

## **Gyógyszerek és maradványaiknak lehetséges hatásai és kimutatási lehetőségei vízi környezetben**

**Gy. Papp Zsuzsanna, J. Sándor Zsuzsanna, Kosáros Tünde, Hegedűs Réka,  
B. Csávás Katalin és Kiss-Horváth Ágnes**

*Halászati és Öntözési Kutatóintézet, Szarvas*

### **Kivonat**

A különböző ipari gyártási eljárások révén, a modern növényvédelem és az intenzív gyógyszerfelhasználás során egyre számottevőbb mennyiségben kerülnek a természetbe környezetszennyező anyagok. Ezek közül különösen nagy veszélyt jelentenek a környezetre a háztartási szennyvízzel együtt távozó, erősen perzisztens gyógyszerek, amelyeket igen alacsony koncentrációjuk miatt hosszú évtizedeken keresztül a környezetre nézve veszélytelennek tartottak. Az analitikai eljárások és készülékek korszerűsödésének köszönhetően lehetővé vált az eddig nem mérhető, kis koncentrációjú szennyezések nyomon követése is. Ennek eredménye, hogy manapság a környezetvédelmi analitika fejlődésének egyik fő iránya az „emerging pollutants” (egyre nagyobb figyelmet igénylő szennyezők) anyagok kutatása. Ezek a szennyezők potenciálisan nagy veszélyt jelentenek, de hatásuk még sok szempontból nem tisztázott, és forgalmazásuk, környezetbe való kibocsátásuk nem kellően szabályozott. Közöttük jelentős számban vannak olyanok, amelyeket sem a szennyvíztisztítók, sem az ivóvíztisztítók nem tudnak teljesen eltávolítani, és ennek következtében az állandó utánpótlás miatt a környezetben perzisztenssé válnak.

Cikkünk célja ezért részben a téma kutatásának fontosságára vonatkozó figyelem felkeltése, továbbá hazai vizeink ismert gyógyszer-szennyezettségének összehasonlítása néhány nemzetközi adattal, különös figyelemmel az antibiotikumokra.

### **Bevezetés, a jelenlegi helyzet rövid bemutatása**

Az ipari előállítás, a modern növényvédelem és az intenzív gyógyszerfelhasználás során egyre számottevőbb mennyiségben kerülnek a természetbe környezetszennyező anyagok. Már a múlt század harmincas éveiben kimutatták egyes szintetikus anyagok (xenobiotikumok) hormonális (ösztrógen) hatását (Dodds és Lawson, 1938). A különböző vegyipari termékek, többek között a gyógyszerek és hormonhatású anyagok egyre súlyosabb környezeti szennyező hatásait azonban az utóbbi 10-20 évben kezdték egyre szélesebb körben felismerni, miután bebizonyosodott, hogy az emberre is egyre erősödő és egyre súlyosabb hatásokkal lehetnek (Colborn et al., 1996). Az analitikai eljárások és készülékek korszerűsödésének köszönhetően lehetővé vált az eddig figyelembe nem vett, sőt

