



Πολυτεχνείο Κρήτης

Σχολή Μηχανικών Περιβάλλοντος

ΠΜΣ «Περιβαλλοντικής Μηχανικής - Υδατικοί Πόροι & Κλιματική Αλλαγή»

Εργαστήριο Περιβαλλοντικής Οργανικής Χημείας - Μικρορύπανσης

Απομάκρυνση αντιμυκητιακών φαρμακευτικών ενώσεων από υδατικές μήτρες με προηγμένες μεθόδους επεξεργασίας



Φυντικάκης Γεώργιος

Μηχανικός Περιβάλλοντος
Πολυτεχνείου Κρήτης

Τριμελής επιτροπή:

- Ξεκουκουλωτάκης Νικόλαος – Επίκουρος καθηγητής
- Παναγιωτοπούλου Παρασκευή – Επίκουρη καθηγήτρια
- Κομνίτσας Κων/νος- Καθηγητής Σχολής ΜΗΧ.Ο.Π.

Αναπληρωματικό μέλος: Δρ. Τυροβολά Κων/να - ΕΔΙΠ Σχολής ΜΗΧ.Περ.

Χανιά
2019-2020

Ευχαριστίες!

Με την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής αισθάνομαι την υποχρέωση να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα επίκουρο καθηγητή της σχολής Μηχανικών Περιβάλλοντος κ. Νικόλαο Ξεκουκουλωτάκη για την ανάθεση, την επίβλεψη και την ευκαιρία που μου έδωσε να εντρυφήσω σε ένα ιδιαίτερα σημαντικό τομέα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες πρέπει να δοθούν στον Καθηγητή της σχολής Μηχανικών Ορυκτών Πόρων του Πολυτεχνείου Κρήτης κ. Κομνίτσα Κων/νο για την συμμετοχή του στην επιτροπή καθώς και για την συνεισφορά του στην τελική μορφή της εργασίας μου. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευχαριστία μου στην επίκουρη καθηγήτρια της σχολής Μηχανικών Περιβάλλοντος κ. Παρασκευή Παναγιωτοπούλου για την συμμετοχή της στην επιτροπή και την δική της συνεισφορά στην τελική διαμόρφωση της εργασίας μου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τις φίλες μου Νικολέτα Σολωμού – Υπ. Διδάκτορας της σχολής Μηχανικών Περιβάλλοντος, την Βλασσάκη Σίσσυ απόφοιτο της σχολής Μηχανικών Περιβάλλοντος και τον φίλο μου Κωστόπουλο Γεώργιο για την αμέριστη συμπαράσταση τους καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου. Για την σημαντική στήριξη και εμπύχωση τους, ευχαριστώ την οικογένεια μου που στάθηκε δίπλα μου σε κάθε μου προσπάθεια και δυσκολία που αντιμετώπισα.

Με Σεβασμό

Φυντικάκης Γεώργιος

Μηχανικός Περιβάλλοντος

Πολυτεχνείου Κρήτης

Περίληψη

Σήμερα η ρύπανση που προκαλείται από μία πληθώρα φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιεί ο άνθρωπος, έχει αναγνωριστεί ως ένα από τα σημαντικά περιβαλλοντικά προβλήματα. Οι φαρμακευτικές ουσίες σχεδιάζονται με τρόπο, ώστε να είναι βιολογικά ενεργές και να παραμένουν αμετάβλητες κατά τη χρήση τους από τον άνθρωπο. Επιπλέον, μέσα από επιστημονικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι οι συμβατικές μέθοδοι επεξεργασίας λυμάτων, όπως είναι και η δευτεροβάθμια βιολογική επεξεργασία, είναι αναποτελεσματικές στη βίο - αποικοδόμηση των φαρμακευτικών ουσιών. Επομένως, ο αυξανόμενος ρυθμός κατανάλωσης φαρμάκων, που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια και η σταθερότητα των φαρμακευτικών ουσιών, έχει ως αποτέλεσμα αυτές να διοχετεύονται στο περιβάλλον όπως σε υπόγεια ύδατα, σε επιφανειακά ύδατα (λίμνες, ποτάμια και ρυάκια), σε θαλασσινά ύδατα, εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων (εισροές και λύματα), εδάφη και ιλύς. Έχοντας την δυνατότητα να προκαλέσουν τόσο χρόνιες όσο και οξείες επιβλαβείς επιδράσεις στη φυσική χλωρίδα και πανίδα (όπως σε υδρόβιους οργανισμούς και στον άνθρωπο).

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα επιχειρηθεί μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των τελευταίων πέντε ετών από 2014 έως το 2019 σχετικά με την εμφάνιση των αντιμυκητιακών ουσιών στο περιβάλλον. Απεικονίζοντας τις αυξανόμενες ανησυχίες για τη μόλυνση περιβαλλοντικών διαμερισμάτων μέσω των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και τις προσπάθειες αποκατάστασης αυτών με την χρήση προηγμένων τεχνολογιών.

Σκοπός λοιπόν της εν λόγω εργασίας είναι η σύντομη παρουσίαση της τρέχουσας κατάστασης στην ύπαρξη των αντιμυκητιακών ουσιών στο περιβάλλον. Επίσης, θα γίνει μία περιγραφή των πιθανών κινδύνων και των επιπτώσεων που δύναται να προκαλέσουν σε αυτό και κυρίως στους υδρόβιους οργανισμούς. Τέλος, θα παρουσιαστούν συγκεντρωτικά οι διάφορες μέθοδοι απομάκρυνσης αυτών, πέραν των συμβατικών μεθόδων επεξεργασίας. Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί και αφορούν τη χρήση των Προηγμένων Διεργασιών Οξειδωσης (AOPs), όπως μεθόδων, συμπεριλαμβανομένων της οξειδωσης, της φωτόλυσης με χρήση UV ακτινοβολίας, της αποικοδόμησης με νανοδιήθηση συνδυασμένη με την αντίστροφη όσμωση και χρήση προηγμένων τεχνικών ηλεκτροχημικής διεργασίας (e peroxone) για την αποκατάσταση υδατικών περιβαλλοντικών συστημάτων τα οποία τις τελευταίες δεκαετίες, επιβαρύνονται με μεγάλα φορτία αναδυόμενων ρυπαντικών ουσιών με συνέπεια την υποβάθμιση τους. Όπως είναι τα φαρμακευτικά προϊόντα που πλέον έχουν αναδειχθεί ως μια νέα κατηγορία περιβαλλοντικού ρύπου.

Λέξεις – Κλειδιά

Αντιμυκητιακά, Παρουσία αντιμυκητιακών στο περιβάλλον, Προηγμένες Διεργασίες Οξειδωσης _AOPs,

Abstract

Today pollution caused by a multitude of medicinal substances used by human has been recognised as one of the major environmental problems. Medicinal substances are designed in such a way that they are biologically active and remain unchanged during human use. Moreover, scientific studies have shown that conventional wastewater treatment methods, such as secondary biological treatment, are ineffective in the biodegradation of medicinal substances. Therefore, the increasing rate of consumption of medicinal products, which has been observed in recent years and the stability of medicinal substances, results in them being channeled into the environment such as groundwater, surface water (lakes, rivers and streams), seawater, wastewater treatment plants (inputs and sewage), soils and sludges. Having the potential to cause both chronic and toxic harmful effects on natural flora and fauna (such as in aquatic organisms and humans).

This thesis will attempt a review of the literature of the last five years from 2014 to 2019 on the occurrence of antifungal substances in the environment. Representing the growing concerns about the contamination of environmental media compartments of medicinal products, as well as efforts to rehabilitate those using advanced technologies.

The purpose of this work is therefore to briefly present the current situation in the existence of antifungal substances in the environment. A description will also be made of the potential risks and effects they may cause on it, particularly aquatic organisms. Finally, the various methods of removing them will be presented in aggregate, in addition to conventional processing methods. Special reference will be made to the studies that have been carried out concerning the use of Advanced Oxidation Processes (AORS), such as methods, including oxidation, uv-based photolysis, nanofiltration degradation combined with reverse osmosis and the use of advanced electrochemical process techniques (e peroxone) to restore aquatic environmental systems which in recent decades have been burdened with large loads of emerging pollutants resulting in their degradation. Such are pharmaceuticals that have now emerged as a new category of environmental pollutant.

Keywords

Antifungals, Presence of antifungals in the environment, Advanced Oxidation Processes _AOPs

Περιεχόμενα

Περίληψη	3
Abstract	4
Συνοπτικός κατάλογος Σχημάτων/Εικόνων	6
Συνοπτικός κατάλογος πινάκων	6
Κεφάλαιο 1:	8
Φαρμακευτικές ουσίες στο περιβάλλον.....	8
1.1 Εισαγωγή.....	8
1.2 Διαδρομή & Τύχη των φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον	10
1.3 Ο Μεταβολισμός των φαρμακευτικών ουσιών.....	13
Κεφάλαιο 2:	15
Διεργασίες Προχωρημένης Οξειδωσης - AOPs.....	15
2.1 Εισαγωγή.....	15
2.2 AOPs στην επεξεργασία νερού και υγρών αποβλήτων	16
2.3 Ετερογενής Φωτοκατάλυση	17
2.3.1 Μηχανισμός Φωτοκατάλυσης	18
2.4 Οζονισμός (Ozonation)	20
2.5 Διεργασία Fenton & Photo Fenton	21
2.6 Τεχνολογίες που χρησιμοποιούν όζον στην αντίδραση	21
2.6.1 Όζον / UV	21
2.6.2 UV/H ₂ O ₂	22
2.7 Ηλεκτροχημική Προηγμένη Διεργασία Οξειδωσης _AOPs.....	22
Κεφάλαιο 3:	24
Αντιμυκητιακές Ουσίες_Antifungal Agents	24
3.1 Κατηγορίες Αντιμυκητιακών Ενώσεων	25
3.1.1 Πολυένια	25
3.1.2 Νουκλεοσιδικά Ανάλογα	27
3.1.3 Εχινοκανδίνες.....	28
3.1.4 Αλλυλαμίνες.....	29
3.1.5 Αζόλια.....	30
3.2 Παρουσία αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον	32
3.3 Παρουσία αντιμυκητιακών ενώσεων σε διάφορους υδρόβιους οργανισμούς.....	46
3.4 Επιδράσεις αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον.....	52
Κεφάλαιο 4: AOPs για τη διάσπαση αντιμυκητιακών ουσιών	55
4.1 Εισαγωγή.....	55
4.2 Φωτοχημικές διεργασίες οξειδωσης	55

4.3 Διεργασίες Οξειδωσης με οζονισμό και με συνδυασμό με άλλες μεθόδους απομάκρυνσης	59
4.4 Διεργασίες διαφόρων AOPs.....	62
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση- Συμπεράσματα	65
Βιβλιογραφικές Πηγές	70
Ξένη Βιβλιογραφία	70
Ελληνική Βιβλιογραφία.....	76
Ιστοσελίδες	77

Συνοπτικός κατάλογος Σχημάτων/Εικόνων

Αρίθμηση Σχημάτων/Εικόνων	Σχήματα/Εικόνες	Σελίδα
1.2.1	Παγκόσμια ανίχνευση φαρμακευτικών ουσιών σε πόσιμα ύδατα, υπόγεια και επιφανειακά ύδατα (Πηγή: Manvendra Patel et.all.,2019)	10
1.2.2	Η κατάληξη των φαρμακευτικών ουσιών ιατρικής χρήσης [Πηγή: Δρόσου, 2009, Πετράκης,2012]	12
1.2.3	Η κατάληξη των φαρμακευτικών ουσιών κτηνιατρικής χρήσης [Πηγή: Δρόσου, 2009, Πετράκης,2012]	12
1.3.1	Συνοπτική εικόνα του μεταβολισμού των φαρμάκων στην φάση I και την φάση II [Πηγή: Δρόσου,2009]	14
2.1	Μηχανισμός Φωτοκατάλυσης (Πηγή: Στεφανίδη, 2018)	19
2.2	Αλυσιδωτές αντιδράσεις παραγωγής ριζών υδροξυλίου (Πηγή: Donghai Wu et. all.2019)	22
5.1	Αρχική σελίδα Scopus (Πηγή: https://www.scopus.com/)	65
5.2	Διάγραμμα επιστημονικών αναφορών ανά ένωση	66

Συνοπτικός κατάλογος πινάκων

Αρίθμηση Πινάκων	Πίνακες	Σελίδα
2.1.1	Σύγκριση του οξειδωτικού δυναμικού διαφόρων οξειδωτικών μέσων (Πηγή: Metcalf & Eddy, 2018)	15
3.1.1.1	Ονομασία & Χημική δομή Πολυενίων (Πηγή: https://www.galinos.gr/)	26
3.1.2.1	Ονομασία & χημική δομή Νουκλεοσιδικά Ανάλογα (Πηγή: https://www.galinos.gr/)	27
3.1.3.1	Ονομασία & χημική δομή Εχινοκανδίνων (Πηγή: https://www.galinos.gr/)	28

3.1.4.1	Ονομασία & Χημική Δομή αλλυλαμίνων (Πηγή: https://www.galinos.gr/)	29
3.1.5.1	Ονομασία & Χημική Δομή Αζολίων (Πηγή: https://www.galinos.gr/)	31
3.2.1	Παρουσία της Fluconazole σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες	37
3.2.2	Παρουσία της Ketoconazole σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες	39
3.2.3	Παρουσία της Clotrimazole σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες	41
3.2.4	Παρουσία της Miconazole σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες	43
3.2.5	Παρουσία διαφόρων αντιμυκητιακών ενώσεων σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες	44
3.3.1	Παρουσία Miconazole σε υδρόβιους οργανισμούς	47
3.3.2	Παρουσία Clotrimazole σε υδρόβιους οργανισμούς	49
3.3.3	Παρουσία της Ketoconazole σε υδρόβιους οργανισμούς	50
3.3.4	Παρουσία της Fluconazole σε υδρόβιους οργανισμούς	51
4.2.1	Φωτοχημικές διεργασίες απομάκρυνσης αντιμυκητιακών ενώσεων	55
4.3.1	Διεργασίες οξείδωσης με οζονισμό	59
4.4.1	Διάφορες προηγμένες διεργασίες οξείδωσης	62

Κεφάλαιο 1:

Φαρμακευτικές ουσίες στο περιβάλλον

1.1 Εισαγωγή

Το νερό είναι το κυριότερο συστατικό για την ύπαρξη, την διατήρηση και την εξέλιξη της ζωής στον πλανήτη μας. Ως φυσικός πόρος σε σύγκριση με άλλους φυσικούς πόρους, το νερό έχει την ιδιαιτερότητα να είναι μοναδικό και αναντικατάστατο. Στην περίπτωση ενός μεταλλεύματος για παράδειγμα, υπάρχει η δυνατότητα να αντικατασταθεί από κάποιο άλλο φυσικό ή συνθετικό υλικό στην καθημερινή χρήση και στην οικονομική ανάπτυξη. Ενώ το νερό είναι αναντικατάστατο. Βασική προϋπόθεση για μια βιώσιμη ανάπτυξη είναι η βιώσιμη διαχείριση των υδατικών πόρων. Λόγω του ότι δεν υπάρχει υποκατάστατο του νερού και αποτελεί μοναδικό και κυρίαρχο παράγοντα για την ζωή [Πηγή: <http://www.larissa-chamber.gr/Uploads/Files/meletes/mercouri.pdf>] .

Οι υδατικοί πόροι δεν είναι απεριόριστοι. Και μάλιστα σε πολλές περιοχές του κόσμου δεν είναι επαρκείς και η ανεπάρκειά τους αυτή συνιστά μέγιστο εμπόδιο στην ανάπτυξη τους. Σε παγκόσμιο επίπεδο η κατανάλωση νερού για διάφορες χρήσεις (οικιακή-αστική, βιοτεχνική, βιομηχανική, αρδευτική-αγροτική) αυξάνεται με ραγδαίους ρυθμούς. Πέραν αυτού στην Ελλάδα, και σε πολλές άλλες μεσογειακές χώρες του κόσμου, η ζήτηση του νερού είναι η μέγιστη (το καλοκαίρι), όταν η προσφορά του (η διαθεσιμότητά του) στη φύση είναι η ελάχιστη. Με άλλα λόγια ο ενδοετήσιος κύκλος ζήτησης νερού, είναι ακριβώς αντίστροφος με αυτόν της φυσικής προσφοράς (διαθεσιμότητας). Με άλλα λόγια χρονική κατανομή της προσφοράς και ζήτησης είναι αντίστροφες. Και επί πλέον πολύ συχνά σε περιοχές με μικρή προσφορά (διαθεσιμότητα) νερού, δηλ. με φτωχό ή μέτριο υδατικό δυναμικό, υπάρχει μεγάλη ζήτηση νερού, δηλ. μεγάλη πληθυσμιακή πυκνότητα και έντονη οικονομική δραστηριότητα, ενώ, αντίθετα, σε περιοχές με πλούσιο υδατικό δυναμικό δηλ. με μεγάλη προσφορά (διαθεσιμότητα) νερού, υπάρχει μικρή ζήτηση. Με άλλα λόγια η χωρική κατανομή της προσφοράς και ζήτησης είναι επίσης αντίστροφες [Πηγή: <http://www.geo.auth.gr/763/ch8.htm>] .

