

Miloš B. Rajković\*, Milica Lučić

Univerzitet u Beogradu, Poljoprivredni fakultet,  
Institut za prehrambenu tehnologiju i biohemiju, Katedra  
za hemiju i biohemiju, Beograd-Zemun, Srbija

Pregledni rad

ISSN 0351-9465, E-ISSN 2466-2585

UDC:628.198/196:615.212

doi: 10.5937/ZasMat1803367R



Zastita Materijala 59 (3)  
367 - 384 (2018)

## Farmaceutski preparati i opojne droge kao kontaminirajuće supstance površinskih i otpadnih voda

### IZVOD

Prisustvo farmaceutskih preparata i opojnih droga u otpadnim, površinskim i podzemnim vodama predstavlja ozbiljan problem po zdravlje ljudi. Razlog za to je činjenica da ova jedinjenja poseduju biološku aktivnost, lako su mobilna, neka od njih imaju sposobnost bioakumulacije, a mnoga su i teško biorazgradiva. Dosadašnja istraživanja ukazuju da su glavni izvor farmaceutskih preparata u vodi, komunalne otpadne vode poreklom iz domaćinstava, bolnica i industrije. Farmaceutski preparati koji se javljaju u vodama su: analgetici i antiinflamatorna jedinjenja, antibiotici,  $\beta$ -blokatori, hormoni, regulatori lipida, citostatici, kontrastna sredstva, opojne droge, denzifikaciona sredstva. U sastav proizvoda za ličnu higijenu i kozmetiku ulaze jedinjenja koja poseduju sposobnost bioakumulacije, a mnoga pokazuju estrogene i endokrine efekte.

Ispitivanja otpadnih voda u gradovima Zapadnog Balkana ukazuju da se opojne droge najviše konzumiraju u Zagrebu, Beogradu i Novom Sadu (kokain, amfetamin i MDMA). Zapažen je trend pojačanog korišćenja opojnih droga vikendom u proseku 10-20%. Glavni procesi koji određuju njihovu sudbinu u vodenim sredinama su biotransformacija, sorpcija, hemijska transformacija, fototransformacija i isparavanje.

**Ključne reči:** voda za piće, farmaceutski preparati, opojne droge, otpadne vode.

### 1. UVOD

Zagađujuće supstance dospevaju u površinske vode prirodnim putem – usled vulkanskih erupcija, poplava, zemljotresa, šumskih požara i klimatskih promena. Međutim, antropogeni izvori predstavljaju mnogo veću opasnost. Pošto se u reke ulivaju zagađujuće supstance iz nedovoljno prečišćenih industrijskih voda i komunalne vode iz domaćinstava, velika opasnost po zdravlje ljudi preči od farmaceutskih preparata u vodama koje se koriste kao sirovina za dobijanje vode za piće.

Sa razvojem industrije veliki problem u zaštiti životne sredine predstavlja prisustvo i drastično povećanje koncentracije sintetičkih organskih supstanci u površinskim vodama, naročito u rekama [1].

Ozbiljnu pretnju po zdravlje ljudi predstavljaju proizvodi za ličnu higijenu i pesticidi, za koje postoji osnovana sumnja da značajno mogu poremetiti normalno funkcionisanje endokrinih žlezdi, što se dalje manifestuje kroz niz sistemskih poremećaja [2]. Normiranje hemikalija u vodi za piće regulisano je Pravilnikom: „Sl.i list SRJ”, 42/98 i 44/99.

\*Autor za korespondenciju: Miloš B. Rajković

E-mail: rajmi@agrif.bg.ac.rs

Rad primljen: 21. 12. 2017.

Rad prihvaćen: 16. 02. 2018.

Rad je dostupan na sajtu: www.idk.org.rs/casopis

Pesticidi u vodu dospevaju usled prekomerne upotrebi u poljoprivredi, što rezultuje njihovom pojavom u rekama usled spiranja tokom kišnih perioda, iz vazduha prilikom njihove primene, kao i iz kontaminiranih (zagađenih) otpadnih voda iz fabrike koje se ulivaju u recipijente [3]. Produkti razgradnje pesticida su veoma štetni a posebno su toksični a moguće i kancerogeni *aldrin*, *dieldrin* (grupa 3 kancerogenih supstanci), *heptahlor*, *heptahlor-epoksid* i *hlordan*, za koje su i određene strože granične vrednosti u odnosu na ostale pesticide [4].

*Policiklični aromatični ugljovodonici* su velika grupa organskih jedinjenja koja uglavnom iz atmosfere dolazi do površinskih voda i zagađuje ih, a zbog svoje perzistentnosti (postojanosti), toksičnosti, mutagenosti i karcinogenosti zavređuju sve veću pažnju naučne javnosti [5,6]. Od organskih jedinjenja *akrilamid* i *epihlorhidrin* (u vodu za piće može dospeti ispiranjem epoksidnih premaza rezervoara i cevi) mogu dospeti u vodu za piće ukoliko se u tretmanu vode koriste flokulanti koji ih sadrže.

U novije vreme fokus u istraživanjima životne sredine proširio se sa „klasičnih“ zagađivača polihlorovanih bifenila (PCB), dihlor-difenil-trihloretana (DDT), dioksina i pesticida na tzv. „kontaminante u porastu“ kao što su farmaceutski preparati, opojne droge i proizvodi za ličnu higijenu [7]. Prisustvo ovih jedinjenja u životnoj sredini nije novo, jer su

ona prisutna od kada je počela i njihova proizvodnja, dok hormoni i druga endogena jedinjenja postoje od kada postoje i životinje [8]. Međutim, stalno se povećava njihovo prisustvo u vodenim sistemima usled sve veće upotrebe [9]. Zbog intenzivne, a često i nesmotrene primene u humanoj medicini i veterini, povećane koncentracije farmaceutskih preparata u osnovnom, ali i metabolisanom obliku, sve češće se nalaze u površinskim i podzemnim vodama, u priobalnim područjima, pa čak i u pijaćoj vodi. Glavni načini njihovog dospavanja do vodenih sistema su izlivanje komunalnih voda, koje su recipijensi humanih ekskreta [10], kao i neadekvatno skladištenje i uništavanje lekova.

Zbog toga raste interesovanje nauke i društva za prisustvo ovih jedinjenja u životnoj sredini, kao i interesovanje za njihov uticaj na vodeni svet, a povećane su i mogućnosti njihove detekcije (razvoj instrumentalnih metoda analize, uglavnom primenom tehnike gasna hromatografija-masena spektroskopija - GC-MS (engl. *gas chromatography-mass spectrometry*) [8].

Aktivne komponente farmaceutskih preparata su kompleksni molekuli sa različitim funkcionalnim, fizičko-hemijskim i biološkim svojstvima. Ova jedinjenja su stvorena i koriste se zbog svoje više ili manje specifične biološke aktivnosti i uglavnom se karakterišu jonskom prirodom. Farmaceutski preparati i denzifikaciona sredstva se najčešće klasifikuju na osnovu njihovog terapijskog dejstva, tj. na antibiotike, analgetike, citostatike, anti-inflamatorna jedinjenja, antihistaminike, kontrastna sredstva itd. Pored aktivnih komponenti ovi proizvodi mogu da sadrže i **aduvante**, a u nekim slučajevima i boje i pigmente, ali su oni od manjeg značaja sa stanovišta zagađenja životne sredine [5].

Prisustvo ovih proizvoda u životnoj sredini je od značaja zbog njihovog štetnog uticaja na žive organizme i eko-sistem u celini [11]. Prisustvo ostataka hemijskih supstanci u vodi za piće je od izuzetne važnosti za hroničnu izloženost. U namirnicama se mogu naći pojedine hemikalije kao posledica direktne primene (*pesticidi*) ili usled kruženja hemikalija iz životne sredine u lancima ishrane (polihlorovani bifenili, toksični metali i dr.). Neke od hemikalija mogu u biljnim ili životinjskim tkivima da se biotransformišu stvarajući *metabolite* koji mogu posedovati različita toksikološka svojstva. Danas je u upotrebi oko 4000 različitih bioaktivnih jedinjenja koja se koriste u farmaceutskim preparatima.

Glavna svojstva farmaceutskih preparata sa stanovišta životne sredine su:

- biološki su aktivni;
- uglavnom su mobilni, jer su rastvorljivi u vodi, što se posebno odnosi na *metabolite* lekova koji se mogu naći u urinu, a samim tim i u otpadnim vodama;
- nisu lako biorazgradivi [5].

Postojeće tehnologije za tretman otpadnih voda se ne bave u dovoljnoj meri problemom povećanja zagađenja vodenih sistema usled sve veće upotrebe farmaceutskih preparata i proizvoda za ličnu higijenu [9].

Posebna pažnja se mora obratiti u onim slučajevima gde se ovakvi vodeni sistemi koriste kao izvor sirove vode, koja se kasnije prerađuje u vodu za piće. Konvencionalnim metodama prerade se ne postiže značajnije uklanjanje farmaceutskih komponenti koje pokazuju visoku hemijsku stabilnost i rastvorljivost u vodi, a malu biodegradabilnost [12].

Stepen uklanjanja sulfometoksazola (antibiotik), karbamazepina (antiepileptik) i diklofena (analgetik) flokulacijom solima gvožđa i aluminijuma je manji od 20% [13].

Analgetici, antiepileptici, antibiotici, beta-blokatori, glukokortikoidi i polni hormoni mogu izazvati različite fiziološke odgovore akvatičnih organizama, od kojih je najznačajniji poremećaj u radu endokrinog sistema (endokrina disfunkcija), a pokazuju i visoku sposobnost bioakumulacije. Endokrina disfunkcija je sistemski poremećaj i manifestuje se kroz veliki broj zdravstvenih problema, kao što su sterilitet, nepotpuno razviće polnih karakteristika, izmenjena funkcija štitne i nadbubrežne žlezde, veća sklonost ka oboljevanju od određenih vrsta raka. Mora se uzeti u obzir i činjenica da uticaj brojnih farmaceutskih preparata, od kojih se mnogi mogu kupiti bez recepta, na endokrini sistem još uvek nije ispitan [2].

## 2. POREKLO FARMACEUTSKIH PREPARATA U POVRŠINSKIM VODAMA

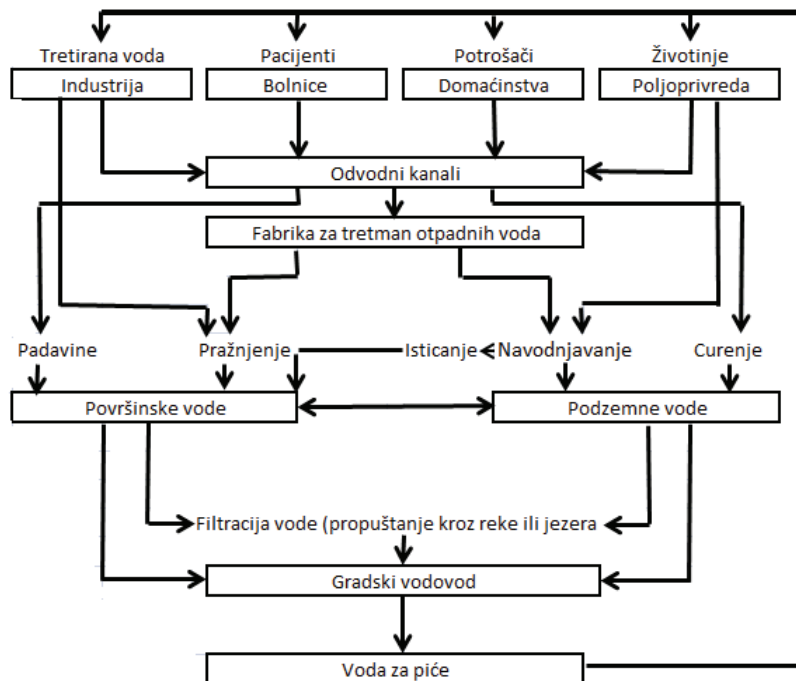
Danas se u Evropi koristi oko 3000 različitih farmaceutskih preparata, koji uključuju analgetike, antibiotike, antidijabetike,  $\beta$  blokatore, kontraceptivna sredstva, lekove za snižavanje holesterola, anti-depresive, lekove za lečenje impotencije, citostatike itd.

Sredstva za ličnu higijenu uključuju šampone, dodatke za tečne kupke, proizvode za negu kože, higijenu usta, sapune, proizvode za zaštitu od sunca, stilizovanje kose itd., koji se koriste širom sveta u znatnim količinama. Već je prijavljena značajna postojanost i bioakumulacioni potencijal ovih proizvoda. Za razliku od farmaceutskih preparata koji prolaze kroz živi organizam i mogu biti transformisani, ova grupa proizvoda dospeva u otpadne vode u najvećoj meri tokom tuširanja i kupanja [7].

