

# Sudbina farmaceutski aktivnih spojeva u slatkovodnim ekosustavima

---

Lelas, Luka

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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:217:705637>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

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



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

Sudbina farmaceutski aktivnih spojeva  
u slatkovodnim ekosustavima

Fate of pharmaceutically active compounds  
in freshwater environments

SEMINARSKI RAD

Luka Lelas

Preddiplomski studij molekularne biologije

Undergraduate Study of Molecular Biology

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ana Previšić

Zagreb, 2020

## Sadržaj

Uvod .....	3
1. Izvori farmaceutski aktivnih spojeva .....	5
2. Najčešće zastupljeni farmaceutski aktivni spojevi.....	7
3. Sudbina farmaceutski aktivnih spojeva u vodenom okoliš .....	9
3.1 Abiotička degradacija i nakupljanje .....	9
3.2 Biološka degradacija.....	12
3.3 Biokoncentracija, bioakumulacija i biomagnifikacija .....	14
4. Utjecaj farmaceutski aktivnih spojeva na živi svijet.....	17
5. Zaključak.....	20
6. Literatura.....	21
7. Sažetak .....	23
8. Summary .....	23

## Uvod

Farmaceutski aktivni spojevi, tzv. farmaceutici, definiraju se kao farmakološki aktivni spojevi otporni na degradaciju, perzistentni u vodenim sustavima, a koji negativno utječu na organizme u prirodi te na ljudsko zdravlje. Farmaceutici kao kemijski spojevi ne mogu se svrstati u jednu homogenu skupinu jer se međusobno vrlo razlikuju po fizikalno-kemijskim i strukturnim svojstvima te biološkom djelovanju. Oni se razlikuju od drugih polutanata po tome što su kompleksni spojevi male molekulske mase (<500 Da), raznolikih struktura i s raznim dodanim kemijskim skupinama. Uglavnom su to polarne molekule s više od jedne skupine koja se može ionizirati te stupanj njihove ionizacije jako ovisi o pH okoline u kojoj se nalaze. Sva ova svojstva pridonose tome da ovi spojevi, nakon što bivaju izlučeni iz organizma u kojem su primijenjeni terapijski, ostaju u okolišu nepromijenjeni. Budući da su teško razgradivi, nakupljaju se u organizmima i djeluju na njihove životne procese na još većinom neistražene načine (Patel i sur., 2019). Suvremene farmaceutski aktivne spojeve može se grupirati u šest skupina s obzirom na područje njihovog djelovanja: nesteroidni protupalni spojevi i analgetici (poput ibuprofena i paracetamola), antibiotici (penicilin, imidazol, tetraciklin), protuepileptici, antidepresivi, spojevi koji umanjuju udio lipida, antihistaminici,  $\beta$  blokatori te ostali spojevi (skupina u koju se svrstavaju tvari poput narkotika, antiseptika, barbiturata) (Patel i sur., 2019).

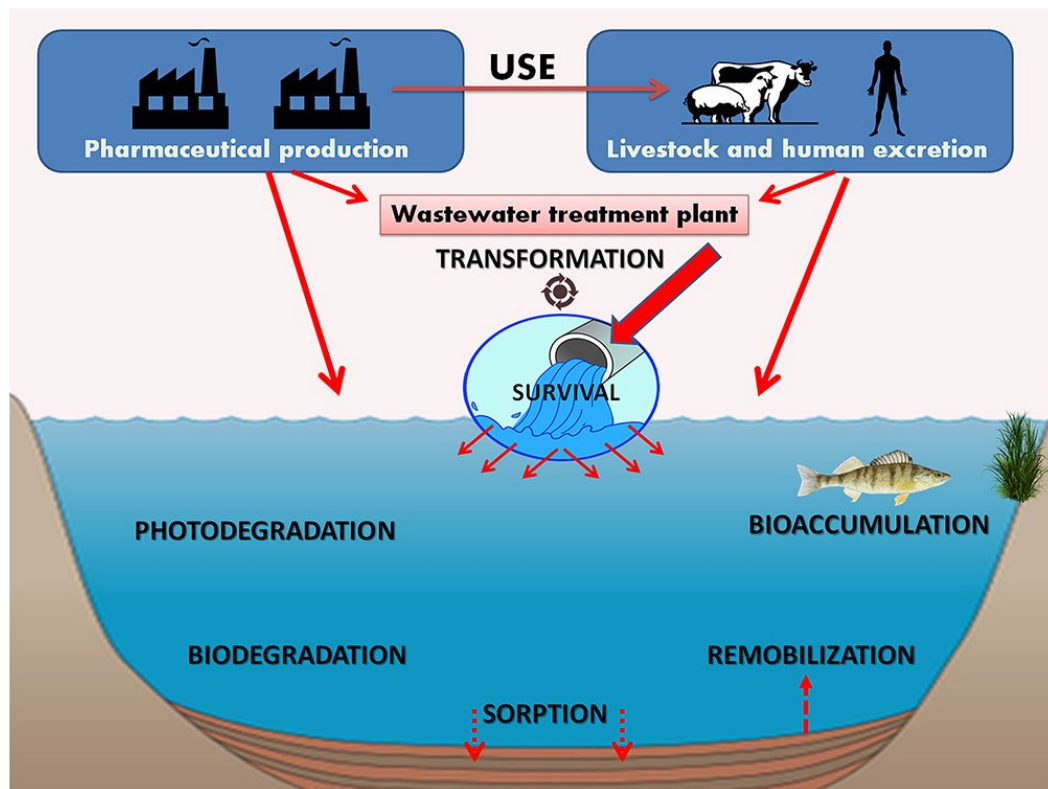
Počeci proizvodnje te uporabe farmaceutika u modernome smislu datiraju s kraja 19. i početka 20. stoljeća. Većina tada korištenih preparata bili su biljnog porijekla te općeg djelovanja poput morfija ili kvinina te je proizvodnja bila u rukama apotekarskih obrta koji su način proizvodnje svojih lijekova čuvali kao poslovne tajne te su često prodavali i proizvode sumnjivog učinka. Nastanku moderne farmaceutske industrije značajno je potpomogao razvoj organske kemije i otkriće da su strukture molekula povezane s njihovim biološkim djelovanjem. 1930-ih godina većina lijekova proizvodi se lokalno te se prodaje bez recepta i samo je mali broj preparata (poput nekih novoizoliranih vitamina i inzulina) pokazivao značajan učinak pri liječenju bolesti. Povezanost apotekarske struke i razvijajuće kemijske znanosti osigurala je velik potencijal za razvoj farmaceutske industrije što je rezultiralo time da se sredina 20. stoljeća smatra zlatnim dobom farmacije. U tome razdoblju je porođajna smrtnost smanjena za pola, dok je smrtnost majki pri porodu od infekcija smanjena za čak 90%. Također su se prvi puta u povijesti bolesti poput tuberkuloze, difterije i upale pluća mogle efektivno liječiti. Poratni skok industrijske aktivnosti rezultirao je porastom proizvodnje antibiotika te su u tom razdoblju