Στις μέρες μας η επέμβαση του ανθρώπου στο περιβάλλον έχει προκαλέσει έντονα προβλήματα. Η συνεχής και η ολοένα αυξανόμενη χρήση χημικών προϊόντων λόγω του υφιστάμενου μοντέλου ζωής, η συνεχιζόμενη αύξηση του πληθυσμού και της κοινωνικοοικονομικής δραστηριότητας αναμένεται να προκαλέσουν μεγαλύτερες πιέσεις στα φυσικά οικοσυστήματα, αλλά και στην ευημερία του ανθρώπου. Ένα σημείο προβληματισμού αποτελούν και οι λανθασμένοι χειρισμοί στη διαχείριση των αποβλήτων - στερεών και υγρών - και η ανεπαρκής επεξεργασία τους, καθώς είναι αναγνωρισμένο ότι έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και το περιβάλλον. Εφ' όσον η ποιότητα του περιβάλλοντος συνδέεται και με την ανθρώπινη υγεία, η ανάγκη αποτελεσματικής αντιμετώπισης της ρύπανσης αποτελεί προτεραιότητα για την πρόληψη της υποβάθμισης και την αποκατάσταση αυτού [Πηγή: Ζαχαράκη, 2018]

Εκτός από την υποβάθμιση της ποιότητας του νερού, μία από τις σοβαρότερες περιβαλλοντικές απειλές αποτελεί και η μείωση των υδάτινων αποθεμάτων. Το νερό είναι ζωτικής σημασίας για όλες τις πτυχές της ζωής και αποτελεί καθοριστικό χαρακτηριστικό του πλανήτη μας (UNEP, 2010). Η ανεπαρκής διαχείριση των υδάτων και οι κλιματικές αλλαγές, που προκαλούν μεταβολές στον κύκλο του νερού, επιταχύνουν την

εξάντληση των επιφανειακών νερών και των υπόγειων υδάτινων πόρων. Απέναντι σε αυτές τις προκλήσεις αναζητούνται νέες εναλλακτικές πηγές νερού. Μία προσέγγιση στη βελτίωση της διαχείρισης των υδάτων θα μπορούσε να είναι και η επαναχρησιμοποίηση των κατάλληλα επεξεργασμένων λυμάτων (UNEP, 2005). Η επεξεργασία των υγρών αποβλήτων έχει ως σκοπό τη μείωση του ρυπαντικού τους φορτίου, έτσι ώστε να μειώνονται οι αρνητικές επιδράσεις κατά τη διάθεσή τους στο περιβάλλον.

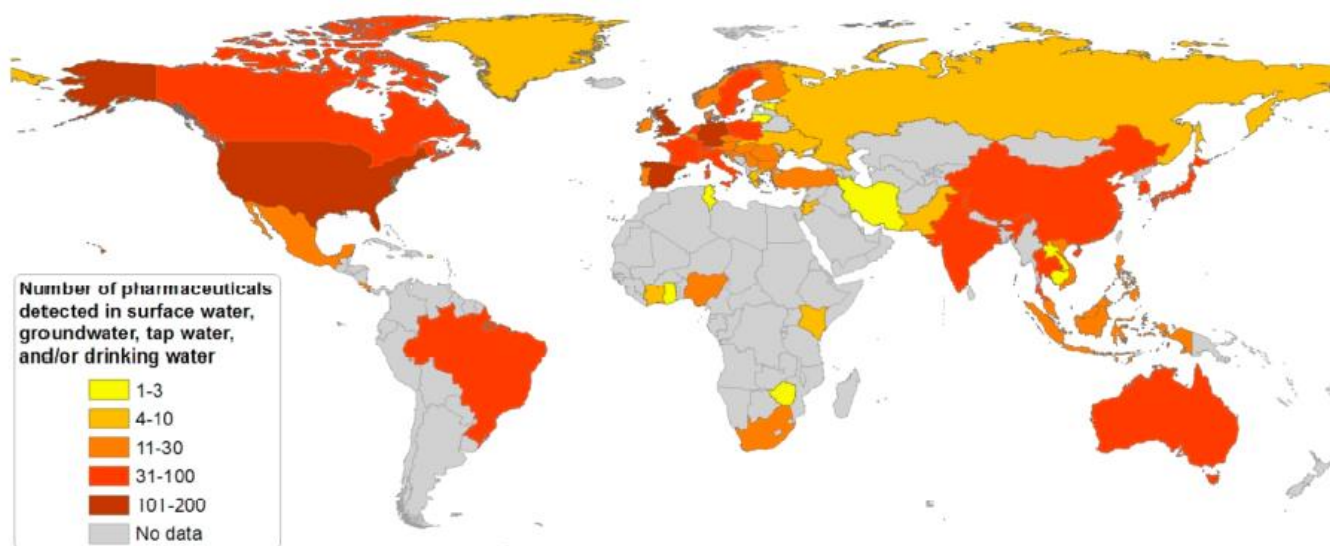
Τα φάρμακα είναι χημικές ενώσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται για διάγνωση, θεραπεία, πρόληψη ασθενειών και είναι πολύ σημαντικά για την καλύτερη διαβίωση του ανθρώπου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) φάρμακο νοείται «Κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών, που παράγεται, προσφέρεται προς πώληση, ή παρουσιάζεται για χρήση ...στη διάγνωση, στη θεραπεία, στον μετριάσμό ή στην πρόληψη νόσου, μη φυσιολογικής φυσικής κατάστασης, ή των συμπτωμάτων τους στον άνθρωπο ή στα ζώα καθώς και για χρήση.. .στην αποκατάσταση, την διόρθωση, ή την μεταβολή οργανικών λειτουργιών στον άνθρωπο ή τα ζώα» Με την βοήθεια των φαρμάκων ο άνθρωπος κατάφερε να αυξήσει τον μέσο όρο της ζωής του καθώς αντιμετώπισε ασθένειες οι οποίες πριν την ανάπτυξη της φαρμακολογίας και της Ιατρικής θα τον οδηγούσαν στον θάνατο. Συνεπώς, συνέβαλαν στην βελτίωση της ποιότητας ζωής καθώς αντιμετώπισε και χειρίστηκε καλύτερα τα προβλήματα υγείας του.

Λόγω της μεγάλης επιτυχίας τους στην θεραπεία διαφόρων ασθενειών σε ανθρώπους και ζώα, οδήγησε τις τελευταίες δεκαετίες το επίκεντρο των περιβαλλοντικών ερευνών να επεκταθεί πέρα από τους κλασσικούς ρύπους σε μια άλλη κατηγορία ρύπων, τους επονομαζόμενους οργανικούς ρύπους αναδύομενου ενδιαφέροντος (Contaminants of Emerging Concern - CECs). Μεταξύ αυτών των ρύπων, μια μεγάλη κατηγορία ενώσεων αποτελούν τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στον έλεγχο ή τη θεραπεία ασθενειών που προσβάλλουν ανθρώπους και ζώα. Παρόλο που οι δράσεις τους έχουν μελετηθεί και διερευνούνται συνεχώς για την ασφάλεια τους με τοξικολογικές μελέτες, οι πιθανές περιβαλλοντικές τους επιπτώσεις, τόσο κατά τη βιομηχανική τους παραγωγή, όσο και μετά τη χρήση τους, δεν είναι απόλυτα σαφείς και διευκρινισμένες [Πηγή: Δημητρίου, 2018 , [Zhang & Li, 2011](#)).

Οι μονάδες επεξεργασίας λυμάτων (WWTPs) δεν σχεδιάστηκαν ποτέ για να αφαιρούν επίμονους αποικοδομήσιμους οργανικούς ρύπους όπως είναι οι φαρμακευτικές ενώσεις που διοχετεύονται στα λύματα τους, αντιθέτως έχουν σχεδιαστεί να χειρίζονται ευκόλως και μετρίως αποικοδομήσιμους οργανικούς ρύπους. Συνήθως, η αποτελεσματική απομάκρυνση τέτοιων ενώσεων από συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων κυμαίνεται σε ποσοστά μικρότερα από το 10%, και δεν αφαιρούν εντελώς φαρμακευτικά προϊόντα. Όπως για παράδειγμα στην περίπτωση τέτοιων ενώσεων carbamazepine, atenolol, acetylsalicylic acid, diclofenac, mefenamic acid, propranolol, atenolol, clofibrilic acid, and lincomycin. Με αποτέλεσμα φαρμακευτικές ενώσεις να ανιχνεύονται στις εκροές των εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων και στην παραγόμενη ιλύς που προκύπτει από την επεξεργασία των λυμάτων, και μετέπειτα σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, στα ιζήματα και στο χώμα όπου πιθανώς να προκαλέσουν διάφορες παρενέργειες στους υδρόβιους οργανισμούς (Πηγή: [Patel Manvendra et.al., 2019](#)) . Για τον λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια οι ερευνητικές ομάδες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους σε εναλλακτικές μεθόδους (όπως οι προηγμένες διεργασίες οξείδωσης_AOPs) πέραν των συμβατικών για την επεξεργασία και απομάκρυνση τέτοιου είδους επίμονων ρύπων.

1.2 Διαδρομή & Τύχη των φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον

Σύμφωνα με το Review των [Patel Manvendra et.al., 2019](#) αναφέρετε στην ανασκόπηση διαφόρων φαρμακευτικών ενώσεων στο περιβάλλον. Μια μελέτη που ξεκίνησε το Υπουργείο Περιβάλλοντος της Γερμανίας στην οποία ανέφεραν την ανίχνευση 631 φαρμακευτικών προϊόντων σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του ορίου αναλυτικής ανίχνευσης σε σύνολο 731 ενώσεων που εξετάστηκαν. Όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 1.2.1 τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα εντοπίστηκαν σε 71 κράτη παγκοσμίως. Οι πληροφορίες δεν είναι πλήρης μιας και από αρκετά κράτη κυρίως της Αφρικής, Ασίας και Νοτίου Αμερικής δεν υπάρχουν πληροφορίες. Πιο συγκεκριμένα, σε εθνική μελέτη των ΗΠΑ εντοπίστηκαν 95 φαρμακευτικά προϊόντα σε 139 υδατικές μήτρες σε 30 πολιτείες κατά την περίοδο 1999-2000. Επίσης, σε μια εθνική αναγνώριση μολυντικών οργανικών λυμάτων σε 18 πολιτείες, εντοπίστηκαν 35 διαφορετικά φάρμακα στα υπόγεια ύδατα. Για παράδειγμα αναφέρεται η περίπτωση της Sulfamethoxazole, που ανιχνεύτηκε στο 23% των σημείων δειγματοληψίας, όπου και είχε την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης, ενώ η ibuprofen παρουσίασε την υψηλότερη μέση συγκέντρωση (~3 µg / L). Σε εθνικό επίπεδο, μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία διαπίστωσε την ύπαρξη 12 διαφορετικών φαρμακευτικών ενώσεων συγκεκριμένα αντιβιοτικά σε 37 ποτάμια της χώρας με συγκεντρώσεις να φθάνουν τα 626 ng/l. Αντίστοιχη μελέτη προχώρησε και η Σερβία όπου σε διαφορετικά υδάτινα περιβάλλοντα (Βιομηχανικά απόβλητα, λύματα, επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, στο πόσιμο νερό) ανιχνεύθηκαν 47 φαρμακευτικές συγκεντρώσεις της τάξης ng/l έως µg/l που υπήρχαν σε δείγματα νερού που αναλύθηκαν. Στην περίπτωση της Ελλάδας, 18 διαφορετικές φαρμακευτικές ενώσεις όπως (Sulfamethoxazole, Fluvoxamine, Carbamazepine κ.α.) σε συγκεντρώσεις έως και 961 ng/l ανιχνεύθηκαν στις εκροές εγκατάστασης επεξεργασίας λυμάτων στον Βόλο. Ο ρυθμός κατανάλωσης φαρμακευτικών ουσιών επηρεάζεται από τις κοινωνικό-οικονομικές συνθήκες που επικρατούν σε ένα κράτος. Όπως συμβαίνει στην περίπτωση της Ελλάδας, που στην περίοδο έντονων κοινωνικό-οικονομικών κρίσεων η κατανάλωση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων αυξήθηκε ραγδαία.



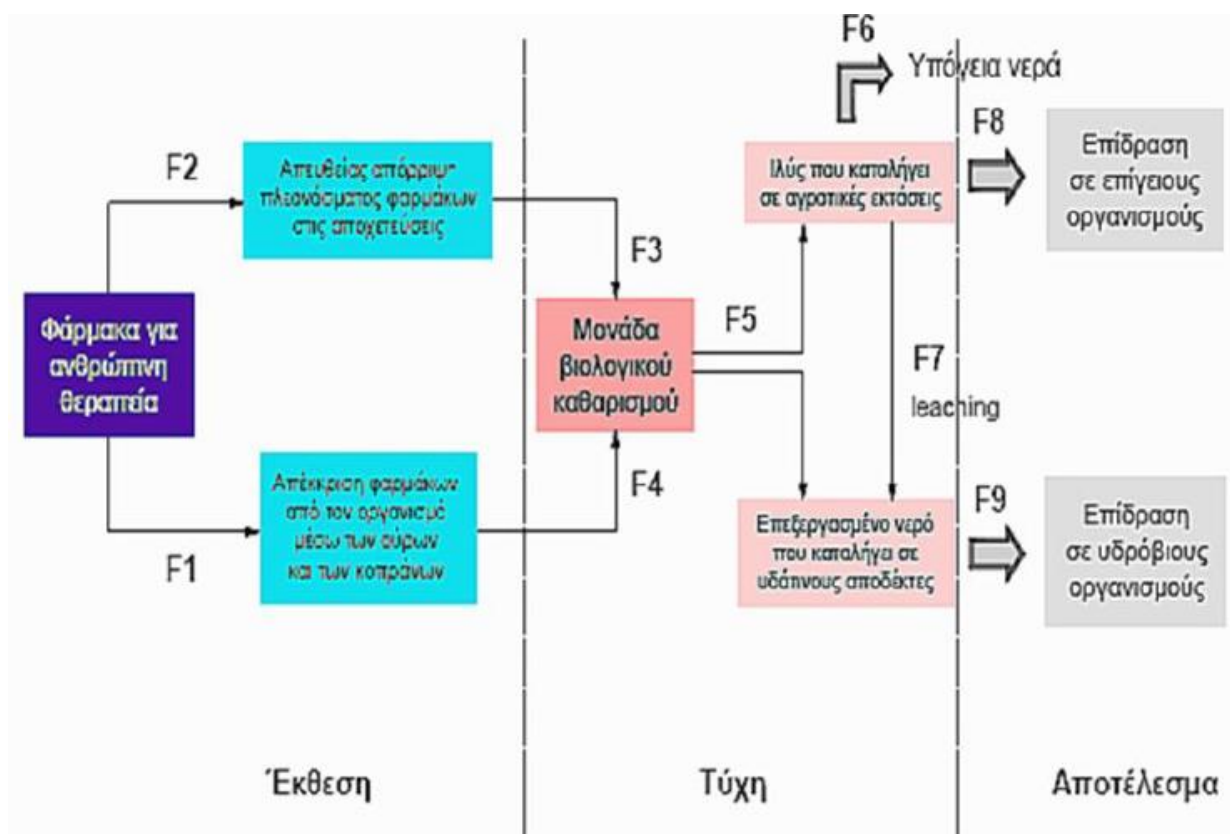
Εικόνα 1.2.1: Παγκόσμια ανίχνευση φαρμακευτικών ουσιών σε πόσιμα ύδατα, υπόγεια και επιφανειακά ύδατα (Πηγή: [Patel Manvendra et.al.,2019](#))

Στο σύνολο των φαρμακευτικών ενώσεων που εξετάστηκαν σε παγκόσμιο επίπεδο εντάσσονται και οι αντιμυκητιακές φαρμακευτικές ενώσεις όπως η Fluconazole η οποία ανιχνεύθηκε σε συγκεντρώσεις 163 με 167 ng/l σε εκροές εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων στην Γερμανία. Η Miconazole που εντοπίστηκε στις εκροές των λυμάτων σε συγκεντρώσεις από 1.02 έως 894 ng/l σε διάφορες περιοχές της Ινδίας, καθώς

