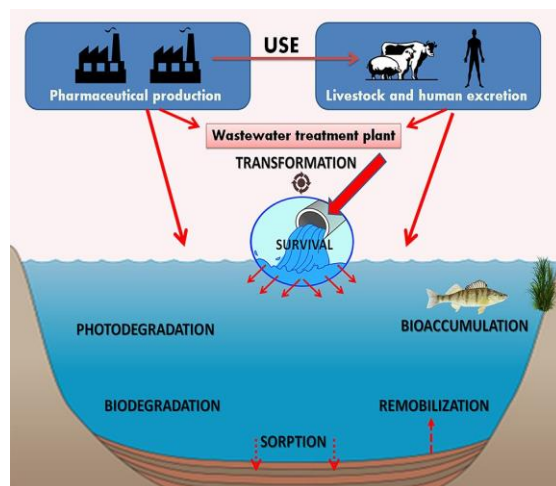
Slika 2. Podjela endokrinih disruptora u glavne skupine prema svojstvima i djelovanju. (Izvor: Cleuvers *i sur.* 2003)



Kemikalije koje ometaju rad endokrinog sustava i potencijalni endokrini disruptori uglavnom su umjetni, tj. nastali od strane čovjeka, a nalaze se u raznim materijalima kao što su pesticidi, metali, aditivi ili kontaminanti u hrani i proizvodi za osobnu njegu. Izloženost ljudi endokrinim disruptorima nastaje gutanjem hrane, prašine i vode, udisanjem plinova i čestica u zraku i kroz kožu. Također, postoje tvari za koje se sumnja da mogu biti potencijalni izvori kao što su plastične boce, igračke, posude za hranu od metala, elektronički uređaji, kozmetika, pesticidi i deterdženti. Međutim, tisuće drugih kemikalija s potencijalnim endokrinim učincima nisu još tražene niti testirane tako da su potrebna daljnja istraživanja. Putevi ulaska ovih spojeva u slatkovodne ekosustave su različiti, velikim dijelom vrlo slični kao i kod lijekova (npr. komunalni kanalizacijski ispusti, industrijske otpadne vode, poljoprivreda, itd.).

### 2.3. RAZGRADNJA I UKLANJANJE FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I ENDOKRINIH DISRUPTORA IZ SLATKOVODNOG OKOLIŠA

Ne postoji univerzalna sudbina FAS i endokrinih disruptora koji se ispuštaju u vodeni okoliš. Nakon što se izluče otpadnim vodama, mogu se preoblikovati u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda. U ovoj fazi, transformacija nekih farmaceutskih proizvoda može rezultirati spojevima koji pokazuju veću toksičnost i pokazuju povećanu postojanost (Celiz *i sur.* 2009). Nadalje, koncentracije transformacijskih produkata u vodi mogu biti čak i veće od osnovnog spoja kao što je dokazano za karbamazepin, diklofenak i atorvastin (Langford i Thomas 2011). Scenarij pod kojim su koncentracije matičnog spoja ispod granica detekcije, ali su njegovi proizvodi transformacije često prisutni, također se mora uzeti u obzir (Jakimska *i sur.* 2014). Uklanjanje FAS i endokrinih disruptora i njegova dinamika u vodenom okolišu ovise o nizu ključnih čimbenika, kao što su: inherentne fizikalno-kemijske osobine lijeka, dostupnost sunčeve svjetlosti, temperatura, pH, dostupnost kisika i mikrobne zajednice. Glavni procesi uklanjanja spojeva u vodenom okolišu uključuju fotodegradaciju i biorazgradnju (Slika 3; Mendoza *i sur.* 2015). Prva je moguća jer različiti lijekovi sadrže heteroatome, aromatične prstenove i druge strukture koje mogu apsorbirati svjetlost (izravna fotoliza) ili reagirati s fotogeneriranim prolaznim vrstama (indirektna fotoliza) (Khetan i Collins 2007). Mikrobne zajednice koje su uključene u farmaceutsku degradaciju u vodenom okolišu nisu dobro poznate i pretpostavlja se imaju manji doprinos od fotodegradacije (Khetan i Collins 2007). Identifikacija sojeva uključenih u biorazgradnju je od posebne važnosti jer se mogu potencijalno primijeniti u biološkoj obradi kemikalija u otpadnim vodama. Drugi način uklanjanja lijekova iz vode je njihova sorpcija na sediment, a proces ovisi o tipu spojeva i sedimenta (Scheytt *i sur.* 2005).

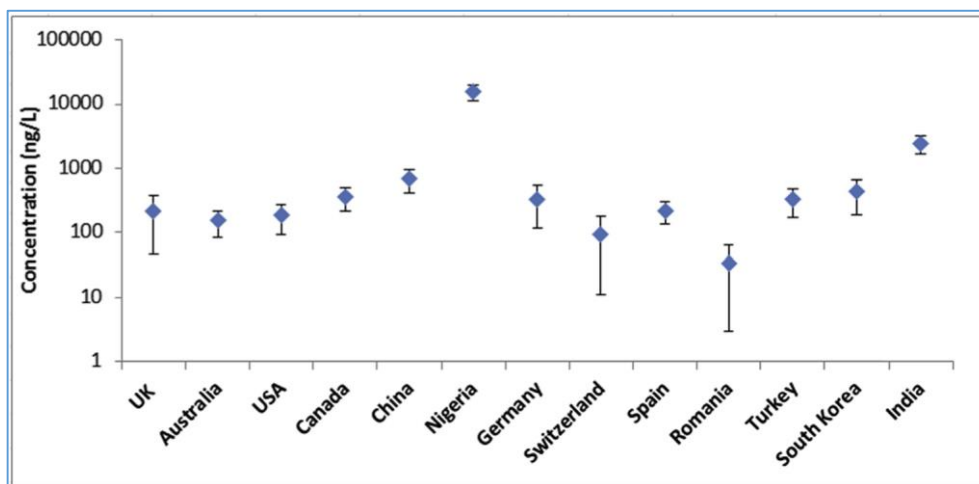


Slika 3. Glavni izvori i sudbina aktivnih farmaceutskih spojeva i endokrinih disruptora u vodenom okolišu. (Izvor: Mendoza *i sur.* 2015)