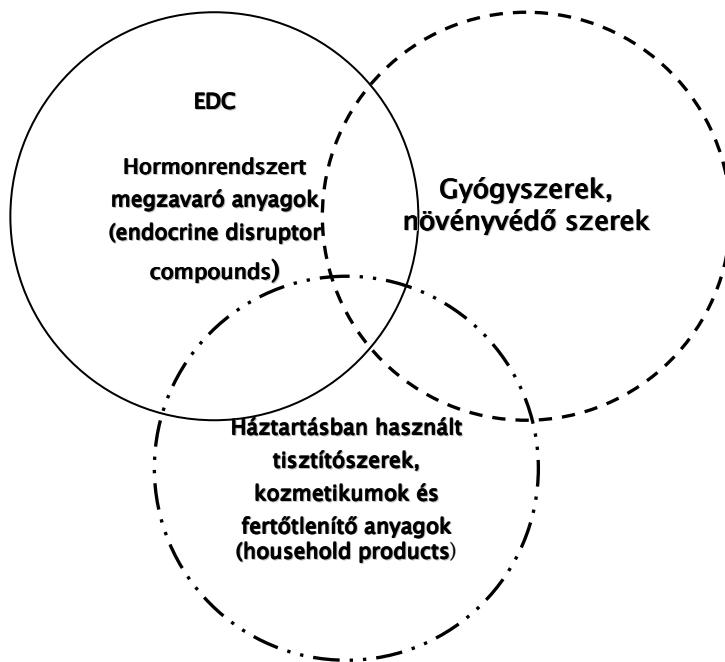
gyakran veszélytelennek tartott, de mégis jelentős hatásokkal bíró szennyezések nyomon követése is. Ezek közül nagy számban vannak olyanok, amelyeket sem a szennyvíztisztítók, sem az ivóvíztisztítók nem tudnak teljesen eltávolítani, és ennek következtében az állandó utánpótlás miatt a környezetben perzisztensként (nehezen lebomló anyagokként) viselkednek. A különféle mérgező anyagok kisebb-nagyobb mértékben beépülnek a növényekbe, állatokba, ahol koncentrációjuk - a bioakkumuláció és a biomagnifikáció miatt - sokkal nagyobb lehet, mint a környezetben. A vízi ökoszisztémák fokozottabban érzékenyek a szennyező anyagokra, mivel ezek az anyagok közvetlenül érintkeznek a vízi szervezetek testfelületével és táplálékuk is vízi eredetű, szervezetükben felhalmozódnak és könnyen kimutathatóak a mérgezés tünetei, káros hatásai, még mielőtt azok az embereken is jelentkeznének, ezért különös figyelemmel kell lennünk a vizeinkbe kerülő mikroszennyezőkre (Daughton, 2003).

A környezetvédelmi analitika fejlődésének egyik fő iránya az „emerging pollutants” (egyre nagyobb figyelmet érdemlő szennyezők) anyagok kutatása. Ezek a szennyezők potenciálisan nagy veszélyt jelentenek, de hatásuk még sok szempontból nem tisztázott, és forgalmazásuk, környezetbe való kibocsátásuk nem kellően szabályozott. Kibocsátási határértékek és kötelező vizsgálatok hiányában ezek a vegyületek szélsőséges esetben akár változás nélkül is a környezetbe juthatnak a szennyvíztisztítókból, mivel a jelenleg alkalmazott tisztítási technológiák nem voltak, illetve nem is lehettek tekintettel jelenlétükre. Ezek a vegyületek egyre inkább felhalmozódnak természetes vizeinkben és a tápláléklánc útján élelmiszereinkben, így a halak húzában is. Mintegy „melléktermékként” a természetes vizek tápanyagokban is feldúsulnak, táptalajául különböző mikroorganizmusoknak, melyek egyes metabolitjai is képesek felhalmozódni a halhúsban.

Az „emerging pollutants”, azaz egyre nagyobb figyelmet igénylő szennyezők az alábbiak szerint csoportosíthatók:

- nehézfémek
- peszticidek
- ipari adalékok
- petrokémiai termékek
- kenőanyagok
- háztartásban használatos vegyi anyagok, pl. detergensek
- kozmetikumok
- gyógyszerek
- finomított élelmiszerek

A különböző csoportok természetesen nem különülnek el élesen egymástól a közöttük létező átfedéseket az 1. ábrán mutatjuk be.



**1. ábra.** A különböző EDC csoportok közötti átfedések.

A különböző EDC-k hatása összeadódhat, vagy szinergizmus útján felerősítheti egymást (Ramamoorthy et al. 1997). A természetben a különböző forrásokból származó anyagok a szennyvizekben, vagy akár a természetes vizekben is, keveredve kölcsönhatásokat válthatnak ki, amelyek kombinációjának száma, mértéke, iránya, stb. előre nem látható (Epel, 1998).

Különösen nagy veszélyt jelentenek a környezetre a háztartási szennyvízzel együtt távozó, erősen perzisztens gyógyszerek, amelyeket igen alacsony lehetséges koncentrációjuk miatt hosszú évtizedeken keresztül a környezetre nézve veszélytelennek tartottak. A szakirodalom gyakran a gyógyszereket és a háztartásban használt anyagokat egy csoportként (*Pharmaceutical and Personal Care Products*, PPCP) említi a hasonló szennyezési forrás miatt.

A gyógyszerek terjedése a vizekben olyan mértékű, hogy már az ivóvízben is jelen vannak, mivel a hagyományos szennyvíztisztítók csak részben képesek eltávolítani azokat. A mai gyógyszerek 40%-át több, mint 90000 természetes, 60%-át több millió mesterséges vegyület képezi, használatkor ezek bomlanak, metabolitokká alakulnak (Saufert, 2007).