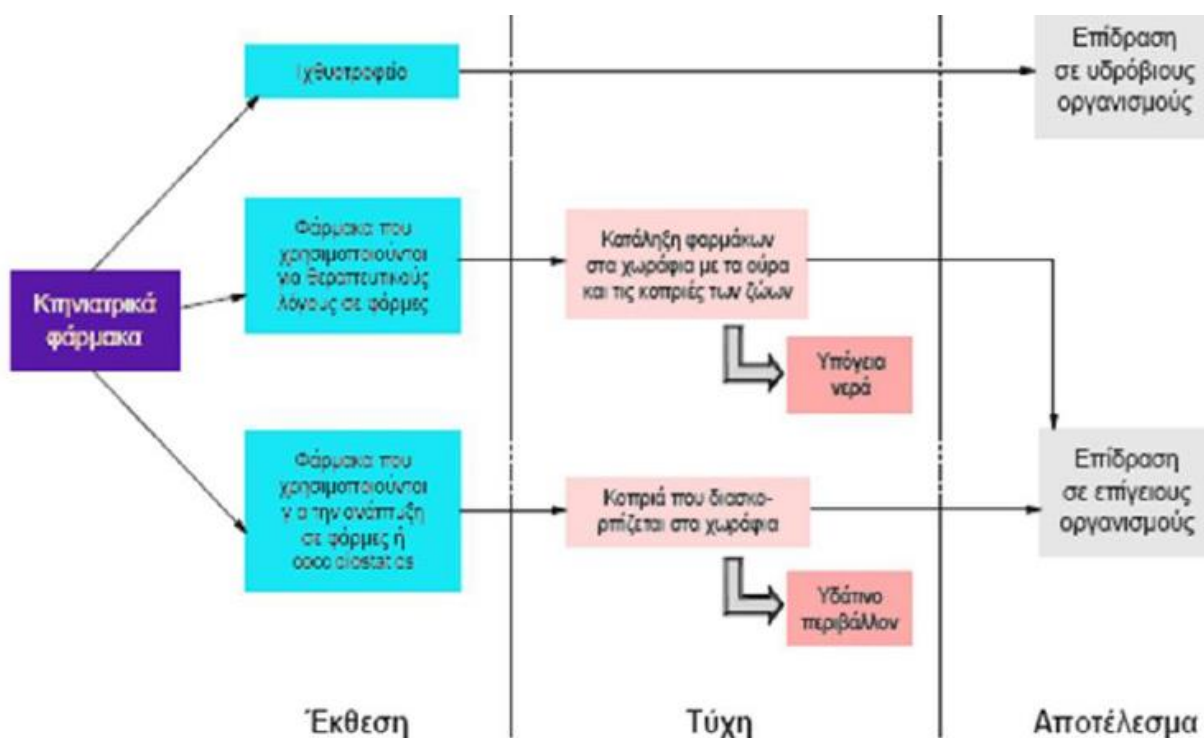
επίσης και σε εκβολές ποταμού στην Κίνα σε συγκεντρώσεις έως και 0.4 ng/l. Η Clotrimazole και η ketoconazole σε νερό ποταμού στην Σουηδία σε συγκεντρώσεις 0.0009 και 0.0014 ng/l αντίστοιχα. Μεγαλύτερη έμφαση στην εμφάνιση αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον, πρόκειται να δοθεί στο κεφάλαιο 3 όπου για κάθε ένωση ξεχωριστά έχει δημιουργηθεί πίνακας όπου αναγράφει τις υδατικές μήτρες και τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις.

Με άλλα λόγια όπως μπορεί να διαπιστωθεί από μια πρώτη ματιά στην εικόνα 1.2.1 οι απελευθερώσεις φαρμακευτικές προϊόντων μπορούν να εντοπιστούν σε κάθε ήπειρο του πλανήτη, λόγω των ποικίλων ανθρώπινων δραστηριοτήτων. Ακόμη και στα πιο απομακρυσμένα και ακατοίκητα παρθένα περιβάλλοντα της Αρκτικής και της Ανταρκτικής έχουν μολυνθεί με φαρμακευτικές δραστικές ενώσεις μαζί με άλλα ίχνη οργανικών ρύπων. Πιο συγκεκριμένα η ίδια μελέτη αναφέρει την ύπαρξη φαρμακευτικών προϊόντων (όπως ενδοκρινικοί διαταράκτες, αντιμικροβιακά, και συνθετικά οιστρογόνα) στο βόρειο σκανδιναβικό υδάτινο περιβάλλον.

Στην συνέχεια γίνεται αναφορά στις πιθανές διαδρομές που δύναται να ακολουθήσει μια φαρμακευτική ουσία ή ένα μίγμα ουσιών υπερπηδώντας διάφορα εμπόδια με τελική κατάληξη του σε υδάτινες και χερσαίες περιβαλλοντικές μήτρες. Για την καλύτερη ανάλυση των διαφόρων οδών, γίνεται ταξινόμηση των φαρμακευτικών ουσιών σε δύο κατηγορίες ανάλογα με την πηγή εισόδου στο σύστημα. Έτσι, οι φαρμακευτικές ουσίες ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: σε αυτές που χρησιμοποιούνται από τους ανθρώπους και σε αυτές που χορηγούνται στα ζώα. Οι μεν φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται από τον άνθρωπο καθώς και οι μεταβολίτες τους, καταλήγουν στο περιβάλλον μέσω των λυμάτων των μονάδων παραγωγής τους, των νοσοκομείων, καθώς και των αστικών λυμάτων κυρίως μέσω των ούρων και των κοπράνων (Εικόνα 1.2.2). Σημαντικό δε, είναι να τονιστεί ότι τα νοσοκομειακά λύματα και οι φαρμακοβιομηχανίες αποτελούν την σημαντικότερη πηγή ρύπανσης. Τα κτηνιατρικά φάρμακα δε, οδηγούνται πιο άμεσα στο περιβάλλον, όπως για παράδειγμα μέσω των ενισχυτών ανάπτυξης που χορηγούνται στις ιχθυοκαλλιέργειες ή μέσω της εναπόθεσης κοπριάς στο έδαφος από ζώα που υπόκεινται σε φαρμακευτική αγωγή (Εικόνα 1.2.3). Η διάθεση φαρμακευτικών ουσιών και των μεταβολικών προϊόντων τους στο περιβάλλον έχει δημιουργήσει έντονη ανησυχία τα τελευταία χρόνια. Πολλοί τύποι φαρμακευτικών ουσιών είναι ειδικά σχεδιασμένοι για να επηρεάζουν το ενδοκρινικό σύστημα του ανθρώπου και ως τέτοιοι (σε αντίθεση με άλλα φάρμακα που ήδη υπόκεινται σε έλεγχο) έχουν την δυνατότητα να δρουν και να διαταράσσουν το ενδοκρινικό σύστημα προκαλώντας είτε ανωμαλίες στην ανάπτυξη, είτε διαταραχές στον μεταβολισμό ή μεταβολές ακόμα και στο φύλο των οργανισμών. Επιπλέον τα περισσότερα φάρμακα σχεδιάζονται να είναι επαρκώς ανθεκτικά, ώστε να διατηρούν τη χημική τους δομή αρκετό χρόνο προκειμένου να εκτελέσουν το θεραπευτικό τους έργο και αυτό σε συνδυασμό με τη συνεχή εισροή τους, τούς επιτρέπει να παραμένουν στο περιβάλλον για σημαντικό χρονικό διάστημα έχοντας πιθανότατα σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στα υδάτινα και εδαφικά οικοσυστήματα. Επιπλέον, όταν η επεξεργασμένη ιλύς από μια Εγκατάσταση Επεξεργασίας Λυμάτων (ΕΕΛ) χρησιμοποιηθεί ως εδαφοβελτιωτικό σε διάφορες γεωργικές εκτάσεις ή στην περίπτωση της άρδευσης από επεξεργασμένα λύματα δύναται να επέλθει ρύπανση του εδάφους αλλά και των επιφανειακών ή υπόγειων υδάτων από την έκθεση σε χημικές ουσίες [Πηγή: Πετράκης,2012]



Εικόνα 1.2 2: Η κατάληξη των φαρμακευτικών ουσιών ιατρικής χρήσης [Πηγή: Δρόσου, 2009, Πετράκης,2012]



Εικόνα 1.2 3: Η κατάληξη των φαρμακευτικών ουσιών κτηνιατρικής χρήσης [Πηγή: Δρόσου, 2009, Πετράκης,2012]

Μέσω των παραπάνω πιθανών διαδρομών εισόδου αντιμυκητιακών και άλλων φαρμακευτικών ενώσεων (εικόνες 1.2.2 & 1.2.3) στο περιβάλλον έχουν ως αποτέλεσμα την ανίχνευση αυτών σε επιφανειακά νερά και ιζήματα. Εκτός από την οδό μεταφοράς τους, η παρουσία τους στο υδάτινο περιβάλλον εξαρτάται και

από τη σταθερότητα τους σε αυτό. Η πιθανότητα ανίχνευσης τους σε ένα δείγμα νερού εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων, όπως η συγκέντρωση τους στις εκροές, η συνολική ποσότητα των αποβλήτων καθώς επίσης και από τη συχνότητα με την οποία καταλήγουν στους υδάτινους αποδέκτες. Επιπλέον, ιδιαίτερα πιθανή είναι η ανίχνευση τους σε γεωργικές εκτάσεις καθώς η χορήγηση τους μέσω της τροφής σε οικόσιτα ζώα οδηγεί αναπόφευκτα στην ύπαρξη τους στις απεκκρίσεις αυτών, είτε ως μητρικά συστατικά είτε ως μεταβολίτες αυτών, αρχικά στην κοπριά και στη συνέχεια σε γεωργικά εδάφη. Από την παρουσία τους στα γεωργικά εδάφη μέσω της διασποράς των ζωικών απεκκρίσεων ως εδαφοβελτιωτικά είναι δυνατόν φαρμακευτικά προϊόντα να περάσουν μέσω του εδάφους στα υπόγεια ύδατα ρυπαίνοντας έτσι ακόμα και τον υδροφόρο ορίζοντα.

1.3 Ο Μεταβολισμός των φαρμακευτικών ουσιών

Στην περίπτωση του μεταβολισμού των φαρμακευτικών ουσιών, όταν εισέρχονται στο σώμα υπόκεινται σε προσβολή από ένα ευρύ φάσμα μεταβολικών ενζύμων. Ο ρόλος αυτών των ενζύμων είναι να τροποποιήσουν την άγνωστη δομή, έτσι ώστε να μπορεί πιο εύκολα να αποβληθεί από το σώμα. Ως αποτέλεσμα, τα περισσότερα φάρμακα υποβάλλονται σε κάποια μορφή μεταβολικής αντίδρασης, δίνοντας προϊόντα γνωστά ως μεταβολίτες. Πολύ συχνά, αυτοί οι μεταβολίτες χάνουν τη δραστικότητα του αρχικού φαρμάκου, αλλά, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να διατηρήσουν ένα ορισμένο επίπεδο δραστικότητας. Σε λίγες περιπτώσεις, ο μεταβολίτης μπορεί να είναι ακόμη περισσότερο δραστικός από το αρχικό φάρμακο. Ορισμένοι μεταβολίτες μπορεί να παρουσιάσουν διαφορετική δραστικότητα από τα αρχικά φάρμακα, με αποτέλεσμα παρενέργειες ή τοξικότητα.

Οι αντιδράσεις που πραγματοποιούνται κατά το μεταβολισμό των φαρμάκων ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: στις αντιδράσεις Φάσης I και στις αντιδράσεις Φάσης II. Οι αντιδράσεις Φάσεις I είτε εισάγουν είτε αποκαλύπτουν μια δραστική ομάδα, η οποία συχνά αποτελεί υπόστρωμα για τις αντιδράσεις της Φάσης II. Τα προϊόντα και των δύο Φάσεων είναι πολύ πιο υδατοδιαλυτά σε σχέση με την αρχική δραστική ουσία, και είναι πολύ πιο εύκολο να αποβληθούν από το σώμα μέσω απέκκρισης είτε με τα ούρα είτε με τα κόπρανα. Οι κύριες αντιδράσεις Φάσης I είναι η οξειδωση, η αναγωγή και η υδρόλυση. Ασφαλώς οι αντιδράσεις που θα πραγματοποιηθούν εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από τα διαθέσιμα ένζυμα, τις δραστικές ομάδες του φαρμάκου και τον ανθρακικό σκελετό του φαρμάκου. Η οξειδωση είναι η σημαντικότερη αντίδραση της Φάσης I και πραγματοποιείται στο ήπαρ (συκώτι) όπου εκεί υπάρχει η μεγάλη οικογένεια ενζύμων που ονομάζεται Κυτόχρωμα C450. Οι αντιδράσεις αναγωγής πραγματοποιούνται σπανιότερα κατά το μεταβολισμό, αλλά υπάρχουν περιπτώσεις όπου μια νίτρο ομάδα ανάγεται προς την αντίστοιχη αμίνη ή μία κετόνη προς της αντίστοιχη αλκοόλη. Τέλος, στις αντιδράσεις της Φάσης I συμπεριλαμβάνονται και οι αντιδράσεις της υδρόλυσης. Τα προϊόντα της υδρόλυσης είναι πιο υδατοδιαλυτά και επομένως μπορούν να αποβληθούν ευκολότερα από τον οργανισμό. Οι αντιδράσεις της Φάσης II συνήθως πραγματοποιούνται στα προϊόντα των αντιδράσεων της Φάσης I, όπου συνδέουν νέες πολικές ομάδες ώστε να καταστούν τα μεταβολικά προϊόντα ακόμη πιο υδατοδιαλυτά.

Έτσι, εάν ένα φάρμακο δεν έχει την κατάλληλη λειτουργική ομάδα ώστε να συμμετάσχει σε μια αντίδραση της Φάσης II όπου θα εισέλθει στη δομή του μια πολική ομάδα, πρώτα υφίσταται μια αντίδραση της Φάσης I και εν συνεχεία μια αντίδραση της Φάσης II. Ο βασικός σκοπός και των δύο Φάσεων του μεταβολισμού είναι να καταστήσουν τις ουσίες αρκετά πολικές ώστε να μπορέσουν να απομακρυνθούν από τον οργανισμό μέσω της απέκκρισης. Χαρακτηριστικές αντιδράσεις της Φάσης II είναι η ακετυλίωση, η σουλφονίωση, η



Εικόνα 1.3 1: Συνοπτική εικόνα του μεταβολισμού των φαρμάκων στην φάση Ι και την φάση ΙΙ [Πηγή: Δρόσου,2009]

Κεφάλαιο 2:

Διεργασίες Προχωρημένης Οξειδωσης - AOPs

2.1 Εισαγωγή

Η διεργασίες προχωρημένης οξειδωσης (Advances Oxidation Process – AOPs) χρησιμοποιούνται για την οξείδωση πολύπλοκων οργανικών συστατικών που ανιχνεύονται σε διάφορες υδατικές μήτρες (Υγρά απόβλητα, νερά ποταμών κ.α.), και τα οποία είναι δύσκολο να αποικοδομηθούν βιολογικά σε απλούστερα τελικά προϊόντα. Όταν χρησιμοποιείται η χημική οξείδωση, μπορεί να μην είναι απαραίτητο να οξειδωθεί πλήρως μια ένωση ή μια ομάδα ενώσεων. Σε πολλές περιπτώσεις, η μερική οξείδωση είναι ικανή να καταστήσει ορισμένες ενώσεις πιο δεκτικές στην ακολουθούμενη βιολογική επεξεργασία ή να μειώσει την τοξικότητα τους. Η οξείδωση ορισμένων ενώσεων μπορεί να χαρακτηριστεί από το βαθμό της αποικοδόμησης των τελικών προϊόντων ως εξής:

- Πρωτογενής αποικοδόμηση (Μεταβολή στην δομή της αρχικής ένωσης)
- Αποδεκτή αποικοδόμηση (Μεταβολή στην δομή της αρχικής ένωσης στον βαθμό που μειώνεται η τοξικότητα)
- Μέγιστη αποικοδόμηση (Ανοργανοποίηση – Μετατροπή του οργανικού άνθρακα σε ανόργανο)
- Μη αποδεκτή αποικοδόμηση (Μεταβολή στην δομή της αρχικής ένωσης που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της τοξικότητας)

Οι διεργασίες προχωρημένης οξειδωσης (AOPs) τυπικά αφορούν τον σχηματισμό και την χρήση της ελεύθερης ρίζας υδροξυλίου ($\text{HO}\cdot$) ως ένα ισχυρό οξειδωτικό μέσο για την αποικοδόμηση ενώσεων οι οποίες δεν δύναται να οξειδωθούν με την χρήση συμβατικών οξειδωτικών μέσων όπως το οξυγόνο, το όζον και το χλώριο. Στον ακόλουθο πίνακα (πίνακας 2.1.1) παρουσιάζεται η σχετική οξειδωτική ισχύς της ελεύθερης ρίζας υδροξυλίου σε σύγκριση με άλλα κοινά οξειδωτικά μέσα (Πηγή: Metcalf & Eddy, 2018).

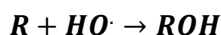
Πίνακας 2.1.1: Σύγκριση του οξειδωτικού δυναμικού διαφόρων οξειδωτικών μέσων (Πηγή: Metcalf & Eddy, 2018)

Οξειδωτικό μέσο	Ηλεκτροχημικό δυναμικό οξείδωσης (EOP), V
Φθόριο	3.06
Ρίζα Υδροξυλίου	2.80
Οξυγόνο (ατομικό) O	2.42
Όζον O_3	2.08
Υπεροξείδιο του Υδρογόνου H_2O_2	1.78
Υποχλωριώδες HClO	1.49
Χλώριο Cl	1.36
Διοξείδιο του χλωρίου ClO_2	1.27
Οξυγόνο O_2	1.23

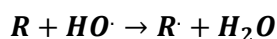
Όπως προαναφέρθηκε οι προηγμένες διεργασίες οξείδωσης – AOPs βασίζονται στην παραγωγή ισχυρών οξειδωτικών μέσων και συγκεκριμένα ελεύθερων ριζών με κυριότερες τις ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου. Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα οι ρίζες υδροξυλίου (2.80 V) είναι το ισχυρότερο οξειδωτικό μέσο μετά από το φθόριο (3.06 V) και οι οποίες δεν ρυπαίνουν το περιβάλλον. Οι ρίζες υδροξυλίου όταν

σχηματιστούν έχουν την ικανότητα να προσβάλουν τα οργανικά μόρια δυσδιάσπατων οργανικών ενώσεων που ανιχνεύονται σε διάφορες εκροές.

