

Interreg



ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ



Ελλάδα-Κύπρος

Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης



T4H



ΕΙΔΙΚΟΣ ΛΟΓΑΡΙΑΣΜΟΣ ΚΟΝΔΥΛΙΩΝ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΙΓΑΙΟΥ

**Παραδοτέο 5.5.1 «Αξιολόγηση του πραγματικού
αντίκτυπου της διεργασίας»**



Περιεχόμενα

Σύνοψη	3
1. Εισαγωγή	4
1.1. Εισαγωγικά στοιχεία και στόχοι της Τεχνικής Έκθεσης	4
2. Εκτίμηση συγκεντρώσεων φαρμακευτικών ουσιών στα νοσοκομειακά υγρά απόβλητα, βάση δεδομένων κατανάλωσης	5
2.1 Μεθοδολογία που εφαρμόστηκε	5
2.2 Εκτιμώμενες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών ουσιών στο σύνολο των νοσοκομειακών υγρών αποβλήτων	6
3. Χημικός προσδιορισμός συγκεντρώσεων φαρμακευτικών ουσιών στα νοσοκομειακά υγρά απόβλητα	13
3.1 Μεθοδολογία που εφαρμόστηκε	13
3.2 Συγκεντρώσεις δραστικών ουσιών στα νοσοκομειακά υγρά απόβλητα (Σημείο Α, Β)	15
3.3 Συγκεντρώσεις δραστικών ουσιών στα αστικά υγρά απόβλητα (Σημείο Γ)	17
Βιβλιογραφικές Αναφορές	19
Βάσεις Δεδομένων	19

Σύνοψη

Συλλέχθηκαν δεδομένα από το φαρμακείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου για την κατανάλωση φαρμάκων στο σύνολο του Νοσοκομείου κατά την περίοδο 1.1.2022 - 31.12.2022. Παράλληλα συλλέχθηκαν δείγματα υγρών αποβλήτων από το αποχετευτικό δίκτυο που εξυπηρετεί το σύνολο του Νοσοκομείου, δείγματα επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων από την Μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων που υπάρχει εντός του Νοσοκομείου και δείγματα αστικών λυμάτων από την είσοδο της Μονάδας Επεξεργασίας Λυμάτων (ΜΕΛ) του Ηρακλείου κατά τη διάρκεια της παραπάνω περιόδου και αναλύθηκαν για την παρουσία φαρμακευτικών ενώσεων με χρήση LC-QTOF-MS και εφαρμογή τεχνικών στοχευμένης ανάλυσης.

Από τα δεδομένα του φαρμακείου προέκυψε ότι ο αριθμός των δραστικών ουσιών που καταναλώθηκε στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου κατά την περίοδο αυτή ήταν 656. Οι περισσότερες δραστικές ουσίες καταναλώθηκαν στα Τμήματα/Κλινικές: Ογκολογική Παθολογία, Νευροχειρουργική, Αιματολογική, Πνευμονολογική, Γαστρεντερική, Αγγειοχειρουργική, Μονάδα Αντιμετώπισης Κορονοϊού, Γενική Παθολογική και Νευρολογική. Εκτίμηση των αναμενόμενων συγκεντρώσεων των δραστικών ουσιών στα απόβλητα του συνόλου του Νοσοκομείου, λαμβάνοντας υπόψη τις καταναλώσεις τους και την έκκρισή τους μέσω των ούρων, έδειξε ότι για την παραπάνω περίοδο μελέτης οι 4 από τις μελετώμενες ουσίες με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα υγρά απόβλητα του Νοσοκομείου (>250 µg/L) ήταν οι Iopromide, Iomeprol, Piperacillin και Mannitol.

Σε ότι αφορά στην παρουσία φαρμακευτικών ενώσεων, μέσω της στοχευμένης ανάλυσης, προσδιορίστηκαν 109 δραστικές ουσίες στα ανεπεξέργαστα απόβλητα του Νοσοκομείου (Σημείο Α), 109 δραστικές ουσίες στα επεξεργασμένα απόβλητα του Νοσοκομείου (Σημείο Β) ενώ στα ανεπεξέργαστα αστικά λύματα της ΜΕΛ Ηρακλείου (Σημείο Γ) εντοπίστηκαν 81 δραστικές ουσίες από τις 129 που μελετώνται. Στο Σημείο Α, οι μέγιστες συγκεντρώσεις προσδιορίστηκαν για τις ουσίες Paracetamol/Acetaminophen (189 µg/L), Salicylic acid (148 µg/L) και Aciclovir (96 µg/L), ενώ στο Σημείο Β για τις ουσίες Gabapentin (34 µg/L) και Aciclovir (29,2 µg/L).

Δεδομένα επίσης συλλέχθηκαν για τις καταναλώσεις αντιβιοτικών στο νοσοκομείο της Λάρνακας. Συνολικά βρέθηκε ότι χρησιμοποιούνται 36 είδη αντιβιοτικών ενώσεων. Μεγαλύτερη κατανάλωση υπολογίστηκε για την Piperacillin (45% της μέσης μηνιαίας συνολικής μάζας), ενώ ακολούθησαν οι ουσίες Cefuroxime και Meropenem με 8%.

1. Εισαγωγή

1.1. Εισαγωγικά στοιχεία και στόχοι της Τεχνικής Έκθεσης

Τα νοσοκομειακά υγρά απόβλητα, εκτός από τους συμβατικούς ρύπους των αστικών λυμάτων (BOD, COD, TSS, NH₄-N, TP), περιέχουν και μία μεγάλη ποικιλία μικρορρύπων που περιλαμβάνουν ευρέως χρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές ενώσεις (όπως αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά), εξειδικευμένες χημικές ουσίες για τη θεραπεία συγκεκριμένων παθήσεων (π.χ κυτταροστατικές ενώσεις), απολυμαντικά καθώς και πολυανθεκτικά βακτήρια (Verlicchi, 2018). Τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των νοσοκομειακών υγρών αποβλήτων παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές από πτέρυγα σε πτέρυγα του ίδιου νοσοκομείου καθώς και μεταξύ διαφορετικών νοσηλευτικών ιδρυμάτων ανάλογα με το μέγεθος του ιδρύματος, τον αριθμό των κλινών, το αριθμό και τον τύπο των προσφερόμενων υπηρεσιών, την χώρα και την εποχή (Al Aukidy et al., 2014; Kovalova et al., 2012; Kovalova et al., 2013). Οι παραπάνω διαφοροποιήσεις υποδεικνύουν ότι η επιτυχής σχεδίαση συστημάτων επιτόπιας επεξεργασίας των νοσοκομειακών υγρών αποβλήτων προϋποθέτει καταρχάς την ύπαρξη μίας αξιόπιστης μεθοδολογίας που θα παρέχει ολοκληρωμένη εικόνα για το περιεχόμενο και τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις των ουσιών που περιέχονται σε αυτά.

Στόχος της παρούσας Τεχνικής Έκθεσης είναι η εκτίμηση των θεωρητικών συγκεντρώσεων των φαρμακευτικών ουσιών στα υγρά απόβλητα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου βάση δεδομένων κατανάλωσης και η σύγκριση των θεωρητικών συγκεντρώσεων με αυτές που προσδιορίστηκαν εργαστηριακά σε δείγματα υγρών αποβλήτων. Για το λόγο αυτό συλλέχθηκαν δεδομένα από το φαρμακείο του Νοσοκομείου για το είδος και τις ποσότητες των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων καθώς και δεδομένα κατανάλωσης νερού και εκτιμήθηκαν με χρήση ισοζυγίων μάζας οι θεωρητικές συγκεντρώσεις των διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών στα συνολικά παραγόμενα υγρά απόβλητα του Νοσοκομείου. Παράλληλα συλλέχθηκαν δείγματα υγρών νοσοκομειακών αποβλήτων και αναλύθηκαν με χρήση χρωματογραφικών μεθόδων. Αναλυτικές πληροφορίες για τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρατίθενται στη συνέχεια.