Utvrđene koncentracije farmaceutskih preparata i proizvoda za ličnu higijenu u otpadnim vodama ukazuju da su glavni izvori istih komunalne otpadne vode poreklom iz domaćinstava, bolnica i industrije. Veterinarski preparati dospevaju u komunalne vode u manjoj meri (farmeri bacaju đubrivo u blizini kuća ili usled primene šampona protiv buva za pranje

kućnih ljubimaca kod kuće). U otpadnim vodama koje izlaze iz fabrika za obradu otpadnih voda većine farmaceutskih preparata su i dalje prisutne, iz razloga što se ova uglavnom polarna i postojana jedinjenja uklanjaju samo delimično ili se u nekim slučajevima ne uklanjaju uopšte. Na taj način

tretirane otpadne vode predstavljaju značajan izvor farmaceutskih preparata u vodenom sistemu. Ove vode se nakon tretmana uglavnom ispuštaju u reke, potoke, a nekada se njima vrši i navodnjavanje (slika 1).



Slika 1. Ciklus vode koji pokazuje nenamernu indirektnu ponovnu upotrebu [7]

Figure 1. A water cycle showing unintentional indirect reuse [7]

Ukoliko se voda za piće dobija polazeći od vode koja sadrži znatan deo tretiranih otpadnih voda (vode iz reka nizvodno od naselja), ciklus vode se zatvara i pojavljuje se indirektna ponovna upotreba [7].

Smatra se da farmaceutski preparati u otpadnim vodama najvećim delom vode poreklo iz domaćinstava i bolnica u kojima se koriste za lečenje (slika 2).

Nakon primene, farmaceutski preparati se izlučuju iz organizma i, putem urina i fecesa, dospevaju u kanalizacioni sistem, kao nepromenjena jedinjenja ili kao odgovarajući metaboliti koji nastaju u organizmu. Jedan deo preparata koji se ne iskoristi, zbor isteka roka trajanja, takođe dospeva u vodu, bilo putem njihovog bacanja u odvođe ili privatni otpad [15].

Otpadne vode iz bolnica predstavljaju značajan izvor farmaceutskih preparata, posebno antibiotika, anti-kancerogenih lekova i kontrastnih sredstava na bazi joda. Bolnice predstavljaju značajan izvor određenih narkotika u vodenim sistemima, dok postoje i oni čiji su glavni izvor otpadne vode iz domaćinstava.

Kod većine bolnica otpadne vode ispuštaju se direktno u kanalizacioni sistem bez ikakvog prethodnog tretmana. Do sada je detektovano nekoliko farmaceutskih preparata u otpadnim vodama bolnica: metahalon - hipnotik (reda veličine  $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ ), citostatici ( $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ ), antineoplastici, ciklofosfamid i ifosfamid ( $\text{ng}/\text{dm}^3$ ) [7].

Ranije je smatrano da otpadne vode iz farmaceutskih pogona predstavljaju minoran izvor ovih jedinjenja zbog kontrolisane proizvodnje i velike vrednosti proizvoda. Međutim, u nekim Azijskim zemljama fabrike ispuštaju otpadne vode sa visokim sadržajem farmaceutskih preparata.

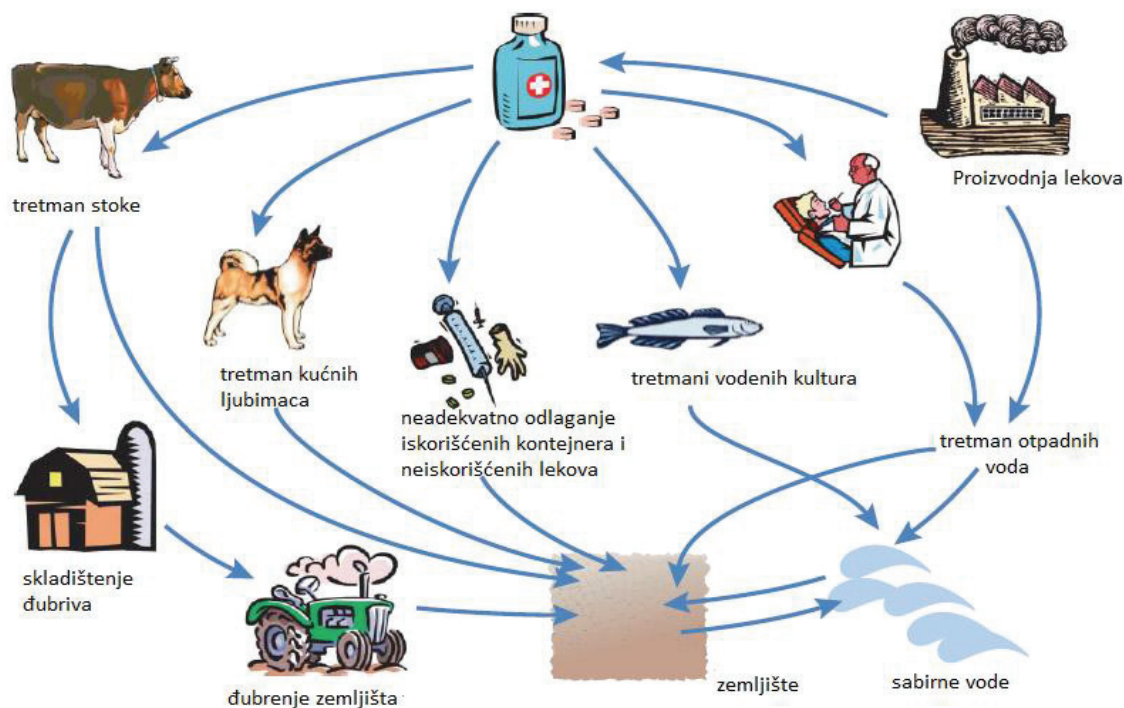
Veterinarski lekovi se izlučuju putem urina i fecesa u đubrivo, koje se često koristi za đubrenje zemljišta. Takođe, u slučaju lečenja riba farmaceutski preparati se oslobađaju direktno u vodu i mogu se zadržati u sedimentu.

Efikasnost uklanjanja farmaceutskih preparata u postrojenjima za obradu otpadnih voda značajno varira, od zanemarljivog do potpunog uklanjanja [15].

Koncentracije farmaceutskih preparata se obično kreću u otpadnim vodama od 500 do 5000

ng/dm<sup>3</sup>, od 50-3000 ng/dm<sup>3</sup> po izlasku iz pogona za obradu otpadnih voda i od 1-500 ng/dm<sup>3</sup> u površinskim vodama. Međutim, postoje podaci o prijavljenim mnogo višim koncentracijama u oblastima sa intenzivnom proizvodnjom lekova. Na primer u Indiji jedna studija je pokazala prisustvo 31.000

µg/dm<sup>3</sup> ciprofloksacina u tretiranim otpadnim vodama, 25.000 µg/dm<sup>3</sup> u površinskim vodama 150 m nizvodno od pogona za obradu otpadnih voda i 14 µg/dm<sup>3</sup> u obližnjem bunaru [15]. Pogon za obradu otpadnih voda u ovom slučaju primao je otpadne vode iz 90 farmaceutskih pogona [16].



Slika 2. Poreklo farmaceutskih preparata u životnoj sredini [14]

Figure 2. Origin of pharmaceutical preparations in the environment [14]

### 2.1. Uticaj farmaceutskih preparata na životnu sredinu

Aktivni sastojci farmaceutskih preparata su stvoreni ili da budu visoko aktivni i intereaguju sa receptorima ljudi i životinja ili da budu toksični prema mnogim organizmima – bakterijama, gljivama i parazitima. Međutim, mnoga od ovih jedinjenja deluju i na druge organizme, jer mnoge niže životinje imaju receptorne sisteme slične kao kao ljudi ili domaćih životinja. Takođe, mnogi organizmi, koji negativno deluju na ljudsko ili životinjsko zdravlje, a uništavaju se određenim lekovima značajni su za sam eko-sistem [14].

Zbog toga se i očekuje da su sledeća svojstva ključna za uticaj lekova na životnu sredinu [5]:

- aktivnost protiv bakterija,
- aktivnost protiv gljiva,
- aktivnost protiv (ne) ciljanih viših organizama,
- postojanost.

Do sada je prijavljen čitav spektar uticaja farmaceutskih preparata na vodeni svet: uticaj na fiziologiju i ponašanje insekata, inhibicija ili stimulacija

rasta vodenih biljaka i algi. Sumnja se da steroidi iz kontraceptivnih pilula imaju veliki uticaj na plodnost i razvoj riba, gmizavaca i vodenih beskičmenjaka [14]. Visoke koncentracije određenih jedinjenja (mg/dm<sup>3</sup>) imaju uticaj na organizme. Međutim testovi su pokazali da čak i male koncentracije određenih narkotika imaju uticaj na *Daphnia*, alge, bakterije [5]. Niske koncentracije farmaceutskih preparata stalno se ispuštaju u životnu sredinu, što vodi dugotrajnom izlaganju živih organizama ovim jedinjenjima [15].

Antibiotici u malim koncentracijama mogu uticati na funkciju bakterijskih ćelija i promeniti gensku ekspresiju faktora virulencije ili dovesti do stvaranja rezistentnosti na antibiotike. Antimikrobna sredstva pokazuju različite spektre aktivnosti i mehanizme dejstva. Različite populacije bakterija mogu biti pogođene na različite načine i u različitim merama. *In vitro* eksperimenti pokazali su da gentamicin u koncentraciji 100 µg/dm<sup>3</sup> povećava otpornost stafilokoka, ali ne dovodi do stvaranja rezistentnih sojeva. Druga jedinjenja kao što su makrolidi, hinolon ili vankomicin ne pokazuju ovakav

uticaj. Potpuni uticaj antibiotika na životnu sredinu još uvek nije poznat.

Smatra se da je rizik od štetnog uticaja farmaceutskih preparata prisutnih u vodi za piće na ljudsko zdravlje zanemarljiv. Maksimalan mogući unos (2 dm<sup>3</sup> pijaće vode dnevno u toku 70 godina) je daleko ispod doza koje se koriste u terapijama. Sa stanovišta toksikologije mnogo je značajniji uticaj narkotika na organizme u životnoj sredini. Međutim, još uvek nije rešeno pitanje kako uporediti podatke u slučaju visokih doza u kratkom periodu (terapija) i malih doza u dužem periodu (unošenje putem vode za piće). Pored toga, do sada su izvršene procene rizika samo za pojedine supstance, ali ne i za mešavine. Neka od ovih jedinjenja imaju kancerogena, mutagena i reproduktivno toksična svojstva (CMR (*engl. carcinogenic, mutagenic, reproductive*) jedinjenja). Ne postoji procedura za procenu rizika povezanih sa njihovom emisijom u životnu sredinu. Posebnu pažnju treba obratiti na sledeću grupu jedinjenja:

- citostatike, zbog kancerogenih, mutagenih ili embriotoksičnih svojstava,
- antibiotike i dezinfekciona sredstva, jer mogu stvoriti rezistentne bakterijske vrste i mogu narušiti čitav životni ciklus bakterija u prirodi,
- hlorofenole, jedinjenja koja otpuštaju hlor, kao što je natrijum-hipohlorit i druga jedinjenja koja se koriste kao denzifikaciona sredstva i kao sredstva za izbeljivanje ili dijagnostiku kao što su kontrastna sredstva na bazi joda, jer povećavaju sadržaj halogenih jedinjenja;
- teške metale, kao što su denzifikaciona sredstva i konzervanse koji sadrže živu, citostatike koji sadrže platinu ili kontrastna sredstva koja sadrže gadolinijum [5].

### 3. VRSTE FARMACEUTSKIH PREPARATA U POVRŠINSKIM VODAMA

#### 3.1. Analgetici i antiinflamatorni lekovi

Analgetici, uključujući i aspirin, su lekovi koji se koriste za ublažavanje bola. U analgetike se ubrajaju opioid analgetici, poznati još i kao narkotični analgetici, kao što su kodein i snažniji morfin, zatim nesteroidni anti-inflamatorni lekovi i acetaminofen (paracetamol) [17]. Diklofenak je nesteroidni anti-inflamatorni analgetik (koristi se u vidu pilula ili masti) najčešće detektovan u prečišćenim vodama, koje se ispuštaju iz fabrika za obradu otpadnih voda, u koncentracijama reda veličine µg/dm<sup>3</sup> [9]. U otpadnim vodama od nesteroidnih anti-inflamatornih lekova najčešće se ispituje prisustvo sledećih lekova: ibuprofen, diklofenak, naproksen, ketoprofen i mefenaminska kiselina [18]. U rekama Taf i Eli (Ujedinjeno Kraljevstvo) paracetamol i tamadol su detektovan u koncentracijama većim od 1 µg/dm<sup>3</sup> [19].