globalno testirani milijuni uzoraka tla radi potrage za antibioticima. Iz tog razdoblja potječu i danas često korišteni antibiotici poput eritromicina, tetraciklina i streptomicina. Potraga za boljim lijekovima u tom periodu fokusira se više na sintezu funkcionalnijih spojeva na temelju prirodnih molekula nego na izolaciju i uporabu nepromijenjenih prirodnih derivata. Javljaju se i prvi zahtjevi za regulacijom uslijed zdravstvenih katastrofa uzrokovanih puštanjem netestiranih spojeva u prodaju. Daljnjim napretkom, u drugoj polovici 20. stoljeća javljaju se složeniji farmaceutici koji djeluju specifičnije te omogućavaju liječenje netipičnih bolesti poput imunoloških deficijencija, autoimunih bolesti te raka. Iz tog razdoblja potječu i prvi izvještaji o pojavi farmaceutika kao onečišćivača u pitkoj vodi i vodenim ekosustavima. Od 1980-ih godina, od kada potječu ti izvještaji, do danas, broj detektiranih tvari raste (Baum, 2005).

Iako je nedvojbeno da su farmaceutski spojevi vrlo pozitivno djelovali na porast kvalitete života te civilizacijski napredak, sve se više pokazuje kako se njihova široka uporaba negativno odražava na ekosustave te zdravlje čovjeka na suptilne i nejasne, ali štetne načine. Svrha ovog rada je dati pregled načina na koji se to odvija tj. kako farmaceutik, jednom kad je upotrijebljen, dospijeva u okoliš, kroz kakve promjene i procese tamo prolazi te gdje konačno završi i kakve su posljedice na ekosustave kojima prođe.

## 1. Izvori farmaceutski aktivnih spojeva

Prisutnost svih farmaceutika u vodenom okolišu rezultat je suvremenog načina života, tj. široke primjene raznih antropogeno proizvedenih spojeva u svakodnevnom životu i industriji. Rzymiski i sur. (2017) ističu pet glavnih izvora putem kojih farmaceutici dopijevaju u vodeni okoliš: netretirani, ali i neadekvatno tretirani tvornički izljevi; medicinski otpad; izlučevine stočnih životinja tretiranih antibioticima, hormonima rasta i sličnim pripravcima; istjecanja s poljoprivrednih površina gnojnih s tretiranim kanalizacionim muljem te neizostavno za spomenuti, izljevi ljudskog porijekla. Shema ovih puteva prikazana je na Slici 1. te detaljnije na Slici 2.



Slika 1. Ilustracija izvora iz kojih farmaceutici dopijevaju u vodeni okoliš te njihova sudbina u okolišu; preuzeto iz Rzymiski i sur. (2017).

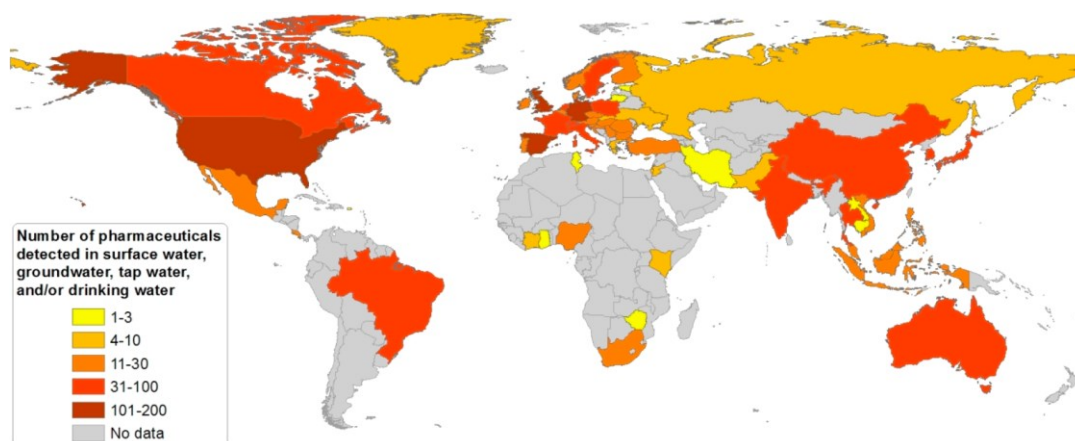
Mandarić i sur. (2015) na sličan način razlikuju izvore farmaceutika u vodenom okolišu generalno ih dijeleći na one urbanog, industrijskog te agrikulturalnog porijekla. Izvori urbanog porijekla obuhvaćaju sve otpadne izljeve koji nastaju u kućanstvima te se otpadne vode te vrste obrađuju u postrojenjima za obradu otpadnih voda, kao i izljevi industrijskog porijekla. Taj proces obrade predstavlja barijeru farmaceuticima na putu prema okolišu, no nažalost uklanja se samo frakcija njih koji konačno završe u vodenom okruženju. Razlog tomu je što su postrojenja za obradu otpadnih voda dizajnirana za uklanjanje patogena i u vodi suspendiranih čestica organskog porijekla na način da se za njihovo uklanjanje primarno upotrebljava tretman aktiviranim muljem (koji se oslanja na sposobnosti mikroorganizama da razgrade organsku tvar iz svog okruženja te pritom formiraju flokulat, rahli želationozni matriks koji se izdvaja iz vodene faze koja se pak tada smatra pročišćenom). Naprednije metode pročišćavanja (upotreba biomembrana, oksidativno-reduktivnih procesa, elektrokemijske obrade te kombinacija navedenih metoda) nisu često zastupljene, što je slučaj i kod Centralnog uređaja za pročišćavanje otpadnih voda Zagreb (Tedeschi, Malus i Vouk., 2014). Potrebno je napomenuti da urbanom zagađenju vodenog okoliša pridonosi i curenje otpadnih tekućina s neadekvatno pripremljenih odlagališta otpada.

Dodatni problem predstavljaju izvori agrikulturalnog te marikulturalnog porijekla, točnije poljodjelski i stočarski izljevi te otpadne tvari koje nastaju u ribogojilištima koje osim farmaceutika korištenih u uzgoju domaćih životinja sadrže i razne biocidne preparate te isprano, od strane biljaka neunešeno gnojivo te nekonzumiranu hranu. Zbog prirode tih izljeva gotovo je nemoguće stvoriti jedinstvenu barijeru prema okolišu kao što je postrojenje za tretman otpadnih voda prisutno u urbaniziranim područjima s kanalizacijskom mrežom.

Teško je procijeniti potrošnju farmaceutika na globalnoj razini zbog nedostatka informacija te otežavajućih okolnosti oko prikupljanja istih, no postoje podaci za pojedine države te grube procjene. Tako Patel i sur. (2019) navode kako je u Njemačkoj od registriranih 5000 farmaceutika njih 2700 pokriva 90 % godišnje potrošnje što iznosi 38 000 tona. Isti autori prenose kako potrošnja 50 najkorištenijih farmaceutika u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosi 6000 tona. Na globalnom tržištu dostupno je oko 4000 farmaceutski aktivnih spojeva te se njihova godišnja potrošnja procjenjuje na 100 000 tona. Zabrinjavajuće je pitanje kolika je proizvodnja te upotreba farmaceutika u državama trećega svijeta gdje regulacije i zakonska legislativa o zaštiti okoliša ili nije na razini onih u zapadnome svijetu ili se ne provodi.