2. Εκτίμηση συγκεντρώσεων φαρμακευτικών ουσιών στα νοσοκομειακά υγρά απόβλητα, βάση δεδομένων κατανάλωσης

2.1 Μεθοδολογία που εφαρμόστηκε

Για να εκτιμηθούν οι συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών ουσιών στα υγρά απόβλητα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου και να διερευνηθούν πιθανές διαφοροποιήσεις κατά τη διάρκεια του έτους, συλλέχθηκαν από το φαρμακείο του Νοσοκομείου δεδομένα κατανάλωσης φαρμάκων για την περίοδο 1.1.2022 - 31.12.2022.

Παράλληλα, από τη βάση δεδομένων Γαληνός (<https://www.galinos.gr/>), συλλέχθηκαν στοιχεία για τη δραστική ουσία που περιέχεται σε κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα, ενώ από τη βάση δεδομένων Drug Bank (<https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>) συλλέχθηκαν στοιχεία για τα ποσοστά έκκρισης κάθε ουσίας.

Ο υπολογισμός των θεωρητικών συγκεντρώσεων των φαρμακευτικών ουσιών στις επιμέρους ροές αποβλήτων, πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια ισοζυγίων μάζας, λαμβάνοντας υπόψη τα ποσοστά απέκκρισης κάθε ουσίας από τα ούρα καθώς και τις παροχές των επιμέρους ροών (Iatrou et al., 2014). Συγκεκριμένα, οι εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι παρακάτω:

$$\text{Consumed Amount (kg)} = \sum \frac{\text{Dosage}}{\text{Form of drug}} \times \frac{\text{Number of drugs}}{\text{Medicine box}} \times N \quad (1)$$

$$\text{Excreted Amount (kg)} = \text{Consumed Amount} \times ER (\%) \quad (2)$$

$$\text{Concentration } (\mu\text{g/L}) = \frac{\text{Excreted Amount}}{\text{Volume}} \times 1000000 \quad (3)$$

Όπου,

Dosage/Form of drug: η μάζα της κάθε φαρμακευτικής ουσίας που περιέχεται σε κάθε κάψουλα/δισκίο/ένεση/σιρόπι (kg)

Number of drugs/Medicine box: ο αριθμός των κάψουλων/δισκίων/ενέσεων κλπ που περιέχονται σε κάθε κουτί

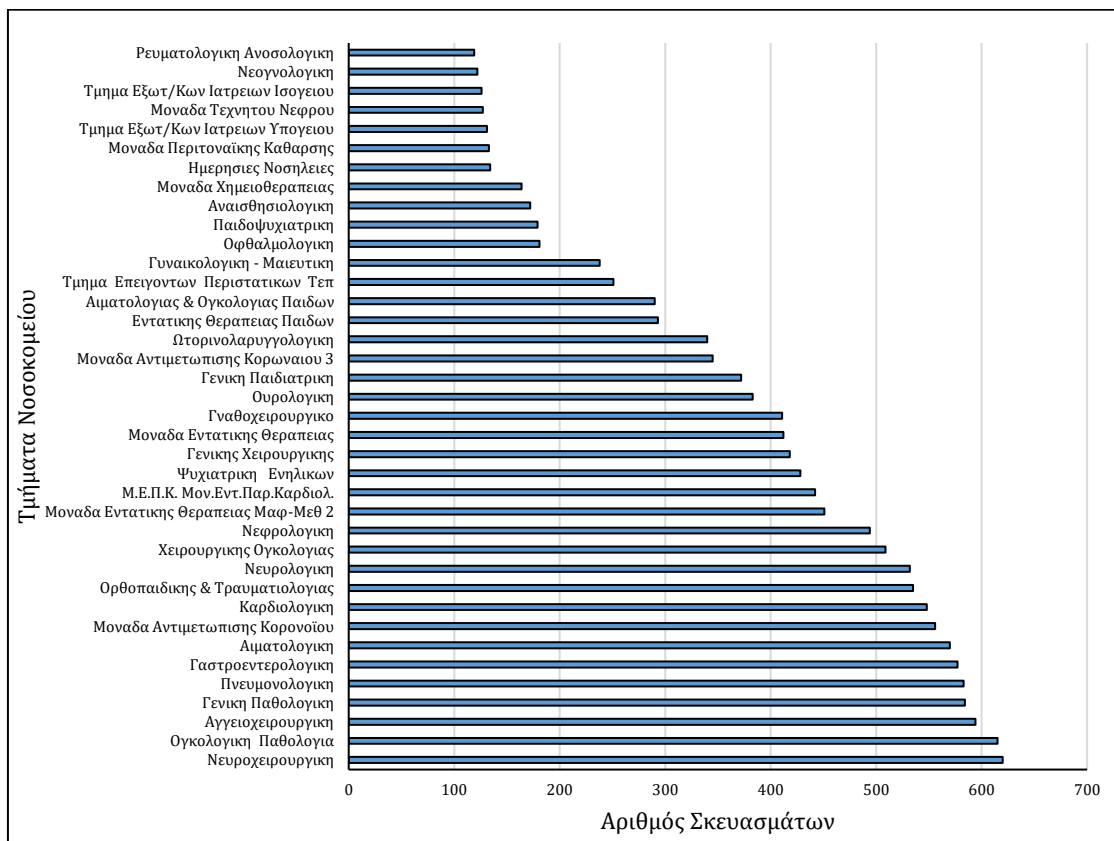
N: ο αριθμός των κουτιών που καταναλώθηκαν

ER: ποσοστό έκκρισης ουσίας από τον οργανισμό (%)

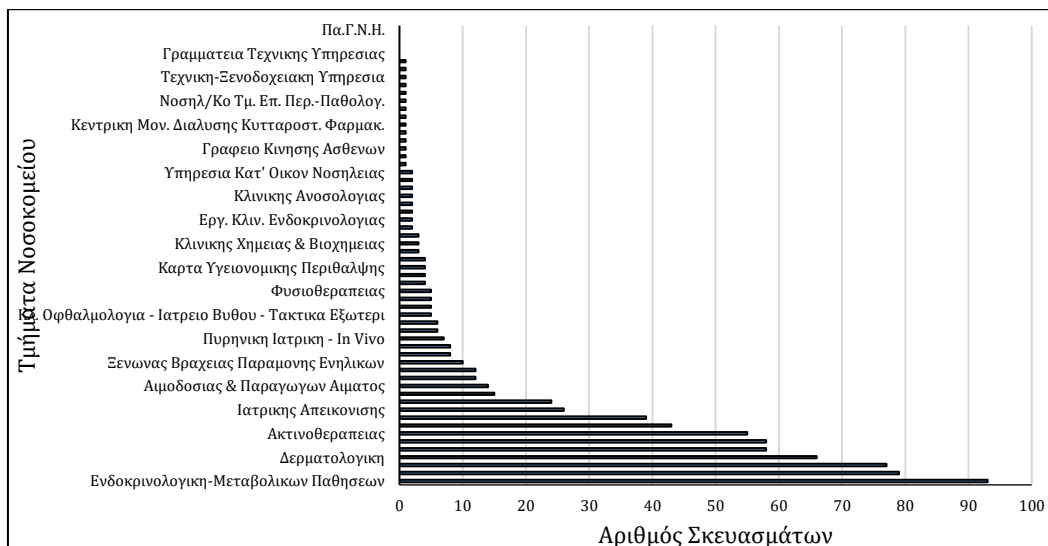
Volume: όγκος υγρών αποβλήτων (m³)

2.2 *Εκτιμώμενες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών ουσιών στο σύνολο των νοσοκομειακών υγρών αποβλήτων*

Στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου στεγάζονται 95 Τμήματα/Μονάδες στα οποία σύμφωνα με το φαρμακείο του Νοσοκομείου καταναλώθηκαν φαρμακευτικά σκευάσματα. Το πλήθος των διαφορετικών σκευασμάτων που χρησιμοποιήθηκαν την περίοδο 1.1.2022 έως και 31.12.2022 διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των Τμημάτων/Μονάδων. Ο μεγαλύτερος αριθμός διαφορετικών φαρμακευτικών σκευασμάτων κυμαινόταν μεταξύ 119 και 620 και καταναλώθηκε στα Τμήματα Ρευματολογική Ανοσολογική και Νευροχειρουργικής αντίστοιχα, ενώ ο μεγαλύτερος αριθμός διαφορετικών σκευασμάτων βρέθηκε στα Τμήματα/Κλινικές Ογκολογική Παθολογία (615 διαφορετικά σκευάσματα), Αγγειοχειρουργική (594 διαφορετικά σκευάσματα), Γενική Παθολογική και Πνευμονολογική (584 και 583 διαφορετικά σκευάσματα, αντίστοιχα) αλλά και Γαστρεντερολογική και Αιματολογική (577 και 570 διαφορετικά σκευάσματα) (Σχήμα 1). Ο μικρότερος αριθμός διαφορετικών σκευασμάτων κυμαίνεται από 1- 93 στα υπόλοιπα τμήματα (Σχήμα 2).