## A gyógyszerek kimutatásának lehetőségei

Mivel a gyógyszerek aránylag polárosak és több funkciós csoporttal rendelkeznek, mérésükre elsősorban az LC/MS analízis javasolt (pl. antibiotikumok, carbamazepine). Számos anyag analízisének megfelelő lehet a származékképzést követő GC/MS-sel történő meghatározás. Az LC/MS kezdi háttérbe szorítani a GC/MS-t a legtöbb xenobiotikumnál (Juvancz, szóbeli közlés 2007). Az egyes vegyületcsoportokat, valamint azok összes koncentrációját azonban több vegyületcsoport esetében célszerű ELISA (angol mozaikszó „*Enzyme-linked immunosorbent assay*”, enzimhez kötött ellenanyag-vizsgálat) tesztekkel „*screenelni*”.

Az I. táblázatban bemutatjuk néhány jelentős mennyiségben használt gyógyszer különböző ivóvizekben mért koncentrációit.

**I.táblázat.** Ivóvízben mért gyógyszerkoncentrációk (O.A. Jones et al.: 2005).

Hatástani csoport	Gyógyszer neve	Ivóvízben mért max. koncentráció (ng/l)	Ország
Zsírsanyagcsere szabályozók	benzafibrane	27	Németország
	clofibrinsav	+	Anglia
		70-720	Németország
		5,3	Olaszország
	gemfibrozil	70	Kanada
Antiepileptikumok	carbamazepine	24	Kanada
		258	USA
Fájdalomcsillapító, gyulladásgátló	diclofenac	6	Németország
	ibuprofen	3	Németország
	dhenazon	250-400	Németország
	propyphenazon	80-120	Németország
Citosztatikum	bleomycin	13	Anglia
Antipszichotikumok	diazepam	10	Anglia
Antibiotikumok	tylosin	1,7	Olaszország

## Antibiotikumok hatásai a vízi környezetre

A természetre és az emberekre a gyógyszerek közül nagy valószínűséggel az antibiotikumok a legveszélyesebb környezeti szennyezők, mert az ilyen szennyezések nagyban hozzájárulnak a rezisztens patogén baktériumok kifejlődéséhez.

Az antibiotikumok felhalmozódásának lehetséges mértékét az egyik legrégebben, már az ötvenes évektől használt és talán legeresztensebb vegyület,

a tetraciklin (TC) és metabolitjai, természetes vizekben mért koncentrációja mutatja (II. táblázat).

**II. táblázat.** Tetraciklin koncentráció néhány természetes vízben.

Ország	Forrás (év)	Koncentráció (ng/l)
USA, Racoon River	Duff (2005)	nd-1014
Magyarország, Holt-Kőrös	Saját mérés (2008)	nd-240
Németország	Kümmerer (2008)	nd-690

A hazai szennyvizek tetraciklin szennyezettségének mértéke összehasonlítva a nemzetközi irodalomban leírt értékekkel (0,1 - 30 µg/l) az alacsonyabb tartományban van (0,05 - 0,5 µg/l). A természetes vizekből kifogott halakban azonban így is előfordul kimutatható mértékű antibiotikum szennyeződés.

A tetraciklin molekula meglehetősen perzisztens, ráadásul konjugátumai a természetben és a szennyvíztisztítóknál visszaalakulhatnak anyavegyületté. A felszíni vizekben pedig napsugárzás hatására degradálódhatnak. Jelentős mennyiségben kötődnek azonban szennyvíziszaphoz, így anaerob körülmények között kevésbé bomlanak le. Példaként az oxitetraciklin (OTC) molekula, HPLC fluoreszcens detektálással (Schneider at al., 2006), valamint **r-biofarm** Tetracyclin ELISA teszttel mért degradációját mutatjuk be egy hazai szennyvíztisztítóban (III. táblázat).

**III. táblázat.** Oxitetraciklin degradációja szennyvíziszapban

Minta típusa	OTC (HPLC) (ng/g)	TC (ELISA) (ng/g)
friss szennyvíziszap	119-208	272-329
kb. fél éves szennyvíziszap	18-68	165-299

Saját méréseink szerint az erősen perzisztens oxitetraciklin a szennyvíziszaphoz hasonlóan a hal húzában is lassan bomlik, bomlástermékei az immunesszé (ELISA) szerint még 10 nappal a kezelés után is jelentős tetraciklin aktivitást mutattak (ezeket az eredményeket a kísérletek befejezése után fogjuk részletesen bemutatni).