## 2. Najčešće zastupljeni farmaceutski aktivni spojevi

Pri kvalitativnom definiranju čestih farmaceutika problem je nedostatak istraživanja. Tako Patel i sur. (2019) navode kako se studije prisutnosti farmaceutski aktivnih spojeva u okolišu izrađuju najčešće u razvijenijim zemljama svijeta. Tako opširniji podatci u europskim granicama postoje samo za Njemačku, Francusku, Ujedinjeno kraljevstvo, Švicarsku, Španjolsku te Portugal. Što se tiče SAD-a, od 50 federalnih država, njih 28 ima provedeno jedno ili nijedno istraživanje ovog tipa. Za većinu adekvatnih azijskih studija odgovorni su Japan, Kina te Južna Koreja, a ta su istraživanja pak usmjerena na gusto naseljene lokalitete blizu većih gradova i industrijskih centara. Za ostatak država svijeta (što obuhvaća i neke veće države poput Australije i Brazila) ima objavljeno tri ili manje opsežnih studija o farmaceuticima u okolišu. Velik su problem države u razvoju poput Indije, Pakistana ili Gane gdje ne postoji razvijena infrastruktura za tretman otpadnih voda, a često je i zakonska regulativa kojom bi se primoralo kompanije na odgovorno djelovanje, zanemarena ili nepostojeća. Navode kako su koncentracije farmaceutski aktivnih spojeva u vodama kojima predstoji obrada, unutar Pantacheru Envirotech postrojenja za obradu otpadnih voda (središnja Indija), koja skuplja izljeve čak 90 farmaceutskih tvornica, milijun puta veće nego koncentracije detektirane u prosječnom postrojenju za preradu otpadnih voda.



Slika 3. Prikaz broja farmaceutika detektiranih u površinskim i podzemnim vodama, vodi iz slavine i pitkoj vodi u državama diljem svijeta; preuzeto iz Patel i sur., (2019).

Prisutnost određenih farmaceutika ovisi o brojnim faktorima bilo da su oni socioekonomske, geografske ili biološke prirode. Tako na prisutnost farmaceutski aktivnih spojeva utječu faktori poput stupnja urbanizacije i naseljenosti nekog lokaliteta, dostupnosti



zdravstvenih ustanova (koje utječu na stopu konzumacije), prisutnost i veličina proizvodnih postrojenja, prisutnost infrastrukture za zbrinjavanje otpadnih voda, smještaja lokaliteta uzorkovanja u prostoru te kemijskoj stabilnosti farmaceutika.

Kao neke konkretne primjere o sezonskoj te prostornoj varijaciji prisutnosti farmaceutika Patel i sur. (2019) navode podatak da su globalno najčešće detektirani farmaceutici lijekovi protiv bolova, dok se u Aziji to na primjer antibiotici. Navode i podatke o dnevnim, tjednim pa i sezonskim fluktuacijama. Tako podatci za južnu Španjolsku pokazuju da je vrhunac opterećenja voda farmaceuticima između sedam i devet sati ujutro kada se otpuštaju kanalizacijske vode nakupljene tokom noći. Tokom radnog tjedna javlja se veća koncentracija kontrastnog medija korištenog pri medicinskim pregledima X zračenjem. Tokom vikenda u porastu je pak koncentracija opijata i rekreativnih droga te njihovih metabolita dok je u padu koncentracija spojeva koji su nusprodukt industrijske proizvodnje.

Iako istraživanja farmaceutika u vodenom okolišu u Hrvatskoj nije na razini zapadnih zemalja Europe, podatci ipak postoje. Terzić i Ahel (2006) navode rezultate nekih od tih istraživanja. U jednom od najranijih istraživanje tog tipa na našim prostorima (iz 2003. godine), određeno je da se neki česti analgetici javljaju u ispusnim vodama više postrojenja za tretman otpadnih voda duž Hrvatske u mikrogramskim koncentracijama. Navode i rezultate istraživanja prisutnosti farmaceutika u otpadnim vodama 17 većih gradova Hrvatske koje je pokazalo kako se hrvatske koncentracije farmaceutika u otpadnim vodama ne razlikuju mnogo od europskih razina. Najčešće skupine farmaceutske aktivnih spojeva koje su zabilježili su protuupalni, lijekovi, analgetici te antibiotici.

### 3. Sudbina farmaceutski aktivnih spojeva u vodenom okolišu

Jednom kada farmaceutski aktivni spojevi dospiju u okoliš, njihov put može teći na nekoliko načina. Mogu biti kompletno razgrađeni na osnovne organske spojeve, ugljikov dioksid i vode, što se npr. događa aspirinu. Mogu biti i podvrgnuti abiotičkoj ili biotičkoj transformaciji te tako postati hidrofilniji čime im se povećava postojanost u okolišu. Takvi perzistentni hidrofilni spojevi prolaze kroz procese tretiranja otpadnih voda nepromijenjeni te odlaze u vodene ekosustave. Naposljetku, mogu završiti u hranidbenim lancima ili u aktivnom mulju postrojenja za preradu otpadnih voda i to nepromijenjene strukture. Takva sudbina česta je kod lipofilnih i kemijski vrlo stabilnih spojeva. Shema sudbine farmaceutika prikazana je na Slici 4. Patel i sur., (2019) iznose činjenicu da je unatoč brojnim studijama i svim saznanjima, stopa uklanjanja farmaceutika iz okoliša vrlo raznolika te iza nje ne stoji nikakav logičan obrazac čak ni kad farmaceutici pripadaju istim grupama terapeutika. Problem je što su farmaceutici dizajnirani tako da djeluju na specifične ljudske tj. animalne receptore, no takve receptore, ili njima slične, sadrže i brojni drugi predstavnici životinjskog svijeta tako da ti spojevi djeluju i na njih, ali na nepoznate načine.

#### 3.1 Abiotička degradacija i nakupljanje

Prije ulaska u biološke sustave tj. hranidbeni lanac, farmaceutski aktivne tvari, šireći se okolišem podložne su raznim fizikalno-kemijskim utjecajima te biološkim procesima poput mikrobne degradacije, koji utječu na njihovu kemijsku postojanost, perzistenciju u okolišu te biološku aktivnost. Neki od fizikalno-kemijskih procesa koji utječu na sudbinu farmaceutski aktivnih tvari u okolišu prije unosa u hranidbeni lanac su sorpcija, fotoliza, isparavanje.