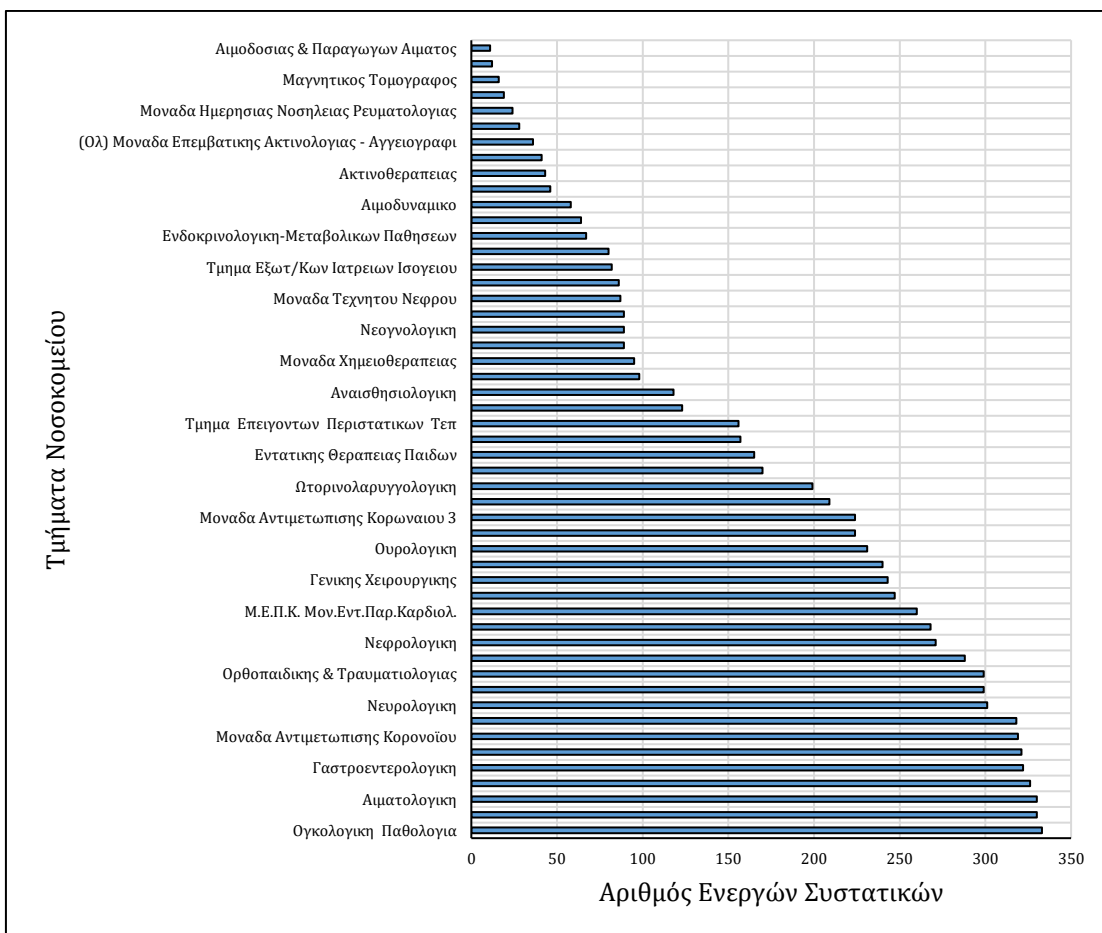


Σχήμα 1. Αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων που καταναλώθηκαν στα διαφορετικά Τμήματα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά την περίοδο 1.1.2022-31.12.2022. Παρουσιάζονται τα Τμήματα με τις μεγαλύτερες καταναλώσεις.

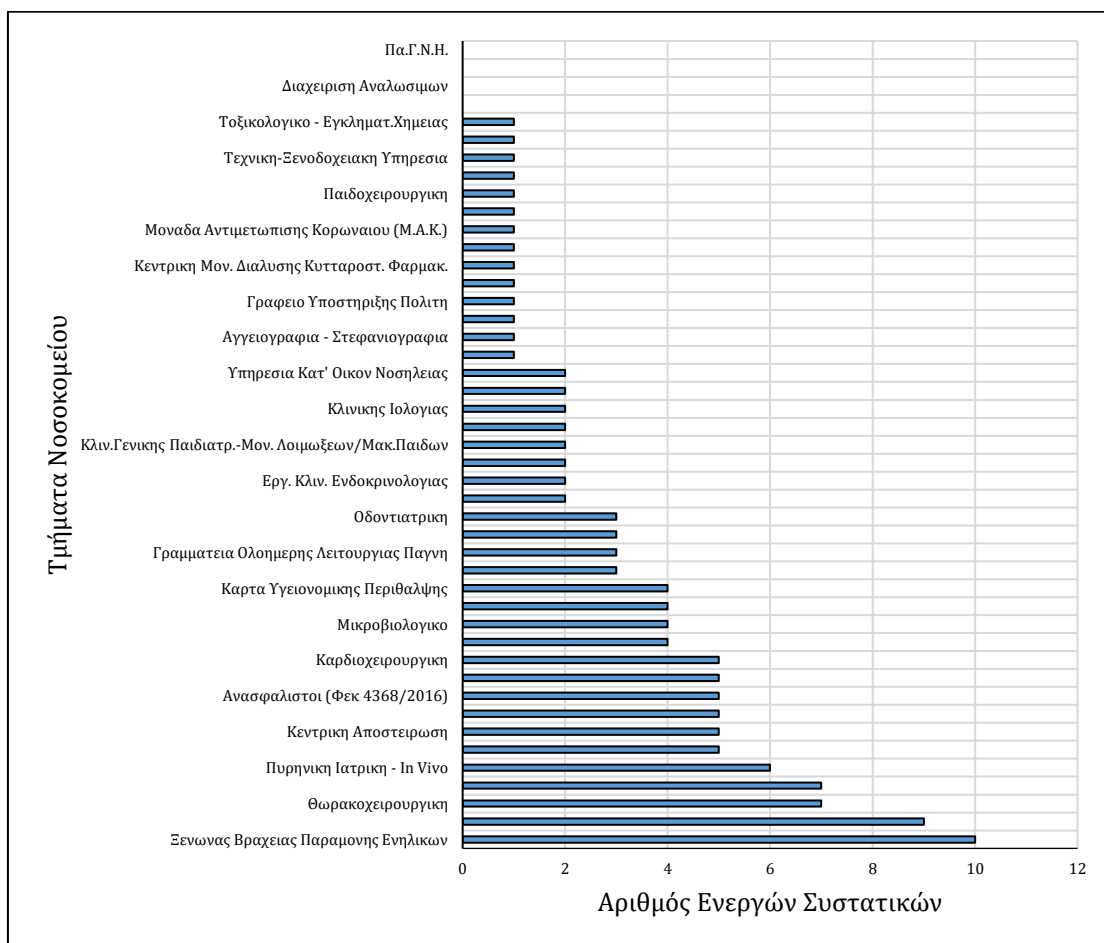


Σχήμα 2. Αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων που καταναλώθηκαν στα διαφορετικά Τμήματα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά την περίοδο 1.1.2022-31.12.2022. Παρουσιάζονται τα Τμήματα με τις μεγαλύτερες καταναλώσεις (<100).