Diklofenak (u koncentraciji 1 µg/dm<sup>3</sup>) može uticati na zdravlje dužičaste pastrmke, izazivajući stukturane promene u bubrezima i crevima, takođe menja ekspresiju gena povezanih sa ključnim funkcionalnim procesima koji kontrolišu metabolizam, sintezu prostaglandina i ciklus ćelija [20]. Takođe je uočen hronični histopatološki efekat u slučaju izlaganja ove vrste 28 dana diklofenaku u koncentracijama od 1-5 µg/dm<sup>3</sup>. Još veća opasnost postoji zbog činjenice da se diklofenak bioakumulira [9].

Zabeleženo je toksično dejstvo i ibuprofena. Ženska japanska medaka (*Oryzias latipes*) izložena različitim koncentracijama leka tokom šest nedelja, pokazala je porast težine jetre, zajedno sa povećanjem produkcije jaja, a sa smanjenjem mrešćenja [11].

#### 3.2. Antibiotici

Termin antibiotik koristi se za označavanje svih farmaceutskih preparata, prirodnih ili sintetičkih, koji poseduju selektivna toksična svojstva prema bakterijama ili drugim jednoćelijskim mikroorganizmima. Klasifikuju se prema tipu mikroorganizama na koje deluju. Većina se koristi za lečenje bakterijskih infekcija i uključuju jedinjenja iz grupe penicilina, tetraciklina, makrolida, hinolona i sulfonamida [17].

Među farmaceutskim preparatima sa visokim potencijalom za štetan efekat na životnu sredinu nalaze se i antibiotici, koji dospevaju u životnu sredinu ne samo preko otpadnih voda iz farmaceutske i hemijske industrije već i putem kanalizacionog sistema, kao i putem domaćih životinja, jer se 25% do 75% unetih lekova izbacuje iz organizma u nepromenjenom obliku [21,22].

β-laktamski antibiotici su najčešće korišćeni antibiotici (pripadaju im penicilini). Ova grupa antibiotika lako podleže hidrolizi tako da se u otpadnim vodama retko detektuju. Sulfonamidi, fluorohinoloni i makrolidi pokazuju znatnu postojanost i često se mogu detektovati u površinskim i otpadnim vodama [18].

Tetraciklini su treći najčešće konzumirani antibiotici posle penicilina i hinolona, a zbog njihove neselektivne upotrebe primećena je rezistentnost mnogih bakterija u odnosu na njih. Oksitetraciklin i doksicilin su često detektovani u vodenim sredinama i otpadnim vodama iz fabrika za obradu otpadnih voda, reda veličine ng/dm<sup>3</sup> ili mg/dm<sup>3</sup> [21]. Oksitetraciklin, tetraciklin i sulfadiazin pokazuju toksični efekat prema *Daphnia magna* (vodena buva) pri koncentracijama od 5-50 mg/dm<sup>3</sup> [21]. Tetraciklin u koncentracijama od 0,1-5,0 mg/dm<sup>3</sup> utiču na plodnost, životni vek, veličinu, težinu i rast u četiri generacije *Daphnia magna* [23].

### 3.3. $\beta$ -blokatori

$\beta$ -blokatori su lekovi koji deluju na krvne sudove, sprečavaju vazodilataciju i smanjuju brzinu i jačinu srčanih kontrakcija [17]. Beta-blokatori nisu postojana jedinjenja, ali su prisutna u prirodi zbog velikih količina koje se koriste. Ova jedinjenja su uglavnom pronađena u vodenoj sredini zbog male sposobnosti sorpcije i povišene biorazgradivosti. Atenolol, metoprolol, propranolol su često detektovani u otpadnim vodama, dok je atenolol detektovan u najvećim koncentracijama, u nekim slučajevima i do  $1 \text{ mg/dm}^3$ . Usled nepotpunog prečišćavanja otpadnih voda ova jedinjenja se mogu naći i u površinskim vodama, u koncentracijama reda veličine  $\text{ng/dm}^3$  do nekoliko  $\text{mg/dm}^3$  [18].

Ribe kao i ostali kičmenjaci poseduju receptore u srcu, jetri i reproduktivnom sistemu tako da produženo izlaganje farmaceutskim preparatima koji pripadaju ovoj klasi može izazvati štetan efekat [11].

### 3.4. Hormoni

Određena prirodna i sintetička jedinjenja menjaju prirodno funkcionisanje endokrinog sistema ljudi i životinja i poznata su kao jedinjenja koja izazivaju endokrine poremećaje. U ovu grupu jedinjenja spadaju prirodni, sintetički hormoni i njihovi metaboliti, nekoliko nesteroidnih sintetičkih jedinjenja - plastifikatori, jedinjenja koja sprečavaju gojenje, surfaktanti i pesticidi i dr., kao i neki farmaceutski preparati i proizvodi za ličnu higijenu. Jedinjenja koja deluju na hormonski sistem u najvećoj meri imaju estrogenu prirodu, dok manji broj poseduje androgeni ili anti-androgeni potencijal [24].

Većina hormona pripadaju sledećim grupama jedinjenja: proteini ili peptidi, steroidi ili derivati amino-kiseline tirozin. Hormoni se mogu sintetisati i

koristiti kao lekovi, uglavnom su hidrofobna jedinjenja. Peptidni hormon insulin se koristi naširoko za lečenje dijabetesa. Estrogeni i progesteroni, kao što je noretisteron, progesteron i etinil estradiol se koriste kao kontraceptivna sredstva [17].

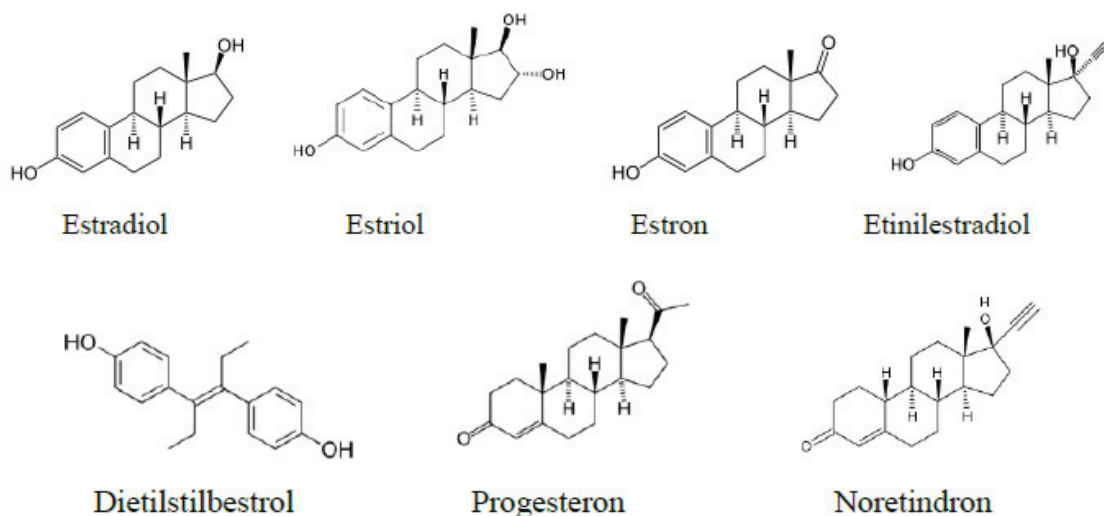
Hormoni u životnoj sredini - prvi put su postali predmet naučnog istraživanja 70-ih godina XX veka. Najčešći zaključak je bio da nisu lako biorazgradivi [5]. Brojni prirodni i sintetički hormoni (poreklom iz ljudi ili životinja) izazivaju endokrine poremećaje, kao i neka jedinjenja poreklom iz biljaka, a oponašaju estrogenu aktivnost.

Na osnovu porekla ova jedinjenja se mogu grupisati u tri grupe:

- 1) prirodni estrogeni/androgeni hormoni: estron (E1),  $17\beta$ -estradiol (E2), testosteron i dr.,
- 2) sintetički hormoni:  $17\alpha$ -etinilestradiol (EE2), dietilstilbestol, 19-noretindron i dr.,
- 3) fito- i mikoestrogeni: diazdein, genistein, zearalenon itd.

Ženski polni hormoni, estrogeni i progestogeni (slika 3), pripadaju grupi steroidnih hormona i svi u svojoj strukturi sadrže ciklopentan-o-perhidrofenantren.

To su biološki aktivna jedinjenja, koja se sintetišu iz holesterola, a luče ih jajnici i placenta (kod trudnica). Prirodni estrogeni – estron, estriol i estradiol su važni za održavanje pravilne funkcije i zdravlja reproduktivnih organa, kože, mozga. Progesterogeni održavaju hormonalnu ravnotežu estrogena. Prirodni estrogeni su slabo isparljiva i hidrofobna jedinjenja, čija je rastvorljivost oko  $13 \text{ mg/dm}^3$ , dok je kod sintetskih estrogena - etinilestradiola i mestranola, rastvorljivost još manja i iznosi  $4,8 \text{ mg/dm}^3$  i  $0,3 \text{ mg/dm}^3$ , respektivno.



Slika 3. Strukturne formule ženskih polnih hormona

Figure 3. Structural formulas of female sex hormones

Polni hormoni podležu metaboličkoj transformaciji u jetri, pri čemu dolazi do njihovog oksidovanja, hidroksilovanja ili metilovanja, pre konačne konjugacije sa glukuronskom kiselinom ili sulfatima. Glukuronidni i sulfatni oblici su biološki neaktivni i kao takvi se izlučuju iz organizma. Međutim, podležu delovanju bakterija, prisutnih u komunalnim i otpadnim vodama, pri čemu dolazi do oslobađanja hormona, u aktivnom, molekulskom obliku.

Povećane koncentracije estrogenih jedinjenja u vodenim sredinama dovode do zdravstvenih problema kod riba: promenjen polni razvoj, pojava hermafrodita, promenjeno ponašanje prilikom parenja. Pojava hermafrodita zapažena je kod vrsta bodorka (*Rutilus rutilus*) i severnoamerički smuđ (*Sander vitreus*), koje su bile nastanjene u rekama u koje su ispuštane vode iz fabrika za obradu otpadnih voda, a sadržale su estrogena jedinjenja [24]. U jednoj studiji u Kanadi (Ontario) u veštačkom jezeru vrsta *Pimephales promelas* je bila izložena u toku 7 godina niskim koncentracijama (5-6 ng/dm<sup>3</sup>) veštačkog estrogena EE2 (koristi se u kontraceptivnim pilulama). Ove koncentracije dovele su do feminizacije muških jedinki i izmenjena je oogeneza kod ženskih jedinki, što je sve ukupno skoro dovelo do izumiranja vrste [25]. U rekama Velike Britanije zabeležena je feminizacija i vitelogeneza kod riba muškog pola [26], a mogu izazvati rak prostate kod muškaraca [27].

Mada postoje ubedljivi dokazi o negativnom zdravstvenom efektu estrogenih hormona na živi svet u divljini, pitanje uticaja hormona na zdravlje ljudi je još uvek otvoreno. Neke studije ukazuju da je smanjenje broja spermatozoida, pogoršanje reproduktivnog zdravlja muškaraca, kao i pojavu raka dojke u vezi sa povećanom izloženošću egzogenim i endogenim estrogenim jedinjenjima, dok druge studije odbacuju ovakav stav, navodeći druge faktore – geografske varijacije, kulturološke faktore. Prilikom utvrđivanja uticaja ovih lekova na čoveka nailazi se na brojne izazove, kao što su vreme koje prođe od perioda izlaganja do manifestacije kliničkog poremećaja, starost kao i period izloženosti [24].

Hormoni dospevaju u životnu sredinu kao rezultat sve veće proizvodnje i korišćenja farmaceutskih preparata širokog spektra dejstva, a dospevaju putem komunalnih i industrijskih otpadnih voda, putem metabolita sadržanih u izlučevinama ljudi i životinja, kao i preko poljoprivrede [28]. Smatra se da su izlučevine ljudi i životinja glavni izvor steroidnih hormona u vodenoj životnoj sredini. Značajan izvor fitoestrogena su industrije prerade biljaka, uključujući proizvodnju bioetanolu i biodizela. Nakon izlučivanja, prirodni, sintetički hormoni kao i njihovi metaboliti dospevaju u kanalizacione siste-

me, a zatim u fabrike za obradu otpadnih voda. Prirodni hormoni su E1, E2 i E3, a pored njih u otpadnim vodama se javljaju i sintetički hormoni. Sintetički hormon EE2 doprinosi u najvećoj meri estrogenoj aktivnosti voda nakon izlaska iz pogona za prečišćavanje otpadnih voda. EE2 je derivat E2 i znatno se teže biorazgrađuje u odnosu na prirodne hormone. Takođe i domaće zivotinje povećavaju estrogenu aktivnost vodenih sredina, procenjuje se da 1% izlučenih estrogena zivotinja dospe u vodu, što čini oko 15% estrogena u vodi [23].