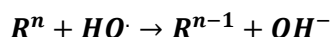
Η προσθήκη ρίζας υδροξυλίου σε μια ακόρεστη αλειφατική ή αρωματική οργανική ένωση οδηγεί στην παραγωγή μιας οργανικής ρίζας η οποία μπορεί να οξειδωθεί περαιτέρω από ενώσεις όπως το οξυγόνο ή ο δισθενής σίδηρος, προς την παραγωγή σταθερών οξειδωμένων τελικών προϊόντων.



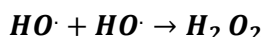
Η ρίζα υδροξυλίου δύναται να χρησιμοποιηθεί στην αφαίρεση υδρογόνου από τις οργανικές ενώσεις για τον σχηματισμό μιας οργανικής ρίζας, εκκινώντας μια αλυσιδωτή αντίδραση όπου η οργανική ρίζα αντιδρά με το οξυγόνο σχηματίζοντας μια ρίζα υδροξυλίου η οποία μπορεί να αντιδράσει στην συνέχεια με μια άλλη οργανική ένωση στην συνέχεια.



Η οξείδωση ενός μονοσθενούς αρνητικού ιόντος θα καταλήξει στον σχηματισμό ενός ατόμου ή μιας ελεύθερης ρίζας.



Ο συνδυασμός δύο ριζών δύναται να σχηματίσουν ένα σταθερό προϊόν



Με τις παραπάνω αντιδράσεις επιχειρείτε η διεργασία της ανοργανοποίησης μιας οργανικής ένωσης, με την οποία παράγεται νερό, διοξείδιο του άνθρακα και άλατα (Πηγή: Metcalf & Eddy, 2018).

2.2 AOPs στην επεξεργασία νερού και υγρών αποβλήτων

Το κατά πόσο είναι εφαρμόσιμες οι AOPs σε εγκαταστάσεις επεξεργασίας νερού και υγρών αποβλήτων εξαρτάται από πολλές παραμέτρους. Πολλές από αυτές, όπως οι αντιδράσεις οζονισμού, UV ακτινοβολίας και οι αντιδράσεις Fenton μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ευρεία κλίμακα. Άλλες, όπως η σονόλυση, η φωτοκατάλυση και η φωτο – Fenton χρησιμοποιούνται σε πιλοτική κλίμακα, ενώ η ηλεκτροχημική οξείδωση και οι αντιδράσεις τύπου Fenton εφαρμόζονται σε κλίμακα εργαστηρίου. Επιπλέον, οι AOPs εφαρμόζονται στην επεξεργασία της λυματολάσπης, στην αποκατάσταση εδαφών, στην παραγωγή υπερκάθολου νερού, στην επεξεργασία πτητικών οργανικών συστατικών καθώς και στον έλεγχο οσμών. Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα να εφαρμοστούν μεμονωμένα ή ακόμα και σε συνδυασμό με άλλες φυσικοχημικές και βιολογικές διεργασίες. Οι συνδυαστικές τεχνικές είναι πιο αποδοτικές και συνήθως οδηγούν σε αποτελεσματικότερη επεξεργασία. Στην περίπτωση που οι εκροές περιέχουν βιοαποδομήσιμα συστατικά, η βιολογική επεξεργασία, ακολουθείται από χημική επεξεργασία η οποία μπορεί να είναι αποτελεσματική εφόσον τα βιοαποδομήσιμα συστατικά έχουν ήδη απομακρυνθεί και επομένως δεν συναγωνίζονται για το χημικό οξειδωτικό μέσο [Πηγή: Ζαχαράκη, 2018, Δημητρίου, 2018].

Πλεονεκτήματα από την εφαρμογή των προηγμένων διεργασιών οξείδωσης - AOPs είναι τα ακόλουθα [Πηγή: Parsons, 2004]:

- ✓ Συντελούν στην διάσπαση των οργανικών ρύπων και όχι στην μεταφορά τους από τη μία φάση στην άλλη

- ✓ Η μη επιλεκτική προσβολή των διαφόρων οργανικών ρύπων από τις ρίζες υδροξυλίου, επιτρέποντας την εφαρμογή των AOPs σε όλα σχεδόν τα είδη αποβλήτων που περιέχουν οργανικούς ρύπους
- ✓ Η προ-επεξεργασία των λυμάτων με κάποιες από τις προηγμένες τεχνολογίες οξείδωσης διευκολύνει την βιολογική επεξεργασία που ακολουθεί, λόγω της δημιουργίας βιο-αποδομήσιμων προϊόντων, αλλά και εξαιτίας της μείωσης σε πολλές περιπτώσεις της τοξικότητας των λυμάτων
- ✓ Η προ-επεξεργασία των λυμάτων, καθιστά μεθόδους όπως η αντίστροφη ώσμωση και ιοντοανταλλαγή κατά πολύ οικονομικότερες, λόγω της αποτροπής δημιουργίας συσσωματωμάτων οργανικής ύλης
- ✓ Χρησιμοποιούν αντιδραστήρια φιλικότερα προς το περιβάλλον
- ✓ Συντελούν στην δραστική μείωση της παραγόμενης λάσπης στις μονάδες επεξεργασίας λυμάτων
- ✓ Δυνατότητα χρήσης της ηλιακής ακτινοβολίας

Αντιθέτως, τα μειονεκτήματα των προηγμένων διεργασιών οξείδωσης - AOPs είναι τα ακόλουθα [Πηγή: Parsons, 2004]:

- Η χρήση σε κάποιες περιπτώσεις σχετικά ακριβών αντιδραστηρίων
- Υψηλό κόστος λόγω της χρήσης πηγών φωτός για παραγωγή υπεριώδους ακτινοβολίας
- Σχηματισμός άγνωστων ενδιάμεσων τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι πιο τοξικά από τις αρχικές ενώσεις
- Οι ρίζες υδροξυλίου μπορεί να καταναλωθούν από εκτός στόχου ουσίες (scavengers)
- Δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες κατηγορίες τοξικών ενώσεων οι οποίες αντιστέκονται στη δράση των ριζών υδροξυλίου

2.3 Ετερογενής Φωτοκατάλυση

Με τον όρο κατάλυση εννοούμε τον όρο κατά τον οποίο ο ρυθμός μια χημικής αντίδρασης επιταχύνεται με την ενεργοποίηση μιας ουσίας, του καταλύτη. Όταν η ουσία αυτή ενεργοποιείται με κατάλληλη ενέργεια «φωτόνια» τότε η διεργασία ονομάζεται «φωτοκατάλυση». Οι φωτοκαταλυτικές διεργασίες διακρίνονται σε δυο βασικές κατηγορίες ανάλογα με την φύση του καταλύτη και καταλυόμενου συστήματος. Όταν η φύση του καταλύτη και του φωτοκαταλυτικού συστήματος είναι ίδια, η διεργασία ονομάζεται Ομογενής. Σε διαφορετική περίπτωση όπου η φύση του φωτοκαταλυτικού συστήματος και ο καταλύτης είναι διαφορετική, η διεργασία ονομάζεται Ετερογενής φωτοκατάλυση. Τα τελευταία έτη η Ετερογενής φωτοκατάλυση έχει μεγαλύτερο ενδιαφέρον εξαιτίας της δυνατότητας να χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό ενεργειακών και περιβαλλοντικών εφαρμογών.

Η σημαντικότερη διαφορά ανάμεσα της Ομογενούς και Ετερογενούς φωτοκατάλυσης έγκειται στο ότι ο καταλύτης στην Ομογενή φωτοκατάλυση είναι συνήθως κάποιο καλά καθορισμένο χημικό είδος (Μόριο ιόν ή σύμπλοκο) γεγονός που είναι πιο εύκολο να μελετηθεί με τις συνηθισμένες φυσικοχημικές μεθόδους π.χ. φασματοσκοπικές. Αντιθέτως, στην περίπτωση της Ετερογενούς φωτοκατάλυσης, η καταλυτική αντίδραση λαμβάνει χώρα στην επιφάνεια των στερεών καταλυτών, και σε ορισμένες μόνο θέσεις «δραστικές θέσεις», των οποίων η συγκέντρωση και η φύση προσδιορίζονται πιο δύσκολα και με εξειδικευμένες μεθόδους [Πηγή: Ζουμπούλης, Α., Πελέκα, Ε., Τριανταφυλλίδης, Κ. 2015].

Ένα πλεονέκτημα/μειονέκτημα της ομογενούς και ετερογενούς κατάλυσης είναι:

Το πλεονεκτήματα της ομογενούς κατάλυσης είναι η πολύ καλή επαφή/αλληλεπίδραση του καταλύτη με τα αντιδρώντα, η οποία συμβαίνει μεταξύ ατόμων ή μορίων με αποτέλεσμα να απαιτείται, συνήθως, στοιχειομετρική ποσότητα καταλύτη και να επιτυγχάνονται υψηλοί βαθμοί μετατροπής σε χαμηλές θερμοκρασίες. Αυτό πολλές φορές ευνοεί και την εκλεκτικότητα προς τα επιθυμητά προϊόντα, καθώς αποφεύγονται δευτερογενείς αντιδράσεις σε υψηλότερες θερμοκρασίες. Το σημαντικότερο μειονέκτημα όμως της ομογενούς κατάλυσης είναι ο δύσκολος και ενεργοβόρος διαχωρισμός του καταλύτη, που βρίσκεται στην ίδια φάση με τα αντιδρώντα και προϊόντα, με αναπόφευκτη την καταστροφή του καταλύτη σε κάποιες περιπτώσεις. Από την άλλη πλευρά, ο σχετικά εύκολος διαχωρισμός των στερεών καταλυτών ακόμα και από υγρή φάση αντίδρασης με κλασικές φυσικές ή μηχανικές μεθόδους και η δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης του (συνήθως μετά από μια διαδικασία καθαρισμού/αναγέννησης), αποτελεί, ίσως, το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της ετερογενούς κατάλυσης τουλάχιστον για μεγάλης κλίμακας βιομηχανικές διεργασίες. Το βασικό μειονέκτημα της ετερογενούς κατάλυσης είναι ότι απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες του στερεού καταλύτη έτσι ώστε η συγκέντρωση των διαθέσιμων, επιφανειακών «ενεργών» θέσεων να είναι σε παρόμοιο επίπεδο με αυτή των ομογενών καταλυτών [Πηγή: Ζουμπούλης, Α., Πελέκα, Ε., Τριανταφυλλίδης, Κ. 2015]

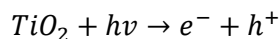
Τα τελευταία χρόνια το επιστημονικό και μηχανικό ενδιαφέρον της εφαρμογής της ετερογενούς φωτοκατάλυσης έχει αυξηθεί. Η ετερογενής φωτοκατάλυσης έχει εφαρμογές σε μια ευρεία ποικιλία περιβαλλοντικών προβλημάτων όπως είναι ο καθαρισμός του νερού και του αέρα. Επίσης, έχει αποδειχτεί ότι είναι χρήσιμη για την καταστροφή μικροοργανισμών (όπως βακτήρια, ιούς), για την απενεργοποίηση των καρκινικών κυττάρων, για τον έλεγχο της οσμής, για την φωτοδιάσπαση του νερού προς παραγωγή αέριου υδρογόνου, για τη σταθεροποίηση του αζώτου και για τον καθαρισμό των λυπαρών κηλίδων. Πρόκειται για μια διεργασία που λαμβάνει χώρα κάτω από ήπιες συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας και είναι φιλική προς το περιβάλλον. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου σε σχέση με τις υπόλοιπες AOPs συγκαταλέγονται:

- ✓ Χρήση φωτοκαταλυτών σχετικά χαμηλού κόστους
- ✓ Ο καταλύτης δεν τροποποιείται, δεν αλλάζει και δεν αντιδράει κατά την διάρκεια της χημικής αντίδρασης.
- ✓ Η δυνατότητα ανάκτησης και επαναχρησιμοποίησης των καταλυτών, όπου αυτό συνεπάγεται από την μία στην μείωση του λειτουργικού κόστους της μεθόδου και από την άλλη στην αποφυγή της επιβάρυνσης του περιβάλλοντος με επιπλέον χημικούς ρύπους.
- ✓ Η δυνατότητα εκμετάλλευσης της ηλιακή ακτινοβολίας για την ενεργοποίηση του καταλύτη, πλεονέκτημα που αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα στις περιοχές με μεγάλη ηλιοφάνεια.
- ✓ Η απολυμαντική ικανότητα της διεργασίας

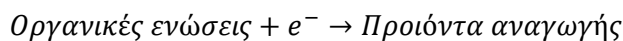
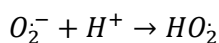
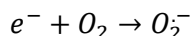
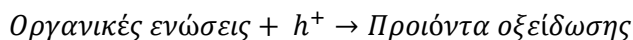
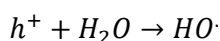
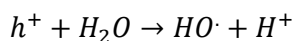
2.3.1 Μηχανισμός Φωτοκατάλυσης

Ο μηχανισμός της φωτοκατάλυσης βασίζεται στην δημιουργία ριζών υδροξυλίου κατά την ακτινοβολήση ενός ημιαγωγού/ηλεκτρολύτη με τεχνητό ή φυσικό φως. Οι ρίζες υδροξυλίου (HO[•]) είναι το κύριο οξειδωτικό μέσο της διεργασίας, το οποίο προσβάλλει τα οργανικά μόρια του αποβλήτου και μέσω των υπεροξειδικών ριζών τα αποδομεί προς CO₂ και ανόργανα άλατα. Σύμφωνα με το μοντέλο των

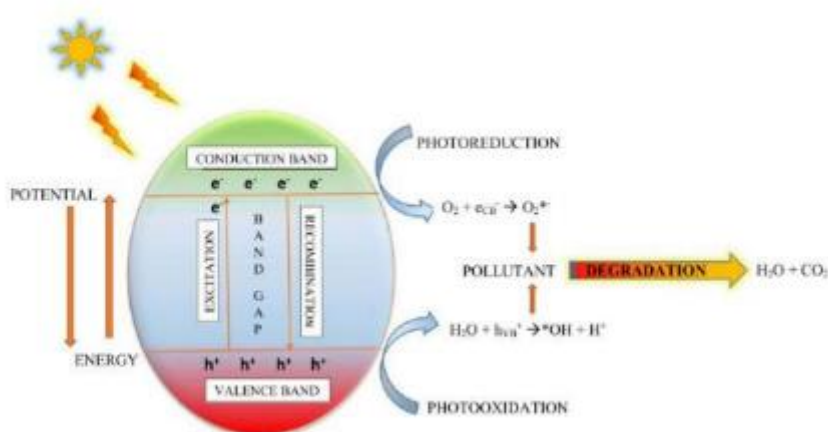
ενεργειακών τροχιακών, μεταξύ των κατειλημμένων δεσμικών τροχιακών στην ζώνη σθένους και των μη κατειλημμένων στην ζώνη αγωγιμότητας ενός στερεού, παρεμβάλλεται μια περιοχή απαγορευμένων ενεργειακών καταστάσεων, η οποία ονομάζεται απαγορευμένη ζώνη ή απαγορευμένο ενεργειακό χάσμα (Eg). Κατά τον φωτισμό ενός φωτοευαίσθητου ημιαγωγικού υλικού (όπως για παράδειγμα TiO₂), το οποίο βρίσκεται σε επαφή με ένα ηλεκτρολύτικό διάλυμα με ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος, τα ηλεκτρόνια της ζώνης σθένους (e⁻) διεγείρονται, απορροφώντας φωτόνια ενέργειας ίσης ή μεγαλύτερης από αυτής που αντιστοιχεί στην ζώνη απαγορευμένου ενεργειακού χάσματος (hν ≥ E_g), και μεταπηδούν στην ζώνη αγωγιμότητας δημιουργώντας παράλληλα θετικά φορτισμένες οπές (h⁺) στην ζώνη σθένους.



Σε υδατικά διαλύματα οι φωτο παραγόμενες οπές αντιδρούν με τα ιόντα HO⁻ ή με τα μόρια H₂O που είναι προσροφημένα στην επιφάνεια του ημιαγωγού και τα οξειδώνουν προς τις αντίστοιχες ρίζες του υδροξυλίου σύμφωνα με τις παρακάτω αντιδράσεις.



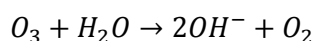
Οι ρίζες υδροξυλίου και υπεροξυλίου δύναται να ανοργανοποιήσουν τις περισσότερες εκ των οργανικών ενώσεων συμβάλλοντας σημαντικά στην μείωση του οργανικού φορτίου των αποβλήτων.