Ο συνολικός αριθμός των διαφορετικών δραστικών ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν στο Νοσοκομείο κατά τη συγκεκριμένη περίοδο ήταν 656. Οι περισσότερες δραστικές ουσίες καταναλώθηκαν σε 51 Τμήματα, ενώ αυτά με τις υψηλότερες καταναλώσεις ήταν τα Τμήματα/Κλινικές Ογκολογικής Παθολογίας (333), Αιματολογική και Νευροχειρουργική (330). Σημαντικός αριθμός καταναλώθηκε επίσης στα Τμήματα/Κλινικές Πνευμονολογική (326), Γαστρεντερολογική και Αγγειοχειρουργική (322 και 321, αντίστοιχα), αλλά και στα Τμήματα Μονάδα Αντιμετώπισης Κορονοϊού, Γενική Παθολογική και Νευρολογική (319, 318 και 301 αντίστοιχα) (Σχήμα 3). Ελάχιστες δραστικές ουσίες (<10) χρησιμοποιήθηκαν σε 45 Τμήματα, μερικά εξ αυτών ήταν τα Τμήματα Τοξικολογικό- Εγκληματ. Χημείας, Τμήμα Διαιτολογίας- Διατροφής κ.α, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.



Σχήμα 3. Αριθμός δραστικών ουσιών που καταναλώθηκαν στα διαφορετικά Τμήματα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά την περίοδο 1.1.2022-31.12.2022. Παρουσιάζονται τα Τμήματα με τις μεγαλύτερες καταναλώσεις.

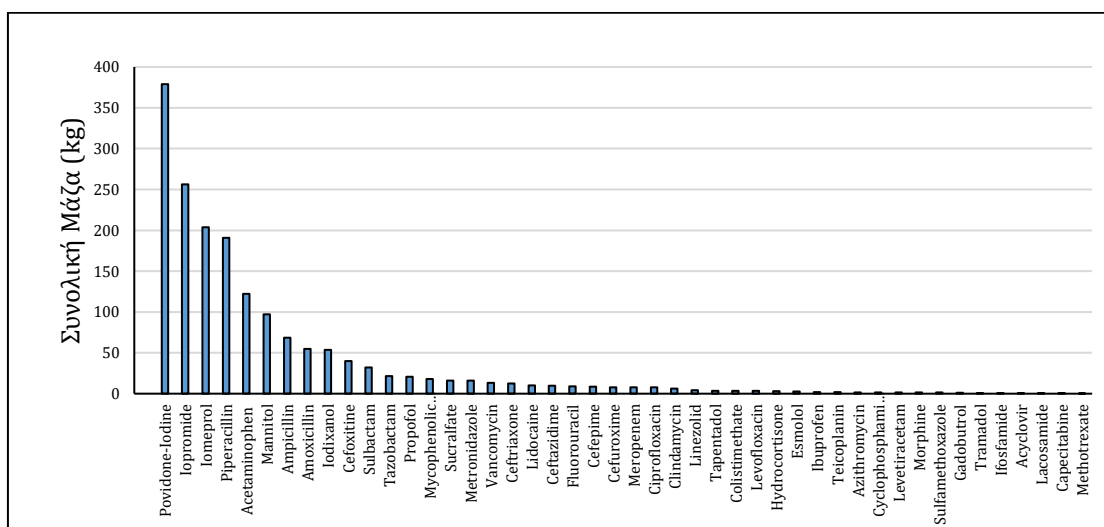


Σχήμα 4. Αριθμός δραστικών ουσιών που καταναλωθήκαν στα διαφορετικά Τμήματα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά την περίοδο 1.1.2022-31.12.2022. Παρουσιάζονται τα Τμήματα με τις μικρότερες καταναλώσεις.

Με χρήση της εξίσωσης 1 υπολογίστηκαν οι μάζες των 109 πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων δραστικών ουσιών που καταναλώθηκαν στο Νοσοκομείο κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο Σχήμα 5, οι μεγαλύτερες καταναλώσεις υπολογίστηκε για τις ουσίες:

1. Ρονιδον Ιοδine, τοπικός αντισηπτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη λοιμώξεων σε πληγές
2. Ιοpromide, παράγοντας αντίθεσης ακτίνων Χ που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια διαφόρων τύπων απεικονιστικών εξετάσεων, όπως αγγειογραφία και απεικονιστικές εξετάσεις αξονικής τομογραφίας με σκιαγραφικό
3. Ιομεprol, τρι-ιωδιόμενος μη-ιοντικός σκιαγραφικός παράγοντας, που χρησιμοποιείται για εξετάσεις με ακτίνες Χ.

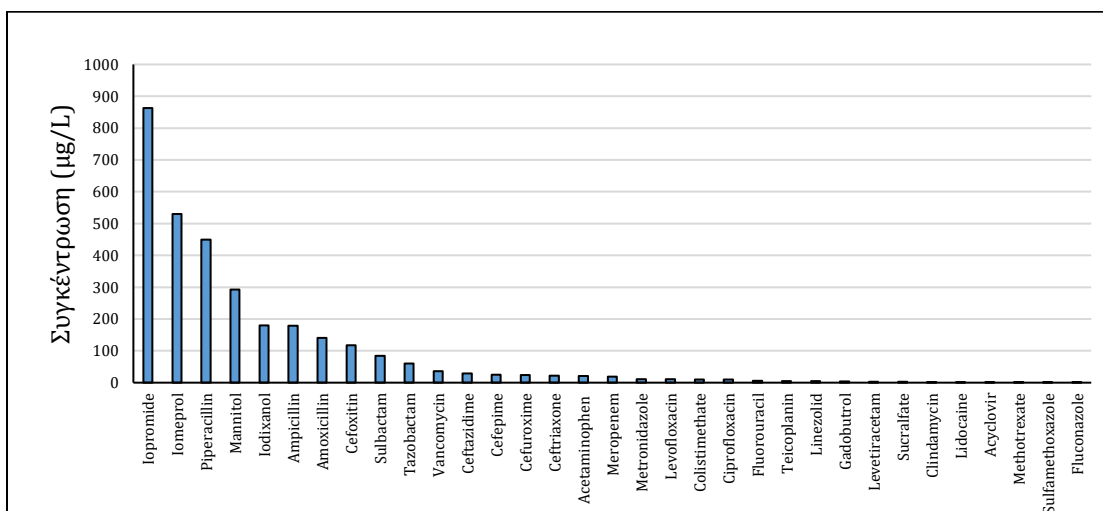
4. Piperacillin, αντιβιοτικό που ανήκει στην κατηγορία των πενικιλινών και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συστηματικών και/ή τοπικών μικροβιακών λοιμώξεων
5. Acetaminophen, η οποία έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες.
6. Mannitol, χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του άσθματος, για τη μείωση της ενδοκρανιακής και ενδοφθάλμιας πίεσης, για τη μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και για τη διαχείριση των πνευμονικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την κυστική ίνωση.



Σχήμα 5. Μάζες των 46 δραστικών ουσιών, από τις 109 που υπολογίστηκαν, με τη μεγαλύτερη κατανάλωση στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου κατά την περίοδο 1.1.2022-31.12.2022.

