

PREGLED IZDVOJENIH FARMACEUTSKIH SPOJEVA U PODZEMNOJ VODI UZORKOVANOJ U OKVIRU „JDS4“ NA PODRUČJU REPUBLIKE HRVATSKE

Borna-Ivan Balaž univ. spec. oecoing., mag. ing. geol. i Ivana Trbojević

1. UVOD

Međunarodna komisija za zaštitu rijeke Dunav (engl. *International Commission for the Protection of the Danube River - ICPDR*) je organizacija čiji je osnovni zadatak očuvanje i poboljšanje dobrog ekološkog i kemijskog stanja te općenito zaštita rijeke Dunav. Republika Hrvatska također je član ove komisije, a u njezinom radu sudjeluju stručnjaci iz različitih znanstvenih područja koji su podijeljeni u različite radne skupine. Jedan od ključnih događaja u ostvarenju ovoga cilja je i zajedničko istraživanje Dunava, tzv. *JDS* (engl. *Joint Danube Survey*) koji je organiziran već četiri puta. Ovo sveobuhvatno znanstveno istraživanje omogućuje prikupljanje pouzdanih i usporedivih informacija s odabranim lokacijama duž cijelog toka rijeke Dunav i njegovih pritoka. Dobiveni podaci su važni za usklađivanje nacionalnih metodologija i postupaka praćenja vode u skladu s *Okvirnom direktivom o vodama Europske unije*. U ovome radu bit će izloženi rezultati posljednjeg zajedničkog istraživanja Dunava (*JDS4*) koji se odnose na koncentracije farmaceutskih spojeva u podzemnoj vodi na području Republike Hrvatske te u Dunavu.

2. UZORKOVANJE PODZEMNE VODE U OKVIRU *JDS4*

Posljednje sveobuhvatno istraživanje Dunava, *JDS4* odvijalo se na odabranim lokacijama uzorkovanja u 13 zemalja, duž rasprostiranja sliva rijeke Dunav. Istraživanje je obuhvaćalo sljedeće ciljeve (Liška et al., 2020.):

- prikupljanje podataka za analiziranje posebnih parametara, (koji se uobičajeno ne prate u vodi);
- prikupljanje podataka na način koji omogućuje uspoređivanje rezultata na regionalnoj razini;
- podizanje svijesti o kvaliteti vode u Dunavu (ulaganjem stalnih napora za zaštitu takvog stanja);
- eventualno upotpunjavanje podataka za potrebe nadogradnje *Okvirne direktive o vodama*.

U okviru ovog istraživanja prvi je put organizirano i uzorkovanje podzemne vode na 7 lokacija u neposrednoj blizini rijeke Dunav. Stoga je paralelno izvršeno uzorkovanje površinske vode u Dunavu te na odabranim lokacijama za uzorkovanje podzemne vode, a u svrhu utvrđivanja povezanosti između analiziranih uzoraka. U [tablici 1](#) u nastavku prikazane su sve lokacije uzorkovanja koje su uglavnom odabrane zbog hidrauličke povezanosti s rijekom.

2. GEOLOŠKE I HIDROGEOLOŠKE KARAKTERISTIKE LOKACIJE UZORKOVANJA

Za lokaciju uzorkovanja u Republici Hrvatskoj odabrana je pijezometarska bušotina TO-4 koja se nalazi u Topolju ([slika 1](#)). Crpilište Topolje pripada Baranjskom vodovodu d.o.o., a riječ je o vodocrpilištu od regionalnog značaja za vodoopskrbu područja (Vranješ, 2019.). Prema



Slika 1: Prostorni prikaz pijezometarske bušotine TO-4 u Topolju

Tablica 1: Lokacije uzorkovanja podzemne vode i lokacije uzorkovanja na Dunavu (prilagođeno prema Liška et al., 2020.)