Εικόνα 2.1: Μηχανισμός Φωτοκατάλυσης (Πηγή: Στεφανίδη, 2018)

2.4 Οζονισμός (Ozonation)

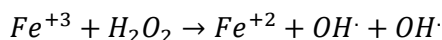
Η επεξεργασία νερού και λυμάτων με αέριο όζον (O_3), κερδίζει συνεχώς έδαφος τα τελευταία 20 χρόνια ειδικότερα στις βιομηχανικές εφαρμογές, αντικαθιστώντας σταδιακά και σταθερά το χλώριο. Το όζον είναι ένα ισχυρό οξειδωτικό μέσο και ασφαλέστερο στην χρήση συγκρινόμενο με άλλα οξειδωτικά μέσα, όπως του διοξειδίου του χλωρίου (ClO_2). Το όζον είναι ένα άχρωμο αέριο με έντονη οσμή και στην φύση σχηματίζεται κατά την έκθεση του οξυγόνου είτε σε ηλεκτρικές εκκενώσεις υψηλής τάσης, είτε από την υπεριώδη ακτινοβολία. Στην στρατόσφαιρα, όπου συναντώνται οι προαναφερθείσες συνθήκες παραγωγής του, το όζον υπάρχει σε πολύ μεγάλες ποσότητες. Στο επίπεδο της θάλασσας, είναι πολύ δύσκολο να βρεθεί όζον και σε περίπτωση που ανιχνευθεί είναι πολύ ασταθές. Έτσι οι συνήθεις συγκεντρώσεις ανίχνευσης όζοντος είναι γύρω στα 0.1ppm και το αέριο έχει χρόνο ζωής γύρω στα 30 λεπτά, από εκεί και πέρα μετατρέπεται σε οξυγόνο. Ως αποτέλεσμα όλων των ανωτέρω είναι το γεγονός ότι οι βιομηχανικοί χρήστες παράγουν όζον από τον αέρα ή από αποθηκευμένο οξυγόνο. Λόγω του μικρού χρόνου ζωής το όζον χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παραγωγή του. Για την απολύμανση των υγρών αποβλήτων το όζον που παράγεται, προέρχεται είτε από ατμοσφαιρικό αέρα που έχει υποστεί κατάλληλη επεξεργασία, ή από καθαρό οξυγόνο. Το αέριο O_3 παράγεται με ηλεκτρική εκκένωση ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια τάσης 10 έως 20 kV. Η αντίδραση παραγωγής όζοντος λαμβάνει χώρα σε κατάλληλο αντιδραστήρα που καλείται οζονοστήρας. Η οσμή που εκλύει το όζον το καθιστά αμέσως αναγνωρίσιμο. Από υγιεινολογικής άποψης η έκθεση σε 1.000 ppm όζοντος για 30 δευτερόλεπτα μπορεί να προκαλέσει έναν ελαφρύ ερεθισμό, ενώ η ισοδύναμη έκθεση σε αέριο χλώριο συχνά αποβαίνει μοιραία. Η αστάθεια του μορίου του όζοντος συντελεί στο να βρίσκει εφαρμογή στην επεξεργασία λυμάτων. Το δυναμικό οξείδωσης του όζοντος είναι 2,07 V. Αυτό του επιτρέπει να διασπά τις οργανικές ενώσεις τις οποίες άλλα οξειδωτικά αδυνατούν να οξειδώσουν. Σε θερμοκρασίες αέρα περιβάλλοντος, 30°-35°C, το όζον αποσυντίθεται σε οξυγόνο και ρίζες υδροξυλίου, κάθε ένα από τα οποία έχει ένα δυναμικό οξείδωσης υψηλότερο από αυτό του όζοντος.



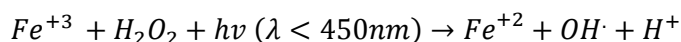
Αν και οι ομάδες ελεύθερων ριζών έχουν χρόνο ζωής πολύ μικρό, η δράση τους συντελεί στην ολική δράση του όζοντος. [Πηγή <https://www.dromon-engineering.gr/news/22-articles/53-ozone-in-wastewater-treatment>]. Ο οζονισμός ως διεργασία μετεπεξεργασίας στην διάσπαση φαρμακευτικών ουσιών ευνοείτε σε υψηλές τιμές pH, συνήθως πάνω από 7.5 όπου και παράγονται ρίζες υδροξυλίου. Η διαδικασία αυτή συχνά ενισχύεται σε συνδυασμό με ακτινοβόληση, υπεροξείδιο του υδρογόνου ή με σύμπλοκα σιδήρου ή χαλκού τα οποία δρουν ως καταλύτες. Ειδικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε μονάδες επεξεργασίας λυμάτων (WWTPs), όπου οι φαρμακευτικές ουσίες εξέρχονται της δευτερογενούς επεξεργασίας ανεπηρέαστες, με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η επεξεργασία τους σε επόμενα στάδια [Πηγή: Δρόσου, 2009]. Η μέθοδος αυτή έχει μελετηθεί σε μία μεγάλη ποικιλία φαρμακευτικών ουσιών όπως είναι Fluconazole ([Östman Marcus et.al., 2019](#)) , Griceofulvin ([Paucar N. Evelin et.al., 2018](#)), Propiconazole ([Westlund Paul et.al., 2017](#)) και σε άλλες αντιμυκητιακές ενώσεις όπως παρουσιάζεται στο 4^ο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας.

2.5 Διεργασία Fenton & Photo Fenton

Το αντιδραστήριο Fenton (Fe^{+2}/H_2O_2) αναφέρεται σε ένα μίγμα αλάτων δισθενούς σιδήρου και υπεροξειδίου του υδρογόνου το οποίο είναι ένα αποδοτικό οξειδωτικό για μια μεγάλη ποικιλία οξειδωτικών ενώσεων. Το 1934 είχε προταθεί ότι κατά την αποικοδόμηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου που καταλύεται από άλατα δισθενούς σιδήρου παράγονται ρίζες υδροξυλίου ως ενεργά ενδιάμεσα μέσω της οξείδωσης του δισθενή σιδήρου σε τρισθενή.



Οι υπολογισμοί έχουν δείξει ότι η αντίδραση fenton παίζει σημαντικό ρόλο στις οξειδώσεις που λαμβάνουν χώρα στα ατμοσφαιρικά σταγονίδια του νερού και για την ικανότητα του να οξειδώνει μια σειρά οργανικών ρύπων στα υγρά απόβλητα. Η αποτελεσματικότητα και η αύξηση της απόδοσης της συγκεκριμένης μεθόδου δύναται να αυξηθεί σημαντικά κατά τον φωτισμό του συστήματος με τεχνητό ή ηλιακό φως. Τότε μιλάμε για την διεργασία Photofenton όπου ως αποτέλεσμα του φωτισμού του συστήματος είναι η δημιουργία επιπλέον ριζών υδροξυλίου ($OH\cdot$)

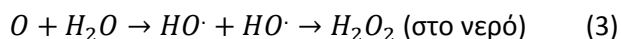
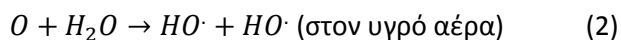
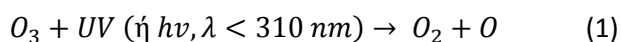


Το αντιδραστήριο Fenton είναι αποδοτικό σε τιμές pH 2-4. Αυτό έχει ως συνέπεια να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα στα περισσότερα νερά λόγω του pH που συνήθως κυμαίνεται από 5-8. Αυτή είναι η αιτία του σχηματισμού οξύ υδροξειδίου του σιδήρου το οποίο έχει μικρή καταλυτική δράση και καθιζάνει σε pH μεγαλύτερα του 4. Στις περιπτώσεις των υδάτων με τιμές Ph >4, οι μελέτες αναφέρουν την προσθήκη κατάλληλων οργανικών υποκαταστάτων. Όπου δημιουργούν σύμπλοκα μόρια με τον τρισθενή σίδηρο και παρεμποδίζουν την καθίζηση του οξύ υδροξειδίου του σιδήρου. Ως υποκαταστάτες χρησιμοποιούνται οξαλικά και κιτρικά οξέα [Πηγή:Μπόκαρη,2010]

2.6 Τεχνολογίες που χρησιμοποιούν όζον στην αντίδραση

2.6.1 Όζον / UV

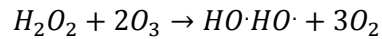
Ο σχηματισμός των ελεύθερων ριζών υδροξυλίου $HO\cdot$ με UV ακτινοβολία εξηγείτε με τις ακόλουθες αντιδράσεις για την φωτόλυση του όζοντος



Από τις παραπάνω αλυσιδωτές αντιδράσεις προκύπτει ότι η φωτόλυση του όζοντος στον αέρα (2^η εξίσωση) έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ριζών υδροξυλίου ($HO\cdot$). Ενώ στην υγρή φάση (νερό) (3^η εξίσωση) η φωτόλυση του όζοντος οδηγεί στον σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου. Η συγκεκριμένη διεργασία είναι πιο αποτελεσματική όταν οι ενώσεις που ενδιαφέρουν μπορούν να αποικοδομηθούν με απορρόφηση ακτινοβολίας UV και με αντίδραση με τις ρίζες υδροξυλίου [Πηγή: Metcalf & Eddy,2018].

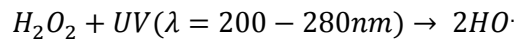
Στην περίπτωση που οι ενώσεις δεν απορροφούν ακτινοβολία UV οι προηγμένες τεχνολογίες οξείδωσης περιλαμβάνουν τον συνδυασμό του όζοντος με το υπεροξείδιο του υδρογόνου (O_3/H_2O_2). Στην συνέχεια

παρουσιάζεται η ολική αντίδραση για την παραγωγή ριζών υδροξυλίου με την χρήση υπεροξειδίου και όζοντος



2.6.2 UV/H₂O₂

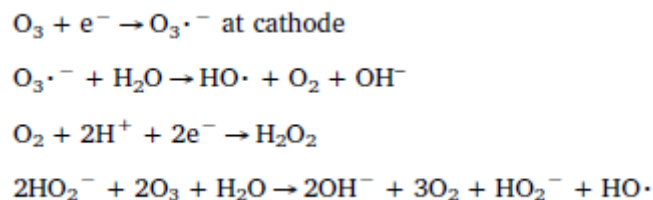
Οι ρίζες υδροξυλίου μπορούν επίσης να σχηματιστούν όταν το νερό περιέχει H₂O₂ όπου και εκτεθεί σε ακτινοβολία UV (λ=200-280nm). Η αντίδραση που περιγράφει την φωτόλυση του H₂O₂ (υπεροξείδιο του υδρογόνου) είναι η ακόλουθη:



Για την εφαρμογή της διεργασίας με υπεροξείδιο του υδρογόνου /UV απαιτούνται υψηλές συγκεντρώσεις H₂O₂ (<25 mg/l) λόγω του ότι έχει μικρό συντελεστή εξάλειψης. Η διεργασία με υπεροξείδιο του υδρογόνου /UV έχει εφαρμοστεί για την οξείδωση συστατικών που ανιχνεύονται σε ιχνοποσότητες σε επεξεργασμένα νερά. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε για την διάσπαση της Fluconazole ([Castro Gabriela et.al.,2016](#)) όπως παρουσιάζεται στο 4ο κεφάλαιο [Πηγή: Metcalf & Eddy,2018].

2.7 Ηλεκτροχημική Προηγμένη Διεργασία Οξείδωσης _AOPs

Σύμφωνα με τους ([Wu Donghai et. al.2019](#)) οι προηγμένες τεχνολογίες οξείδωσης που βασίζονται στον οζονισμό ή στην ηλεκτροχημική οξείδωση δύναται να παρέχουν με τον συνδυασμό τους μια εκπληκτική απολύμανση των λυμάτων κάτι που δεν συμβαίνει με μια συμβατική διεργασία προσρόφησης. Με την πρόσφατη μελέτη τους ανέδειξαν την περίπτωση της e-peroxone ως μιας νέας ηλεκτροχημικής διεργασίας οξείδωσης συνδυάζοντας της οζονοποίησης.



Εικόνα 2. 2: Αλυσιδωτές αντιδράσεις παραγωγής ριζών υδροξυλίου (Πηγή: [Wu Donghai et. al.2019](#))

Η διαδικασία της ηλεκτρο-υπεροξόνης (e-peroxone) είναι μια νέα ηλεκτροχημική προηγμένη διαδικασία οξείδωσης (e-AOPs) που ενεργοποιείται από την επιτόπια παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂) από καθοδική μείωση οξυγόνου (O₂) κατά τη διάρκεια της συμβατικής οζονοποίησης. Το ηλεκτροπαραγόμενο H₂O₂ μπορεί σημαντικά να ενισχύσει το μετασχηματισμό του όζοντος (O₃) σε ρίζες υδροξυλίου (OH[·]), ενισχύοντας κατά συνέπεια πολύ την υποβάθμιση των ρύπων και του ολικού οργανικού άνθρακα (TOC) με την διαδικασία της e-peroxone απ' ότι συμβαίνει στην συμβατική οζονοποίηση. Λόγω της υψηλότερης κινητικής της υποβάθμισης των ρύπων, η διαδικασία e-peroxone μπορεί επίσης να μειώσει το χρόνο αντίδρασης και την κατανάλωση ενέργειας που απαιτούνται για την επεξεργασία του νερού και των λυμάτων. Επιπλέον, με την in situ παραγωγή H₂O₂ μπορεί να μειωθεί αποτελεσματικά ο σχηματισμός βρωμιούχων ενώσεων στο νερό κατά τη διάρκεια της διεργασίας της e-peroxone έναντι της συμβατικής οζονοποίησης. Όλα τα οξειδωτικά (O₃, H₂O₂ & OH[·]) παράγονται επιτόπου

σε ελεγχόμενες τιμές κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της e-peroxone χρησιμοποιώντας μόνο καθαρό οξυγόνο και ηλεκτρισμό. Κατά την διάρκεια δεν προστίθενται χημικές ουσίες ούτε και παράγονται δευτερογενή ρύποι στην εγκατάσταση. Τέλος, η εγκατάσταση μπορεί να γίνει και σε υφιστάμενες εγκαταστάσεις οζονισμού για τον καθαρισμό του νερού και των λυμάτων με απλές εργασίες αναβάθμισης και με χαμηλό κόστος. Η διεργασία της e-peroxone μπορεί να προσφέρει έναν άνετο και βολικό τρόπο χαμηλού κόστους για την απομάκρυνση επίμονων αναδυόμενων ρύπων. Αποτελώντας μια σημαντική βελτίωση του τρόπου επεξεργασίας αναδεικνύοντας τις προηγμένες τεχνολογίες (Πηγή: [Wang Yujue, 2017](#)).

Κεφάλαιο 3:

Αντιμυκητιακές Ουσίες_Antifungal Agents

Οι μύκητες είναι μονοκύτταροι ή πολυκύτταροι ευκαριωτικοί μικροοργανισμοί. Οι οποίοι εμφανίζουν μεγάλη ποικιλομορφία και είναι αρκετά διαδεδομένοι. Ορισμένα χαρακτηριστικά των μυκήτων είναι η ανθεκτικότητα τους έναντι των βακτηρίων στην οσμωτική πίεση και έτσι μπορούν να αναπτυχθούν σε υψηλές συγκεντρώσεις αλάτων και σακχάρων. Πολλαπλασιάζονται στο σκοτάδι, σε υγρά περιβάλλοντα πλούσια σε οργανικό υλικό και σε στερεά υποστρώματα. Αναπτύσσονται σε περιβάλλοντα με όξινο pH έναντι των βακτηρίων. Σημαντικό χαρακτηριστικό, πολλοί μύκητες παράγουν μυκοτοξίνες, και προκαλούν μυκώσεις σε ζώντες οργανισμούς (φυτά, ζώα, άνθρωπο). Επιπλέον, έχουν σημαντική βιομηχανική και βιοτεχνολογική συνεισφορά. Η σημαντικότερες εφαρμογές τους είναι στην αρτοποιία, ζυθοποιία, οινοποιία αλλά και στην φαρμακευτική βιομηχανία όπου χρησιμοποιούνται για την παραγωγή φαρμάκων (αντιβιοτικά, αντιμυκητιακά) (Πηγή: Βενιέρη Δ., 2015)

Πολλοί μύκητες αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας, υπάρχουν με άλλα λόγια φυσιολογικά στο σώμα μας, χωρίς να προκαλούν κάποιο πρόβλημα. Ορισμένοι μύκητες είναι δυνητικά παθογόνοι. Πρόκειται δηλαδή για μύκητες που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι παθογόνοι, αλλά στην περίπτωση που οι συνθήκες το επιτρέψουν μπορεί να γίνουν επικίνδυνοι για τον άνθρωπο. Για τον λόγο αυτό οι δυνητικά παθογόνοι μικροοργανισμοί απασχολούν κυρίως τον ιατρικό κλάδο. Η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και η κατάχρηση αντιβιοτικών είναι οι πιο κοινοί παράγοντες που οδηγούν σε σοβαρές μυκητιακές φλεγμονές. Στον άνθρωπο οι συνηθέστερες περιοχές των μυκητιάσεων είναι ο γυναικείος κόλπος, η ευαίσθητη περιοχή γύρω από τα γεννητικά όργανα, τα νύχια, το δέρμα, το τριχωτό μέρος της κεφαλής.