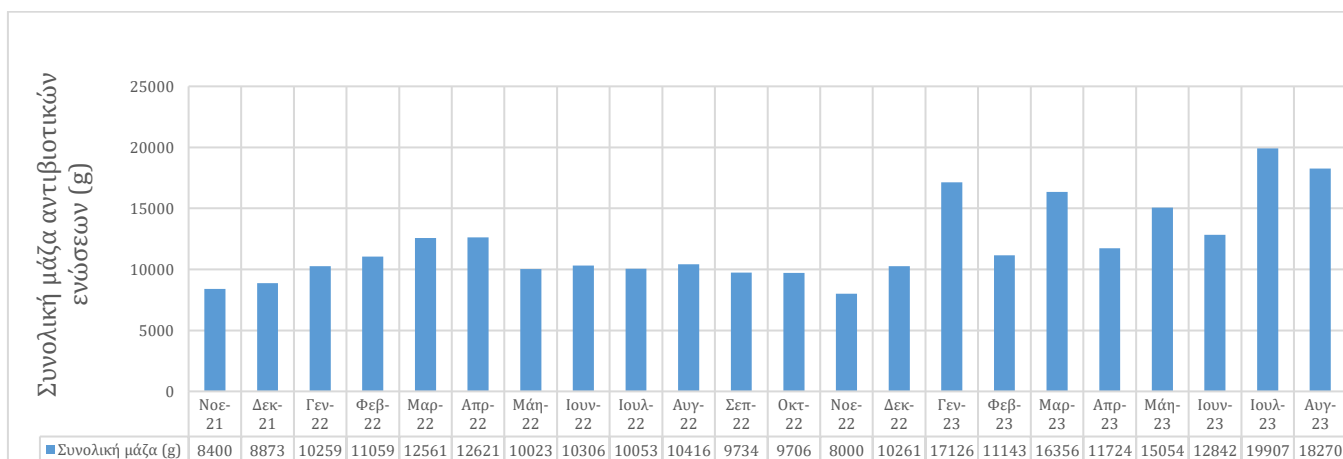
Σε ότι αφορά στις αναμενόμενες συγκεντρώσεις των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στο Νοσοκομείο, με τη βοήθεια των εξισώσεων 2 και 3, υπολογίστηκε ότι για 2 ουσίες οι συγκεντρώσεις τους στα υγρά απόβλητα του Νοσοκομείου ξεπερνούν τα 500 µg/L ενώ για 8 ουσίες οι εκτιμώμενες συγκεντρώσεις τους κυμαίνονται μεταξύ 100 και 500 µg/L.

Οι 34 ουσίες με τις μεγαλύτερες αναμενόμενες συγκεντρώσεις παρουσιάζονται στο Σχήμα 6. Μεταξύ αυτών, οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις αναμένονται για τις ουσίες Iopromide (863 µg/L), Iomeprol (530 µg/L), Piperacillin (450 µg/L) και Mannitol (293 µg/L), ενώ ακολουθούν οι ουσίες, Iodixanol, Ampicillin, Amoxicillin και Cefoxitin.



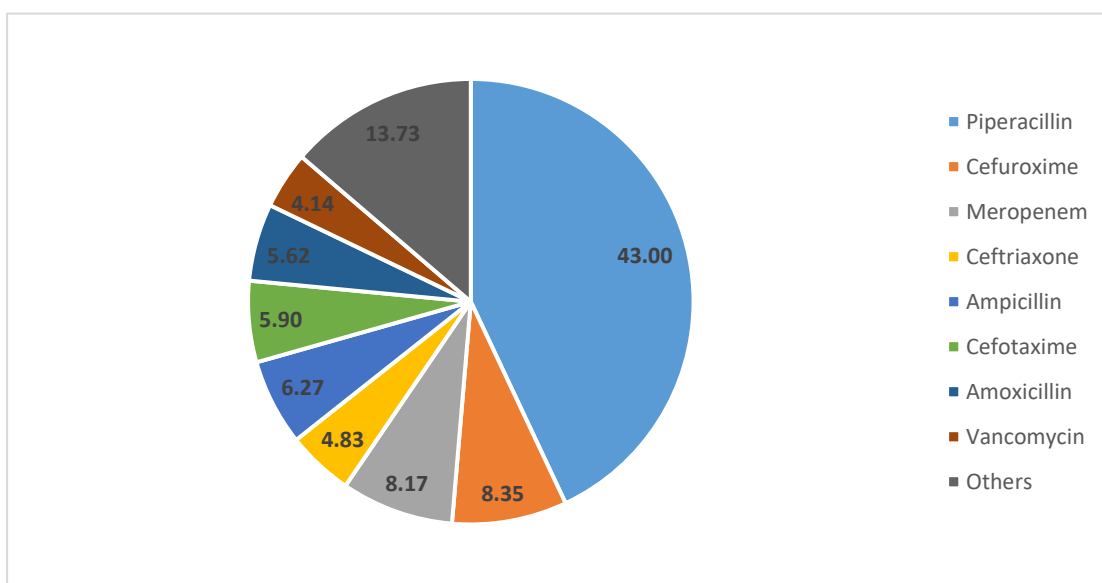
Σχήμα 6. Δραστικές ουσίες με τις μεγαλύτερες αναμενόμενες συγκεντρώσεις στα υγρά απόβλητα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Σε ότι αφορά στο νοσοκομείο της Λάρνακας, με βάση τα δεδομένα τα οποία έχουν παραχωρηθεί από τον Οργανισμό Κρατικών Υπηρεσιών Υγείας (ΟΚΥΠΥ) το Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας έχει χωρητικότητα 197 κλινών και μέση μηνιαία παραγωγή υγρών αποβλήτων κοντά στα 2300 m³. Επιπρόσθετα, παραχωρήθηκαν δεδομένα από το φαρμακείο του νοσοκομείου που αφορούσαν καταναλώσεις αντιβιοτικών ουσιών εντός των διαφόρων τμημάτων που τα υγρά τους απόβλητα κατέληγαν στο φρεάτιο από όπου γινόταν η παροχή στη πιλοτική μονάδα. Πιο συγκεκριμένα, η συλλογή των δεδομένων έγινε για τη περίοδο Νοεμβρίου 2021 – Αυγούστου 2023 και η συνολική μάζα των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν ανά μήνα παρουσιάζεται στο Σχήμα 7. Γενικά οι τιμές κυμαίνονταν σε σχετικά σταθερά επίπεδα από το Νοέμβρη 2021 μέχρι το Δεκέμβρη 2022 με μια μικρή αύξηση τον Μάρτη και Απρίλη ενώ για τη χρονιά 2023 υπήρξαν έντονες διακυμάνσεις μεταξύ των μηνών. Ιδιαίτερα αυξημένες ήταν οι μάζες στους μήνες Ιούλιο και Αύγουστο του 2023 που σχεδόν διπλασιάστηκαν συγκριτικά με το 2022.



Σχήμα 7. Μηνιαία συνολική μάζα αντιβιοτικών ενώσεων που χορηγήθηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας κατά τη περίοδο Νοεμβρίου 2021 – Αυγούστου 2023.

Συνολικά υπήρχαν 36 είδη αντιβιοτικών ενώσεων, όπου για το κάθε είδος αντιβιοτικού υπολογίστηκε το ποσοστό συνεισφοράς στη συνολική μάζα και έτσι προέκυψαν 8 είδη με τα μεγαλύτερα ποσοστά όπως παρουσιάζονται στο Σχήμα 8. Το μεγαλύτερο ποσοστό είχε η Piperacillin με σχεδόν 45% της μέσης μηνιαίας συνολικής μάζας ακολουθώντας οι ουσίες Cefuroxime και Meropenem με 8%. Γενικά οι 8 ουσίες με τα μεγαλύτερα ποσοστά αποτελούσαν σχεδόν το 90% της μέσης μηνιαίας συνολικής μάζας των αντιβιοτικών ενώσεων.



Σχήμα 8. Μέσες τιμές των ποσοστών των αντιβιοτικών ενώσεων που είχαν τη μεγαλύτερη συνεισφορά στη μηνιαία συνολική μάζα των αντιβιοτικών ενώσεων που χορηγήθηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας κατά τη περίοδο Νοεμβρίου 2021 – Αυγούστου 2023.