Država	Lokacije uzorkovanja podzemne vode		Lokacije uzorkovanja Dunava			Udaljenost između lokacija uzorkovanja
	kod	naziv	kod	naziv	Dunav (km)	
AT	GW 1	Vienna	9	Klosterneuburg	1942	GW 1 ~ 20 km nizvodno 9
SK	GW 2	Šamorín - Kalinkovo	15	Čunovo, Gabčíkovo reservoir	1855	GW 2 ~ 1 km nizvodno 15
HU	GW 3	Surány 6. radial well	23	Budapest upstream - Megyeri Bridge	1660	GW 3 ~ 12,5 km uzvodno 23
HR	GW 4	Topolje (26741)	29	Hercegszántó / Batina / Bezdán (HU/HR/RS)	1434	GW 4 ~ 6,5 km u unutrašnjost od 29
RS	GW 5	Novi Sad	31	Ilok / Bačka Palanka (HR/RS)	1300	GW 5 ~ 41 km nizvodno 31
RO	GW 6	Drill F1, Slobozia, Giurgiu County	46	Ruse (BG)	494	GW 6 ~ 3 km u unutrašnjost od 46
BG	GW 7	Slivo pole, shaft well P8 - pumping station	47	Downstream Ruse/ Giurgiu (Marten) (BG/RO)	488	GW 7 ~ 13 km nizvodno 47

AT-Austrija, SK-Slovačka, HU-Madžarska, HR-Hrvatska, RS-Srbija, RO-Rumunjska, BG-Bugarska

Vranješ (2019.) opisana je regionalna geološka građa područja Baranje te se navodi sljedeće:

- na površini se pretežno nalaze kvartarne naslage;
- prevladava jednolični sastav prapora i praporu sličnih naslaga;
- ispod kvartarnih, izdvojene su neogenske, mezozojske i paleozojske stijene;
- kvartar je zastupljen aluvijalnim nanosima Dunava i Drave, močvarnim te eolskim naslagama;
- prema litologiji prevladavaju pijesci te slabije šljunci u inundacijskome području Dunava;
- glinovito-prašinate taložine pojavljuju se kao proslojci vrlo promjenjive debljine;
- u površinskom dijelu naslaga pojavljuju se prapori, praporne taložine te eolski pijesci.

Nadalje, uzimajući u obzir hidrogeološke karakteristike kvartarnog vodonosnog kompleksa na području Baranje, Duić i Briški (2010.) zaključuju sljedeće:

- površinski dio naslaga, debljine oko 10 do 25 m, izgrađen je od praha, gline i prašinastog pijeska;
- na južnim dijelovima područja debljina se reducira na 3 do 7 m;
- ispod površinskih naslaga do oko 30, pa i 50 m dubine prevladavaju uglavnom slojevi jednoličnog pijeska raznolike granulacije, a pojavljuju se i tanji slojevi i leće šljunka;
- za istočni dio područja su značajne jako propusne naslage šljunka;
- kompleks kvartarnih naslaga predstavlja vodonosnik ispod kojeg su uglavnom glinoviti i prašinski slojevi i lapori.

Crpilište je smješteno na rubu niže baranjske praporne terase, a od recentnijih hidrogeoloških istraživanja potrebno je izdvojiti izvođenje 5 istraživačko-pijezometarskih bušotina (TO-1, TO-2, TO-3, TO-4 i TO-5) te dva zdenca (TOZ-1 i TOZ-2) na ovoj lokaciji (Simončić, 2016.). U krovini vodonosnika su prisutni prah, prašinasta glina i prašinski pijesak dok se u podini nalazi glinoviti materijal (Urumović et al., 2000.).

3. POSTUPAK UZORKOVANJA PODZEMNE VODE

Uzorkovanje podzemne vode, obavljeno je u srpnju, 2019. godine na prethodno spomenutoj lokaciji pijezometarske bušotine TO-4 (slika 2). Prije uzorkovanja zaprimljene su kutije s elementima za hlađenje te svom pratećom opremom za uzorkovanje (bočice, filteri,



Slika 2: Pijezometarska bušotina TO-4 (fotografija: Borna-Ivan Balaž)

injekcije, čepovi i ostala oprema za konzerviranje uzoraka). Također, uz navedenu opremu priložena su i uputstva s procedurama uzorkovanja za potrebe specifičnih analiza. Osim samog uzorkovanja, na predmetnoj lokaciji je izvršeno mjerenje dubine do podzemne vode te *in situ* mjerenja pH, temperature, otopljenog kisika i električne vodljivosti.