Σε υποψία μυκητίασης επιβάλλεται η διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου για την εξακρίβωση της μυκητίασης και την ταυτοποίηση του μύκητα. Η αντιμετώπιση τους γίνεται με ειδικά αντιμυκητιακά φάρμακα. Στις επιφανειακές μυκητιάσεις ανάλογα με την περίπτωση, μπορεί να χορηγηθούν μόνο τοπικά αντιμυκητιακά φάρμακα (όπως αλοιφές, διαλύματα, κολπικά υπόθετα) ή και συστηματικά (χάπια, κάψουλες). Η συστηματικές μυκητιάσεις αντιμετωπίζονται με συστηματικά αντιμυκητιακά φάρμακα και υποστηρικτική αγωγή.

Τα αντιμυκητιακά φάρμακα είναι αναγκαία στην καθημερινή ιατρική πράξη τόσο για την αντιμετώπιση επιφανειακών λοιμώξεων του δέρματος και των βλεννογόνων όσο και για τη θεραπεία συστηματικών, εν τω βάθει μυκητιάσεων. Οι επιφανειακές μυκητιάσεις είναι αρκετά συχνές και συνήθως υποχωρούν με τοπική θεραπεία. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις (εκτεταμένες βλάβες, υποτροπιάζουσες επίμονες λοιμώξεις), η συστηματική χορήγηση και κυρίως των νεωτέρων από του στόματος ευαπορρόφητων αντιμυκητιακών τριαζολών δίνει καλύτερα αποτελέσματα. Οι εν τω βάθει συστηματικές μυκητιάσεις είναι σπανιότερες και κατά κανόνα παρατηρούνται σε άτομα με ανοσοκαταστολή. Η πρόοδος και οι νέες τεχνολογικές δυνατότητες της ιατρικής τα τελευταία χρόνια συνέβαλαν στην αύξηση του αριθμού των ασθενών με ανοσοκαταστολή και ως εκ τούτου των συστηματικών μυκητιάσεων. Η θεραπεία των παραμελημένων ιδίως περιπτώσεων είναι δύσκολη, εκτός δε από την χορήγηση αντιμυκητιακών φαρμάκων σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αναγκαία και η χειρουργική θεραπεία. Για παράδειγμα η μυκηταιμία από *Candida* σε ασθενή με ενδοφλέβιο καθετήρα υποχωρεί συνήθως μόνη της μετά την

αφαίρεση του καθετήρα. Αντιθέτως η μυκηταιμία από *Candida* σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή ή η ενδοκαρδίτιδα απαιτούν οπωσδήποτε συστηματική θεραπεία και αφαίρεση της προσβληθείσας βαλβίδας. Πνευμονική λοίμωξη από *Cryptococcus neoformans* δυνατόν να υποχωρήσει αυτόματα, ενώ μηνιγγίτιδα από τον ίδιο μύκητα χωρίς θεραπεία οδηγεί πάντοτε σε θάνατο. Επίσης ασπεργίλλωση των βρόγχων (αλλεργική) δεν απαιτεί ειδική θεραπεία, ενώ διεισδυτική προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος την επιβάλλει. (Πηγή: <https://www.galinos.gr/>).

Στην συνέχεια καταγράφονται σε υποκεφάλαια οι σημερινές κατηγορίες των φαρμακευτικών αντιμυκητιακών ενώσεων σύμφωνα με τους (Katzung Bertram et.al., 2012). Κάθε υποκεφάλαιο αποτελεί και από μια κατηγορία αντιμυκητιακών ενώσεων. Στους πίνακες που έχουν δημιουργηθεί διακρίνονται οι επιμέρους ενώσεις της εν λόγω κατηγορίας, η χημική τους δομή σύμφωνα με τον <https://www.galinos.gr/> καθώς και η εμπορική τους ονομασία με την οποία κυκλοφορούν στο εμπόριο.

3.1 Κατηγορίες Αντιμυκητιακών Ενώσεων

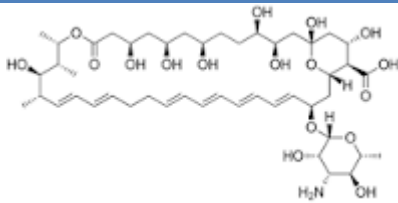
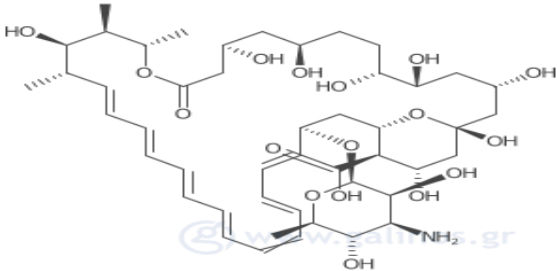
3.1.1 Πολυένια

Τα πολυένια είναι μια πρώτη κατηγορία των αντιμυκητιακών φαρμάκων όπου αποτελείτε από την Αμφότερικίνη Β (Amphotericin B) και την Νυστατίνη (Nystatin). Εκτός από την συμβατική δεοξυχολική Amphotericin B (DAMB) υπάρχουν σήμερα και τρεις λιπιδιακές φαρμακευτικές μορφές της.

- Η Λιποσωματική Αμφότερικίνη Β (Ambisome)
- Η Αμφότερικίνη Β σε μορφή λιπιδιακών συμπλεγμάτων (Abelect)
- Η Αμφότερικίνη Β σε μορφή λιπιδιακού κολοειδούς (Amphocil)

Η Αμφότερικίνη Β (amphotericin B) είναι ένα μακροκυκλικό αντιβιοτικό της ομάδας του πολυενίου που έχει απομονωθεί από το *Streptomyces nodocus*. Η αμφότερικίνη Β έχει μεγάλη χημική συγγένεια με την εργοστερόλη (ergosterol), την κυρίαρχη στερόλη των μυκητιακών κυτταρικών μεμβρανών, και μικρότερη συγγένεια με την χοληστερόλη, την προεξέχουσα στερόλη των κυτταρικών μεμβρανών των θηλαστικών. Η σύνδεση της αμφότερικίνης Β με την εργοστερόλη έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών των μυκήτων, την αύξηση της διαπερατότητάς τους (σχηματίζοντας πόρους). Ο σχηματισμός των πόρων επιτρέπει την διαρροή ιόντων και μακρομορίων οδηγώντας τον τελικώς σε κυτταρικό θάνατο. Οι κυτταρικές μεμβράνες των θηλαστικών περιέχουν επίσης στερόλες, και έχει προταθεί ότι, η βλάβη που προκαλείται από την αμφότερικίνη Β στα ανθρώπινα κύτταρα ακολουθεί ένα παρόμοιο μηχανισμό με εκείνον της βλάβης των μυκητιακών κυττάρων (Πηγή: Katzung Bertram et.al., 2012).

Παρόμοια δράση με την Αμφότερικίνη Β έχει και η Νυστατίνη. Η Νυστατίνη είναι αντιμυκητιακό φάρμακο της κατηγορίας των Πολυενίων, όπου πολλοί μύκητες και ζυμομύκητες είναι ευαίσθητοι όπως αυτών των ειδών *Candida*. Δεσμεύει την εργοστερόλη η οποία βρίσκεται στις μυκητιακές κυτταρικές μεμβράνες, όπου με την σύνδεση τους προκαλείται ο σχηματισμός των πόρων της μεμβράνης. Όταν το κάλιο και τα άλλα κυτταρικά συστατικά διαρρεύσουν από τους πόρους της μεμβράνης τότε προκαλείτε ο κυτταρικός θάνατος των μυκήτων.

Όνομα	Χημική Δομή	Κοινή Εμπορική Ονομασία
Nystatin		NYSTAMYSYN / FARMASYN
Amphotericin B		AMBISOME

Η αμφοτερικίνη Β παραμένει ο αντιμυκητιακός παράγοντας με το ευρύτερο φάσμα δράσης. Έχει δραστηριότητα κατά των κλινικά σημαντικών ζυμομυκήτων, συμπεριλαμβανομένων των *Candida albicans* και *Cryptococcus neoformans*, κατά των οργανισμών που προκαλούν ενδημικές μυκητιάσεις, συμπεριλαμβανομένων των *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces Dermatitides* & *Coccidioides Immitis*, κατά και των παθογόνων μηκύτων, όπως *Aspergillus fumigatus* και στις βλεννομυκητιάσεις. Παρατηρήθηκε πως μερικοί μυκητιακοί οργανισμοί όπως η *Candida lusitanae* & *pseudallescheria boydii* εμφανίζουν αντίσταση στην αμφοτερικίνη Β. Λόγω του ευρέος φάσματος της δραστηριότητας και της μυκητοκτονικής δράσης, η αμφοτερικίνη Β παραμένει ένας χρήσιμος παράγοντας για σχεδόν όλες τις απειλητικές για τη ζωή μυκητιακές λοιμώξεις, αν και νεότερα, λιγότερο τοξικοί παράγοντες έχουν αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό για τις περισσότερες συνθήκες. Η αμφοτερικίνη Β χρησιμοποιείται συχνά ως το αρχικό σχήμα επαγωγής για την ταχεία μείωση της μυκητιακής επιβάρυνσης και στη συνέχεια αντικαθίσταται από ένα από τα νεότερα φάρμακα αζόλης (όπως αναφέρεται και σε επόμενη παράγραφο) για χρόνια θεραπεία ή πρόληψη της υποτροπής. Μια τέτοια θεραπεία επαγωγής είναι ιδιαίτερα σημαντική για ανοσοκατασταλτικούς ασθενείς και εκείνους με σοβαρή μυκητιακή πνευμονία, σοβαρή κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα ή διάχυτες λοιμώξεις με μία από τις ενδημικές μυκητιάσεις όπως η histoplasmosis ή coccidioidomycosis. Μόλις παρατηρηθεί ότι υπάρχει κλινική ανταπόκριση, οι ασθενείς συνεχίζουν συχνά τη θεραπεία συντήρησης τους με αντιμυκητιακά αζόλια. Η θεραπεία μπορεί να είναι δια βίου σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπιάσης της νόσου. Για τη θεραπεία της συστηματικής μυκητιακής νόσου, η αμφοτερικίνη Β χορηγείται με αργή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,5– 1 mg/kg/ημέρα. Συνήθως συνεχίζεται σε μια καθορισμένη συνολική δόση (π.χ., 1–2 g), αντί για ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα, όπως χρησιμοποιείται με άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα.

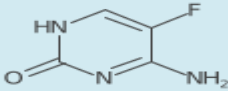
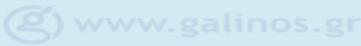
Η ενδοραχιαία θεραπεία για μυκητιακή μηνιγγίτιδα είναι ανεπαρκώς ανεκτή και γεμάτη δυσκολίες που σχετίζονται με τη διατήρηση της πρόσβασης σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Έτσι, η ενδοραχιαία θεραπεία με αμφοτερικίνη Β αντικαθίσταται όλο και περισσότερο από άλλες θεραπείες, αλλά παραμένει εναλλακτική σε περιπτώσεις μυκητιακών λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος που δεν έχουν ανταπόκριση

σε άλλους παράγοντες. Η τοπική χορήγηση της αμφοτερικίνης Β έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία. Mycotic έλκη του κερατοειδούς και κερατίτιδα μπορεί να θεραπευτεί με τοπικές σταγόνες, καθώς και με άμεση ένεση στον επιπεφυκότα του ματιού. Μυκητιασική αρθρίτιδα έχει αντιμετωπιστεί με συμπληρωματική τοπική ένεση απευθείας στην άρθρωση. Η καντιντούρια ανταποκρίνεται στην άρδευση της ουροδόχου κύστης με αμφοτερικίνη Β, και αυτή η διαδρομή έχει αποδειχθεί ότι δεν παράγει σημαντική συστηματική τοξικότητα (Πηγή: Katzung Bertram et.al., 2012).

3.1.2 Νουκλεοσιδικά Ανάλογα

Η φλουκυτοσίνη (flucytosine) είναι ένας αντιμεταβολίτης που δρα ως ένας αντιμυκητιακός παράγοντας εναντίον των μυκήτων *Candida* & *Cryptococcus* με *in vivo* & *in vitro* δράση. Η Flucytosine εισέρχεται μέσα στο μυκητιασικό κύτταρο όπου και μεταβολίζεται σε 5-fluorouracil η οποία ενσωματώνεται στο μυκητιασικό RNA και αναστέλλει την σύνθεση τόσο του DNA όσο και του RNA. Με αποτέλεσμα την μη ισορροπη ανάπτυξη του μυκητιακού κυττάρου και τον τελικό του θάνατο (Πηγή: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01099>).

Πίνακας 3.1 2.1: Ονομασία & χημική δομή Νουκλεοσιδικά Ανάλογα (Πηγή: <https://www.galinos.gr/>)

Όνομα	Χημική Δομή	Κοινή Εμπορική Ονομασία
Flucytosine	 	ANCOTIL

Η Flucytosine (5-FC) ανακαλύφθηκε το 1957 κατά τη διάρκεια της αναζήτησης νέων αντινεοπλασματικών παραγόντων. Αν και στερείται αντικαρκινικών ιδιοτήτων, κατέστη προφανές ότι ήταν ένας ισχυρός αντιμυκητιακός παράγοντας. Η Flucytosine είναι ένα υδατό-διαλυτό ανάλογο πυριμιδίνης που σχετίζεται με την χημειοθεραπευτική ένωση 5-Fluorouracil (5- FU). Το φάσμα της δράσης του, είναι πολύ πιο περιορισμένο σε σχέση με αυτό της Amphotericin- B. Η Flucytosine είναι προς το παρόν διαθέσιμη στη Βόρεια Αμερική, και λαμβάνεται από τον ασθενή διαμέσου της στοματικής οδού. Η δοσολογία είναι 100–150 mg/kg/d σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Έχει πολύ καλή απορροφητικότητα σε ποσοστό άνω του (90%), με τις συγκεντρώσεις της ένωσης να ανιχνεύονται στον ορό του αίματος 1-2 ώρες μετά από την λήψη του φαρμάκου από τον ασθενή. Δεν δεσμεύεται από την πρωτεΐνη και διεισδύει καλύτερα σε όλα τα διαμερίσματα του σώματος, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Τα επίπεδα της Flucytosine αυξάνονται γρήγορα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (ανεπάρκεια) όπου δύναται να οδηγήσει σε τοξικότητα. Η τοξικότητα είναι πολύ πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς με AIDS καθώς και σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα θα πρέπει να μετρώνται περιοδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και να διατηρούνται μεταξύ 50 και 100 mcg/mL (Πηγή: Katzung Bertram et.al., 2012) .

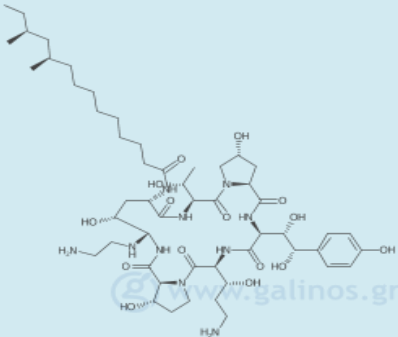
3.1.3 Εχινοκανδίνες

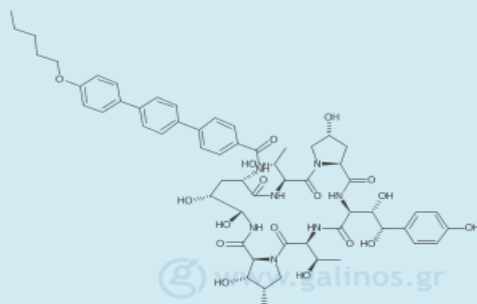
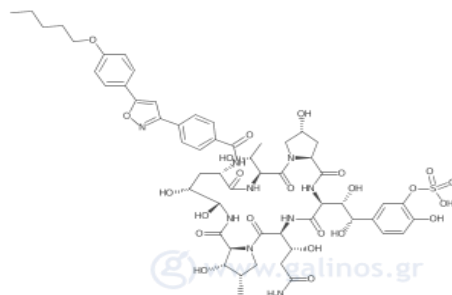
Η νεότερη κατηγορία αντιμυκητιακών στελεχών είναι οι εχινοκανδίνες. Τα στελέχη των εχινοκανδίνων είναι ημισυνθετικές λιποπεπτιδικές ενώσεις που δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα του μύκητα. Συγκεκριμένα, αναστέλλουν την βιοσύνθεση της β (1,3)-D-γλυκάνης που αποτελεί βασικό συστατικό (συστατικό – κλειδί) του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων. Με αποτέλεσμα να διακοπή η βιοσύνθεση του δομικού συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος και να προξενήσει ωσμωτική αστάθεια και τελικά στην λύση του κυττάρου.