3. Χημικός προσδιορισμός συγκεντρώσεων φαρμακευτικών ουσιών στα νοσοκομειακά υγρά απόβλητα

3.1 Μεθοδολογία που εφαρμόστηκε

Δείγματα υγρών αποβλήτων συλλέχθηκαν από δύο σημεία του αποχετευτικού δικτύου που εξυπηρετούν το Νοσοκομείο, συγκεκριμένα από το σημείο που εισέρχονται τα ανεπεξέργαστα νοσοκομειακά απόβλητα (Σημείο Α) στην μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων που υπάρχει στο Νοσοκομείο και από το σημείο όπου εξέρχονται τα επεξεργασμένα νοσοκομειακά απόβλητα από την Μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων (Σημείο Β). Επιπλέον έγινε ανάλυση και σε αστικά υγρά απόβλητα από τη είσοδο της Μονάδας Επεξεργασίας Λυμάτων του Ηρακλείου. Η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια 3 ημερών την περίοδο 24, 25 και 27 Ιανουαρίου 2023.

Συνολικά συλλέχθηκαν 20 σύνθετα δείγματα 24ώρου (Πίνακας 1) τα οποία αναλύθηκαν από το ΕΛΜΕΠΑ σύμφωνα με το Standard Methods (APHA, 2005) για τους βασικούς ρύπους (COD, BOD, TSS, TN, TP), ενώ μέρος τους στάλθηκε στον Υπεργολάβο (Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ) όπου και αναλύθηκαν με χρήση LC-QTOF-MS και εφαρμογή τεχνικών στοχευμένης και μη στοχευμένης ανάλυσης (non-target screening).

Πίνακας 1. Πληροφορίες για τα δείγματα υγρών αποβλήτων που συλλέχθηκαν από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου κατά τη διάρκεια των τριών δειγματοληψιών.

Κωδικός Δείγματος	Ημερομηνία Δειγματοληψίας	Σημείο Δειγματοληψίας
<i>1^η δειγματοληψία</i>		
<i>T4H_GR1</i>	24/1/2023	A
<i>T4H_GR2</i>	24/1/2023	B
<i>T4H_GR3</i>	24/1/2023	Γ
<i>T4H_GR4</i>	25/1/2023	A
<i>T4H_GR5</i>	25/1/2023	B
<i>T4H_GR6</i>	25/1/2023	Γ
<i>T4H_GR7</i>	27/1/2023	A

T4H_GR8	27/1/2023	B
T4H_GR9	27/1/2023	Γ

Για την ανάλυση των φαρμακευτικών ουσιών χρησιμοποιήθηκε Υγροχρωματογράφος υπερυψηλής απόδοσης (UHPLC) με αντλία HPG-3400 (Dionex UltiMate 3000 RSLC, Thermo Fisher Scientific) συνδεδεμένος με Φασματόμετρο μάζας: Υβριδικός αναλυτής μαζών τύπου τετραπόλου χρόνου πτήσης ιόντων (QToF-MS) (Maxis Impact, Bruker Daltonics). Κατά την προκατεργασία των δειγμάτων, τα δείγματα αρχικά διηθήθηκαν για την κατακράτηση αιωρούμενων σωματιδίων (WHATMAN 934-AH, 47mm), πραγματοποιήθηκε ρύθμιση του pH στο 6.5 ± 0.2 και προστέθηκαν 150 μL μείγματος εσωτερικών προτύπων συγκέντρωσης 1 mg/L, με σκοπό τη διόρθωση πειραματικών σφαλμάτων και οργανολογικών ασταθειών. Για την ανάλυση των δειγμάτων παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο φυσιγγία (cartridges) των 6 mL, με 4 διαφορετικά πληρωτικά υλικά (mixed-mode) για την κατακράτηση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου αριθμού ενώσεων με ποικίλες φυσικοχημικές ιδιότητες. Κάθε φυσιγγίο περιείχε 100 mg Strata XAW, 100 mg Strata XCW, 150 mg ENV και 200 mg Strata X. Η εξισορρόπηση των φυσιγγίων πραγματοποιήθηκε με 6 mL μεθανόλης και 6 mL υπερκάθαρου H_2O , στη συνέχεια 100 mL από κάθε δείγμα φορτώθηκε σε διαφορετικό φυσιγγίο υπό την επίδραση του κενού. Μετά το στάδιο της ξήρανσης, η έκλουση πραγματοποιήθηκε με 6 mL βασικού διαλύματος (οξικός αιθυλεστέρας/ μεθανόλη, 50/50 v/v, 2% αμμωνία) και 4 mL όξινου διαλύματος (οξικός αιθυλεστέρας/ μεθανόλη, 50/50 v/v, 1,7% φορμικό οξύ). Τα εκλούσματα εξατμίστηκαν μέχρι ξηρού υπό την επίδραση αέριου αζώτου στους 45 °C και η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε τελικό όγκο 500 μL (50% μεθανόλη, 50% H_2O). Για τον τελικό καθαρισμό του εκλούσματος, χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα σύριγγας αναγεννημένης κυτταρίνης (RC Filters, 15 mm διάμετρος, 0,20 μm μέγεθος πόρων) και το τελικό έκλουσμα τοποθετήθηκε σε φιαλίδιο αυτόματου δειγματολήπτη για ανάλυση στο σύστημα LC-ESI-QTOFMS.

Για τη στοχευμένη ανάλυση των φαρμακευτικών ουσιών χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων στοχευμένης σάρωσης S21 UATHTARGETS που είναι διαθέσιμη στην πλατφόρμα Suspect List Exchange <https://www.norman-network.com/nds/SLE/> του δικτύου εργαστηρίων NORMAN (DOI: 10.5281/zenodo.3723478). Η λίστα αυτή περιέχει πάνω από 2.300 αναδυόμενους ρύπους, έχει αναπτυχθεί με βάση την ανάλυση προτύπων αναφοράς της κάθε ουσίας στο συγκεκριμένο υγροχρωματογραφικό σύστημα και περιέχει όλα τα απαραίτητα κριτήρια ταυτοποίησης των αναδυόμενων ρύπων όπως ψευδομοριακό ιόν, χρόνο ανάλυσης, παραγόμενα θραύσματα, ιόντα

προσθήκης και θραύσματα παραγόμενα στην πηγή ιοντισμού. Εκτός από τους αναδυόμενους ρύπους, στη λίστα εμπεριέχονται και ισοτοπικά επισημασμένες ενώσεις.