### 3. BIOAKUMULACIJA I BIOMAGNIFIKACIJA SPOJEVA

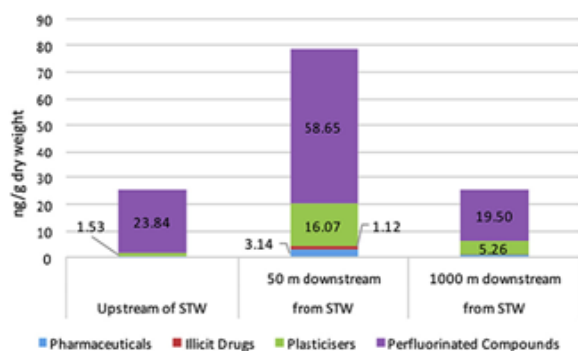
#### 3.1. BIOAKUMULACIJA I BIOMAGNIFIKACIJA FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I ENDOKRINIH DISRUPTORA U OKOLIŠU

Bioakumulacija općenito predstavlja proces gomilanja određenih toksičnih tvari poput pesticida ili drugih kemikalija u organizam (Rzymiski *i sur.* 2014). Do bioakumulacije dolazi kada organizam gomila više toksičnih tvari nego što ih gubi te se tvari zadržavaju u organizmu. Pojava lijekova u okolišu prvi je put prijavljena u Kansas Cityju u SAD-u 1976. godine, gdje je klofibrinska kiselina otkrivena u tretiranoj otpadnoj vodi u koncentracijama u rasponu od 0,8 do 2 mg/L (Fent *i sur.* 2006) što je onda bio okidač za daljnja istraživanja širom svijeta. Unatoč činjenici da su zabilježene koncentracije ovih kemikalija relativno niske, mnogi od njih imaju potencijal da se zadrže u prirodnom okruženju mjesecima i godinama (Agunbiade *i sur.* 2014). Otkrivanje lijekova u okolišu ne varira samo između zemalja, već i između različitih regija iste zemlje, što isključuje relevantnu globalnu usporedbu koncentracija tih spojeva u vodenom okolišu (Jjemba *i sur.* 2008). Primjerice, prilikom usporedbe koncentracija zabilježenih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIDs) u površinskim vodama iz različitih zemalja vidljive su velike varijacije (Slika 4; Metcalfe *i sur.* 2003).

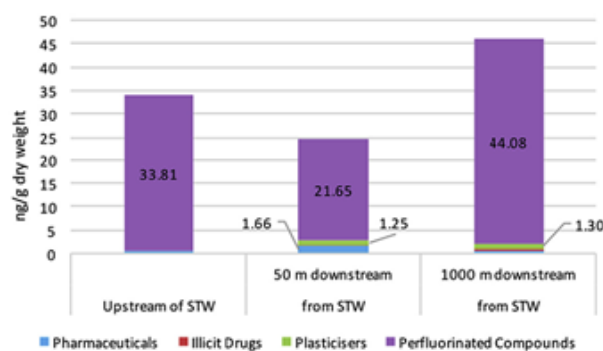


Slika 4. Koncentracije (ng/L) nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) zabilježene u uzorcima površinskih voda iz različitih zemalja. (Izvor: Metcalfe *i sur.* 2003)

Nadalje, istraživanja pokazuju da se lijekovi i endokrini disruptori koji se konzumiraju u velikim količinama nalaze u sedimentu i kanalizacijskom mulju, što ovisi o koncentraciji tih spojeva u vodenoj fazi i ukupnom sadržaju organskog ugljika u sedimentu (Martin *i sur.* 2010). U sedimentu su pronađene povećane koncentracije kiselih lijekova i njihovih metabolita (npr. klofibrinska kiselina, diklofenak, fenoprofen; Loffler *i sur.* 2003) i antibiotika (npr. klaritromicin, eritromicin, roksitromicin; Loffler *i sur.* 2003). U kanalizacijskom mulju pronađeni su npr. propranolol, salicilna kiselina i kofein (Martin *i sur.* 2010). Bioakumulacija različitih lijekova i endokrinih disruptora zabilježena je u zajednici obraštaja, u raznim tekućicama diljem svijeta (npr. tetraciklini pronađeni u rijekama Lee u Engleskoj, Ebro u Španjolskoj, Haihe u Kini; Hu *i sur.* 2010). Uz unos alohtone organske tvari, zajednica obraštaja predstavlja osnovu hranidbenih lanaca u slatkovodnim sustavima te je stoga izuzetno važna za prijenos ovih spojeva kroz hranidbene mreže. Nadalje, zabilježena je bioakumulacija FAS i endokrinih disruptora u različitim slatkovodnim beskrležnjacima (Slika 5; Wilkinson *i sur.* 2017). Zatim, u školjkašu *Bithinia tentaculata*, Linnaeus 1758 pronađene su visoke koncentracije FAS i plastifikatora. Također, visoke koncentracije hidroksizina izmjerene su u slatkovodnom pužu (Planorbidae) nakon pokusnog izlaganja koncentracijama prisutnim u površinskim vodama (Lagesson *i sur.* 2016). Međutim, pokazalo se da ovaj spoj ima veliki raspon akumulacije kod različitih vrsta (ribe i beskrležnjaka) što ukazuje na to da osjetljivost na akumulaciju može varirati u različitim vrstama. U istom pokusu, hidroksizin je zabilježen u ličinki predatorskih vretenaca (Zygoptera) u puno većim koncentracijama, što bi upućivalo na činjenicu da ovaj spoj može biti bioakumulativan, posebno za beskrležnjake (Lagesson *i sur.* 2016).



**Spatial Distribution in *Bithynia T.***



**Spatial Distribution in *Gammarus P.***

Slika 5. Prostorna distribucija ciljnih onečišćivača (ng/g suhe mase) u istraživanim životinjama (Izvor: Wilkinson *i sur.* 2017).