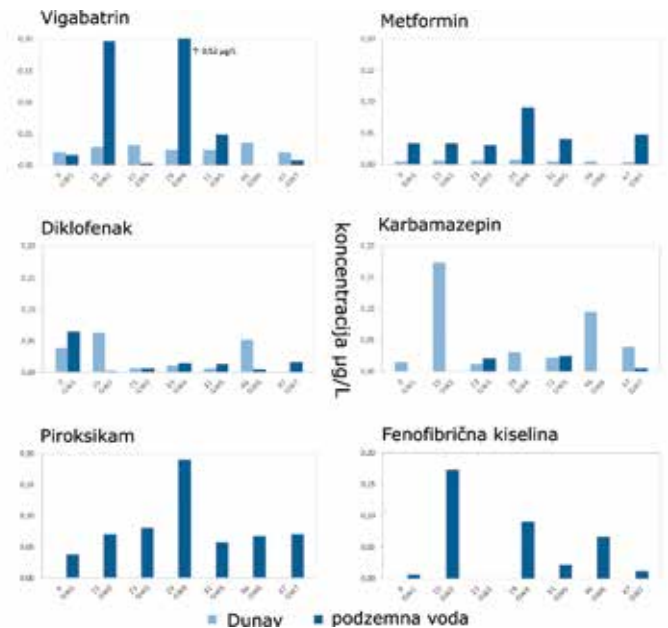
Ova procedura uzorkovanja je slijedena na svih 7 lokacija uzorkovanja podzemne vode kao i pridruženih lokacija uzorkovanja površinske vode u Dunavu. Naknadno su uzorci analizirani u ovlaštenim laboratorijima te je prema Liška et al. (2020.) u uzorcima podzemne vode ili uzorcima Dunava pronađeno ukupno 286 spojeva (farmaceutici, droge, umjetni zaslađivači, industrijski spojevi, izotopi, otopljene organske tvari i elementi rijetkih zemalja) koji nisu dio standardnih programa monitoringa. U nastavku ovog teksta bit će opisani izdvojeni farmaceutski spojevi pronađeni na lokacijama uzorkovanja u Republici Hrvatskoj.

4. OPĆENITO O FARMACEUTICIMA U PODZEMNIM VODAMA

Farmaceutski spojevi i njihovi produkti transformacije i razgradnje, predstavljaju potencijalno značajan izvor onečišćenja u podzemnim vodama. Posljedica je to široko rasprostranjene uporabe farmaceutskih spojeva u humanoj i veterinarskoj medicini kao i u proizvodima za njegu koji se koriste u svakodnevnom životu. Prema Li et al. (2021.) izvori farmaceutskih spojeva u podzemnoj vodi se mogu općenito podijeliti na točkaste i difuzne izvore. Točkasti izvori onečišćenja predstavljaju lokacije koncentriranog unosa tvari i energije u okoliš, a u slučaju farmaceutskih spojeva to su npr. postrojenja za obradu otpadne vode, industrijski ispusti, odlagališta otpada, septičke jame, farme i dr. (Deblonde et al., 2011.; Drewes et al., 2002.). Primjeri za difuzne izvore farmaceutskih spojeva predstavljeni su površinskim otjecanjem, propusnom kanalizacijskom mrežom, uporabom prirodnih gnojiva u poljoprivredi i dr. (Davies i Neal 2007.; Sidhu et al., 2013.). Primarni procesi prilikom unosa farmaceutskih spojeva u podzemlje uključuju adsorpciju, migraciju i degradaciju. Međutim, iako uslijed prirodnih procesa razgradnje u tlu dolazi do smanjenja koncentracije farmaceutika, i dalje postoji mogućnost njihovog unosa u vodonosnik (Laws et al., 2011.; Sui et al., 2015.). Prema Sui et al. (2015.) različiti fizikalni i kemijski uvjeti okoline utječu na biorazgradivost samih spojeva, dok je migracija u podzemne vode uvjetovana geološkim karakteristikama sredine, hidrauličkim uvjetima u vodonosniku te svojstvima tla.