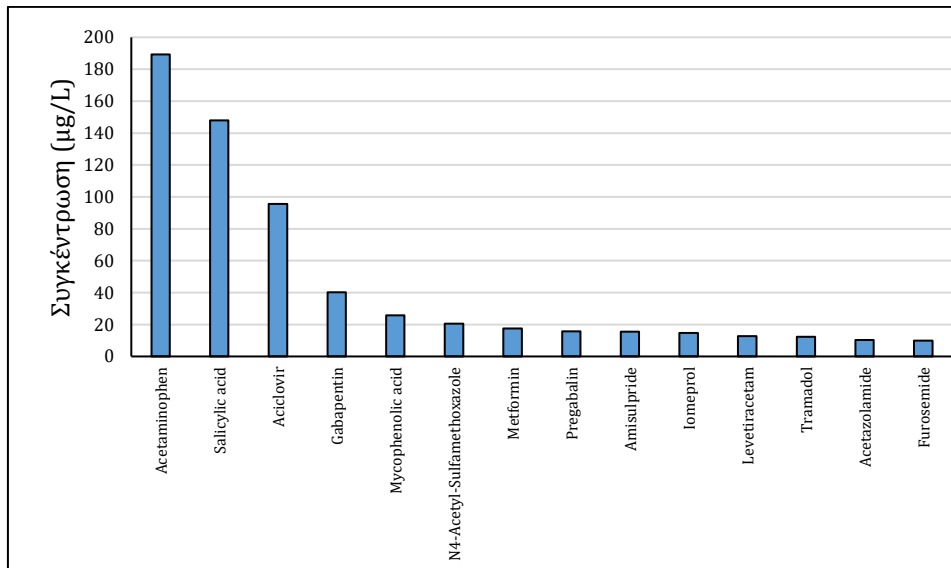
Για τη σάρωση «ύποπτων» ενώσεων χρησιμοποιήθηκε η online πλατφόρμα NORMAN Digital Sample Freezing Platform (DSFP, <http://dsfp.chem.uoa.gr/>), που έχει αναπτυχθεί από το Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας (ΕΚΠΑ) με σκοπό την αποθήκευση, επεξεργασία, ανάλυση, εξαγωγή δεδομένων και ανάκτηση πληροφοριών από μεγάλο όγκο δεδομένων φασματομετρίας μάζας, για την ανίχνευση και ταυτοποίηση εκατοντάδων χιλιάδων αναδυόμενων ρύπων σε περιβαλλοντικά δείγματα (Alygizakis et al., 2019). Η πλατφόρμα DSFP ενσωματώνει εργαλεία ευρείας σάρωσης αναδυόμενων ρύπων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναδρομική σάρωση βάσεων δεδομένων από «ύποπτες» ενώσεις. Στη συγκεκριμένη μελέτη, λόγω της φύσης των δειγμάτων και της ερευνητικής στόχευσης του έργου, επιλέχθηκαν βάσεις δεδομένων από την πλατφόρμα Suspect List Exchange <https://www.norman-network.com/nds/SLE/>, οι λίστες S6 ITNANTIBIOTIC (DOI: 10.5281/zenodo.2621956) και S56 GREEKPHARMA (DOI: 10.5281/zenodo.3248883) που περιλαμβάνουν αντιβιοτικά και φαρμακευτικές ενώσεις εγκεκριμένες από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, αντίστοιχα. Η σάρωση ύποπτων ενώσεων βασίστηκε σε στοιχεία ταυτοποίησης του ψευδομοριακού ιόντος και της αξιολόγησης του φάσματος θραυσματοποίησής του, σε σύγκριση με υπολογιστικά μοντέλα θραυσματοποίησης ή με διαδικτυακές βιβλιοθήκες φασμάτων μάζας όπως το MassBank. Το αποτέλεσμα της σάρωσης «ύποπτων» ενώσεων παρατίθενται ως εκτιμώμενες συγκεντρώσεις, μέσω της εφαρμογής μεθόδου της ημιποσοτικοποίησης, με την παραδοχή ότι οι ύποπτες ενώσεις έχουν αντίστοιχη συμπεριφορά ιοντισμού και ευαισθησία με δομικά συγγενείς ενώσεις για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα πρότυπα αναφοράς.

3.2 Συγκεντρώσεις δραστικών ουσιών στα νοσοκομειακά υγρά απόβλητα (Σημείο A, B)

Η στοχευμένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στα δείγματα τόσο του σημείου A όσο και του σημείου B των υγρών αποβλήτων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου στην περίοδο δειγματοληψίας οδήγησε στην ανίχνευση 129 δραστικών ουσιών.

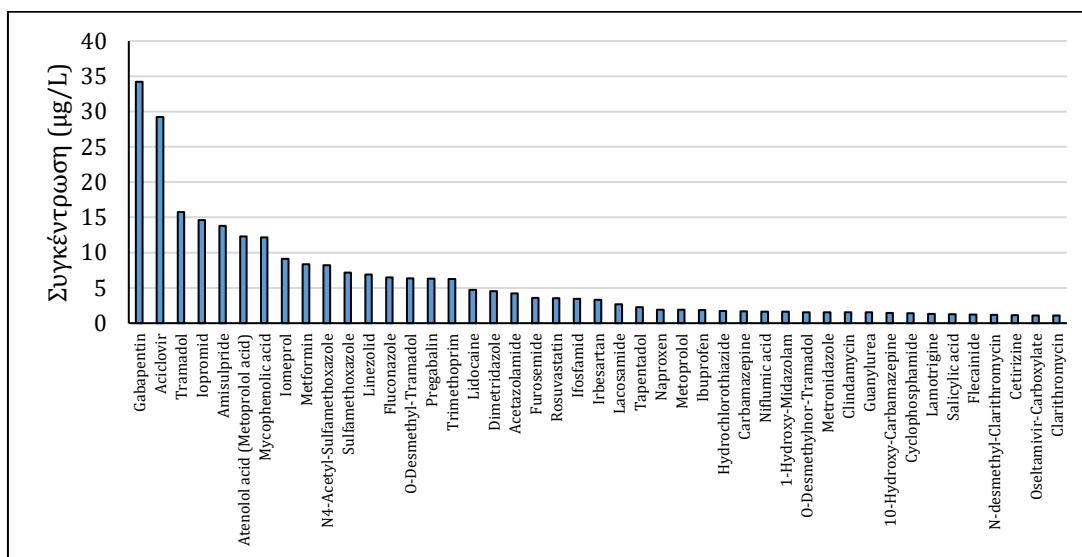
Από τις δραστικές ουσίες που ανιχνεύτηκαν, 2 είχαν μέγιστη συγκέντρωση μεγαλύτερη των 100 $\mu\text{g/L}$, 12 ουσίες είχαν συγκέντρωση μεταξύ 10 και 100 $\mu\text{g/L}$, 47 ουσίες είχαν συγκέντρωση μεταξύ 1 και 10 $\mu\text{g/L}$, ενώ οι υπόλοιπες ανιχνεύτηκαν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις.

Οι 7 ουσίες με τις μεγαλύτερες μέγιστες συγκεντρώσεις στα υγρά απόβλητα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά την περίοδο δειγματοληψίας φαίνονται στο Σχήμα 9. Μεταξύ αυτών, οι μέγιστες συγκεντρώσεις προσδιορίστηκαν για τις ουσίες Paracetamol/Acetaminophen (189,2 µg/L), Salicylic acid (147,9 µg/L) και Aciclovir (95,5 µg/L).

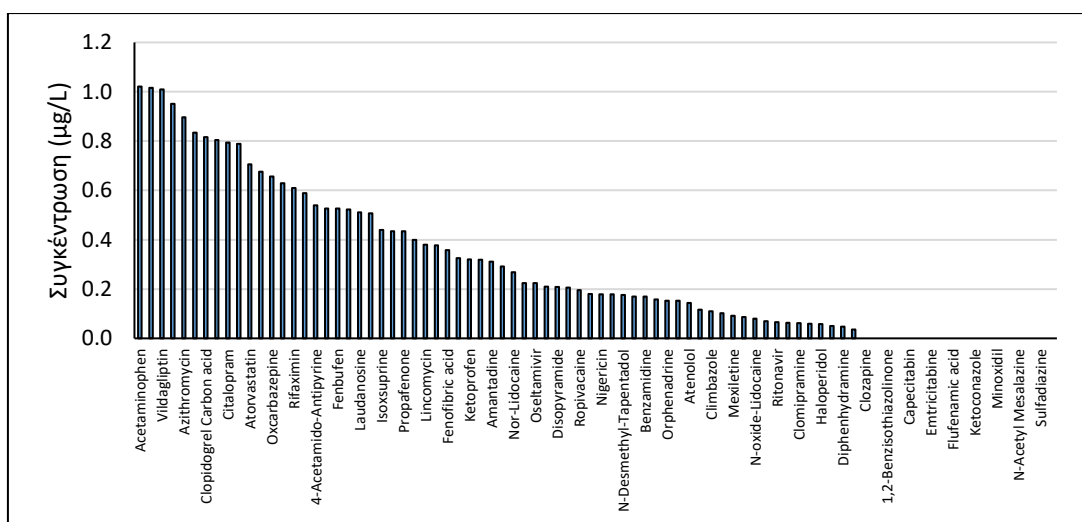


Σχήμα 9. Δραστικές ουσίες με τις μεγαλύτερες μέγιστες συγκεντρώσεις στα υγρά απόβλητα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά την περίοδο δειγματοληψίας.