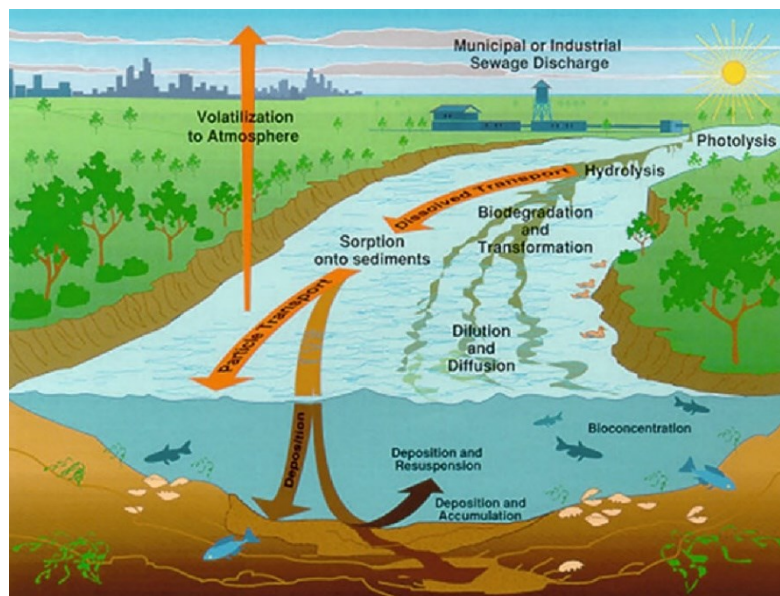
Sorpcija je fizikalni proces bitan prije i poslije ulaska farmaceutika u okoliš. Unutar kanalizacijske infrastrukture te postrojenja za tretiranje otpadnih voda sorpcija se odvija dvosmjerno, između krute tj. koloidne faze ili biofilma te tekuće faze. Sorpcija koja se odvija unutar aktiviranog mulja bioreaktora u postrojenjima za tretiranje otpadnih voda posebno je od interesa. Mandarić i sur. (2017) pojašnjavaju kako na sorpciju utječu fizikalno-kemijska svojstva onečišćivača, tj. farmaceutika, te fizički matriks u kojem se on nalazi. Fizikalno-kemijski procesi koji se odigravaju unutar tog matriksa su brojni (elektrostatske interakcije,

kationske izmjene, kationski mostovi, površinsko kompleksiranje, vodikovi mostovi...) te otežavaju opisivanje tog kompleksnog sustava. Konvencionalna veličina za opisivanje sorpcije određenog farmaceutika je koeficijent particije  $K_d$ , no ta se veličina uzima kao gruba aproksimacija budući da se za pojedine spojeve koeficijent particije predviđa pomoću koeficijenta particije za sustav oktanol-voda, sustava koji tek ugrubo oponaša složenu smjesu koja je aktivirani mulj. Potrebno je napomenuti i kako je pH aktiviranog mulja vrlo varijabilan što dodatno komplicira predviđanje  $K_d$ .

Sorpcija, tj. adsorpcija koja se odvija između onečišćivača u tretiranoj te ispuštenoj vodi i prirodnih krutina također igra važnu ulogu u putu istih kroz okoliš. I ovdje na kemijsko ponašanje utječe priroda površina na koje se polutant adsorbira, njegova kemijska struktura te okolišni uvjeti poput pH i temperature. Mandarić i sur. (2017) navode neka važnija fizikalna svojstva koja utječu na ovaj proces poput topivosti u vodi, kiselinske konstante disocijacije ( $pK_a$ ) te pritiska tlaka para. Kod polarnih polutanata koji su podložni ionizaciji pH okoliša može značajno utjecati na njihovu topivost pa tako i stupanj sorpcije te konačno dostupnosti različitim organizmima. Tako nenabijene molekule teže adsorpciji na čvrste organske površine, dok se negativno ili pozitivno nabijene molekule talože na pozitivno (npr. sedimenti sa željeznim oksidima), tj. negativno nabijene (npr. glinasti sedimenti) površine. Nadalje, takve ionizirane molekule mogu stupiti u razne reakcije kompleksacije te se na taj način istaložiti u supstratu vodenih okoliša gdje mogu biti trajno pohranjene u obliku sedimenta ili u nekom kasnijem trenutku biti resuspendirane i tako ponovno dospjeti u vodu te ponovno postati dostupne bioti.

Fotoliza je degradacijski proces u kojem se polutant kemijski mijenja uslijed direktne apsorpcije fotona. Iako se na proces fotolize ne oslanja značajno u industriji prerade otpadnih voda budući da je to dugotrajan proces, višestruko nepraktičniji od mikrobiološke degradacije, bitno ga je spomenuti budući da se on neprestano odvija u prirodi gdje ga kataliziraju fotoni potekli od Sunca. Fotolizi su podložniji polutanti koji su po kemijskoj prirodi aromatski spojevi, dušični spojevi, furani i fenoli. Reakcije fotolize su kompleksne kemijske reakcije s brojnim paralelnim putevima kojima molekula može biti degradirana. Ti procesi ne rezultiraju nužno potpunom razgradnjom polutanata na osnovne organske spojeve ili gubitak toksičnosti, nego nekada izmijenjeni polutanti uslijed promjene postaju postojaniji ili toksičniji nego prije (Mandarić i sur., 2017).

Spomenuti se još mogu i isparavanje i hidroliza, dvije pojave koje imaju relativno pozadinski učinak na promjenu i put farmaceutika u okolišu. Hidroliza, katalitička razgradnja gdje je napadajuća skupina molekula vode, ima manji utjecaj na farmaceutike nego fotoliza budući da su oni dizajnirani tako da budu što stabilniji u vodenom okruženju kakvo je ljudski organizam. Isparavanje, tj. hlapljivost fizikalni je proces kojim farmaceutici dospijevaju u atmosferu. Ovaj proces je u pogledu onečišćenja više zabrinjavajuć na kopnu (npr. hlapljenje amonijaka raspadom gnojiva na bazi uree), no odvija se i u vodenom okruženju. Na njega značajno utječe temperatura, budući da promjena temperature utječe na tlak para otopine te topivost tvari u vodi čime se povećava ili smanjuje stopa hlapljenja polutanata.



Slika 5. Ilustracija sudbine farmaceutski aktivnih spojeva nakon njihovog ispuštanja u okoliš, reuzeto iz Mandarić i sur. (2017).

### 3.2 Biološka degradacija

Farmaceutici se ciljano dizajniraju te proizvode kako bi bili što više kemijski stabilni u biološkim sustavima. Iz tog razloga potrebno je razumijevanje promjena kojima bivaju podvrgnuti u živim organizmima tokom njihovog kretanja po ekosustavima, tj. hranidbenim lancima.