Mada se koncentracije steroidnih hormona u životnim sredinama kreću u ng/dm<sup>3</sup>, ili čak nižim, štetan uticaj ovih jedinjenja na živi svet, pa i čoveka je veliki [28].

### 3.5. Regulatori lipida

Sredstva za regulisanje lipida su supstance koje se koriste za smanjenje nivoa triglicerida i lipoproteina male gustine (LDL) i povećanje nivoa lipoproteina velike gustine (HDL) u krvi. Postoje tri grupe regulatora lipida: derivati fibrične kiseline (ili fibrati), *statini* i *niacin* [17]. Iz ove grupe lekova klofibrinska kiselina je najčešće detektovano jedinjenje u životnoj sredini, i jedan je od najpostojanijih preparata koji se može zadržati u životnoj sredini i 21 godinu. Detektovane koncentracije su reda veličine ng/dm<sup>3</sup> u otpadnim vodama, s tim da se sadržaj ovog jedinjenja smanjuje malo, ili nimalo nakon tretmana u pogonima za obradu otpadnih voda [18]. Ova kiselina je prvi farmaceutski proizvod detektovan u pijaćoj vodi, u Berlinu 1992. godine. Heberer i saradnici su pronašli ovo jedinjenje u vodi za piće vodovodne mreže Grada Berlina u koncentracijama od 165 ng/dm<sup>3</sup> [29]. Mnogi analozi ovog jedinjenja detektovani su u otpadnim vodama u koncentracijama od nekoliko mg/dm<sup>3</sup>: gemfibrozil, bezafibrat, fenofibrat. Statini (atorvastatin, mevastatin, pravastatin) su detektovani u otpadnim, prađenim, kao i površinskim vodama [18].

### 3.6. Citostatici (antineoplastici)

Citostatici su farmaceutski preparati stvoreni da ubijaju ćelije koje se prekomerno umnožavaju, kao što su one pronađene u slučajevima kancera. Prema tome, očekuje se sličan efekat i na sve druge rastuće eukariotske ćelije. Ovi lekovi poseduju genotoksična, mutagena, kancerogena, teratogena svojstva, fetotoksična svojstva, a u urinu može da se nađe od 14-53% primenjenog leka. Ciklofosfamid je detektovan u bolničkim otpadnim vodama u koncentracijama od 4,5 do 19 ng/dm<sup>3</sup>, kao i u vodama nakon tretmana i u površinskim vodama. Podaci o hroničnoj toksičnosti su retki [11]. Većina ovih jedinjenja pokazuju malu biodegradabilnost. Ukoliko se ne eliminišu putem apsorpcije, ova jedinjenja prolaze kroz pogone za obradu otpadnih voda i dospevaju u površinske vode [5].

### 3.7. Kontrastna sredstva

Kontrastna sredstva se koriste kao dijagnostički alat za rendgensko snimanje mekih tkiva. Jodirana kontrastna sredstva su visoko hidrofилna jedinjenja koja se široko koriste i ne metabolišu se. Procesi uklanjanja u pogonima za tretman otpadnih voda su neefikasni i to je razlog zašto se ova jedinjenja zadržavaju dugo u životnoj sredini. Ova jedinjenja ne pokazuju biološku aktivnost, tako da njihovo prisustvo možda i nije od značaja za ljudsko zdravlje. Testovi su pokazali da jopromid ili njegovi metaboliti ne pokazuju toksičan efekat prema luminiscentnim bakterijama, algama, dafniji ili prema ribama. Ova jedinjenja detektovana su u otpadnim, prerađenim, površinskim, podzemnim, pa čak i u pijaćim vodama u koncentracijama koje mogu dostići i nekoliko  $\text{g}/\text{dm}^3$ . Mada ova jedinjenja ne pokazuju toksični efekat ni pri većim koncentracijama, ipak su potrebna dodatna istraživanja da bi se utvrdilo kakav uticaj imaju na vodeni svet u slučaju duže izloženosti [11].

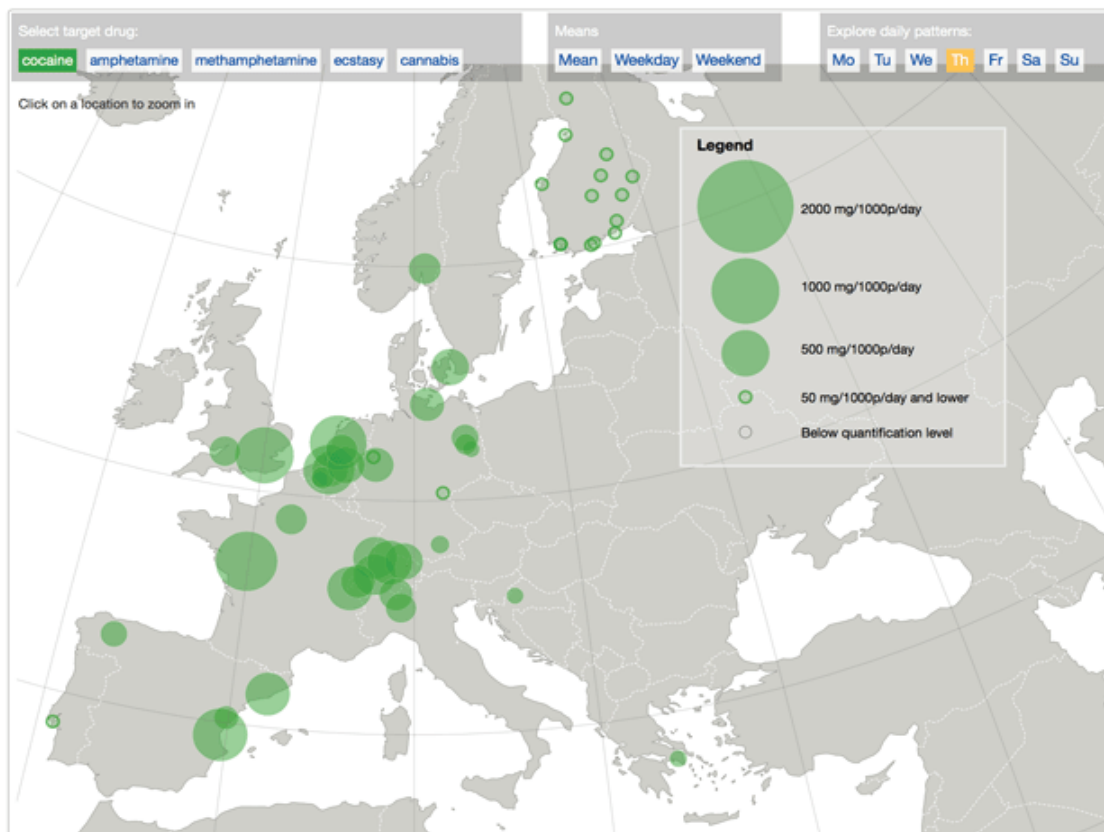
### 3.8. Opojne droge koje se zloupotrebljavaju i njihovi metaboliti

U poslednje vreme kao zagađivači životne sredine prepoznati su i opojne droge koje se zloupotrebljavaju kao i njihovi metaboliti. Zbog sve većeg konzumiranja, povećava se njihov sadržaj u otpadnim i površinskim vodama. U ovu grupu droga spadaju opojne droge i sredstva za smirenje. Ispiti-

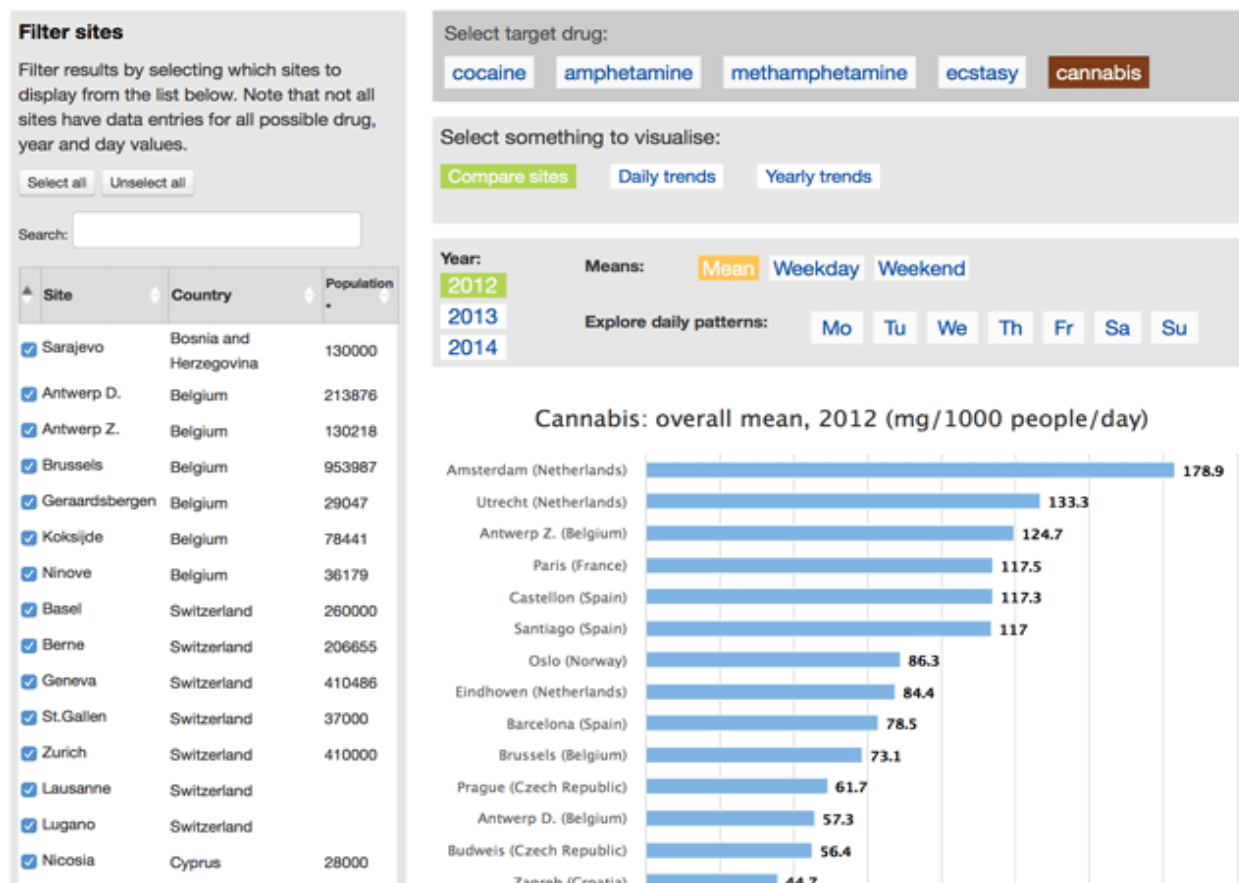
vanjem njihovog sadržaja u otpadnim vodama dolazi do saznanja o navikama određene grupe stanovništva o upotrebi ilegalnih droga. Takođe, može se proceniti količina opojnih droga konzumiranih u nekoj populaciji i pravovremeno otkriti pojavu novih psihoaktivnih supstanci [30].

Do sada je potvrđeno prisustvo ovih jedinjenja u rekama Australije, Evrope i Severne Amerike. Koncentracije koje se susreću su male, međutim postoji opasnost zbog dugoročnog izlaganja, kao i zbog kombinovanog dejstva više različitih jedinjenja. Istraživanja u periodu od 2007-2010. godine sprovedena u Holandiji potvrdila su prisustvo benzoilekgonina, metadona, kodeina i tri sredstva za smirenje (nordazepam, temazepam i oksazepam) u prečišćenim otpadnim vodama kao i u površinskim vodama. M.Aa i saradnici [31] prijavili su prisustvo benzoilekgonina (metabolit kokaina) u koncentraciji od  $1 \text{ ng}/\text{dm}^3$  u vodi za piće. Ovaj metabolit je detektovan i u pijaćoj vodi u Španiji u većim koncentracijama od  $45 \text{ ng}/\text{dm}^3$ .