Όσον αφορά τις δραστικές ουσίες που ανιχνεύτηκαν στα επεξεργασμένα νοσοκομειακά απόβλητα, 7 είχαν την μεγαλύτερη συγκέντρωση, οι 47 υπόλοιπες παρουσίαζαν συγκέντρωση 1-10 µg/L, ενώ σε 80 ουσίες η συγκέντρωση ήταν 0-1 µg/L, όπως φαίνεται στο Σχήμα 10 και 11. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις προσδιορίστηκαν για τις ουσίες Gabapentin (34,2 µg/L) και Aciclovir (29,2 µg/L).



Σχήμα 10. Δραστικές ουσίες με τις μεγαλύτερες μέγιστες συγκεντρώσεις στα επεξεργασμένα υγρά απόβλητα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά την περίοδο δειγματοληψίας



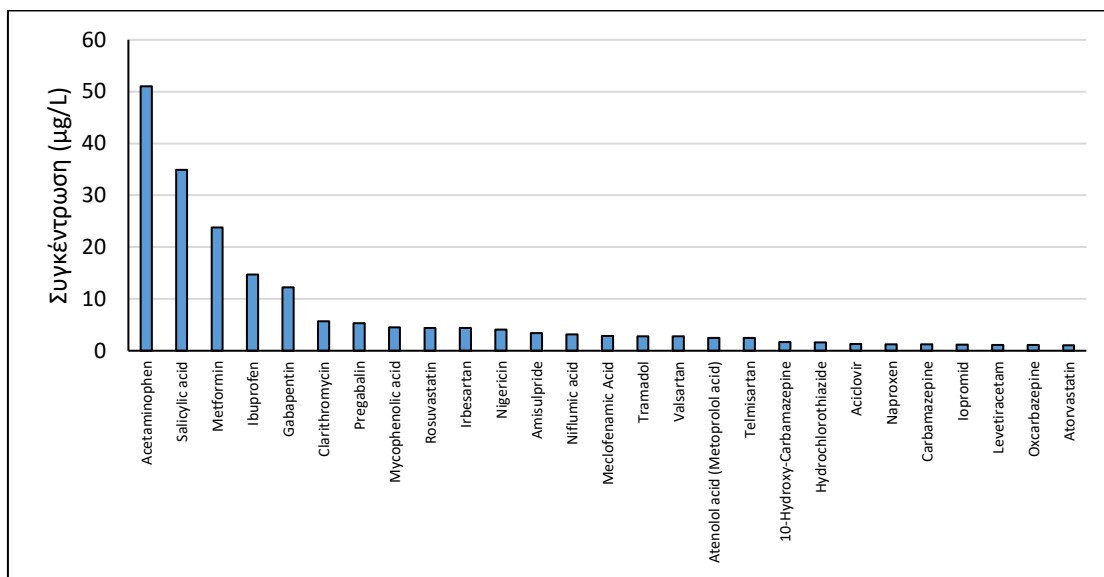
Σχήμα 11. Δραστικές ουσίες με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις στα επεξεργασμένα υγρά απόβλητα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά την περίοδο δειγματοληψίας

3.3 Συγκεντρώσεις δραστικών ουσιών στα αστικά υγρά απόβλητα (Σημείο Γ)

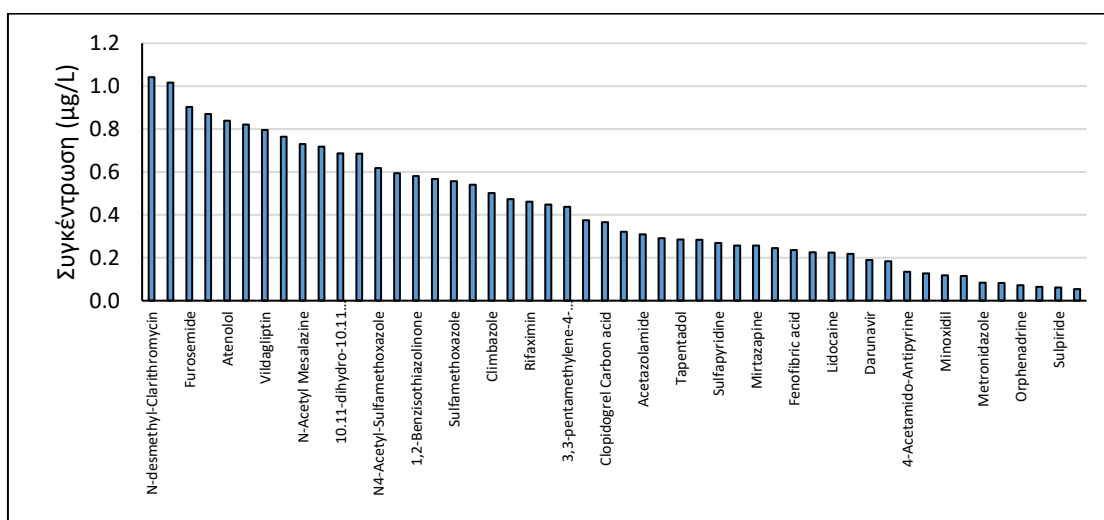
Η στοχευμένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στα δείγματα των υγρών αποβλήτων του Ηρακλείου στην περίοδο δειγματοληψίας οδήγησε στην ανίχνευση 81 δραστικών ουσιών.

Από τις δραστικές ουσίες που ανιχνεύθηκαν, 3 είχαν μέγιστη συγκέντρωση μεγαλύτερη των 20 $\mu\text{g/L}$, 26 ουσίες είχαν συγκέντρωση μεταξύ 1 και 10 $\mu\text{g/L}$ (Σχήμα 12), ενώ οι υπόλοιπες ανιχνεύθηκαν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις μεταξύ 0,02 και 1 $\mu\text{g/L}$ (Σχήμα 13).

Οι 3 ουσίες με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα υγρά απόβλητα του Ηρακλείου προσδιορίστηκαν για τις ουσίες Paracetamol/Acetaminophen (51,0 $\mu\text{g/L}$), Salicylic acid (34,9 $\mu\text{g/L}$) και Metformin (23,8 $\mu\text{g/L}$).



Σχήμα 12. Δραστικές ουσίες με τις μεγαλύτερες μέγιστες συγκεντρώσεις στα επεξεργασμένα υγρά απόβλητα του Ηρακλείου κατά την περίοδο δειγματοληψίας



Σχήμα 13. Δραστικές ουσίες με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις στα επεξεργασμένα υγρά απόβλητα του Ηρακλείου κατά την περίοδο δειγματοληψίας

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Al Aukidy et al. (2014) A framework for the assessment of the environmental risk posed by pharmaceuticals originating from hospital effluents. *Sci. Total Environ.* 493, 54-64.
- Alygizakis, N.A., Oswald, P., Thomaidis, N.S., (...), Oswaldova, M., Slobodnik, J. (2019) NORMAN digital sample freezing platform: A European virtual platform to exchange liquid chromatography high resolution-mass spectrometry data and screen suspects in “digitally frozen” environmental samples. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 115, pp. 129-137
- APHA, 2005. Standard methods for the examination of water and wastewater, 21st ed., American Public Health Association, 2005, USA.
- Iatrou E.I., Stasinakis A.S., Thomaidis N.S. (2014) Consumption-based approach for predicting environmental risk in Greece due to the presence of antimicrobials in domestic wastewater. *Environmental Science and Pollution Research* 21, 12941-12950.
- Kovalova et al. (2012) Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: Performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environmental Science and Technology* 46(3), pp. 1536-1545
- Kovalova et al. (2013). Elimination of micropollutants during posttreatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV. *Environ. Sci. Technol.* 47, 7899-7908.
- Verlicchi (2018) Hospital wastewater: Characteristics, Management, Treatment and Environmental Risks. Springer International Publishing.

Βάσεις Δεδομένων

Γαληνός (<https://www.galinos.gr/>)

Drug Bank (<https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>)

NORMAN Digital Sample Freezing Platform (DSFP, <http://dsfp.chem.uoa.gr/>)

Suspect List Exchange (<https://www.norman-network.com/nds/SLE/>)

<https://www.accessdata.fda.gov>

<https://www.medicines.org.uk>

<https://www.ema.europa.eu>