Nakon što se primjene, farmaceutici mogu, ali i ne moraju nužno biti podvrgnuti metaboličkoj transformaciji koju obavljaju ili probavni mikrobi ili enzimi koji potječu od domaćinskog organizma. Te transformacije odvijaju se u dvije faze. U prvoj se fazi ksenobiotik modificira hidrolitičkim, reduktivnim i oksidacijskim reakcijama, a sve radi povećanja njegove polarnosti te topljivosti u vodi. Druga faza nastavak je prve faze, a u njoj se ranije modificirani ili nemodificirani ksenobiotik uvodi u konjugacijsku reakciju s polarnim molekulama (jedna od važnijih konjugacijskih reakcije je reakcija glukoronidacije) čime se stvara hidrofilan metabolit koji se lako odstranjuje iz organizma u obliku urina ili fekalija. Tako promijenjen farmaceutik dopijeva u kanalizacijski sustav kojim ili direktno završi u okolišu ili dopijeva u postrojenja za obradu otpadnih voda.



Slika 6. Pogled iz zraka na centralni uređaj za pročišćavanje otpadnih voda Zagreb; preuzeto iz Tedeschi, Malus i Vouk (2014).

Proces na koji se ponajviše oslanjaju konvencionalna postrojenja za tretman otpadnih voda je mikrobna degradacija u aktivnom mulju. Ovaj proces je najodgovorniji za uklanjanje ili transformaciju polarnih farmaceutika. Mikrobna biodegradacija složen je katabolički proces koji izvode mikrobiološke zajednice organizama te koji nije potpuno istražen i shvaćen. Farmaceutik može biti prerađen na više razina: može biti primarno degradiran što znači da mu je kemijska struktura promijenjena te da je izgubio određena svojstva koja slijede promjenu kemijske strukture; može biti razgrađen na ekološki zadovoljavajuću razinu što znači da su mu uklonjena nepoželjna svojstva; u konačnici, može biti potpuno razgrađen što znači da je rastavljen na spojeve koji su u maksimalno oksidiranom, tj. reduciranom stanju (Mandarić i sur., 2017).

Mandarić i sur. (2017) iznose dva metabolička puta kojima ksenobiotici mogu biti degradirani mikrobnom razgradnjom. Direktnim putem ksenobiotik se degradira jer biva uporabljen kao izvor ugljika i/ili energije za mikroorganizam, tj. mikrobnu zajednicu. Drugi put, kometabolička degradacija, je proces u kojem se ksenobiotik degradira ne kao izvor, već uz trošenje izvora ugljika ili energije. Smatra se da su u procesu tretmana vode aktiviranim muljem oba metabolička puta bitna, no da se ipak mikroorganizmi oslanjaju na kometaboličku degradaciju budući da je koncentracija farmaceutika vrlo niska te nedovoljna za njihovu uporabu kao supstrat za rast. Na proces biodegradacije utječe i dostupnost farmaceutika jer često su u vodi topljive tvari dostupnije mikrobnim zajednicama za degradaciju.

Patel i sur. (2019) ističu kako se postrojenja za tretman otpadnih voda nikada nisu bila dizajnirana niti namijenjena uklanjanju farmaceutika te stoga ne treba čuditi da stope uklanjanja mogu biti i niže od 10 % čak i za najčešće farmaceutike. To je tako iz razloga što su ta postrojenja osmišljena s funkcijom da uklanjaju lako razgradiv organski otpad u relativno visokim koncentracijskim rasponima (mg/L). Farmaceutici se javljaju u znatno nižim koncentracijama (ng/L–μg/L), a ono što je najproblematičnije je to što i tada mogu djelovati na živi svijet.

Važno je i istaknuti kako je mikrobna razgradnja i najzaslužniji proces u razgradnji farmaceutika koji su se našli u okolišu. Ona se ne razlikuje mnogo od razgradnje koja se odvija u aktiviranome mulju (Lahti, 2012). Aerobna degradacija (kada su konačni produkti CO<sub>2</sub> i voda) brže se odvija od anaerobne (konačni produkti: CO<sub>2</sub> i metan), što je među ostalim i razlog zašto se aktivni mulj u postrojenjima aerira tj. prozračuje.

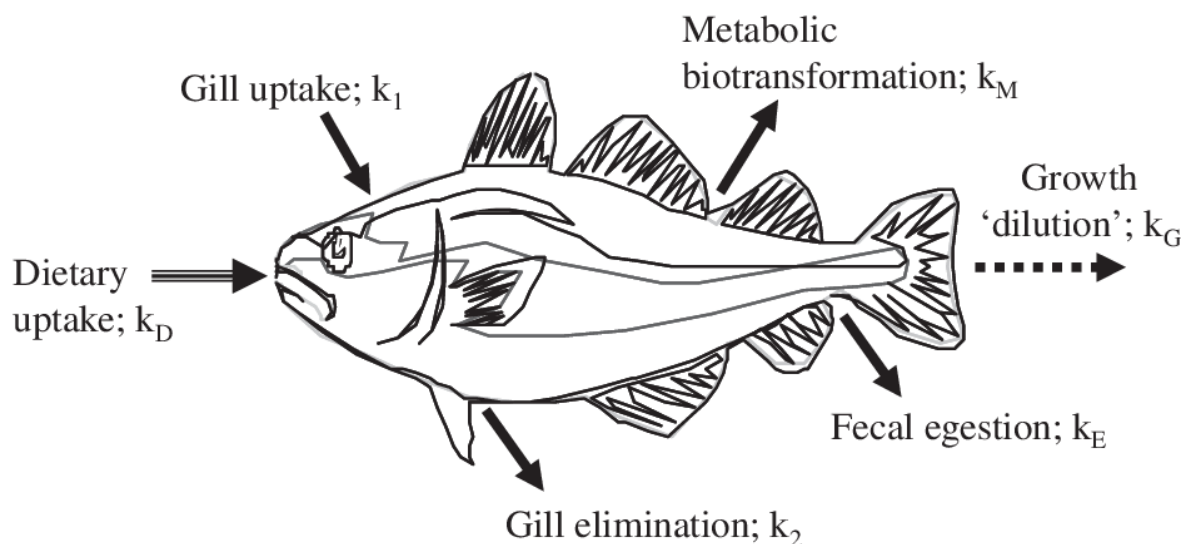
### 3.3 Biokoncentracija, bioakumulacija i biomagnifikacija

Kada farmaceutski aktivni spojevi dospiju u okoliš, nedvojbeno je da će prije ili kasnije doći do njihovog unosa u organizme pa time i u hranidbene lance. Zahvaćeni slatkovodni organizmi pripadaju u različite taksonomske skupine, no ugrubo ih se može okarakterizirati kao bentoske i planktonske beskralježnjake, alge i vodeno bilje, te kralježnjake, poput riba, sisavaca i ptica. Potrebno je napomenuti kako je većina istraživanja usmjerena na ribe, te bentičke i planktonske beskralježnjake budući da su najprikladniji modelni organizmi.

Procesi putem kojih se unos odvija poznati su kao biokoncentracija, bioakumulacija te biomagnifikacija. Te procese definiraju Arnot i sur. (2016).