5. KONCENTRACIJE IZDVOJENIH FARMACEUTIKA I NJIHOVA FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Prema izvješću *Joint Danube Survey 4* u podzemnoj vodi i lokacijama uzorkovanja na Dunavu izdvojeno je ukupno 83 aktivna farmaceutska spoja i njihovi metaboliti. 38 spojeva je izdvojeno u podzemnoj vodi,

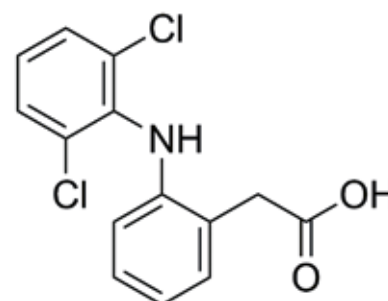


Slika 3: Koncentracije izdvojenih aktivnih farmaceutika i njihovih metabolita u podzemnoj vodi i povezanim lokacijama uzorkovanja na Dunavu (prilagođeno prema Liška et al., 2020.)

pri čemu je 15 spojeva pronađeno i na lokacijama uzorkovanja podzemne vode i u Dunavu, 2 spoja samo u Dunavu te 21 spoj samo u podzemnoj vodi. U nastavku su prema Liška et al. (2020.) prikazane koncentracije izdvojenih farmaceutika na lokacijama uzorkovanja podzemne i površinske vode (slika 3).

Uzimajući u obzir koncentracije farmaceutskih spojeva u podzemnoj vodi iz bušotine TO-4 te pripadajućem uzorku Dunava, vidljivo je kako je ukupna suma koncentracija u podzemnoj vodi značajnije viša u odnosu na uzorak iz Dunava.

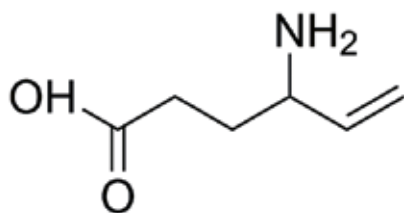
Na svim lokacijama uzorkovanja pronađen je diklofenak kao i lijek za liječenje epilepsije vigabatrin, koji se u nešto višim koncentracijama pojavljuje u podzemnoj vodi s TO-4 (slike 4 i 5).



Slika 4: Prikaz kemijske strukture diklofenaka

Diklofenak pripada farmakoterapijskoj skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID; engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*). Koristi se za liječenje boli, smanjenje upale i oticanja kod bolnih stanja koja zahvaćaju mišiće i zglobove, upale oka i

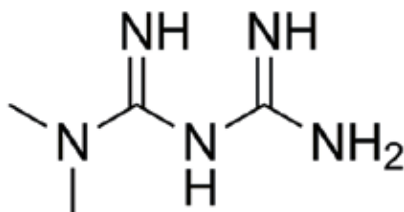
dr. Eliminacija iz organizma je renalna, a poluvijek eliminacije iznosi 1,1 h (Katzung et al., 2011.).



Slika 5: Prikaz kemijske strukture vigabatrina

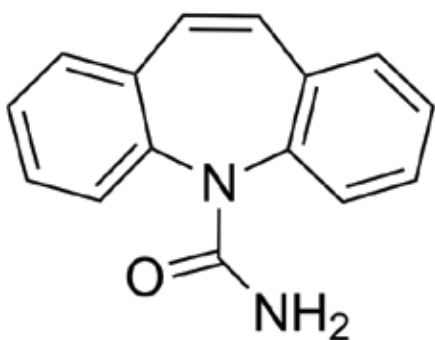
Vigabatrin je selektivni, ireverzibilni inhibitor GABA transaminaze, enzima odgovornog za razgradnju GABA-e (engl. γ -Aminobutyric acid) glavnog inhibitorynog neurotransmitera u mozgu (Katzung et al., 2011.). Pripada farmakoterapijskoj skupini antiepileptika. Koncentracija vigabatrina u podzemnoj vodi iznosi 0,52 $\mu\text{g/l}$.