## Következtetések

- A környezet fokozottabb terhelésével, az új szennyezők megjelenésével és az analízisek fejlődésével a környezeti hatásoktól erősen függő akvakultúra is új kihívásokkal néz szembe.
- Mivel a hormonhatású anyagok és a gyógyszerek környezeti szennyező szerepének jelentősége az utóbbi években vált nyilvánvalóvá, keveset tudunk a gyógyszerek, bomlástermékeik és metabolitjaik vízi környezetben kifejtett hatásairól. Sok eddig ártalmatlannak hitt anyagról folyamatosan derül ki, hogy súlyosan szennyező, ezért folyamatos vizsgálatuk elengedhetetlen.
- A bioakkumuláció jelentős mértéke és az utóhatások miatt a lehető legnagyobb mértékben kerülni kell az antibiotikumok használatát az állatgyógyászat és az állattartás során.

## Irodalom

- Colborn, T. Dumanoski, D. and Peterson, J., 1996.** Our stolen future: Are we Threatening our fertility, Inteligence and survival? – A scientific detective story. NEW York, NY: Dutton, Penguin Books VSA, 1996.
- Daughton CG., 2003.** „Chemicals from Pharmaceuticals and Personal Care Products,” in Water: *Science and Issues*, E. Julius Dasch (ed.) New York: Macmillan Reference USA 2003, Vol. 1:158-164.
- Dodds, EC and W Lawson 1938.** Molecular structure in relation to oestrogenic activity. Compounds without a phenanthrene nucleus. Proceedings of the Royal Society. London B. 125: 222-232.
- Duff B. 2005** Presence of tetracycline antibiotics in surface water. A study of the presence / absence of tetracycline in the Racoon river watershed des Moines Water Works Laboratory.  
[www.dmww.com/Laboratory/EstrogenReport.pdf](http://www.dmww.com/Laboratory/EstrogenReport.pdf)
- Epel, D. 1998.** Use of multidrugtransporters as first lines of defuse against toxin sin aquatic organism. Comp. Biochem and Phys. A. 120(1), 23-28.
- Jones, O. A., Lester J. N. and Voulvoulis, N., 2005.** Pharmaceuticals: a threat to drinking water? Trends in Biotech. 23(4), 163-167.
- Kümmerer, K. 2008.** Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Effects and Risk, third ed. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Ramamoorthy K., Wang, F., Chen I-C., Norris J. D., McDonnell, D. P., Leonard L. S., Gaido K. W., Bocchinfuso W. P., Korach K. S. and Safe S. 1997.** Estrogenic Activity of a Dieldrin/Toxaphene Mixture in the Mouse Uterus, MCF-7 Human Breast Cancer Cells, and Yeast-Based Estrogen Receptor Assays: No Apparent Synergism. Endocrinology Vol. 138(4),1520-1527.
- Saufert János, 2007.** Újdonság a kémiában I. rész Kombinatorikus kémia <http://muveszet-tudomany.hu/magyar/tudomany/kemia.htm>
- Schneider, M. J., Darwish, A. And Freeman, D. W. 2006.** Simultaneous multiresidue determination of tetracyclines and fluoroquinolones in catfish muscle using high performance liquid chromatography with fluorescence detection. Anal. Chim. Acta 586: 269-274.

## **Potential effects and assays of pharmaceuticals and residues in aquatic environments**

### **Abstract**

Intensive use of different xenobiotics including pharmaceuticals leads to the growth of persistent pollutants quantities in the natural and waste waters as well as in sediments. So these compounds might accumulate in the different aquatic organisms also. Among others, the contaminant effect of medicines and endocrine disruptors has become evident only in the last years. Monitoring of these contaminants that were previously neglected, moreover, often considered harmless, that, however, have significant effects, has become possible due to the more up-to-date analytical methods and instruments. There are several compounds, like antibiotics, which cannot eliminate entirely neither by wastewater purification nor by drinking water treatment plants, and thus, due to their continuous supply, they are present in the environment as persistent compounds.

According to this observation our aim was paying regards for high risk of different pharmaceuticals especially antibiotics.