Evropski centar za monitoring droga i zavisnosti od droga (*The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - EMCDDA*) organizovano vrši od 2011. godine analizu dnevnih uzoraka otpadnih voda na sadržaj ostataka opojnih droga. Istraživanje otpadnih voda izvršeno je u 42 evropska grada (21 zemlja), a u analizu je ušlo oko 25 miliona ljudi. Rezultati su prikazani na interaktivnoj karti (slika 4) [32].







Slika 4. Interaktivna karta sa podacima iz studije [32]

Figure 4. Interactive map with data from the study [32]

Među ispitivanim gradovima nalaze se i četiri grada iz regiona Zapadnog Balkana: Sarajevo, Zagreb, Beograd i Novi Sad. Broj stanovnika prikličenih na ispitivane kolektore u ovim gradovima je bio: Sarajevo – 130.000, Zagreb – 650.000, Beograd – 284.347 i Novi Sad – 321.282.

Analizirano je prisustvo četiri opojne droge: kokain (*cocaine*), amfetamin (*amphetamine*), metamfetamin (*methamphetamine*) i ekstazi (MDMA – *ecstasy*). Naprednim analitičkim tehnikama (tačna hromatografija spregnuta sa masenom spektrometrijom – LC-MS/MS) i radom stručnih analitičara

dobijeni su precizni podaci o ostacima opojnih droga u otpadnim vodama, na dnevnom nivou kao i vikendom, u mg /1000 stanovnika/dan u periodu od 2011-2016. godine.

Rezultati ispitivanja ostataka opojnih droga u otpadnim vodama grada Zagreba u periodu 2011-2016. godine prikazani su u tabeli 1. i na slici 5. Procena trenda nedeljne upotrebe kokaina i stimulansa tipa amfetamin izvršena je analizom uzastopnih dnevnih uzoraka otpadne vode sakupljenih u periodu od jedne nedelje

Tabela 1 – Rezultati ispitivanja ostataka opojnih droga u otpadnim vodama grada Zagreba u periodu 2011-2016. godine ( mg/1000 stanovnika/dan)

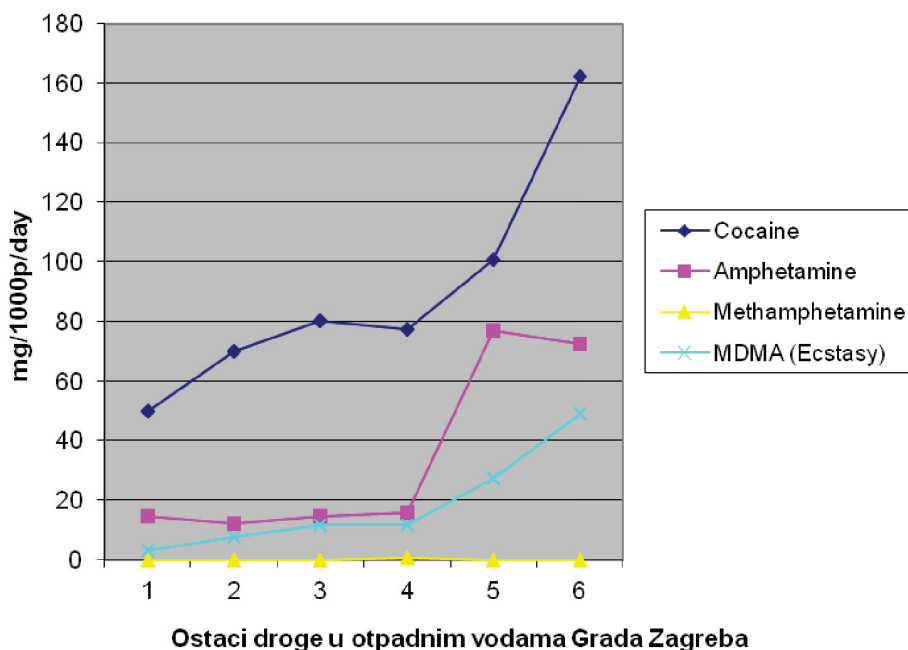
Table 1 – Results of testing drug remains in wastewaters of the Zagreb city in a period 2011-2016 (mg/1000 people/day)

Droga	2011		2012		2013		2014		2015		2016	
	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W	D	W
Kokain	49,95	55,48	69,8	79,87	80,03	89,76	77,43	86,2	100,47	109,7	162,32	190,4
Amfetamin	14,6	16,39	12,13	14,7	10	12,6	15,65	18,85	76,73	44,7	72,23	84,79
Metamfetamin	0	0	0	0	-	-	0,77	0,85	0	0	0	0
MDMA (ekstazi)	3,26	4,18	7,65	11,59	9,45	13,37	1,68	15,62	27,28	34,97	49,22	69,32

\*Izvor: EMCDDA. Značenje oznaka: D - dnevni prosek, W - prosek vikendom na 1000 stanovnika

U tabeli 1. i na slici 5. našli su se samo rezultati ispitivanja ostataka opojnih droga u otpadnim vodama grada Zagreba, jer se u otpadnim vodama

ostalih gradova Zapadnog Balkana u ispitivanom periodu nisu nalazili ostaci kokaina i metamfetamina.

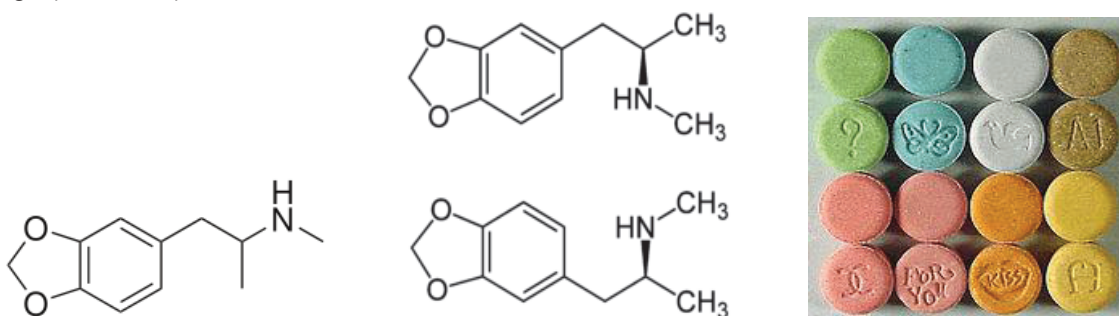


Slika 5. Rezultati ispitivanja ostataka opojnih droga u otpadnim vodama grada Zagreba u periodu 2011-2016. godine

Figure 5. Results of testing drug remains in wastewaters of the Zagreb city in a period 2011-2016.

Rezultati su dobiveni analizom otpadnih voda, u kojima se vide tragovi ilegalnih supstanci, a SCORE grupa predstavila je rezultate istraživanja najvećeg evropskog projekta koji se bavi analizom otpadnih voda na nivou cele Evrope u saradnji sa Evropskim centrom za praćenje droga i zavisnosti od droga (EMCDDA).

Studija pokazuje jasan porast upotrebe MDMA (metilendioksimetamfetamin), glavnog sastojka ekstazija (u slengu „ekser”), amfetamina i kokaina. MDMA je sintetička, psihoaktivna supstanca, derivat amfetamina, i najčešće se pojavljuje u formi tableta, što je prikazano na slici 6.



Slika 6 – MDMA (Ekstazi) (3,4-metilendioksimetamfetamin)

Figure 6 – MDMA (Ecstasy) (3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamine)

Spada u jače psihoaktivne droge a delovanje je slično doping u sportu. Uzima se oralno u obliku tableta. Doza od 75 do 100 mg počinje delovati nakon 20 do 40 minuta, a deluje više sati. Simptomi su proširene zenice, kočenje i drhtanje vilice i zuba, porast krvnog pritiska, ubrzani rad srca,

gubitak apetita i velika izdržljivost bez znakova umora. Ekstazi pojačava percepciju okoline, a nakon prekida su mogući flešbekovi (engl. flashback, vraćanje radnje u prošlost, pričanje prethodnih događaja). Nakon prestanka delovanja psihodeličnih droga moguća je depresija, umor i iscrpljenost.

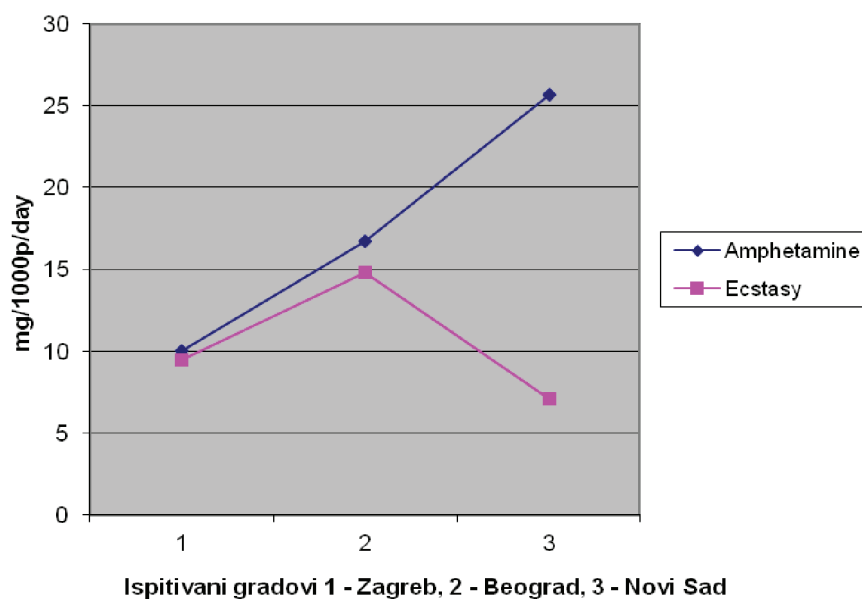
U tabeli 2. i na slici 7. prikazani su rezultati ispitivanja ostataka droga u otpadnim vodama u godini kada je utvrđeno prisustvo amfetamine i MDMA i u drugim gradovima Zapadnog Balkana.

Tabela 2 – Rezultati ispitivanja ostataka Amfetamina i MDMA (Ekstazi) za 2013.godinu (mg/1000 stanovnika/dan)

Tabela 2 – Results of testing Aphetamine and MDMA remains (Ecstasy) for 2013. years (mg/1000 people/day)

Droga	ZAGREB		BEOGRAD		NOVI SAD	
	D	W	D	W	D	W
Amfetamin	10	12,6	16,7	14,4	25,67	21,7
MDMA (Ekstazi)	9,45	13,37	14,81	22,6	7,09	6,19

\* Izvor: EMCDDA. Značenje oznaka: D - dnevni prosek, W - prosek vikendom na 1000 stanovnika



Slika 7 – Rezultati ispitivanja ostataka opojnih droga u otpadnim vodama gradova Zapadnog Balkana u 2013. godini

Figure 7 – Results of testing drug remains in wastewaters of the Western Balkan cities in a year 2013

Dobijeni podaci ukazuju da se od svih gradova Zapadnog Balkana opojne droge najviše konzumiraju u Zagrebu i to: kokain, amfetamin i MDMA, a u Beogradu i Novom Sadu amfetamin i MDMA. U otpadnim vodama Sarajeva, prema rezultatima ispitivanja EMCDDA, nisu zabeleženi tragovi opojnih droga.

Takođe je zapažen trend pojačanog korišćenja opojnih droga vikendom u proseku 10-20%, kao i tokom godina i to za: kokain – 3,42 puta, amfetamin – 4,9 puta i MDMA za čak 15,1 puta, što nedvosmisleno ukazuje na trend porasta njihovog korišćenja.

Ekstazi (slika 6) se vraća na velika vrata u Evropu, sudeći po ovom istraživanju. Podaci iz tabele 2. ukazuju da se MDMA najviše koristi u Beogradu (1,5-2 puta više nego u Zagrebu i Novom Sadu), a amfetamin u Novom Sadu (1,5-2 puta više nego u Zagrebu i Beogradu).

Mora se istaći da se opojne droge koje su detektovane u otpadnim vodama gradova Zapadnog Balkana daleko manje zastupljene nego u gradovima Italije, a posebno Belgije, Holandije, Španije, Češke i Velike Britanije. Iza Zagrebu su evropski gradovi poput Lisabona, Ženeve, Barcelone, Rejkjavika, Helsinkija, Milana, Bratislave ... . Online istraživanje prošle godine pokazalo je da je MDMA postala opojna droga koja se najčešće kupuje na Internetu, na tzv. darknetu, kojem se može pristupiti samo sa instaliranim posebnim software-om.