Nadalje, metformin se također u višim koncentracijama (0,09 $\mu\text{g/l}$) pojavljuje na TO-4 u odnosu na druge lokacije uzorkovanja, a riječ je o antidijabetičkom lijeku (slika 6). Aktivira AMPK (engl. AMP-activated protein kinase) te smanjuje ekspresiju gena za enzime uključene u glukoneogenezi i lipogenezi (Katzung et al., 2011.). Snižuje LDL i trigliceride, smanjuje tjelesnu težinu te smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti (Katzung et al., 2011.). Indiciran je kao prva linija liječenja kod šećerne bolesti tipa II.



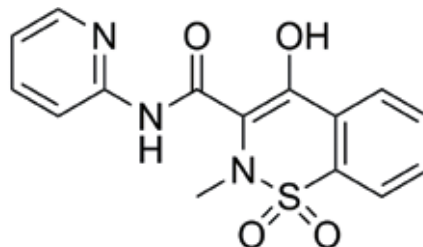
Slika 6: Prikaz kemijske strukture metformina

Karbamazepin (slika 7) nije pronađen u uzorku podzemne vode iz TO-4, dok su piroksikam i fenofibrinska kiselina prisutne u uzorcima podzemne vode, ali ne i u Dunavu (slike 8 i 9).



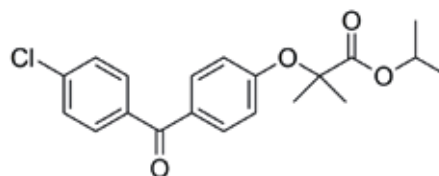
Slika 7: Prikaz kemijske strukture karbamazepina

Piroksikam s predmetne lokacije u Topolju prisutan je u podzemnoj vodi u višim koncentracijama nego na ostalim lokacijama uzorkovanja. Ovaj lijek također spada u NSAID, ali mu je poluvijek eliminacije dulji (57 h) za razliku od diklofenaka (Katzung et al., 2011.).



Slika 8: Prikaz kemijske strukture piroksikama

Ujedno uz klasični mehanizam, NSAID-a inhibira migraciju polimorfonuklearnih leukocita i funkciju limfocita te smanjuje stvaranje kisikovih radikala (Katzung et al., 2011.). Primjenjuje se kod simptomatskog liječenja u bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima.



Slika 9: Prikaz kemijske strukture fenofibrata

Fenofibrat spada u skupinu antihiperlipemika te je indiciran kod hipertrigliceridemije i hiperlipidemije. Poluvijek eliminacije iz organizma iznosi 20 h (Katzung et al., 2011.).

6. ZAKLJUČAK

Kako je prethodno izloženo, u uzorcima podzemne vode i pripadajuće lokacije uzorkovanja na Dunavu pronađeni su farmaceutski spojevi i njihovi metaboliti. Valja napomenuti kako, izuzev prethodno izloženih rezultata, većina detektiranih farmaceutskih spojeva u podzemnoj vodi ima koncentracije niže od 0,04 $\mu\text{g/l}$ (Liška et al., 2020.). Međutim, kako još uvijek nema zakonski propisane legislativne za sustavno praćenje ovih spojeva na razini Europske unije, za interpretaciju ovih podataka u izvješću *Joint Danube Survey 4* korištena je austrijska nacionalna legislativa. Prema Hartmann (2017.), granice tolerancije za neke od detektiranih spojeva kada se radi o djeci su od 0,3 do 10 $\mu\text{g/l}$ dok su te vrijednosti za odrasle uobičajeno 4,5 puta veće. Niti jedan detektirani farmaceutski spoj ili metabolit ne prelazi dopuštene koncentracije prema austrijskoj legislativi (Liška et al., 2020.).

Međutim, bez obzira što prethodno opisane koncentracije spojeva ne izazivaju zabrinutost, ovi podaci mogu biti indikativni. Ne smije se zaboraviti kako se farmaceutski spojevi kontinuirano unose u

okoliš te da je njihova interakcija s kopnenim i vodenim ekosustavima izuzetno kompleksna. Prema Periši i Babiću, 2016., razgradni produkti abiotičkih i biotičkih procesa kojima su farmaceuci u okolišu podvrgnuti su više-manje stabilni te mogu biti toksični u odnosu na početnu molekulu.