Οι αντιμυκητιακές ενώσεις της κατηγορίας αυτής, είναι αποτελεσματικές στους μύκητες που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στις αντιμυκητιακές αζόλες. Οι εχινοκανδίνες παρουσιάζουν μυκητοκτόνο δράση κατά τον μυκητιακών στελεχών της *Candida* και μυκητοστατική κατά των στελεχών των *Aspergillus*, όπου και προκαλούν μορφολογικές αλλοιώσεις και δομική βλάβη εμποδίζοντας την ανάπτυξη των υφών των μυκήτων. Επίσης, είναι δραστικά κατά των ειδών που παράγουν biofilms όπως η *C.parapsilosis*. Αντιθέτως, δεν παρουσιάζουν δραστηριότητα κατά των μυκητιακών ειδών των *zygomycetes*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium spp.*

Το πρώτο αντιμυκητιακό στέλεχος της κατηγορίας των εχινοκανδίνων είναι η Caspofungin το οποίο εγκρίθηκε από το FDA (Food & Drug Administration USA) το 2002 για την θεραπεία των καντιντιάσεων. Ακολούθησε στην συνέχεια το 2005 η Micafungin και η Anidulafungin το 2006. Λίγα λόγια για τις προαναφερθείσες ενώσεις, η Caspofungin και η Anidulafungin χορηγούνται για την θεραπεία της οισοφαγικής καντιντίας, της καντινταιμίας καθώς και άλλων λοιμώξεων που προκαλούνται από μύκητες του είδους *Candida*. Επιπλέον, η Caspofungin έχει εγκριθεί για την θεραπεία πιθανών μυκητιάσεων σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία καθώς και για την θεραπεία από μυκητίαση του είδους *Aspergillus* στις περιπτώσεις όπου οι αρχικές θεραπευτικές επιλογές απέτυχαν. Η Micafungin έχει εγκριθεί για την θεραπεία της οισοφαγικής καντιντίας και για την προφύλαξη ουδετεροπενικών ασθενών από την καντιντίαση, που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων. Γενικά, οι εχινοκανδίνες παρουσιάζουν άριστη ασφάλεια και ανεκτικότητα με πολύ λίγες παρενέργειες που σχετίζονται με την ουσία (Πηγή: Δημοπούλου Δ., 2015, Katzung Bertram et.al., 2012). Στην συνέχεια φαίνονται οι χημικές δομές και οι εμπορικές ονομασίες των Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin.

Πίνακας 3.1 3.1: Ονομασία & χημική δομή Εχινοκανδίνων (Πηγή: <https://www.galinos.gr/>)

Όνομα	Χημική Δομή	Κοινή Εμπορική Ονομασία
Caspofungin		Cancidas



3.1.4 Αλλυλαμίνες

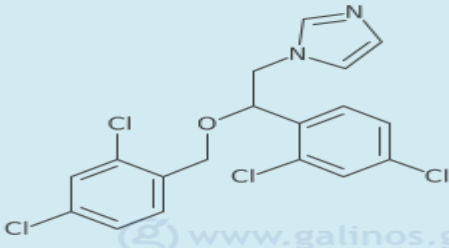
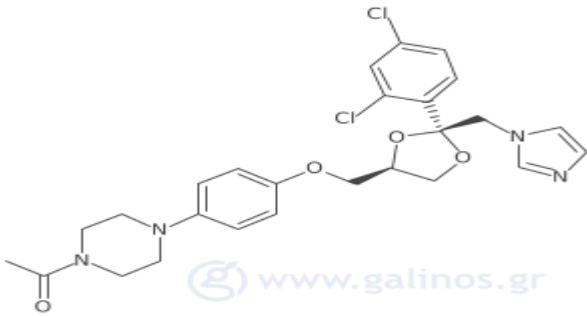
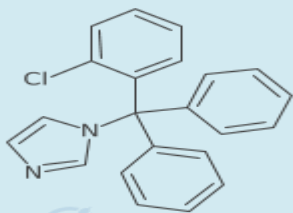
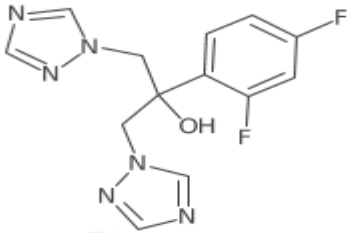
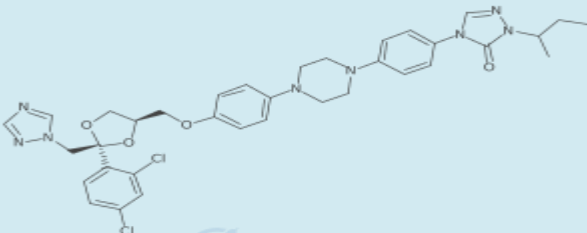
Η τερβιναφίνη όπως αποκαλείτε στα ελληνικά η Terbinafine είναι μια συνθετική αλλυλαμίνη που κυκλοφορεί στην μορφή δισκίων. Χρησιμοποιείτε στην ιατρική επιστήμη για την θεραπεία των μυκητιάσεων στο τριχωτό της κεφαλής καθώς και την ονυχομυκητίασης. Παρεμβαίνει όπως και τα αντιμυκητιακά αζόλια στην βιοσύνθεση της εργοστερόλης η οποία είναι η κυριότερη στερόλη της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων. Η διαφορά της από τα αζόλια είναι ότι δεν παρεμβαίνει στην αναστολή του κυτοχρώματος P 450 αλλά αναστέλλει το μυκητιασικό ένζυμο εποξειδάση του σκουαλενίου (Πηγή: Katzung Bertram et.al., 2012).

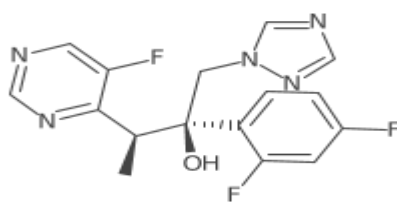
Πίνακας 3.1.4 1: Ονομασία & Χημική δομή Αλλυλαμίνων (Πηγή: <https://www.galinos.gr/>)

Ονομασία	Χημική Δομή	Κοινή εμπορική ονομασία
Terbinafine		TERMISIL

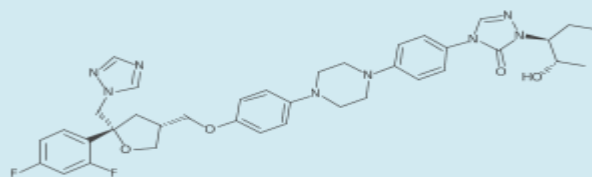
3.1.5 Αζόλια

Η αζόλης είναι συνθετικές ενώσεις οι οποίες αποτελούνται από έναν πενταμερή αζολικό δακτύλιο ο οποίος συνδέεται με έναν δεσμό άνθρακα-αζότου με άλλους αρωματικούς δακτυλίους. Οι αζόλης ταξινομούνται στις **ιμιδαζόλης (imidazole) και τριαζόλης (triazoles)**, με βάση τον αριθμό των ατόμων αζώτου (N) που περιλαμβάνει ο πενταμερής δακτύλιος της αζόλης. Στις ιμιδαζόλης που περιέχουν 2 άτομα αζώτου ανήκουν η Ketoconazole, Clotrimazole, και η Miconazole. Ενώ στις τριαζόλης α' γενιάς (3 άτομα αζώτου) περιλαμβάνονται οι itraconazole, fluconazole, ενώ οι τριαζόλης β' γενιάς είναι οι voriconazole, posaconazole, ravuconazole. Η αζόλης δρούν στην αναστολή του ενζύμου 14 – α- δεμεθυλάση της λανοστερόλης βασικού ενζύμου της εργοστερόλης της κυριότερης στερόλης της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων . Τα αζόλια έχουν ένα ευρύ φάσμα δράσης, συμπεριλαμβανομένων μύκητες των ειδών Candida, C. Neoformans, ενδημικές μυκητιάσεις όπως (blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis), Dermatophytes. Στην περίπτωση των itraconazole & Voriconazole περιλαμβάνονται ακόμη και περιπτώσεις μυκητίασης από είδη Aspergillus. Τα αζόλια είναι χρήσιμα για τη θεραπεία περιπτώσεων όπου η Amphotericin B παρουσιάζει ανθεκτικότητα, όπως το P boydii. Ως ομάδα, οι αζόλης είναι δραστικές έναντι πολλών μυκήτων και παρουσιάζουν μικρότερη τοξικότητα έναντι της Amphotericin B. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι συχνά μια μικρή γαστρεντερική διαταραχή. Όλες οι αζόλης έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν ανωμαλίες στα ηπατικά ένζυμα και, πολύ σπάνια, κλινική ηπατίτιδα. Όλα τα φάρμακα αζόλης είναι επιρρεπή σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, επειδή επηρεάζουν το θηλαστικό κυτόχρωμα P-450 σύστημα των ενζύμων σε κάποιο βαθμό. Στην συνέχεια παρατίθενται πίνακας με τις χημικές δομές και οι κοινές εμπορικές ονομασίες των αζολίων όπως Miconazole, Ketoconazole, Clotrimazole, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole και Posaconazole (Πηγή: Katzung Bertram et.al., 2012).

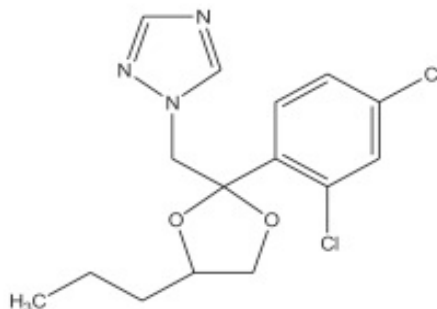
Όνομα	Χημική Δομή	Κοινή Εμπορική Ονομασία
Miconazole		Dactarin Sitamic
Ketoconazole		(Abba Shampoo Adenosan Botaderm Counterall Ebersept κ.α.)
Clotrimazole		Mycobacter
Fluconazole		(Flucostatin Flukatril Flungustatin Gynosant κ.α.)
Itraconazole		Itrazole Micronazole



www.galinos.gr



www.galinos.gr



3.2 Παρουσία αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον

Από σχετική έρευνα που διεξήχθη στο Scopus για τις χρονικά έτη από 2014 έως και το 2019 παρουσιάζεται στους παρακάτω πίνακες η παρουσία των αντιμυκητιακών ενώσεων σε διάφορες υδατικές μήτρες και σε ιζήματα. Λόγω του πλήθους των επιστημονικών άρθρων που βρέθηκαν, κατέστη σημαντικό να γίνει η ταξινόμηση τους σε πίνακες. Στην συνέχεια παρατίθενται για κάθε αντιμυκητιακή ένωση πίνακας όπου αναγράφονται σε ποιες υδατικές μήτρες ή ιζήματα ανιχνεύθηκε η εν λόγω ένωση, σε ποια χώρα παγκοσμίως αναφέρεται η κάθε εργασία, η συγκέντρωση της σε υδατικά περιβάλλοντα ή σε ιζήματα και στην τελευταία στήλη η παραπομπή στην οποία γίνεται λόγος. Μόνο στον πίνακα 3.2.5 έχουν αναγραφεί οι αντιμυκητιακές ενώσεις οι οποίες είχαν περιορισμένες αναφορές σε επιστημονικά άρθρα.

Αρχικά, στους πίνακες 3.2.1 έως και 3.2.4 παρουσιάζονται οι αντιμυκητιακές ενώσεις των αζολίων όπου και είχαν και τις περισσότερες επιστημονικές αναφορές σε άρθρα. Παρακάτω γίνεται μια συνοπτική αναφορά σε ορισμένα επιστημονικά άρθρα όπου τεκμηριώνουν την παρουσία περισσότερων αντιμυκητιακών ενώσεων σε διάφορες περιβαλλοντικές υδατικές και ιζηματικές μήτρες. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η καταγραφή και η συνοπτική παρουσίαση των επιστημονικών εργασιών για κάθε κατηγορία αντιμυκητιακών ενώσεων που ανιχνεύθηκαν σε υδατικά και μη περιβάλλοντα.

Τα βιοκτόνα, συμπεριλαμβανομένων των μυκητοκτόνων, των εντομοαπωθητικών, των συντηρητικών και των απολυμαντικών χρησιμοποιούνται κυρίως ως ενεργά συστατικά για την αναστολή ή την καταστροφή επιβλαβών οργανισμών σε προϊόντα οικιακής χρήσης καθώς και σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας. Τα τελευταία χρόνια, τα βιοκτόνα θεωρούνται ως αναδυόμενες ρύποι λόγω τις μεγάλης χρήσεις τους σε διάφορα οικιακά προϊόντα. Για παράδειγμα εκτιμάται ότι η ετήσια χρήση του Triclosan & Triclocarban μέσω των οικιακών προϊόντων στην Κίνα είναι περισσότερη από 1220 τόνους/ετησίως. Η εκτεταμένη χρήση τους και το μεγάλο φορτίο εκπομπών αυτών των βιοκτόνων, καθώς και η ελλιπής απομάκρυνση τους από τις εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων (STPs) μπορεί να οδηγήσει σε περιβαλλοντική μόλυνση των υδάτινων σωμάτων. Σύμφωνα με τους [Chen Zhi-Feng et.al.,2014](#) ο στόχος της μελέτης αυτής ήταν να διερευνηθεί η κατανομή και οι οικολογικοί κίνδυνοι 16 βιοκτόνων, συμπεριλαμβανομένων των μυκητοκτόνων αζόλης, των απολυμαντικών, των εντομοαπωθητικών και των συντηρητικών σε υδάτινα περιβάλλοντα μιας ιδιαίτερα αστικοποιημένης περιοχής στη Νότια Κίνα. Οι ερευνητές πρότειναν μια νέα προσέγγιση για την πρόβλεψη της περιβαλλοντικής εμφάνισης και της τύχης αυτών των βιοκτόνων μέσω της εισαγωγής ενός χημικού δείκτη για την ομάδα αυτών των χημικών ουσιών του Triclosan και την ανάπτυξη ενός μοντέλου του Fungacity III. Στόχος τους ήταν η κατανόηση των παραγόντων κατανομής αυτών των βιοκτόνων και των σχέσεων τους με το Triclosan. Ως περιοχή μελέτης επιλέχθηκε η λεκάνη απορροής του ποταμού Dongjiang λόγω του ότι αυτή περιλαμβάνει μερικές από τις γρήγορα αναπτυσσόμενες πόλεις τις Νότιας Κίνας όπως Shenzhen, Dongguan & Huizhou. Εξαιτίας αυτής της ταχείας αστικοποίησης τα λύματα των περιοχών αυτών καταλήγουν όλο και περισσότερο μέσω των εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων στον ποταμό Dongjiang καθώς και στους γύρω παραποτάμους του. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο ποταμός Dongjiang αποτελεί την βασική τροφοδοτική πηγή πόσιμου νερού στην ευρύτερη περιοχή. Στους ακόλουθους πίνακες παρατίθενται το εύρος των συγκεντρώσεων των Fluconazole, Ketoconazole, Miconazole και Clotrimazole από το σύνολο των δειγματοληπτικών σημείων καθώς και οι συγκεντρώσεις από την έξοδο της εγκατάστασης επεξεργασίας λυμάτων.

Σε μια παρόμοια εκδοχή είναι και η έρευνα των [Liu Wang-Rong et.al.,2015](#). Οι προαναφερόμενοι έχοντας ως πεδίο μελέτης τον ποταμό Yangtze στην Κίνα, μελέτησαν 19 βιοκτόνα σε επιφανειακά νερά και ιζήματα σε δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους (Ιούλιο και Νοέμβριο) με στόχο τον υπολογισμό της χώρο-χρονικής τους κατανομής, του ετήσιου φορτίο μάζας τους και τους πιθανούς οικολογικούς κινδύνους που δύναται να προκαλέσουν. Να σημειωθεί ότι ο συγκεκριμένος ποταμός σύμφωνα πάντα με πληροφορίες του εν μελέτη επιστημονικού άρθρου, είναι ο μεγαλύτερος σε μήκος ποταμός στην ήπειρο της Ασίας και ο τρίτος σε μήκος μεγαλύτερος παγκοσμίως (6300 χλμ.). Ο ποταμός Yangtze ρέει μέσα από διάφορες μεγαλουπόλεις της Κίνας όπως την Σαγκάη, την Γιουχάν κ.α. όπου η καθεμία έχει πληθυσμό πάνω από 10 εκατομμύρια. Κατά μήκος του ποταμού ζει το 1/3 του Κινέζικου πληθυσμού, έχοντας το νερό του ποταμού για ύδρευση, άρδευση, για βιομηχανική χρήση και άλλες δραστηριότητες. Οι πιθανοί οικολογικοί κίνδυνοι των βιοκτόνων που ανιχνεύτηκαν στα επιφανειακά ύδατα καθώς και στα ιζήματα του ποταμού Yangtze αξιολογήθηκαν με βάση την προσέγγιση του συντελεστή κινδύνου RQ σύμφωνα με την τεχνική της αξιολόγησης κινδύνου από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Ο συντελεστής κινδύνου προκύπτει από την διαίρεση της μετρήσιμης περιβαλλοντικής συγκέντρωσης κάθε βιοκτόνου με την προβλεπόμενη μη επιδρώσα συγκέντρωση (PNEC) η οποία προέκυψε από βιβλιογραφικές πηγές. Να σημειωθεί πως ότι τα κριτήρια ερμηνείας των τιμών RQ ταξινομήθηκαν σε τέσσερα διαφορετικά επίπεδα, στον ελάχιστο κίνδυνο ($RQ < 0.01$), στον χαμηλό κίνδυνο ($0.01 \leq RQ < 0.1$), στον μέτριο κίνδυνο ($0.1 \leq RQ < 1$), καθώς και στον υψηλό κίνδυνο με ($RQ \geq 1$). Στους ακόλουθους πίνακες παρουσιάζονται οι μετρήσιμες περιβαλλοντικές

συγκεντρώσεις στα επιφανειακά ύδατα και στα ιζήματα για τις ενώσεις των Fluconazole, Miconazole, και Clotrimazole. Τέλος, Για τις εν λόγω ενώσεις να σημειωθεί ότι η Fluconazole στα επιφανειακά ύδατα ήταν βιοκτόνο ελάχιστης με χαμηλής επικινδυνότητας ενώ στα ιζήματα ήταν ελάχιστης επικινδυνότητας. Ενώ η Clotrimazole, στα επιφανειακά ύδατα ήταν ελάχιστης και σε μερικές περιπτώσεις μέτριας επικινδυνότητας. Από την άλλη στα ιζήματα, ήταν χαμηλής επικινδυνότητας. Για την ένωση της Miconazole, δεν αξιολογήθηκε λόγω της έλλειψης στοιχείων.