### 3.9. Dezinfekciona sredstva

U bolnicama se koriste velike količine sredstava za dezinfekciju površina, instrumenata i kože, a ovi proizvodi gotovo uvek dospevaju u otpadne vode. Većina aktivnih supstanci ovih proizvoda nisu ili su slabo biorazgradiva ili se teško uklanjaju iz vode. Ovoj grupi pripadaju kvaternarna amoniju-

movu jedinjenja. U najvećem broju slučajeva ometaju proces prečišćavanja otpadnih voda. Uglavnom su aktivna prema gram pozitivnim bakterijama. Nakon nekoliko nedelja selekcije i/ili adaptacije bakterija u testnom sistemu (engl. *Test System*) ova jedinjenja se mogu razgraditi. Efikasna su prema vodenim mikroorganizmima čak i u malim koncentracijama. Zabeležen je inhibični efekat prema denitrifikacionim bakterijama pri koncentracijama nižim od 1-2 mg/dm<sup>3</sup>, dok su u otpadnim vodama iz bolnica zabeležene koncentracije i do 4-5 mg/dm<sup>3</sup> [5].

### 3.10. Proizvodi za ličnu higijenu i kozmetika

Ova grupa obuhvata veliki broj proizvoda od ruževa, lakova za nokte do pena za brijanje, pasti za zube, šampona, gelova za tuširanje itd. Razlikuju se od farmaceutskih preparata pre svega po tome što su farmaceutski preparati - lekovi, namenjeni za lečenje određenih bolesti [4].

Mada se u životnoj sredini nalaze u znatno većim koncentracijama u odnosu na farmaceutske preparate, do sada postoji znatno manje objavljenih radova o njihovoj koncentraciji i potencijalnoj toksičnosti. Jedinjenja iz ove grupe imaju veliku sposobnost bioakumulacije, a mnoga od njih pokazuju estrogene i endokrine efekte. Najznačajnija jedinjenja koja ulaze u ove proizvode, a poseduju mogući loš uticaj na životnu sredinu su: dezinfekciona sredstva, mirisi, repelanti insekata, konzervansi i UV filteri.

Triklosan [po IUPAC-u: 5-hloro-2-(2,4-dihlorofenoksi)fenol] i triklokarban [po IUPAC-u: 3-(4-hlorofenil)-1-(3,4-dihlorofenil)urea] su bifenilni etri koji se koriste kao antimikrobna sredstva u sapunima, dezodoransima, kremama, pastama za zube i polimerima. Trikloran i metil trikloran su detektovani u prečišćenim vodama na izlasku iz pogona za obradu otpadnih voda, u površinskim vodama i u tkivu riba. Najviša koncentracija metil triklorana zabeležena je u ribama (2100 ng/g lipida) [33]. Studije su takođe potvrdile da se metil trikloran bioakumulira i u vodenim biljkama, dok se u algama u većoj meri bioakumulira trikloran. Trikloran se znatno više bioakumulira u vodenim organizmima u odnosu na trikloran i metil trikloran. Trikloran pokazuje najveću toksičnost prema vodenim organizmima, takođe poseduje i slabu estrogenu i endokrinu aktivnost [33].

Najčešće korišćeni mirisi su sintetički mošusi, koriste se u sapunima, detergentima i dezodoransima. To su uglavnom azotni ili policiklični mošusi. Imaju veliki potencijal bioakumulacije, ali dosadašnja istraživanja ne ukazuju na toksičnost ili je ona veoma niska za ova jedinjenja [33].

N,N-dietil-*meta*-toluamid (DEET) [po IUPAC-u: N,N-dietil-3-metilbenzamid] je najčešći aktivni sastojak repelanata, relativno je perzistentno jedi-

njenje u vodenoj sredini, a dosadašnje studije ukazuju na nisku sposobnost bioakumulacije i nisku toksičnost prema vodenim organizmima [33].

Mnogi kozmetički i proizvodi za ličnu higijenu sadrže konzervanse čija je uloga da spreče razvoj mikroorganizama u finalnom proizvodu. S obzirom na njihovu biološku aktivnost ova jedinjenja predstavljaju veliki problem u samim fabrikama za preradu otpadnih voda jer uništavaju aktivnu biomasu. Pored industrijskih otpadnih voda konzervansi (u nepromenjenom obliku) potiču i iz komunalnih voda usled njihove stalne upotrebe. Detektovani su u koncentracijama reda veličine mg/dm<sup>3</sup> i µg/dm<sup>3</sup> [34]. U ovoj grupi najznačajniji su parabeni, pri čemu benzil-paraben pokazuje najvišu toksičnost (u odnosu na bakterije, beskičmenjake, ribe). Neki parabeni pokazuju i slabu estrogenu aktivnost [33].

Do sadašnje studije ukazuju da UV filteri imaju sposobnost bioakumulacije, poseduju nisku toksičnost i estrogenu aktivnost [33].

U slučaju ove grupe proizvoda (denzifikaciona sredstva, mirisi, repelanti insekata, konzervansi i UV filteri) sa stanovišta zagađenja životne sredine najznačajnije je da imaju visoku sposobnost bioakumulacije, mnoga od njih pokazuju estrogenu aktivnost pri niskim koncentracijama. Većina studija ispituje ova jedinjenja pojedinačno, a ne u obliku mešavina koje su prisutne u vodenim sredinama [33].

## 4. ANALIZA VODA

Nakon uzorkovanja, uzorci vode se filtriraju da bi se uklonile suspendovane čestice i na taj način smanjilo zapušanje ekstrakcionih adsorbenata. Nakon toga vrši se podešavanje pH vrednosti u cilju određivanja vrste analita primenom tehnike čvrsto-tečne ekstrakcije - SPE (eng. *solid phase extraction*) radi pripreme uzorka koji se dalje analizira nekom instrumentalnom metodom. Čitav spektar farmaceutskih preparata se može uspešno ekstrahovati i prethodno koncentrisati korišćenjem tehnike SPE. Za određivanje niskih koncentracija prisutnih zagađivača potrebne su veoma osetljive metode i za analizu uzoraka vode uglavnom se koriste tehnike gasna hromatografija-masena spektrometrija - GC-MS i tečna hromatografija-masena spektrometrija - LC-MS (eng. *liquid chromatography-mass spectrometry*), pri čemu se postiže visoka osetljivost i velika specifičnost.

Tradicionalni GC-MS pristup je moguć samo u slučaju termostabilnih i isparljivih analita. U ovom slučaju potreban je dug postupak derivatizacije, pa se produžava vreme analize, a osim toga povećava se i nivo varijabilnosti metode. Upravo iz ovog razloga se, umesto LC-MS tehnike, sve češće se koristi tehnika hromatografija ultra visokih performanci (UPLC - eng. *Ultra-Performance Liquid Chromatography*) i tečna hromatografija visokih performanci (HPLC, ili tečna hromatografija pod

visokim pritiskom, engl. *High Performance Liquid Chromatography*) [35]. Upotreba UPLC-MS-MS tehnike za analizu uzoraka vode postaje sve popularnija [36].

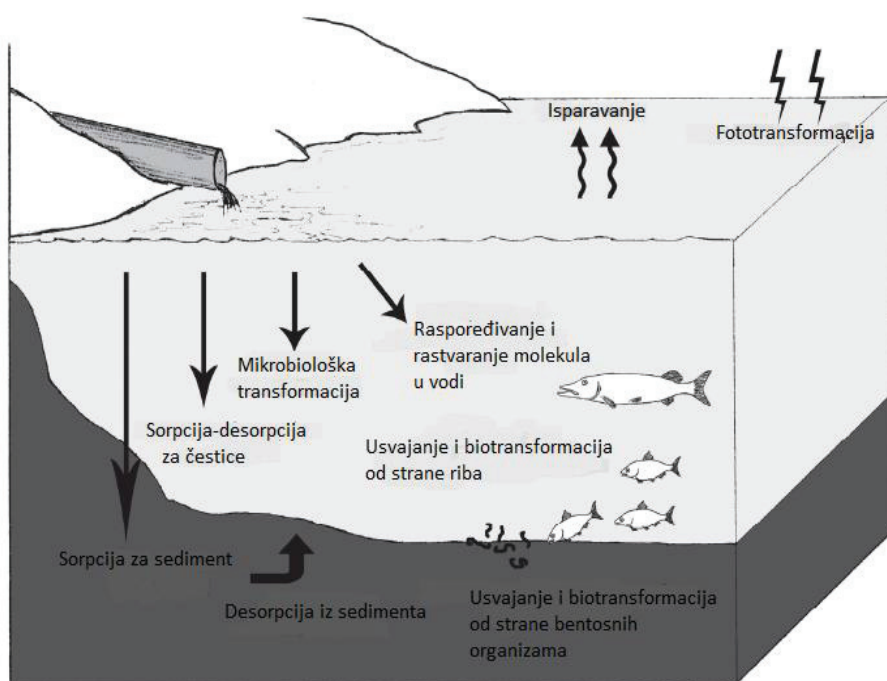
## 5. SUDBINA FARMACEUTSKIH PREPARATA U PRIRODI

Farmaceutski preparati i njihovi metaboliti doppevaju u životnu sredinu na različite načine, uglavnom preko prečišćenih voda iz pogona za preradu otpadnih voda, putem obilnih kiša na poljoprivrednom zemljištu, a ponekad i putem kanalizacionog sistema (otpad i poplave) (slika 8).

Pogoni za prečišćavanje otpadnih voda imaju ključnu ulogu za ulazak farmaceutskih preparata u

životnu sredinu. U nekim regionima ili zemljama ovakvi pogoni ne postoje, pa samim tim problem je još veći. Istraživanja pokazuju da se u različitim pogonima za obradu otpadnih voda uklanjanje farmaceutskih preparata kreće u opsegu od 0-99% [11].

Glavni procesi koji određuju sudbinu farmaceutskih preparata u prirodi su: biotransformacija, sorpcija, hemijska transformacija, fototransformacija i isparavanje. Važnost svakog od navedenih procesa zavisi od vrste supstance i njene prostorne raspoređenosti. Smatra se da su za farmaceutske preparate najvažniji procesi sorpcije i biotransformacije [15].



Slika 8 – Sudbina droga u vodenoj sredini [6]

Figure 8 – Future usage of drugs in the water environment [6]

### 5.1. Biotransformacija

Mikrobiološka degradacija farmaceutskih preparata je mnogo sporija u površinskim vodama u odnosu na pogone za obradu otpadnih voda, zbog manjeg broja i raznovrsnosti bakterija. Postoji malo podataka o biodegradaciji farmaceutskih preparata u vodenim sredinama [17].

U ovom slučaju struktura organskih jedinjenja se menja pomoću mikrobiološki posredovanih procesa. Step transformacije može značajno varirati, a zavisi od biohemijskih ciklusa, npr. Ugljenika i azota. Ovi putevi mogu dovesti do degradacije određenog jedinjenja do jednostavnih neorganskih sastojaka. Procesu mogu biti *aerobni* (na-

staje voda i ugljen-dioksid) ili *anaerobni* (nastaju ugljen-dioksid i metan).

Smatra se da je biotransformacija glavni proces zaslužan za uklanjanje farmaceutskih preparata, kako u pogonima za prečišćavanje otpadnih voda tako i u površinskim vodama. Mikrobiološka transformacija farmaceutskih preparata varira od nemoguće razgradnje (hlofibrinska kiselina i karbamazepin) do lake (ibuprofen, ketoprofen i paracetamol). Biotransformacija je obično sporija u anaerobnim uslovima [15].

### 5.2. Sorpcija i desorcija

Sorpcija ima veoma važnu ulogu za sudbinu farmaceutskih preparata kako u pogonima za preradu

otpadnih voda, tako i u površinskim vodama. Sorpcija može ometati biotransformaciju farmaceutskih preparata usled njihove teže dostupnosti [6]. Difenhidramin poseduje veliku sposobnost sorpcije za vodene sedimente, pri čemu njegova koncentracija može biti veća do hiljadu puta u odnosu na koncentraciju u vodi. Sa druge strane diklofenak pokazuje neznatnu sposobnost adsorpcije [15]. Malu sposobnost adsorpcije pokazuju karbamazepin, njegov metabolit karbamazepin diol, diazepam, klofibrinska kiselina, oksazepam, ibuprofen, metoprolol, hloramfenikol, salbutamol. Visoku sposobnost adsorpcije poseduje estriol, noretisteron i progesteron, zatim hidrohlorotiazid, fenofibrat [15,17].