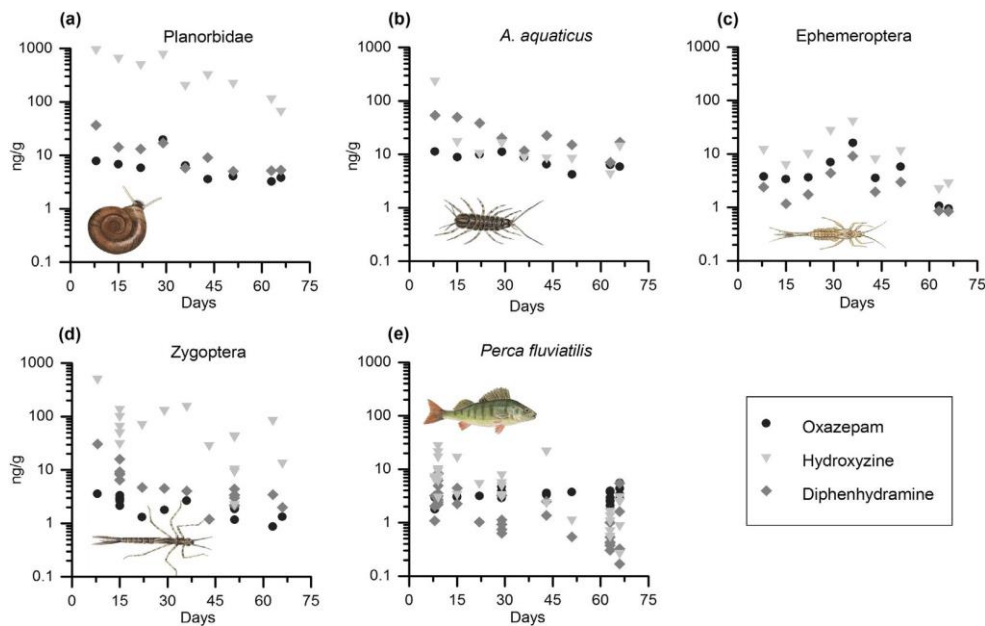
Nadalje, prehrana također ima veliku ulogu u bioakumulaciji tvari u organizam. Oponašanje prirodnog unosa hrane u vodene organizme (npr. izbor prehrane i stope potrošnje kao posljedica sezonskih fluktuacija dostupnosti plijena) vrlo je teško u umjetnim laboratorijskim uvjetima. Stoga je u većini testova koji se koriste za procjenu rizika zanemareni farmaceutski unos putem hrane. Bioakumulacija pokazuje veliku sezonsku varijabilnost u ovisnosti o proizvodnji i potrošnji hrane. Problem zanemarivanja prirodnog unosa hrane pokazuje da npr. bioakumulacija oksazepam u grgeču (*Perca fluviatilis*, Linnaeus 1758) može biti 3-10 puta veća nego inače (Heynen *i sur.* 2016). Takvo značajno odstupanje može rezultirati netočnom procjenom rizika za okoliš te su potrebni terenski eksperimenti za procjenu stvarne izloženosti i potencijalnih učinaka u prirodnim sustavima.

Biomagnifikacija predstavlja povećanje koncentracije štetnih tvari bioakumuliranih u članovima hranidbenog lanca, proporcionalno s razinom hranidbenog lanca (Houde *i sur.* 2011). Uz toksičnost FAS, te postojanost u okolišu, biomagnifikacija u slatkovodnim hranidbenim mrežama je još jedan ključni kriterij za procjenu ekološkog rizika ovih spojeva. Biomagnifikacijski učinak istraživan je putem izotopa i mjerena je prostorna distribucija FAS u vodi i sedimentu, te na različitim trofičkim razinama uključujući fitoplankton, zooplankton, zoobentos i ribe. Iako detaljni mehanizmi biomagnifikacije još nisu u potpunosti shvaćeni, hidrofobnost i metabolički kapacitet se obično smatraju glavnim čimbenicima koji određuju potencijal biomagnifikacije onečišćivača u okolišu (Du *i sur.* 2014). Kemikalije se eliminiraju iz organizama brzinom koja je dovoljno visoka da spriječi biomagnifikaciju ako ih organizmi mogu biotransformirati dovoljno visokom brzinom (Conder *i sur.* 2012).

Za sada postoji samo mali broj istraživanja u kojima je na jednom ili malom broju lokaliteta utvrđena biomagnifikacija FAS i endokrinih disruptora u hranidbenim mrežama. Budući da su u slatkovodnim ekosustavima postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda glavni izvor FAS i endokrinih disruptora, u Pirenejima u Španjolskoj proučen je protok zagađivača kroz riječne hranidbene mreže pod utjecajem otpadnih voda. U tu svrhu sastavljen je skup podataka o sastavu i koncentracijama širokog spektra FAS (25 spojeva) i endokrinih disruptora (12 spojeva) u vodi, obraštaju i trima vodenim beskralježnjacima na različitim trofičkim pozicijama i strategijama hranjenja; puž vrste *Ancylus fluviatilis*, Muller 1774 (primarni potrošač koji se hrani struganjem obraštaja), tular roda *Hydropsyche* sp., (pasivni procjeđivač i predator) i virnjak *Phagocata vitta*, Duges 1830 (predator) (Ruhi *i sur.* 2015). Tri spoja, protuupalni lijek diklofenak, lipidni regulator gemfibrozil i organofosfatni retardant tris-2-butoksietil-fosfat (TBEP), otkriveni su u vodi, obraštaju i barem jednom beskralježnjaku. Hidroklorotiazid, gemfibrozil i ibuprofen izmjereni su u vodi, metilparaben je bio prisutan u obraštaju, a ibuprofen je pronađen u tularima roda *Hydropsyche* sp. TBEP je bio jedini spoj prisutan u svim svojstama i pokazivao je povećanje koncentracije preko trofičkih razina. To upućuje na činjenicu da se pri procjeni potencijalnih ekoloških rizika nastalih zagađivača u vodenim ekosustavima treba uzeti u obzir i izlaganje na vodi i trofičke interakcije. Koncentracije TBEP su povećane na višim trofičkim razinama, tj. najniže koncentracije bile su prisutne u obraštaju, a najviše u predatorskim svojstama (*Hydropsyche* sp. i *Phagocata vitta*; Ruhi *i sur.* 2015). Nadalje, u istraživanjima riba zabilježene su slične koncentracije istog retardanta (TBEP), i to ribama iz obalnih područja na Filipinima (Kim *i sur.* 2011), te u mediteranskim riječnim ribama, također u slivu Ebro (Jakimska *i sur.* 2013). Isparavanje organofosfata iz predmeta kao što su vozila i zgrade uzrokuje da ti spojevi ulaze u vodene ekosustave putem ispiranja iz atmosfere (Regnery i Püttmann, 2009). Postavlja se pitanje hoće li se TBEP i dalje povećavati u odnosu na dodatne trofičke razine (kralježnjaka), bilo vodene ili kopnene. U tom kontekstu, proučavanje opsežnije hranidbene mreže (uključujući i dodatnu trofičku razinu, npr. ribe i druge primarne i sekundarne-potrošačke beskralježnjake) pomoću C i N stabilnih izotopa moglo bi omogućiti precizan prikaz putova povećanja.