U prethodnim je godinama načinjen značajniji korak u smjeru praćenja farmaceutskih spojeva u okolišu. Već postoji dugogodišnja preporuka monitoringa određenih farmaceutskih spojeva u podzemnoj vodi prema „listi praćenja“ (DPV 2006/118/EZ; 2014/80/EZ), međutim

potrebno je uložiti daljnje napore u ovome segmentu. To se prvenstveno odnosi na usuglašavanje odabranih parametara i maksimalno dopuštenih koncentracija farmaceutskih spojeva u podzemnoj vodi na razini Europske unije te prenošenje i implementaciju donesene legistative na nacionalnu razinu. Stoga je opravdano očekivati kako će u narednim godinama određeni farmaceutski spojevi i njihovi metaboliti postati parametri koji će se sustavno i redovito pratiti u okviru nacionalnog monitoringa podzemnih voda u Republici Hrvatskoj. ■

7. LITERATURA

Davies, H. i Neal, C. (2007): Estimating nutrient concentrations from catchment characteristics across the UK. *Hydrology and Earth System Sciences*, 11(1), 550-558.

Deblonde, T., Cossu-Leguille, C. i Hartemann, P. (2011): Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. *International journal of hygiene and environmental health*, 214(6), 442-448.

Direktiva o zaštiti podzemnih voda od onečišćenja i pogoršanja kakvoće (Direktiva o podzemnim vodama - DPV 2006/118/EZ; 2014/80/EZ)

Drewes, J. E., Heberer, T. i Reddersen, K. (2002): Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse. *Water Science and Technology*, 46(3), 73-80.

Duić, Ž. i Briški, M. (2010): Učinak geoloških struktura na hidrogeološke značajke kvartarnih naslaga u Baranji. *Rudarsko-geološko-naftni zbornik*, 22(1), 1-9.

Hartmann, C. (2017): Abgeleitete Toleranzwerte für ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe in Trinkwasser. REP-0623. Umweltbundesamt. Wien.

Katzung, B. G., Masters, S. B. i Trevor, A. J. (2011): Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada.

Li, Z., Yu, X., Yu, F. i Huang, X. (2021): Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products and artificial sweeteners in groundwater. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(17), 20903-20920.

Laws, B. V., Dickenson, E. R., Johnson, T. A., Snyder, S. A. i Drewes, J. E. (2011): Attenuation of contaminants of emerging concern during surface-spreading aquifer

recharge. *Science of the Total Environment*, 409(6), 1087-1094.

Liška, I., Wagner, F., Sengl, M., Deutch, K., Slobodnik, J. i Paunović, M. (2020): Joint Danube Survey 4, Scientific report: A Shared Analysis Of The Danube River. ICPDR.

Okvirna direktiva o vodama - ODV (2000/60/EZ)

Periša, M. i Babić, S. (2016): Farmaceutici u okolišu. *Kemija u industriji: Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske*, 65(9-10), 471-482.

Sidhu, J. P., Ahmed, W., Gernjak, W., Aryal, R., McCarthy, D., Palmer, A., P. Kolotelo i Toze, S. (2013): Sewage pollution in urban stormwater runoff as evident from the widespread presence of multiple microbial and chemical source tracking markers. *Science of the Total Environment*, 463, 488-496.

Simončić, P. (2016): Kemizam podzemne vode dubljeg vodonosnika na području sjeverne Baranje. Diplomski rad. Rudarsko-geološko-naftni fakultet, Sveučilišta u Zagrebu.

Sui, Q., Cao, X., Lu, S., Zhao, W., Qiu, Z. i Yu, G. (2015): Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: a review. *Emerging Contaminants*, 1(1), 14-24.

Urumović, K., Hlevnjak, B. i Duić, Ž. (2000): Preliminarna istraživanja regionalnog crpilišta Topolje: Preliminarno izvješće. Fond stručnih dokumenata Baranjskog Vodovoda.

Vranješ, T. (2019): Reinterpretacija hidrogeoloških uvjeta vodocrpilišta sjeverne Baranje. Diplomski rad. Rudarsko-geološko-naftni fakultet, Sveučilišta u Zagrebu.