### 5.3. Usvajanje opojnih droga od strane vodenih organizama

Organizmi u vodenoj sredini i u sedimentu izloženi su različitim količinama farmaceutskih preparata. Izloženost vodenih organizama farmaceutskim preparatima može se odrediti merenjem koncentracije u njihovoj krvi, mišićima i masnom tkivu. Ribe su izložene odgovarajućim jedinjenjima sam ukoliko ona prolaze kroz biološke membrane, na primer u škrgama, crevima ili koži. Nakon usvajanja preparata dospevaju do ciljanog organa putem cirkulacije krvi [15].

Od posebnog značaja za smanjenje biokoncentracije i bioakumulacije droga u vodenim organizmima jeste proces biotransformacije. Uočene su dve vrste reakcija biotransformacije, koje su podeljene na reakcije Faze I i Faze II. Reakcije Faze I su primarne faze metabolizma koje uključuju oksidaciju, redukciju i hidrolizu funkcionalnih grupa. Reakcije Faze II uključuju konjugaciju, pri čemu su supstance ili njihovi metaboliti vezuju za druge supstance kao što su sulfat ili glukuronska kiselina [5].

Najveći deo farmaceutskih preparata koji se unesu u ljudski organizma se metaboliše, tako da se na kraju izlučuju kao odgovarajući metaboliti. Na primer kod diklofenaka, ibuprofena i naproksena iz ljudskog organizma se u nemetabolisanom obliku izluči samo 0-15% leka. Kod riba biotransformacija ova tri preparata je efikasna i ustanovljeno je nekoliko metabolita. Acil glukuronidi preovlađuju u žuči, ali su pronađeni i sulfatni konjugati, kao i hidroksilovani metaboliti. Nakon biotransformacije u jetri, nastali metaboliti se izlučuju kroz tanko crevo preko žuči, a može i preko bubrega i bronhijalno. Eliminacija jonizovanih oblika jedinjenja u ribljim škrgama je obično mnogo brža od eliminacije neutralnih oblika. Generalno, stepen usvajanja jonizovanih oblika je manji u odnosu na neutralne [15].

### 5.4. Putevi promene droga u vodenoj sredini

Fototransformacija je proces gde sunčeva energija menja strukturu jedinjenja direktno ili indirektno. Kod direktne transformacije jedinjenje apsorbuje sunčevu energiju. Fototransformacija se može odvijati u atmosferi ili u površinskim slojevima vode, ukoliko jedinjenje apsorbuje svetlost talasne dužine  $>290$  nm. Indirektna fototransformacija se dešava kada jedno jedinjenje apsorbuje sunčevu energiju i energija se prenosi na drugo jedinjenje koje se transformiše [11]. Poznato je da nekoliko farmaceutskih preparata podleže fototransformaciji, na primer: diklofenak, ciprofloksacin i ofloksacin - podležu brzom fototransformaciji u plitkim rekama i jezerima (u periodu od 30 minuta u površinskim slojevima vode) [5]. Fototransformacija može nagraditi proizvode koji su toksičniji od originalnih [11].

Isparavanje jedinjenja zavisi od napona vodene pare i od rastvorljivosti u vodi (Henrijeva konstanta). Jedinjenja sa visokom vrednošću Henrijeve konstante ( $>10^{-4}$ ) mogu ispariti i nakon toga preći dug put u prirodi. Kod jedinjenja koja imaju niske vrednosti Henrijeve konstante, isparavanje ne predstavlja značajan proces.

Procesi hemijskih transformacija (reakcije oksidacije, redukcije, hidrolize, supstitucije, eliminacije) su od manjeg značaja za transformaciju droga, zbog poželjne stabilnosti u ljudskom gastro-intestinalnom sistemu [11].

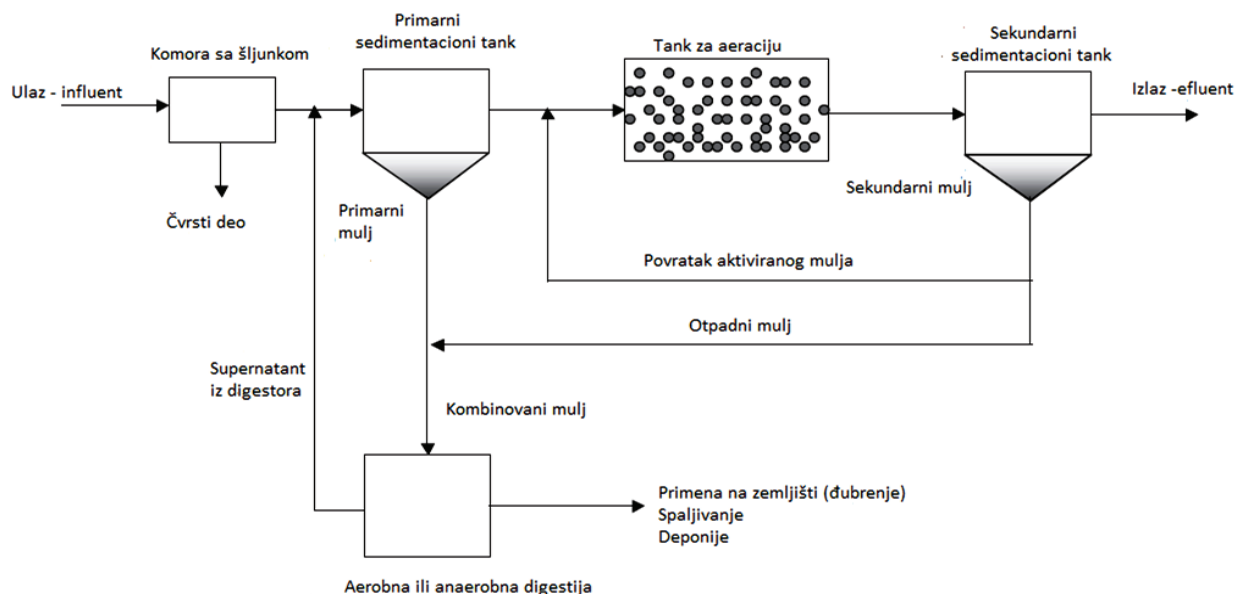
## 6. POSTUPCI UKLANJANJA FARMACEUTSKIH PREPARATA U POGONIMA ZA OBRADU OTPADNIH VODA

U konvencionalnim pogonima za tretman otpadnih voda opojne farmaceutski preparati se najvećim delom uklanjaju mikrobiološkom degradacijom ili adsorpcijom za čvrsti deo koji se kasnije uklanja u vidu mulja. Tipični pogoni za prečišćavanje otpadnih voda sastoje se od preliminarne, primarne i sekundarne jedinice za prečišćavanje, dok neki pogoni imaju i tercijarni tretman (slika 9) [17,24]. Nakon prečišćavanja otpadnih voda dobija se prečišćena voda, efluent (najčešće se ispušta u površinske reke) i dobija se čvrsti deo, mulj koji se dalje spaljuje, odlaže na deponije ili se koristi kao đubrivo [17].

Primarni tretman otpadnih voda je poznat i kao mehanički tretman. U ovom koraku uklanja se čvrsti otpad, kao i materijal koji pliva, kao što su ulja, masti i trava. Obično postoji komora sa šljunkom kroz koji prolazi voda pre daljeg tretmana. Primarni tretman uključuje i primarni sedimentacioni tank, gde se uklanja čvrsti deo koji se obično naziva primarni mulj. Malo farmaceutskih preparata se može ukloniti u značajnijoj meri u ovom koraku

(17 $\beta$ -estradiol tj. E2, ibuprofen, ciprofloksacin) [17]. Neke studije ukazuju da u ovom koraku dolazi do povećanja koncentracije hormona E1, a smanjenja

koncentracije E2 i E3. Ova pojava se objašnjava oksidacijom E2 do E1 pod aerobnim uslovima [24].



Slika 9 – Šema tipičnog pogona za tretman otpadnih voda [17]

Figure 9 – Scheme of a typical section for wastewater treatment [17]

Sekundarni tretman je biološki tretman i igra najznačajniju ulogu u uklanjanju mikrozagađivača (engl. *pollutant*) kao što su farmaceutski preparati. U toku ovog koraka zagađivači se adsorbuju na mikro flokule i postepeno razgrađuju u toku rasta mikroorganizama [24]. Adsorpcija predstavlja glavni način uklanjanja fluorohinolona i tetraciklina, ali je beznačajna za većinu polarnih jedinjenja, gde je glavni mehanizam uklanjanja biodegradacija. Tokom sekundarnog tretmana koriste se različiti procesi koji uključuju aktivni mulj i biološke filtre. Pri tome je efikasniji aktivni mulj u odnosu na biološke filtre [9]. 2000. godine Baronti i saradnici ispitivali su sudbinu estrogenih jedinjenja u šest postrojenja za tretman otpadnih voda, pri čemu su utvrdili da je aktivni mulj uspešno uklonio hormone E1 (61%), E2 (87%), E3 (95%), EE2 (85%) [37].

Većina studija fokusirala se na uklanjanje farmaceutskih preparata oslanjajući se na primarni i sekundarni tretman [9]. Konvencionalni tretmani prečišćavanja voda u cilju dobijanja vode za piće u najvećem broju slučajeva ne mogu u potpunosti ukloniti prisutne farmaceutske preparate, sastojke proizvoda za ličnu higijenu i jedinjenja koja izazivaju endokrine poremećaje [38]. Putem sekundarnog tretmana značajno se mogu ukloniti (>90%) acetaminofen, kofein, salbutamol i salicilna kiselina. Drugi farmaceutski preparati se uklanjaju manje efikasno (50-89%), u tu grupu spadaju gemfibrozil i fenofibrinska kiselina, zatim  $\beta$ -blokatori: acebutolol i

sotalol; fluorohinolon: ciprofloksacin i norfloksacin; jodirana kontrastna sredstva: jomeprol i jopromid. Veoma malo uklanjanje (<40%) postiže se kod karbamazepin, diatrizoinska kiselina, jopamidol i roksitromicin [17].

#### 6.1. Još neki postupci uklanjanja droga

Nanofiltracija i reverzna osmoza se koriste u sve većoj meri za prečišćavanje voda [39]. Ove dve metode omogućavaju uklanjanje više od 85% velikog broja farmaceutskih preparata (analgetici i antiinflamatorni lekovi: ketoprofen, diklofenak, acetaminofen, propifenazon;  $\beta$ -blokatori: sotalol, metoprolol; citostatik: karbamazepin; antibiotik: sulfametoksazol; regulator lipida: gemfibrozil i diuretik: hidrolorotiazid) [40].

UV tretman vode je ustanovljena metoda za dezinfekciju vode za piće, a postaje i rastuća tehnologija za tretman otpadnih voda. Canonica i saradnici [41] ustanovili su da UV tretman tokom denzifikacije vode (254 nm, 400 J/m<sup>2</sup>), pri pH 7,0 dovodi do smanjenja koncentracije EE2 (0,4%), diklofenaka (27%), sulfametoksazola (15%) jopromida (15%). Do smanjenja dolazi usled fototransformacije odgovarajućih jedinjenja.

Ozonizacija takođe može smanjiti koncentraciju određenih farmaceutskih preparata [42]. Uklanjanje skoro 80% kofeina, lekova (trimetoprim, karbamazepin, naproksen, gemfibrozil) i jedinjenja koja izazivaju endokrine poremećaje (estron, estriol,

estradiol, 17 $\alpha$ -etinilestradiol, progesteron, medrokspirogesteron, noretisteron, levonorgesteron) pri CT vrednosti 2 mg min/dm<sup>3</sup> (CT = koncentracija x kontaktno vreme) [38].

## 7. ZAKLJUČAK

Prisustvo farmaceutskih preparata, proizvoda za ličnu higijenu i kozmetike u otpadnim, površinskim, podzemnim vodama i vodama za piće u XXI veku predstavlja ozbiljan problem po zdravlje ljudi u svetu. Razlog za to je činjenica da ova jedinjenja poseduju biološku aktivnost, lako su mobilna, neka od njih imaju sposobnost bioakumulacije, a mnoga su i teško biorazgradiva.

Dosadašnja istraživanja ukazuju da su glavni izvor farmaceutskih preparata, u vodi, komunalne otpadne vode poreklom iz domaćinstava, bolnica i industrije.

Od farmaceutskih preparata koje se javljaju u vodama, najčešći su: analgetici i antiinflamatorna jedinjenja, antibiotici,  $\beta$ -blokatori, hormoni, regulatori lipida, citostatici, kontrastna sredstva, opojne droge koje se zloupotrebljavaju, dezinfekciona sredstva.

U sastav proizvoda za ličnu higijenu i kozmetiku ulaze jedinjenja koja poseduju veliku sposobnost bioakumulacije, a mnoga pokazuju estrogene i endokrine efekte. Najznačajnija jedinjenja koja ulaze u ove proizvode, a poseduju mogući negativan uticaj na životnu sredinu su: dezinfekciona sredstva, mirisi, repelanti insekata, konzervansi i UV filteri.