S druge strane, ispitivana je bioakumulacija i biomagnifikacija FAS i endokrinih disruptora obzirom na trofički položaj. U istraživanju Lagesson *i sur.* 2016 proveden je eksperiment kako bi se procijenilo i u kojoj mjeri pet najčešće korištenih farmaceutskih tvari (trimetoprim, diklofenak, oksazepam, hidroksizin i difenhidramin) primaju organizmi tijekom mjesečne vremenske skale. Hranidbena mreža se sastojala od vrhunskog potrošača kralježnjaka (grgeč,

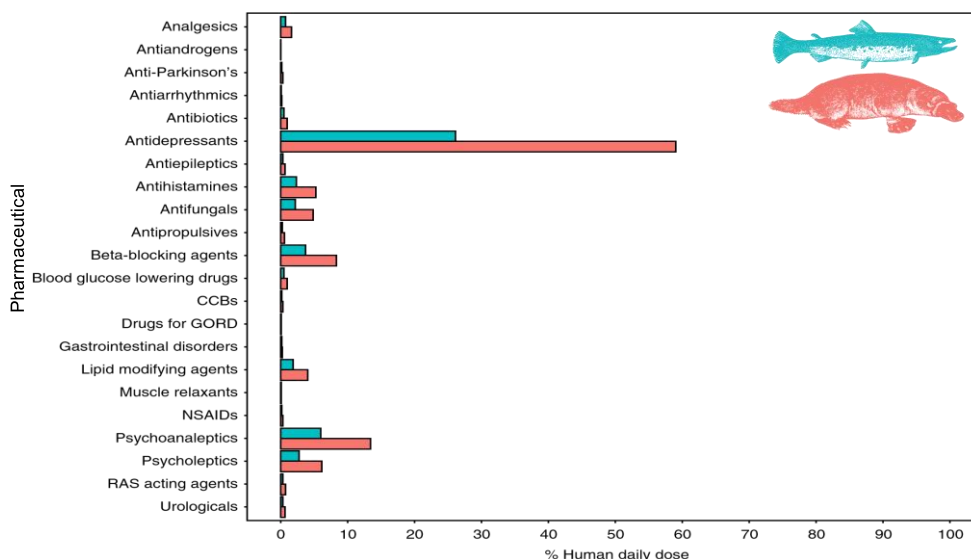
*Perca fluviatilis*) i četiri vrste beskralježnjaka smještenih na različitim trofičkim razinama u hranidbenom lancu; predatorske ličinke vretenaca skupine Zygoptera, detritivorne ličinke reda Ephemeroptera, vodenbabura *Asellus aquaticus*, Linnaeus 1758 (strugač i detritivor) te puž porodice Planorbidae. Najviše koncentracije FAS zabilježene su kod bentoskih vrsta koje su uglavnom primarni potrošači, detritivori i biljojedi, tj. Planorbidae i *A. aquaticus*. Nasuprot tome, najniža koncentracija FAS pronađena je u primarnom potrošaču *P. fluviatilis*, što ukazuje na ograničeni trofički prijenos ispitivanih lijekova (Slika 6; Walters *i sur.* 2016). Vodeni organizmi na nižim trofičkim položajima (npr. alge) bioakumuliraju lijekove u većoj mjeri nego organizmi na višim trofičkim položajima (npr. ribe) (Ding *i sur.* 2015). U hranidbenim mrežama najveće koncentracije pronađene su u bentoskoj vrsti puževa i vodenbaburi, što ukazuje na to da su organizmi koji žive na nižim trofičkim pozicijama glavni primatelji lijekova.



Slika 6. Koncentracije (ng/g) tri lijeka (oksazepam, hidroksizin i difenhidramin) izmjerene u životinjama: a) Planorbidae, b) *A. aquaticus*, c) *Ephemeroptera* sp., d) Zygoptera i e) *P. fluviatilis* tijekom pokusa (u danima). Diklofenak i trimetoprim su također dodavani u vodu, ali nisu detektirani ni u jednom organizmu. (Izvor: Walters *i sur.* 2016)