Biokoncentracija je unos kemijskih tvari iz okoliša u organizam, ali samo preko respiratornih površina te preko kože. Za stopu biokoncentracije odgovorna je suma stopa slijedećih komponenti: stope unosa farmaceutika u organizam putem respiratornih i dermalnih površina, stope izbacivanja farmaceutika organizam putem respiratornih i dermalnih površina, stope metaboličke transformacije, stope eliminacije fecesom te razrjeđivanje rastom (što je ustvari pseudoeliminacijski proces budući da se koncentracija ksenobiotika razrjeđuje povećanjem volumena tkiva rastom organizma). Veličina kojom se opisuje stupanj biokoncentracije naziva se biokoncentracijski faktor (BCF) te se izražava kao omjer koncentracije kemikalija u organizmu i koncentracije kemikalija u okolišu kad je sustav u ravnotežnom stanju.

Bioakumulacija je pak proces koji još obuhvaća i unos ksenobiotika hranom. Bioakumulaciju definiraju stope unosa farmaceutika u organizam putem respiratornih i dermalnih površina te prehrane, stope izbacivanja farmaceutika iz organizma putem respiratornih i dermalnih površina, stope metaboličke transformacije, stope eliminacije fecesom te razrjeđivanje rastom. Bioakumulacijski faktor (BAF) opisuje bioakumulaciju organizma te je važna veličina za terensko istraživanje onečišćenja, a definira se kao omjer koncentracije kemikalije u organizmu i koncentracije kemikalije u vodenom stupcu.



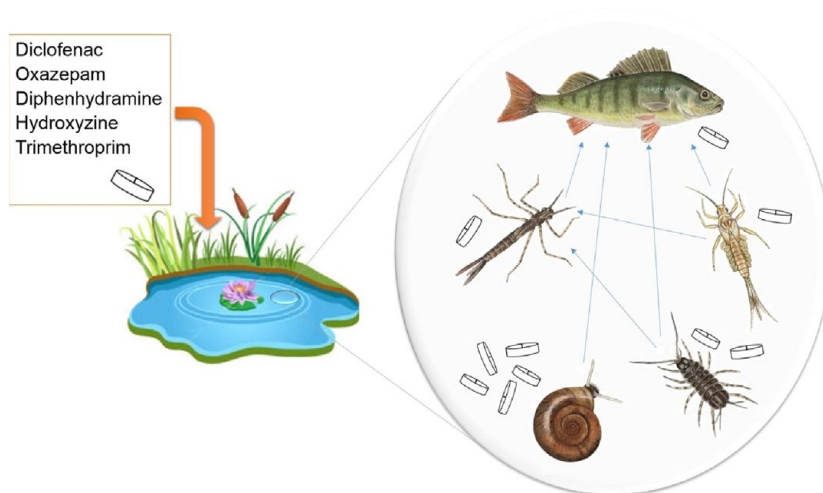
Slika 7. Putevi unosa ksenobiotika i kinetičke konstante koje ih opisuju; preuzeto iz Arnot i sur. (2016).

Ove veličine značajni su pokazatelji onečišćenja te se zato rutinski provode njihova mjerenja u svrhu monitoringa kakvoće vode u vodenim ekosustava. Budući da su danas farmaceutski aktivni spojevi gotovo sveprisutni u vodenom okolišu, većina država ima razrađen zakonski okvir prema kojem se definiraju pretpostavljene bezopasne koncentracije u okolišu. Tako unutar Europske Unije na snazi stoji Europska okvirna direktiva o vodama iz 2013. godine (Water Framework Directive, WFD) unutar koje su definirani Okolišni standardi kvalitete (Environmental Quality Standards, EQS) za neke kemikalije čiju je prisutnost potrebno pratiti (Schafer i sur., 2015).

Generalno gledajući, tvari koje su najsklonije biokoncentraciji tj. bioakumulaciji su hidrofobne organske molekule i metali. Oni iz vodenog okoliša u organizme ulaze ili iz vodene faze ili putem hrane, ali i također je moguć unos zbog direktnog kontakta kada su navedene tvari adsorbirane na čestice sedimenta u supstratu. Schafer i sur., (2015) ističu kako je kvantifikacija kemikalija u živom svijetu zahtjevan proces, ne samo zbog biotičkih faktora poput udjela masti ili starosti promatranog organizma već i zbog lokalnih abiotskih čimbenika poput pH ili tvrdoće vode koji utječu na sudbinu polutanata na brojne načine. Zato danas postoji težnja da se u svrhu monitoringa prisutnosti polutanata u vodi koriste uređaji za pasivno sakupljanje polutanata iz okoliša u kojem su smješteni.



Saznanja o sudbini farmaceutika u ekosustavima i hranidbenim lancima i danas su mala, čemu pridonosi složenost abiotičkih i biotičkih procesa koji djeluju na farmaceutike jednom kada dospiju u okoliš. Dan je primjer jednog istraživanja koje teži popuniti navedene nedostatke u znanju. Lagesson i sur. (2015) promotrili su put pet čistih farmaceutika u hranidbenom lancu unutar poluprirodnog ekosustava u vremenu od nekoliko mjeseci. Hranidbeni lanac ovog ekosustava čine grgeč (*Perca Fluviatilis L.*) kao vršni predator te 4 vrste beskralježnjaka: ličinke vretenaca (*Odonata, Zygoptera*) kao predatori, ličinke vodencvijetova (*Ephemeroptera*) i puževi (porodice *Planorbidae*) kao primarni potrošači (strugači obraštaja), te jednakonožni rak (vodenbabura, *Asellus aquaticus* [Linnaeus, 1758]) kao omnivor. Ilustracija opisanog ekosustava i dodanih kemikalija prikazana je na Slici 8. Njihov eksperiment pokazao je da se kemijska svojstva ne mogu pouzdano koristiti za predviđanje bioakumulacije budući da je za neke od promatranih kemikalija razlika u očekivanom i dobivenom faktoru bioakumulacije bila nekoliko razreda veličine. Također su pokazali da postoji i značajna razlika u bioakumulaciji u odnosu na vrste što se objašnjava razlikama u ekologiji vrsta tj. načinu unosa hrane. Najveće vrijednosti BAF imale su bentičke vrste (puževi i *A. aquaticus*) koje su primarni herbivori i omnivori. Što se tiče vršnog predatora, grgeča, trofički prijenos farmaceutika ukupno je bio slab, no povećavao se s vremenom te autori pretpostavljaju da bi s vremenom količina farmaceutika u grgeču došla do dovoljno visoke razine da uzrokuje promjene u organizmu, što bi bio klasičan primjer bioakumulacije u vršnom predatoru. Implikacije ovoga rada su zabrinjavajuće budući da pokazuje kako farmaceutici u roku nekoliko mjeseci putem primarnih potrošača ulaze u hranidbeni lanac te eventualno pronalaze put do organizama cijele hranidbene mreže. Podsjetimo li se još i toga da se farmaceutici neprestano ispuštaju u okoliš čime je njihova prisutnost konstantna, razlozi za brigu su više nego očiti.



Slika 8. Prikaz hranidbene mreže unutar poluprirodnog ekosustava te u eksperimentu korištenih farmaceutika; preuzeto iz Lagesson i sur. (2015).