Dobijeni podaci ispitivanja otpadnih voda u gradovima Zapadnog Balkana ukazuju da se opojne droge najviše konzumiraju u Zagrebu i to: kokain, amfetamin i MDMA, a u Beogradu i Novom Sadu amfetamin i MDMA. U otpadnim vodama Sarajeva, prema rezultatima ispitivanja EMCDDA, nisu zabeleženi tragovi opojnih droga. Takođe je zapažen trend njihovog pojačanog korišćenja vikendom u proseku 10-20%, kao i tokom godina i to za: kokain – 3,42 puta, amfetamin – 4,9 puta i MDMA za čak 15,1 puta, što nedvosmisleno ukazuje na trend korišćenja opojnih droga.

Glavni procesi koji određuju sudbinu opojnih droga u vodenim sredinama su biotransformacija, sorpcija, hemijska transformacija, fototransformacija i isparavanje.

Istraživanja pokazuju da se u različitim pogonima za obradu otpadnih voda uklanjanje farmaceutskih preparata kreće u opsegu od 0-99%. Sekundarni tretman (biološki tretman) kod konvencionalnog postupka obrade otpadnih voda igra najznačajniju ulogu u uklanjanju farmaceutskih preparata.

Takođe postoje podaci o uspešnom uklanjanju farmaceutskih preparata putem nanofiltracije i reverzne osmoze, UV tretmana, ozonizacije voda.

## Zahvalnica

*Ovaj rad je rađen u okviru projekta osnovnih istraživanja broj III 43009. Autori se zahvaljuju Ministarstvu nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije za učešće u finansiranju ovoga rada.*

## 8. LITERATURA

- [1] M.Ivanović (2013) Određivanje farmaceutskih preparata u površinskim vodama metodom HPLC/MS, master rad, Univerzitet u Nišu, Prirodno-matematički fakultet, Niš.
- [2] F.A.Caliman, M.Gavrilescu (2009) Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment – A Review, Clean-Soil Air Water, 37, 277-303.
- [3] M.B.Rajković, M.D.Stojanović, G.K.Pantelić (2009) Indirektna metoda određivanja elemenata (metala i nemetala) u vodi za piće ispitivanjem kamenca, monografija, knjiga, Savez inženjera i tehničara Srbije, Beograd.
- [4] M.B.Rajković (2003) Neke neorganske supstance koje se mogu naći u vodi za piće i posledice po zdravlje ljudi, Hemijska industrija, 57(1), 24-34.
- [5] K.Kummerer (2008) Pharmaceuticals in the Environment Sources, Fate, Effects and Risks, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.
- [6] S.Farooq, S.Eqani, R.N.Malik, A.Katsoyiannis, G.Zhang, Y.Zhang, J.Li, L.Xiang, K.C.Jones, Z.K.Shinwari (2011) Occurrence, finger printing and ecological risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the Chenab River, Pakistan, Journal of Environmental monitoring, 13, 3207-3215.
- [7] T.Ternes, A.Joss (2006) Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances, IWA Publishing: International Water Association Publications, London.
- [8] D.S.Aga (2008) Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems, Taylor & Francis Group, Boca Raton.
- [9] P.Schröder, B.Helmreich, B.Škrbić, M.Carballa, M.Papa, C.Pastore, Z.Emre, A.Oehmen, A.Langenhoff, M.Molinos, J.Dvarioniene, C.Huber, K.P.Tsagarakis, E.Martinez-Lopez, S.Meric Pagano, C.Vogelsang, G.Mascolo (2016) Status of hormones and painkillers in wastewater effluents across several European states-considerations for the EU watch list concerning estradiols and diclofenac, Environmental Science and Pollution Research (ESPR), 23, 12835-12866.
- [10] M.J.Hilton, K.V.Thomas (2003) Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, Journal of Chromatography A, 1015, 129-141.



- [11] P.Giri, Ch.Pal (2014) Ecotoxicological Aspects of Pharmaceuticals on Aquatic Environment, *American Journal of Drug Discovery*, 1, 10-24.
- [12] C.Zweiner (2007) Occurrence and analysis of pharmaceuticals and their transformation products in drinking water treatment, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387, 1159-1162.
- [13] P.Westerhoff, Y.Yoon, S.Snyder, E.Wert (2005) Fate of endocrine disruptor, pharmaceutical and personal care chemicals during simulated drinking water treatment processes, *Environmental Science and Technology*, 39, 6649-6663.
- [14] A.B.A.Boxall (2004) The environmental side effects of medication, *Science and Society*, 38, 1110-1116.
- [15] M.Lahti (2012) The Fate Aspects of Pharmaceuticals in the Environment: Biotransformation, Sedimentation and Exposure of Fish, University Library of Jyväskylä, Jyväskylä.
- [16] J.Larsson, C. de Pedro, N.Paxeus (2007) Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals, *Journal of Hazardous Material*, 148, 751-755.
- [17] S.C.Monteiro, A.B.A.Boxall (2010) Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment, *Toxicol. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 202, 53-154.
- [18] A.Jelić, M.Gros, M.Petrović, A.Ginebreda, D.Barcelo (2012) Occurrence and Elimination of Pharmaceuticals During Conventional Wastewater Treatment, In: Guasch H., Ginebreda A., Geiszinger A. (Eds.), *Emerging and Priority Pollutants in Rivers*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin.
- [19] B.Kasprzyk-Hordern, R.M.Dinsdale, A.J.Guwy (2008) The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK, *Water research*, 42, 3498-3518.
- [20] A.C.Mehinto, E.M.Hill, Ch.R.Tyler (2010) Uptake and Biological Effects of Environmentally Relevant Concentrations of the Nonsteroidal Anti-inflammatory Pharmaceutical Diclofenac in Rainbow Trout Diclofenac in Rainbow Trout, *Environmental Science & Technology*, 44, 2176-2182.
- [21] A.A.Borghini, M.S.A.Palma (2014) Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, 50(1), 1-16.
- [22] A.A.Borghini, M.F.Silva, S.Al Arni, A.Converti, M.S.A.Palma (2015) Doxycycline Degradation by the Oxidative Fenton Process, *Journal of Chemistry*, 2015, Article ID492030, p.9 (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/492030>, 30.11.2017)
- [23] H.Y.Kim, M.J.Lee, S.H.Yu, S.D.Kim (2012) The individual and population effects of tetracycline on *Daphnia magna* in multigenerational exposure, *Ecotoxicology*, 21, 993-1002.
- [24] H.Hamid, C.Eskicioglu (2012) Fate of estrogenic hormones in wastewater and sludge treatment: A review of properties and analytical detection techniques in sludge matrix, *Water Research*, 46, 5813-5833.
- [25] K.A.Kidd, P.J.Blanchfield, K.H.Mills, V.P.Palace, R.E.Evans, J.M.Lazorchak, R.W.Flick (2007) Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen, *National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(21), 8897-8901.
- [26] G.G.Ying, R.S.Kookana, Y.Ru (2002) Occurrence and fate of hormone steroids in the environment – A Review, *Environment International*, 28, 545-551.
- [27] E.Touraud, B.Roig, J.Sumpter, C.Coetsier (2011) Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: Risk for humans?, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214, 437-441.
- [28] Y.G.Zhao, Y.Zhang, P.P.Zhan, X.H.Chen, S.D.Pan, M.C.Jin (2016) Fast determination of 24 steroid hormones in river water using magnetic dispersive solid phase extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Environmental Science and Pollution Research International*, 23(2), 1529-1539.
- [29] Th.Heberer, K.Schmidt-Baumler (1998) Occurrence and Distribution of Organic Contaminants in the Aquatic System in Berlin. Part I: Drug Residues and other Polar Contaminants in Berlin Surface and Groundwater, *Acta hydrochimica et hydrobiologica*, 26, 272-278.
- [30] J.Čolić, A.Petković, T.Nenin (2017) Droge u otpadnim vodama, Konferencija Otpadne vode, komunalni čvrsti otpad i opasan otpad, 05.-09. april 2017.god., Piroć, Sekcija A – Otpadne vode, Zbornik radova, s. 105-109.
- [31] M.Aa, L.Bijlsma, E.Emke, E.Dijkman, A.L.N van Nuijs, B. van de Ven, F.Hernandez, A.Versteegh, P. de Voogt (2013) Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle, *Water Research*, 47(5), 1848-1857.
- [32] HYPERLINK "<http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/waste-water-analysis>" \l "panel2" (<http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/waste-water-analysis#panel2>, 30.11.2017)
- [33] J.M.Brausch, G.M.Rand (2011) A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity, *Chemosphere*, 82, 1518-1532.
- [34] J.B.Carbajo, J.A.Perdigon-Melon, A.L.Petre, R.Rosal, P.Leton, E.García-Calvo (2015) Personal care product preservatives: Risk assessment and mixture toxicities with an industrial wastewater, *Water Research*, 72, 174-185.
- [35] G.McEneff, W.Schmidt, B.Quinn (2015) Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Short Summary of Current Knowledge and the Potential Impacts on Aquatic Biota and Humans, Environmental protection agency (EPA research report), Dublin.
- [36] M.D.Celiz, S.Pérez, D.Barceló, D.S.Aga (2009) Trace Analysis of Polar Pharmaceuticals in Wastewater by LC-MS-MS: Comparison of Membrane Bioreactor and Activated Sludge Systems, *Journal of Chromatographic Science*, 47, 19-25.

- [37] C.Baronti, R.Curini, G.D.Ascenzo, A.Dicorcia, A.Gentili, R.Samperi (2000) Monitoring Natural and Synthetic Estrogens at Activated Sludge Sewage Treatment Plants and in a Receiving River Water, *Environmental Science and Technology*, 34(24), 5059-5066.
- [38] R.Broseus, S.Vincent, K.Aboufadi, A.Daneshvar, S.Sauve, B.Barbeau, M.Prevost (2009) Ozone Oxidation of Pharmaceuticals, Endocrine Disruptors and Pesticides During Drinking Water Treatment, *Water Research*, 43, 4707-4717.
- [39] X.Jin, J.Hu, S.L.Ong (2010) Removal of Natural Hormone Estrone from Secondary Effluents Using Nanofiltration and Reverse Osmosis, *Water Research*, 44, 638-648.
- [40] J.Radojević, M.Petrović, F.Ventura, D.Barcelo (2008) Rejection of Pharmaceuticals in Nanofiltration and Reverse Osmosis Membrane Drinking Water Treatment, *Water Research*, 42, 3601-3610.
- [41] S.Canonica, L.Meunier, U. von Gunten (2008) Phototransformation of selected pharmaceuticals during UV treatment of drinking water, *Water Research*, 42, 121-128.
- [42] I.Nikolić, M.M. Antonijević (2006) Primena ozona u postupku prečišćavanja voda, *Zaštita materijala*, 47(1), 38-60.
- [43] Available from: <http://www.agroplod.rs/zemljoradnja/zastita-bilja/aduvanti-uloga-i-znacaj-i-deo>, 30.11.2017/

## ABSTRACT

### PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND ILLICIT DRUGS AS CONTAMINATING SUBSTANCES OF SURFACE AND WASTEWATER

*The presence of pharmaceuticals and narcotic drugs in waste, surface and groundwater presents a serious problem for human health. The reason for this is the fact that these compounds possess biological activity, they have easy mobility, some of them have the ability to bioaccumulation and many are heavily biodegradable. So far, researches have shown that the main source for pharmaceutical preparations in water are municipal waste water with origin from households, hospitals and industry. The main drugs which appear in waters are: analgesics and anti-inflammatory compounds, antibiotics,  $\beta$ -blockers, hormones, lipid regulators, cytostatics, contrast remedy, drugs and disinfection remedies. The composition of products for personal hygiene and cosmetics includes compounds that possess the ability of bioaccumulation, where many of them show estrogen and endocrine effects.*

*Examination of waste waters in Western Balkan cities indicate that drugs are mostly consumed in Zagreb, Belgrade and Novi Sad (cocaine, amphetamine and MDMA). A trend of increasing drug usage on weekends was observed on average of 10-20%. Main processes that determine future usage of drugs in water environments are biotransformation, sorption, chemical transformation, phototransformation and evaporation.*

**Keywords:** *drinking water, pharmaceutical preparations, illicit drugs, wastewater.*

*Review paper*

*Paper received: 21. 12. 2017.*

*Paper accepted: 16. 02. 2018.*

*Paper is available on the website: [www.idk.org.rs/journal](http://www.idk.org.rs/journal)*