Proces prijenosa i biomagnifikacije kroz hranidbene mreže ne može se ograničiti samo na slatkovodne ekosustave zbog povezanosti s okolnim, terestričkim sustavima zato što u slatkim vodama mnoge vrste vodenih kukaca služe kao važan izvor hrane za obalne predatore, kao što su pauci, ptice i šišmiši (Baxter *i sur.* 2005). No, upravo zbog povezanosti vodenih kukaca i obalnih predatora, olakšan je prijenos vodenih kontaminanata u kopnene hranidbene mreže. U

istraživanju bioakumulacije FAS u slatkovodnim beskrležnjacima te prijenosu kroz hranidbene mreže u riparijske pauke u tekućicama u Melbourneu, Australija, utvrđeno je da se različiti FAS, od kojih su najčešći memantin, kodein i flukonazol akumuliraju u vodenim beskrležnjacima (ličinke porodice Hydropsychidae), a slične koncentracije i raznolikost spojeva prisutne su i u riparijskim paucima (Richmond *i sur.* 2018). Navedeno pokazuje da se FAS bioakumulirani u ličinkama vodenih kukaca prenose na riparijske predatore putem konzumacije odraslih kukaca, iako to u navedenom istraživanju nije direktno dokazano (Richmond *i sur.* 2018). Biomagnifikacija organskih kontaminanata, kao što su FAS i endokrini disruptori, kroz hranidbene mreže mogu dovesti do toksičnih učinaka u životinja s nižih na više trofičke razine, tj. s akvatičkih na kopnene, uključujući vrhunske grabežljivce kao što su ptice i ribe, i potencijalno ljudi koji jedu ribu. Nedostaju analogne, sveobuhvatne studije o sudbini lijekova i njihovoj akumulaciji u hranidbenim mrežama. U istom istraživanju procijenjena je dnevna doza FAS kojoj su izložena dva reprezentativna grabežljivca koji se hrane isključivo vodenim beskrležnjacima na tim lokacijama - čudnovati kljunaš (*Ornithorhynchus anatinus*, Shaw 1799) i potočna pastrva (*Salmo trutta*, Linneaus 1758). Procjene ukazuju da bi ove dvije vrste na navedenim lokacijama mogle biti izložene koncentracijama FAS koje iznose do 50% propisane ljudske dnevne doze navedenog lijeka (Slika 7; Richmond *i sur.* 2018). U svjetlu ovih dokaza, neophodno je razumjeti rizike koje kronična izloženost tih zagađivača predstavlja za grabežljivce, poput riba, te nekih ptica i šišmiša, koji se oslanjaju na te beskrležnjake kao primarni izvor hrane.



Slika 7. Procijenjeni unos lijekova u prehrani od strane dva predatora beskrležnjaka u usporedbi s preporučenim ljudskim dnevnim dozama. (Izvor: Richmond *i sur.* 2018)

### 3.2. POSLJEDICE BIOAKUMULACIJE I BIOMAGNIFIKACIJE FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I ENDOKRINIH DISRUPTORA U SLATKOVODNIM EKOSUSTAVIMA

Lijekovi se razlikuju od drugih bioaktivnih kemijskih zagađivača, kao što su pesticidi ili biocidi jer oni općenito nisu namijenjeni ubijanju organizama ili reguliranju populacija. Umjesto toga, mnogi farmaceutski proizvodi namijenjeni su modifikaciji fiziologije, a u nekim slučajevima zaslužni su i za promjene ponašanja. Postoje brojni razlozi zašto bi spojevi dizajnirani da imaju terapijske učinke na ljude i stoku mogli utjecati na životinje i ekosustave: lijekovi su općenito vrlo potentni, a dugotrajno izlaganje na niskoj razini zbog njihovog stalnog ispuštanja u okoliš vjerojatno će dovesti do kroničnih učinaka (Puckowski *i sur.* 2016). Za neke FAS je način djelovanja povezan s potencijalno štetnim učinkom, taksonomske varijacije mogu dovesti do neadekvatnosti u sustavima metabolizma, izlučivanja ili detoksikacije kod nekih vrsta; dob, spol, populacija i specifične razlike vrsta mogu utjecati na osjetljivost; mogu se pojaviti izravni i neizravni učinci, mogu postojati aditivni ili sinergistički "koktel" efekti iz mješavina farmaceutskih i drugih stresora (Zhang *i sur.* 2009).

Drugi razlog zbog kojeg neke nečiljne vrste mogu biti posebno osjetljive na farmaceutske proizvode je ako ne posjeduju sustave metabolizma, izlučivanja ili detoksikacije prisutne u sisavcima, ciljnim vrstama, uključujući ljude; fiziologija i anatomija bubrežnih sustava u životinja, na primjer, čini se posebno osjetljivim na nakupljanje mokraćne kiseline i pojavu visceralnog gihta, nakon izlaganja diklofenaku (Lahti *i sur.* 2011). Genetske varijacije među populacijama iste vrste mogu također uključivati gubitak polimorfizama povezanih s promijenjenom ciljanom osjetljivošću lijeka ili povećanom brzinom unosa u odnosu na kemikalije iz okoliša, uključujući lijekove, u nizu divljih životinja, ljudi i modelnih vrsta (Brown *i sur.* 2009). Čini se da neke vrste mogu tolerirati diklofenak, dok druge podliježu relativno malim dozama, što sugerira da je diferencijalna osjetljivost među ptičjim vrstama znak inhibitora ciklooksigenaze (Rattner *i sur.* 2008). Stoga, prediktivni modeli koji se temelje isključivo na evolucijskim odnosima ne moraju biti dovoljni za procjenu rizika.

Naposljetku, životinjski svijet može biti izložen lijekovima tijekom cijelog života i na svakom stupnju razvoja. Stadij života također može odrediti osjetljivost na farmaceutsku izloženost i učinke, budući da se ekološka niša i strategija hranjenja često razlikuju među juvenilnim i odraslim stadijima, kao i metabolički kapacitet za suočavanje s kemijskom ili farmaceutskom izloženošću (Hutchinson *i sur.* 2014). U okolišu, jedinke će rijetko biti izložene jednom spoju, već koktelu lijekova i drugih onečišćivača, koji mogu imati interaktivne učinke. Treću činjenicu