#### 4. Utjecaj farmaceutski aktivnih spojeva na živi svijet

Uzimajući u obzir količinu proizvedenih farmaceutika i velik broj spojeva u proizvodnji te sveprisutnost njihove uporabe u modernome životu ne čudi što su farmaceutski aktivni spojevi sveprisutni u našem okolišu. Čak ni polarni krajevi, najočuvanije stanište danas, nisu izbjegli kontaminaciju farmaceuticima (Patel i sur., 2019). Kao što je pokazano u prijašnjim poglavljima, gotovo je nemoguće s preciznošću predvidjeti utjecaj farmaceutski aktivnoga spoja jednom kada dođe u okoliš. Patel i sur. (2019) ističu da je slabo poznato na koje sve načine farmaceutski aktivni spojevi djeluju na okoliš te da je nepredvidivo kakve će dugotrajne posljedice njihovog ispuštanja u okoliš biti na prirodu, ali i na ljude te u konačnici ljudsko zdravlje.

Lahti (2012) iznosi tri načina na koji farmaceutici mogu djelovati: nespecifično (npr. uzrokuju narkozu), specifično, u smislu da ciljaju određene receptore u organizmima te tako da uzrokuju kemijske promjene u organizmima. Budući da su brojni geni te receptori koje kodiraju očuvani u većini životinjskih razreda, iste interakcije farmaceutika i biomolekula mogu se odvijati i u organizmima koji nisu cilj biološke aktivnosti farmaceutika npr. ribama, gdje mogu djelovati na ekspresiju gena različitih od onih koji bi se eksprimirali u ciljanom organizmu. Uz to, farmaceutici se u okolišu nalaze u smjesi sa brojnim drugim tvarima s kojima mogu nepredviđeno interagirati te im se time toksičnost može poništiti, smanjiti ili povećati.

Velik problem istraživanja utjecaja farmaceutika je taj što se istraživanja koncentriraju na proučavanje akutnih utjecaja te promjena pri visokim koncentracijama dok su organizmi u prirodi uglavnom izloženi dugotrajnom, kroničnom djelovanju u niskim koncentracijama. Time informacije dobivene laboratorijskim radom postaju okolišno irelevantne. Ilustraciju toga iznosi Lahti (2012) navodeći istraživanja koja su pokazala da se histološka promjena u tkivu bubrega i jetre potočne (*Salmo trutta*, Linnaeus, 1758) i ružičaste pastrve (*Oncorhynchus mykiss*, [Walbaum, 1792]) javlja nakon 21 do 28 dana pri koncentraciji diklofenaka (nesteroidni protuupalni lijek, prodavan pod imenom Voltaren) od 5 µg/L. Za usporedbu, EC<sub>50</sub> (efektivna koncentracija pri kojoj je 50 % promatranih organizama imobilizirano) za „*Daphnia* test imobilizacije“ je 22 mg/L unutar dva dana. Dakle, vrijednosti se razlikuju za četiri reda veličine.

Zbog prirode njihovih izvora, farmaceutici se kontinuirano izbacuju u okoliš te su stoga konstantno prisutni u vrlo malim koncentracijama što ne znači nužno da te koncentracije nisu efektivne. Lagesson i sur. (2016) navode zaključke niza istraživanja koja su iznose podatke o utjecajima farmaceutika na živi svijet. Primijećeno je da estrogenu nalik spojevi uzrokuju feminizaciju muških riba uzrokovanu poticanjem proizvodnje vitelogenina, krvnog proteina koji je formira hranjivu tvar u jajašcima riba. Time ih se čini neplodnima što može dovesti do urušavanja populacija i ekosustava, zatim da antihistaminici djeluju na ponašanje ličinki kukaca, da nesteroidne protuupalne tvari djeluju na reprodukciju, uspjeh izlijevanja te stopu rasta brojnih vodenih organizama. Patel i sur. (2019) navode i kako je diljem svijeta primijećeno pojavljivanje tkivnih izraslina na štakorima, žabama i ribama izloženim vodama zagađenim farmaceuticima te da izlaganje riba koncentracijama anksiolitika nižima od onih prisutnih u otpadnim vodama vodi promjeni u ponašanju. Neke od tih promjena u ponašanju navode Brodin i sur. (2014). Tako se neke vrste riba izložene određenim količinama antidepresiva ponašaju agresivnije te generalno aktivnije i biva im povećana stopa hranjenja te promijenjeno reproduktivno ponašanje. Vrste izložene psihijatrijskim drogama uglavnom postaju aktivnije, smjelije i agresivnije. Ove promjene nisu nužno smrtonosno štetne za pojedine organizme, ali utječu na njihov fitness, te tako dugoročno mogu promijeniti njihovu ulogu, tj. nišu u ekosustavima što može, ali i ne mora imati nepredvidljive posljedice na razinama populacija i više.

Budući da u značajan dio farmaceutika čine antibiotici, ni prokariotski organizmi ne prolaze netaknuti. Antibiotici na prokariote uglavnom djeluju na tri načina: blokirajući

translaciju proteina, sintezu nukleinskih kiselina i nastajanje staničnog omotača. To ne samo da remeti prirodan sastav mikrobioloških zajednica već i potiče nastanak rezistencije na antibiotike te stvara smrtonosne sojeve protiv kojih nema lako dostupnog lijeka.

Znanstvenici upozoravaju da iako je relativno dobro istražen utjecaj farmaceutika na riblji svijet slatkovodnih okruženja, malo se pozornosti pridaje estuarijskim i morskim ekosustavima za koje je poznato da su izloženi otpadnim vodama što implicira da su zasigurno pogođeni i farmaceutskim zagađenjem. Osim riba, farmaceutskim zagađenjem pogođena je i najugroženija skupina kralježnjaka globalno, vodozemci. Postoje izvještaji o žabama nedefiniranog spola koje žive u urbaniziranim okolišima te o negativnom utjecaju sintetičkih steroidnih hormona na reproduktivne organe vodozemaca općenito (Arnold i sur., 2014).

Ni kopneni organizmi nisu zaštićeni od utjecaja farmaceutika. Poznat primjer je masovno odumiranje populacija supova na Indijskom potkontinentu 90-ih godina prošloga stoljeća. Odumiranje je zaslužno za nestanak 90 % populacije supova roda *Gyps*, a uzrokovano je trovanjem diklofenakom, neesterodnim protuupalnim lijekom humane i veterinarske primjene koji se bez regulacija koristio u stočarstvu. Supovi su taj spoj unosili hraneći se leševima uginulih grla stoke. Taj slučaj ilustrira još jednu poteškoću s humanim farmaceuticima, tj. pokazuje da postoji veća potreba za testiranjima i regulacijom. Naime, ptičji ekskretorni sustav razlikuje se od humanog, tj. onog sisavaca, što je razlog smrti populacija supova koji su masovno umirali od otkazivanja bubrega uslijed nakupljanja diklofenaka kojega nisu mogli izlučiti. Arnold i sur. (2014) citiraju istraživanja na čvorcima (*Sturnus vulgaris*, Linnaeus, 1758.) koja su pokazala da je kod čvoraka koji se hrane beskralježnjacima koji žive u kanalima postrojenja za tretman otpadnih voda imunostni sustav suprimiran te da se javljaju promjene u moždanim strukturama. Također navode i opservacije drugih istraživača koji su zamijetili da se vrste šišmiša preferiraju lov na kukce i poput vodencvjetova na otvorenim prostorima uz postrojenja za tretman otpadnih voda umjesto na svojim prirodnim lovištima. Ako uzmemo u obzir da je većina ispusnih voda i nakon tretmana u postrojenjima zagađena farmaceuticima, dobiva se perspektiva o širenju farmaceutski aktivnih tvari i u kopnene hranidbene lance.

## 5. Zaključak

Iako su negativni učinci farmaceutski aktivnih tvari na okoliš relativno nedavno spoznani, pokazali su se kao itekako zabrinjavajuć faktor u današnjoj kontinuiranoj degradaciji živog svijeta i globalnih ekosustava. Sudeći prema opsegu i primjeni postojeće zakonske legislative te uglavnom neprikladnim sustavima za tretman otpadnih voda, farmaceutici u okolišu ne shvaćaju se dovoljno ozbiljno. Možda se utjecaj farmaceutika na vodene ekosustave ne može svrstati uz bok alarmantnijim ekološkim poteškoćama poput antropogenih globalnih klimatskih promjena, no ipak je problem tu, suptilno djeluje te nitko ne zna kada će nastupiti njime uzrokovana kriza koja će nas osvijestiti.

Osim što se dovoljno pozornosti ne posvećuje pravilnom uklanjanju i zbrinjavanju farmaceutskih spojeva iz naših voda, promiču nam i izvori novih potencijalnih ekoloških katastrofa. Mandarić i sur. (2015) navode skupine proizvoda koji su na putu da postanu još jedni među tisućama polutanata kojima opterećujemo okoliš. To su, uz derivate industrijske proizvodnje i agrotehničkih kemikalija poput pesticida i mineralnih gnojiva, proizvodi za osobnu upotrebu poput kozmetičkih proizvoda, krema za sunčanje, dezinfekcijskih sredstava, nanomaterijala, mikroplastike te rekreativnih droga.

Sudbina farmaceutski aktivnih spojeva u vodenim ekosustavima biti će ekološki problem koji će tek doći na red, no to ne znači da još nije prekasno za preventivno djelovanje. Vrijeme će pokazati može li suvremena civilizacija preuzeti odgovornost za svoje djelovanje te usmjeriti resurse u zbrinjavanje svojih nusprodukata postojanja radi spriječiti štetu koja bi bila nanesena prirodi s još jednog fronta.

## 6. Literatura

- Arnold, K. E., Brown, A. R., Ankley, G. T., & Sumpter, J. P. (2014). Medicating the environment: Assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1656), 20130569.
- Arnot, J. A., & Gobas, F. A. (2006). A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environmental Reviews*, 14(4), 257–297.
- Baum, , The Top Pharmaceuticals That Changed The World. *Chemical & Engineering News*, Vol. 83, Issue 25 (6/20/05)).
- Brodin, T., Piovano, S., Fick, J., Klaminder, J., Heynen, M., & Jonsson, M. (2014). Ecological effects of pharmaceuticals in aquatic systems—Impacts through behavioural alterations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1656), 20130580.
- Carvalho, I. T., & Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International*, 94, 736–757.
- Ebele, A. J., Abou-Elwafa Abdallah, M., & Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 3(1), 1–16.
- Lagesson, A., Fahlman, J., Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., Byström, P., & Klaminder, J. (2016). Bioaccumulation of five pharmaceuticals at multiple trophic levels in an aquatic food web—Insights from a field experiment. *Science of The Total Environment*, 568, 208–215.

- Lahti, M. (2012). *The Fate Aspects of Pharmaceuticals in the Environment. Biotransformation, Sedimentation and Exposure of Fish*. 122.
- Mandaric, L., Celic, M., Marcé, R., & Petrovic, M. (2015). Introduction on Emerging Contaminants in Rivers and Their Environmental Risk. In M. Petrovic, S. Sabater, A. Elosegi, & D. Barceló (Eds.), *Emerging Contaminants in River Ecosystems* (Vol. 46, pp. 3–25). Springer International Publishing.
- Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Mlsna, T., Pittman, C. U., & Mohan, D. (2019). Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods. *Chemical Reviews*, *119*(6), 3510–3673.
- Rzymiski, P., Drewek, A., & Klimasyk, P. (2017). Pharmaceutical pollution of aquatic environment: An emerging and enormous challenge. *Limnological Review*, *17*(2), 97–107.
- Schäfer, S., Buchmeier, G., Claus, E., Duester, L., Heining, P., Körner, A., Mayer, P., Paschke, A., Rauert, C., Reifferscheid, G., Rüdell, H., Schlechtriem, C., Schröter-Kermani, C., Schudoma, D., Smedes, F., Steffen, D., & Vietoris, F. (2015). Bioaccumulation in aquatic systems: Methodological approaches, monitoring and assessment. *Environmental Sciences Europe*, *27*(1), 5.
- Tedeschi S., Malus D., Vouk D.. (2014). Centralni Uredaj za Pročišćavanje Otpadnih Voda Zagreb. Sveučilište u Zagrebu, Građevinski fakultet.
- Terzi, S., & Ahel, M. (n.d.). ORGANIC CONTAMINANTS IN CROATIAN MUNICIPAL WASTEWATERS. *Arh Hig Rada Toksikol*, 10.

## 7. Sažetak

Suvremen način života sve više izlaže prirodu novim ekološkim prijetnjama. Jedna od takvih je i sve veća prisutnost farmaceutika u okolišu. Iako je razvoj farmaceutske industrije i farmakologije uvelike produžio prosječan ljudski životni vijek te znatno poboljšao kvalitetu života, sve su češće vidljive posljedice tog napretka na račun globalnih slatkovodnih ekosustava. U ovom radu iznesen je pregled sudbine farmaceutski aktivnih spojeva u slatkovodnom okolišu. Dan je pregled njihovih izvora i najčešće zastupljenih spojeva, abiotičkih i biotičkih procesa putem kojih bivaju razgrađeni ili pak uneseni u hranidbeni lanac te kako utječu na organizme koji ih unesu u svoj organizam.

## 8. Summary

Nature is threatened by the modern way of life with an increasing number of ecological threats. One of these threats is the growing presence of pharmaceuticals in the global freshwater environment. Although the development of pharmacology and the pharmaceutical industry has brought on the prolongation of the human life span and the great increase in life quality, the negative consequences following it are increasingly affecting the environment. In this paper, a perspective is given of the fate of pharmaceutically active compounds in the freshwater ecosystems. A review is given on the sources of the pharmaceuticals, on the most common ones present in the environment, on the biotic and abiotic processes which govern their degradation or their entry and spread through the food webs and the effect that they have on organisms that ingest or absorb them.