koju je potrebno uzeti u obzir, a tiče se i bakterija koje žive u slatkovodnim ekosustavima su mjerenja koja pokazuju da otpuštanje antibiotika pokreće razvoj gena za rezistenciju na antibiotike i potiče povećanje bakterija otpornih na antibiotike (Zhang *i sur.* 2009). Jedan široko proučen fiziološki odgovor koji bi mogao utjecati na individualnu sposobnost životinja u slatkovodnim ekosustavima, u ovom slučaju riba, je indukcija vitelogenina (Thorpe *i sur.* 2007). Vitelogenin je potreban za dobivanje jajašca, tj. žumanjaka, a neophodan je za razvoj embrija i ličinki, ali prekomjerna proizvodnja kod ženki može dovesti do oštećenja jetre i reproduktivne funkcije, a kod mužjaka smanjuje funkciju i opstanak bubrega. Istraživanja su također pokazala da je izlaganje otpadnim vodama koje sadrže kemikalije povezano s nizom štetnih učinaka na reprodukciju u vodenim organizmima, ribama (Gibson *i sur.* 2005). Otkrivena je bioakumulacija mješavine estrogenih kontaminanata u tkivima riba, što je rezultiralo indukcijom vitelogenina i doprinijelo feminizaciji divljih riba koje žive u rijekama, npr. *Pimephales promelas*, Rafinesque 1820 kao i interseksualnih žaba u urbanim ribnjacima zagađenim otpadnim vodama (Kidd *i sur.* 2007). Ostali učinci uključuju promjene u ponašanju riba izloženih anksioliticima u koncentracijama ispod onih koje se nalaze u otpadnim vodama (Klaminder *i sur.* 2014), antihistaminicima koji modificiraju ponašanje ličinki kukaca (Jonsson *i sur.* 2014) te nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji utječu na reprodukciju, brzinu rasta i ponašanje vodenih organizama (Ericson *i sur.* 2010). Na primjer, TBEP može promijeniti embrionalni razvoj i ekspresiju proteina u životinjama kada je prisutan u visokim koncentracijama (150 µg/L; Han *i sur.* 2014), ali sveukupni učinci na živi svijet nisu još razjašnjeni. Također, bitne su i posljedice ispuštanja psihotropnih lijekova, dizajniranih za mijenjanje ljudskog ponašanja, koji također mogu utjecati na osobine vezane uz fitnes životinja (Brodin *i sur.* 2014). Životinje koje se ne hrane učinkovito, ili izbjegavaju partnere imaju niski relativni fitnes (Bean *i sur.* 2014). Takvi učinci lijekova na osobine vezani za fitnes često će biti manje očiti nego smetnje u reprodukciji, ali imaju važne učinke na populacije.

Iako su još nepoznati izravni i neizravni učinci ovih spojeva na životinje, sve veći broj istraživanja pokazuje da mnogi FAS ometaju ekološke interakcije, funkcije i zajednice (Richmond *i sur.* 2018). Unatoč brojnim istraživanjima koja ukazuju na to da farmaceutske tvari mogu biti univerzalni zagađivači, malo je poznato do koje mjere se uzimaju i redistribuiraju među različitim vrstama organizama u prirodnim hranidbenim mrežama.

#### 4. ZAKLJUČAK

Razvoj tehnologije i lijekova donosi i novi oblik onečišćenja kojemu je važno ozbiljno pristupiti s ciljem očuvanja okoliša u kojem živimo. Moderna vrsta onečišćenja, tzv. „onečišćenje lijekovima“ podrazumijeva bioakumulaciju i biomagnifikaciju farmaceutskih aktivnih spojeva i relativno nove vrste spojeva koji oštećuju endokrini sustav, tzv. endokrinih disruptora. Glavni izvori lijekova u slatkovodnom okolišu su farmaceutska proizvodnja, akvakultura i stočarstvo. Lijekovi se mogu širiti izravno u okoliš ili putem postrojenja za obradu otpadnih voda i odlagališta, a zatim se mogu akumulirati u sediment, kanalizacijski mulj te na kraju u životinje i biljke. Što se tiče slatkovodnih ekosustava, glavni procesi uklanjanja tih spojeva uključuju fotodegradaciju i biorazgradnju. Proces kontroliranja, opažanja i praćenja lijekova vrlo je zahtjevan obzirom da koncentracije variraju na različitim područjima što isključuje međusobnu usporedbu podataka. Posljedice bioakumulacije i biomagnifikacije zabilježene su na bentoskim životinjama koji su ujedno nosioci hranidbenih mreža. Potreban je interdisciplinarni pristup za istraživanje ekoloških i evolucijskih učinaka lijekova u okolišu.

## 5. LITERATURA

- Agunbiade F.O., B. Moodley, Pharmaceuticals as emerging organic contaminants in Umgeni River water system, KwaZulu-Natal, South Africa, *Environ. Monit. Assess.* 186 (2014) 7273-7291.
- Bean TG, Boxall ABA, Lane J, Herborn KA, Pietravalle S, Arnold KE. 2014 Behavioural and physiological responses of birds to environmentally relevant concentrations of an antidepressant. *Phil. Trans. R. Soc. B* 369, 20130575.
- Boxall ABA et al. 2012 Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environ. Health Perspect.* 120, 1221-1229.
- Brodin T., Fick J., Jonsson M, Klaminder J. 2013 Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science* 339, 814–815.
- Brodin T., S. Piovano, J. Fick, J. Klaminder, M. Heynen, M. Jonsson, Ecological effects of pharmaceuticals in aquatic systems impacts through behavioural alterations, *Philosophical Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 369 (2014).
- Brodin, T. et al. Ecological effects of pharmaceuticals in aquatic systems - impacts through behavioural alterations. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 369, 20130580 (2014).
- Brown AR, Hosken DJ, Balloux F, Bickley LK, LePage G, Owen SF, Hetheridge MJ, Tyler CR. 2009 Genetic variation, inbreeding and chemical exposure combined effects in wildlife and critical considerations for ecotoxicology. *Phil. Trans. R. Soc. B* 364, 3377–3390.
- Caban M., Kumirska J., Migowska N., Łukaszewicz P., Stepnowski P., 2015, Simultaneous determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oestrogenic hormones in environmental solid samples, *Sci. Total Environ.* 508: 498-505.
- Celiz M. D., Tso J., Aga D.S., 2009, Pharmaceutical metabolites in the environment: analytical challenges and ecological risks, *Environ. Toxicol. Chem.* 28(12): 2473-2484.
- Chen W., J. Xu, S. Lu, W. Jiao, L. Wu, A.C. Chang, Fates and transport of PPCPs in soil receiving reclaimed water irrigation, *Chemosphere* 93 (2013) 2621-2630.
- Cleuvers M., Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects, *Toxicol. Lett.* 142 (2003) 185-194.
- Conder, J.M., Gobas, F.A.P.C., Borgå, K., Muir, D.C.G., Powell, D.E., 2012. Use of trophic magnification factors and related measures to characterize bioaccumulation potential of chemicals. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 8, 85-97.
- Ding, J., Lu, G., Li, S., Nie, Y., Liu, J., 2015. Biological fate and effects of propranolol in an experimental aquatic food chain. *Sci. Total Environ.* 532, 31–39.
- Du, B., Haddad, S.P., Luek, A., Scott, W.C., Saari, G.N., Kristofco, L.A., et al., 2014. Bioaccumulation and trophic dilution of human pharmaceuticals across trophic positions of an effluent-dependent wadeable stream. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 369.
- Ellis, J.B., 2006. Pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in urban receiving waters. *Environ. Pollut.* 144 (1), 184-189.
- Ericson H, Thorsen G, Kumblad L. 2010 Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels. *Aquat. Toxicol.* 99, 223–231.

- European Commission Regulation No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)
- Fent K., A.A. Weston, D. Caminada, Ecotoxicology of human pharmaceuticals, *Aquat. Toxicol.* 76 (2006) 122-159.
- Fick J., H. Soderstrom, R.H. Lindberg, C. Phan, M. Tysklind, D.G.J. Larsson, Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production, *Environ. Toxicol. Chem.* 28 (2009) 2522-2527.
- Gibson R., M.D. Smith, C.J. Spary, C.R. Tyler, E.M. Hill, Mixtures of estrogenic contaminants in bile of fish exposed to wastewater treatment works effluents, *Environ. Sci. Technol.* 39 (2005) 2461-2471.
- Han, Z., Wang, Q., Fu, J., Chen, H., Zhao, Y., Zhou, B., Gong, Z., Wei, S., Li, J., Liu, H., 2014. Multiple bio-analytical methods to reveal possible molecular mechanisms of developmental toxicity in zebrafish embryos/larvae exposed to tris (2-butoxyethyl) phosphate. *Aquat. Toxicol.* 150, 175–181.
- Heynen, M., Fick, J., Jonsson, M., Klaminier, J., Brodin, T., 2016. Effect of bioconcentration and trophic transfer on realized exposure to oxazepam in two predators, the dragonfly larvae (*Aeshna grandis*) and the Eurasian perch (*Perca fluviatilis*). *Environ. Toxicol. Chem.* 35, 930–937.
- Houde M. et al. (2011). Biological assessment and biomagnification of polyfluoroalkyl acids (PFAAs) in aquatic ecosystems: an updated review. *Environmental Science and Technology*, 45(19): 7962-7973.
- Hu X., Zhou Q., Luo Y., Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China, *Environ. Pollut.* 158 (2010) 2992-2998.
- Hutchinson TH, Madden JC, Naidoo V, Walker CH. 2014 Comparative metabolism as a key driver of wildlife species sensitivity to human and veterinary pharmaceuticals. *Phil. Trans. R. Soc. B* 369, 20130583.
- Jakimska A., Śliwka-Kaszyńska M., Reszczyńska J., Namieśnik J., Kot-Wasik A., 2014, Elucidation of transformation pathway of ketoprofen, ibuprofen, and furosemide in surface water and their occurrence in the aqueous environment using UHPLC-QTOF-MS, *Anal. Bioanal. Chem.* 406(15): 3667-3680.
- Jakimska, A., Huerta, B., Bargańska, Ż., Kot-Wasik, A., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D., 2013. Development of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry procedure for determination of endocrine disrupting compounds in fish from Mediterranean rivers. *J. Chromatogr. A* 1306, 44–58.
- Jjemba P.K., Pharma-ecology: the occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care products in the environment, in: Pharma-ecology, *John Wiley & Sons, Inc*, 2008.
- Khetan S. K., Collins T.J., 2007, Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to Green Chemistry, *Chem. Rev.* 107(6): 2319-2364.
- Kidd KA, Blanchfield PJ, Mills KH, Palace VP, Evans RE, Lazorchak JM, Flick RW. 2007 Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104, 8897–8901.

- Kim, J.W., Ramaswamy, B.R., Chang, K.-H., Isobe, T., Tanabe, S., 2011. Multiresidue analytical method for the determination of antimicrobials, preservatives, benzotriazole UV stabilizers, flame retardants and plasticizers in fish using ultra high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1218, 3511–3520.
- Lagesson, A., et al., 2016. Bioaccumulation of five pharmaceuticals at multiple trophic levels in an aquatic food web - insights from a field experiment. *Sci. Total Environ.* 568, 208-215.
- Lahti M., Brozinski J.M. Jylhä A. Kronberg L., Oikari A., 2011, Uptake from water, biotransformation, and biliary excretion of pharmaceuticals by rainbow trout, *Environ. Toxicol. Chem.* 30(6): 1403–1411.
- Langford K., Thomas K.V., 2011, Input of selected human pharmaceutical metabolites into the Norwegian aquatic environment, *J. Environ. Monitor.* 13: 416-421.
- Liu J., R. Wang, B. Huang, C. Lin, Y. Wang, X. Pan, Distribution and bioaccumulation of steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals in wild fish species from Dianchi Lake, China, *Environ. Pollut.* 159 (2011) 2815-2822.
- Loffler D., Ternes T. A., Determination of acidic pharmaceuticals, antibiotics and ivermectin in river sediment using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* 1021 (2003) 133-144.
- Martin J., Santos J.L., Aparicio I., Alonso E., Multi-residue method for the analysis of pharmaceutical compounds in sewage sludge, compost and sediments by sonication-assisted extraction and LC determination, *J. Sep. Sci.* 33 (2010) 1760-1766.
- Mendoza A., Aceña J., Pérez S., López de Alda M., Barceló D., Gil A., Valcárcel Y., 2015, Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard, *Environ. Res.* 140: 225–241.
- Metcalf C.D., B.G. Koenig, D.T. Bennie, M. Servos, T.A. Ternes, R. Hirsch, Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants, *Environ. Toxicol. Chem.* 22 (2003a) 2872-2880.
- Paterson G, Metcalfe CD. 2008 Uptake and depuration of the anti-depressant fluoxetine by the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 74, 125-130.
- Puckowski A., Mioduszevska K., Łukaszewicz P., Borecka M., Caban M., Maszkowska J., Stepnowski P., 2016, Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 127: 232–255.
- Rattner BA, Whitehead MA, Gasper G, Meteyer CU, Link WA, Taggart MA, Meharg AA, Pattee OH, Pain DJ. 2008 Apparent tolerance of turkey vultures (*Cathartes aura*) to the non-steroidal antiinflammatory drug diclofenac. *Environ. Toxicol. Chem.* 27, 2341–2345.
- Regnery, J., Püttmann, W., 2009. Organophosphorus flame retardants and plasticizers in rain and snow from Middle Germany. *Clean Soil Air Water* 37, 334–342.
- Richmond, E. K. et al. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) are ecological disrupting compounds (EcoDC). *ELEMENTA Sci. Anthropocene* 5, 66-73 (2018).
- Ruhí A., Acuña V., Barceló D., Huerta B., Mor J., Rodríguez-Mozaz S., Sabater S., 2015, Bioaccumulation and trophic magnification of pharmaceuticals and endocrine disruptors in a Mediterranean river food web, *Science of the total environment* 540, 205-259 (2016)

- Rzymiski P., Niedzielski P., Klimaszuk P., Poniedziałek B., 2014, Bioaccumulation of selected metals in bivalves (Unionidae) and *Phragmites australis* inhabiting a municipal water reservoir. *Environ. Monit. Assess.* 186(5): 3199-3212.
- Scheytt T., Mersmann P., Lindstädt R., Heberer T., 2005, Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments, *Chemosphere.* 60(2): 245-253.
- Schreiber R, Guendel U, Franz S, Kuester A, Rechenberg B, Altenburger R. 2011 Using the fish plasma model for comparative hazard identification for pharmaceuticals in the environment by extrapolation from human therapeutic data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 61, 261-275.
- Thorpe KL, Benstead R, Hutchinson TH, Tyler CR. 2007 Associations between altered vitellogenin concentrations and adverse health effects in fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquat. Toxicol.* 85, 176–183.
- Walters, D.M., Jardine, T.D., Cade, B.S., Kidd, K.A., Muir, D.C., Leipzig-Scott, P., 2016. Trophic magnification of organic chemicals: a global synthesis. *Environ. Sci. Technol.* 3, 4650-4658.
- Wielogorska E., C.T. Elliott, M. Danaher, O. Chevallier, L. Connolly, Validation of an ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for detection and quantitation of 19 endocrine disruptors in milk, *Food control.* 48 (2015) 48-55.
- Wilkinson, J.L., Hooda, P.S., Swinden, J., Barker, J., Barton, S., 2017b. Extraction Optimisation for Pharmaceuticals, Illicit Drugs, Plasticisers, Perfluorinated Compounds and Metabolites from River Sediment, Biofilm, *Plants and Benthic Organisms.*
- Yang Y., T. G.S, Contaminants in the Urban Environment. Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) Part 2, University of Florida *Extention*, 2015.
- Zhang X.X., Zhang T., Fang H.H., 2009, Antibiotic resistance genes in water environment, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 82(3): 397–414.

## 6. SAŽETAK

Tehnološkim razvojem dolazi do nove vrste onečišćenja, tzv. onečišćenje lijekovima koje poprima sve veće razmjere u prirodi ostavljajući velike posljedice na biljni i životinjski svijet, a zatim i na ljude. Ovakvo onečišćenje podrazumijeva korištenje svakodnevnih farmaceutskih proizvoda i egzogenih tvari koje mijenjaju funkciju endokrinog sustava i posljedično uzrokuju štetne zdravstvene učinke, a nazivaju se endokrini disruptori. Oni dolaze putem otpadnih voda u okoliš gdje se bioakumuliraju u organizme koji su u kontaktu s vodom. Shodno tome, najviše koncentracije pronađene su u bentoskim vrstama, što ukazuje na to da su organizmi u zajednicama dna glavni primatelji lijekova. Osim toga, zabilježena je i biomagnifikacija ovih spojeva, tj. povećanje njihove koncentracije u članovima hranidbenog lanca, proporcionalno s razinom hranidbenog lanca. Stoga su u mnogim dijelovima svijeta u slatkovodnim ribama zabilježene relativno visoke koncentracije ovih spojeva te su zamijećeni njihovi učinci na fiziologiju jedinki i populacija. Osim toga, zabilježen je i prijenos u kopneni ekosustav putem trofičkih interakcija. Zbog svega navedenog, farmaceutsko zagađenje vodnih resursa postaje važno pitanje u budućnosti zaštite okoliša, kao i zdravlja ljudi, nesvjesno izloženih uglavnom kontaminiranoj vodi i hrani.

## 7. SUMMARY

Technological development has resulted in a new type of environmental pollution affecting ecosystems, i.e. the “drug pollution”. It is the consequence of the wide everyday use of pharmaceutical products and exogenous substances that alter the function of endocrine system and consequently cause harmful health problems, called endocrine disruptors. They are released into the environment through waste waters where they are accumulated in organisms that are in contact with water. Consequently, the highest concentrations were found in benthic species, indicating that the bottom-dwelling organisms are the main recipients of drugs. In addition, biomagnification of these compounds was recorded, namely some of these compounds increase in concentration along the food chain. Therefore, relatively high concentrations of these compounds have been recorded in freshwater fish in different parts of the world, and their effects on the physiology of individuals and populations have been noted. Additionally, transfer to the terrestrial ecosystem through trophic interactions was recorded. Due to all these factors, pharmaceutical contamination of water resources is becoming an important issue in the future of environmental protection, as well as in the health of people that are unconsciously exposed to contaminated water and food.