Σε μια επόμενη έρευνα των [Casado J. et.al., 2014](#) συλλέχθηκαν 6 ζεύγη δειγμάτων με λύματα εισόδου και εξόδου από τρεις διαφορετικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων στην περιοχή Galicia Βορειοδυτικά της Ισπανίας. Η συλλογή των δειγμάτων έγινε κατά την διάρκεια του Ιουλίου και Νοεμβρίου 2013, ώστε να υπάρχει αντιπροσωπευτικότητα για την θερινή και Χειμερινή περίοδο. Επιπλέον, συλλέχθηκαν δυο ακόμη δείγματα νερού από ποταμό που βρίσκεται στην περιοχή και στον οποίο καταλήγουν τα επεξεργασμένα λύματα των προαναφερθέντων εγκαταστάσεων. Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν, ανιχνεύθηκαν οι ενδιαφερόμενες για την εργασία αντιμυκητιακές ενώσεις Fluconazole, Ketoconazole, Miconazole και Clotrimazole σε συγκεντρώσεις που αναφέρονται στους επόμενους πίνακες. Αξίζει να σημειωθεί ότι από τα ευρήματα, η ένωση της Fluconazole εμφανίζει σχετικά υψηλή συγκέντρωση στα επεξεργασμένα λύματα καθώς και στα δείγματα από το ποτάμι σε σχέση με τις υπόλοιπες αντιμυκητιακές ενώσεις. Αυτό ίσως να οφείλεται και στο γεγονός ότι η ένωση η οποία μπορεί να χορηγηθεί σε έναν ασθενή από το στόμα να φθάσει στις εγκαταστάσεις ελεύθερη και συζευγμένη. Επιπλέον στην ίδια έρευνα αναφέρεται πως η ύπαρξη της Fluconazole σε υψηλές συγκεντρώσεις έχει διαπιστωθεί και σε άλλες βιβλιογραφικές πηγές.

Σε μια διαφορετική γραμμή σε σχέση με τις προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές κινήθηκε η έρευνα των [Peng Xianzhi et.al., 2014](#) στην ανίχνευση φαρμακευτικών προϊόντων και προϊόντων προσωπικής φροντίδας. Στα προϊόντα αυτά συμπεριλαμβάνονται αντιβιοτικά, αντιμυκητιακά αζόλια, αντισυπτικά, δισφαινόλη Α, αντιφλεγμονώδη φάρμακα κ.α. τα οποία ανιχνεύθηκαν στα υπόγεια ύδατα και σε ταμειυτήρες στην γύρω περιοχή δύο δημοτικών χώρων υγειονομικής ταφής (ΧΥΤΑ) στην πόλη Quangzhou της Νότιας Κίνας. Ανάμεσα από τα 7 αντιμυκητιακά αζόλια που αναφέρονται στην έρευνα, επικεντρώναμε σε 4 από αυτά, στην Fluconazole, Miconazole, Ketoconazole, Clotrimazole. Στου παρακάτω πίνακες αναγράφονται οι συγκεντρώσεις αυτών των αζολίων που ανιχνεύθηκαν στα υπόγεια ύδατα και στα στραγγίσματα των ΧΥΤΑ. Μεταξύ των 7 ερευνηθέντων αντιμυκητιακών αζολίων, η Fluconazole είχε και τη μεγαλύτερη συχνότητα ανίχνευσης (21,5%) και συγκέντρωση (διάμεση και μέγιστη των 16,3 και 56, 2 ng/l, αντίστοιχα). Τα άλλα αντιμυκητιακά αζόλια ανιχνεύθηκαν μόνο περιστασιακά και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Ωστόσο, η παρουσία των αντιμυκητιακών αζολίων στα υπόγεια ύδατα σπάνια έχει αναφερθεί σε όλο τον κόσμο, αποκλείοντας περαιτέρω συζήτηση ή σύγκριση τους. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές χωρικές ή εποχιακές διαφορές για την κατανομή των αντιμυκητιακών αζολίων.

Η μόλυνση των επιφανειακών υδάτων συνδέεται συνήθως με εισροές φυτοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε γεωργικές καλλιέργειες ή για διάφορες άλλες χρήσεις όπως δημόσιες, σε χλοοτάπητες ή σε γήπεδα Golf. Σημαντική πηγή είναι εξίσου και η απόρριψη αστικών λυμάτων τα οποία περιέχουν πληθώρα μυκητοκτόνα και άλλων ειδών βιοκτόνα μέσων των προϊόντων προσωπικής φροντίδας (PCPs) και φαρμακευτικών προϊόντων. Οι [Metcalf D. Chris et.al., 2016](#) στην μελέτη τους θίγουν το συγκεκριμένο ζήτημα, μέσα από την εγκατάσταση πολιικών οργανικών χημικών ενοποιητικών δειγματοληπτών (POCIS-Polar Organic Chemical Integrative Samplers) για την εμφάνιση μυκητοκτόνων και

επιλεγμένων ζιζανιοκτόνων στα επιφανειακά νερά λίμνης στην πυκνοκατοικημένη αστική περιοχή γύρω από το Τορόντο του Καναδά. Οι δειγματολήπτες εγκαταστάθηκαν σε 5 αστικά ρέματα, σε ένα 1 ρέμα στο οποίο αποβάλλονται γεωργικά απόβλητα (φυτοφάρμακα) καθώς και 5 διαφορετικές τοποθεσίες της κοντινής ακτής στην δυτική ζώνη της λίμνης Οντάριο. Οι ρυθμοί δειγματοληψίας για τις ενώσεις –στόχους κυμαίνονταν μεταξύ 0,03 (L/day) & 0.65 (L/day). Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μια επιπλέον μέθοδος η εκχύλιση στερεάς φάσης όπως και η υγρή χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας παράλληλα για τον εργαστηριακό καθορισμό των ρυθμών δειγματοληψίας μυκητοκτόνων και ζιζανιοκτόνων από το νερό. Λόγω του ότι οι ρυθμοί δειγματοληψίας για πολλά μυκητοκτόνα και ορισμένα ζιζανιοκτόνα δεν έχουν προσδιοριστεί. Στην παρούσα εργασία, επικεντρωθήκαμε στην παρουσία των μυκητοκτόνων Fluconazole, Clotrimazole, Ketoconazole, Propiconazole που ανιχνεύθηκαν σε διάφορες συγκεντρώσεις όπως παρουσιάζεται στους ακόλουθους πίνακες.

Πολλές έρευνες εστιάζουν τις μελέτες τους στην παρουσία οικιακών και άλλων προϊόντων προσωπικής φροντίδας (HPCPs- Home and personal care product) τα οποία ως λύματα καταλήγουν από τις εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων στο υδάτινο περιβάλλον όπου και που ανιχνεύονται. Αντιθέτως, οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε υδάτινα περιβαλλοντικά συστήματα τα οποία δέχονται φορτία οικιακών και άλλων προϊόντων προσωπικής φροντίδας ανεπεξέργαστα είναι περιορισμένες. Σε μια τέτοια περίπτωση εστιάζεται η έρευνα των [Zhang Nai - Sheng et.al.,2015](#) όπου στόχος της μελέτης ήταν να εξετάσει την περίπτωση 29 HPCPs περιλαμβανομένων 17 βιοκτόνων, 4 βενζοτρίαζολίων και 8 UV filters τα οποία κατέληξαν στο υδάτινο περιβαλλοντικό σύστημα ως ανεπεξέργαστα λύματα αγροτικών περιοχών της Νότιας Κίνας. Καθώς και να εκτιμήσουν τον δυνητικό οικολογικό κίνδυνο στους υδάτινους οργανισμούς με την προσέγγιση του συντελεστή κινδύνου RQ. Στα πλαίσια της έρευνας διεξήχθη δειγματοληψία σε επιφανειακό νερό καθώς και σε ίζημα από 15 δειγματοληπτικά σημεία στην λεκάνη του Sha River όπου είναι αυτή που δέχεται το ανεπεξέργαστο φορτίο λυμάτων από τρεις αγροτικές περιοχές με πληθυσμιακή πυκνότητα 91-226 κατοίκους/km² που βρίσκονται στην πεδίο μελέτης. Οι δειγματοληψίες πραγματοποιήθηκαν σε 3 διαφορετικές χρονικές περιόδους, τον Δεκέμβριο 2012 (Χειμερινή περίοδος), τον Μάρτιο 2013 (Ενδιάμεση περίοδος), Ιούνιος 2013 (Καλοκαιρινή περίοδος). Οι πιθανοί οικολογικοί κίνδυνοι των HPCPs που ανιχνεύθηκαν στα επιφανειακά ύδατα καθώς και στα ιζήματα του Sha River αξιολογήθηκαν με βάση την προσέγγιση του συντελεστή κινδύνου RQ σύμφωνα με την τεχνική της αξιολόγησης κινδύνου από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Ο συντελεστής κινδύνου προκύπτει από την διαίρεση της μετρήσιμης περιβαλλοντικής συγκέντρωσης κάθε ένωσης με την προβλεπόμενη μη επιδρώσα συγκέντρωση (PNEC) η οποία προέκυψε από βιβλιογραφικές πηγές. Να σημειωθεί πως ότι τα κριτήρια ερμηνείας των τιμών RQ ταξινομήθηκαν σε τρία διαφορετικά επίπεδα, στον ελάχιστο κίνδυνο ($RQ < 0.1$), στον μεσαίο κίνδυνο ($0.1 \leq RQ < 1$), καθώς και στον υψηλό κίνδυνο με ($RQ \geq 1$). Στους ακόλουθους πίνακες παρουσιάζονται τα εύρη τιμών της μετρηθείς συγκέντρωσης σε επιφανειακό νερό (ng/l) και σε ίζημα (ng/g) για τις ενδιαφερόμενες αντιμυκητιακές ενώσεις τις Fluconazole, Clotrimazole, Miconazole.

Σε ένα διαφορετική οπτική γωνία διεξήχθη η έρευνα των [Westlund Paul, Yargeau Viviane, 2017](#) όπου η μελέτης τους διεξήχθη στην παρουσία διαφόρων παρασιτοκτόνων όπως μυκητοκτόνα, εντομοκτόνα και ζιζανιοκτόνα που ανιχνεύθηκαν στις εκροές 3 εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων στην γύρω περιοχή του Μόντρεαλ Καναδά. Καθώς και στην μελέτη της ενδοκρινικής δραστηριότητας σε τέσσερα διαφορετικά σημεία (οιστρογονική, αντί-οιστρογονική, ανδρογονική, αντί-ανδρογονική) των μελετώμενων ενώσεων στόχων. Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι μετρηθείσες συγκεντρώσεις (ng/l) για τις εν λόγω ενδιαφερόμενες στην εργασία μας ενώσεις Fluconazole, Clotrimazole και Propiconazole που μετρήθηκαν στις εξόδους των τριών εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων. Στην μελέτη της ενδοκρινικής

δραστηριότητας των ενώσεων στόχων βρέθηκε μονάχα η ένωση της Propiconazole να έχει ελαφρώς θετικά επίδραση στο αντί – οιστρογονική δραστηριότητα και στην αντί – ανδρογονική δραστηριότητα επίσης ενώ δεν είχε καμία απολύτως επίδραση στην αντίστοιχη οιστρογονική και ανδρογονική δραστηριότητα.

Οι [Correa de Barros André Luis et.al.,2018](#) παρουσίασαν μια αξιόπιστη, οικονομική καθώς και περιβαλλοντικά φιλική μέθοδο ανάλυσης φαρμακευτικών ενώσεων από την λεκάνη του ποταμού Paraopeba στην Βραζιλία. Οι φαρμακευτικές ενώσεις που συλλέχθηκαν από την προαναφερόμενη υδατική μήτρα ανήκουν σε διαφορετικές θεραπευτικές κατηγορίες και συχνά ανιχνεύονται σε επιφανειακά ύδατα ποταμών, λιμνών καθώς και στα λύματα εισροής και εκροής από μονάδες επεξεργασίας λυμάτων. Οι ενώσεις στις οποίες επικεντρώνεται η παρούσα εργασία είναι αυτή της Fluconazole, Miconazole που βρέθηκαν σε συγκεντρώσεις όπως αυτές παρουσιάζονται στους ακόλουθους πίνακες. Η μέθοδος ανάλυσης που παρουσιάστηκε από τους προαναφερόμενους συγγραφείς ήταν η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με φασματομετρία μάζας ιονισμού σε χαμηλή θερμοκρασία.

Στην μελέτη των [Casado Jorge et.al.,2015](#) γίνεται αναφορά στα αναδυόμενα ως περιβαλλοντικούς ρύπους αντιμυκητιακά φάρμακα. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται κυρίως σε τοπικές εφαρμογές. Έτσι, μπορούν να απελευθερωθούν από τις επεξεργασμένες περιοχές του δέρματος και να εισαχθούν σε αστικά λύματα κατά τη διάρκεια του ντους. Άλλες χρήσεις (δηλαδή, από του στόματος και ενδοφλέβια) συμβάλλουν επίσης στην έμμεση απόρριμμα τους στα αστικά λύματα μέσω της απέκκρισης. Αναφέρει ότι οι τρεις κύριες οικογένειες των αντιμυκητιακών που απασχολούνται στην ιατρική είναι οι τριαζόλες (triazoles), ιμιδαζόλες (imidazoles), και αλλυλαμίνες (allylamines). Όλοι τους εμφανίζουν βασικές ιδιότητες και, γενικά, δεν αφαιρούνται επαρκώς κατά τη διάρκεια βιολογικών επεξεργασιών που εφαρμόζονται σε μονάδες επεξεργασίας λυμάτων (STPs), είτε παραμένουν στη φάση του νερού, όπως στην περίπτωση της Fluconazole (FCZ), είτε παραμένουν συνδεδεμένες με σωματίδια και λύς για μεσαία και άκρως λιπόφιλα είδη, όπως η Clotrimazole (CTZ), η Ketoconazole (KTZ) και η Miconazole (MCZ). Στους, ακόλουθους πίνακες αναφέρονται οι συγκεντρώσεις των τριών αζολίων (εκτός της fluconazole η οποία δεν ανιχνεύθηκε), που ανιχνεύτηκαν κατά την διάρκεια της εκχύλισης δειγμάτων ιλύος από διάφορες εγκαταστάσεις επεξεργασίας στην πόλη Galicia της Βορειοδυτικής Ισπανίας.

Κατά την ανασκόπηση στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του Scopus για τις περιόδους 2014-2019 εκτός από τις ήδη βιβλιογραφικές πηγές που συλλέχθηκαν και παρουσιάζονται στην συνέχεια μέσω των πινάκων, βρέθηκαν ορισμένες μελέτες επισκόπησης (review) που αφορούν ανιχνεύσιμες αντιμυκητιακές ενώσεις σε διάφορες περιβαλλοντικές μήτρες. Πιο συγκεκριμένα, σε λύματα βιομηχανικής ζώνης της Ινδίας βρέθηκε υψηλή συγκέντρωση της Fluconazole 236,950 μg/l και σε επιφανειακό νερό σε συγκέντρωση 1753 μg/l σύμφωνα με τους [Philip M. Jeeva et.al., 2018](#). Σε μια επόμενη μελέτη αυτή των [HanTran Ngoc et al., 2018](#) αναφέρετε η ανίχνευση της Miconazole στην είσοδο και στην έξοδο λυμάτων από εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων στην Ασία σε συγκεντρώσεις <MQL-597 ng/l & <MQL αντίστοιχα, ενώ σε αντίστοιχες εγκαταστάσεις στην Βόρεια Αμερική 5.2 – 43 ng/l και 1.6 – 27 ng/l, στην Ευρώπη οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις ήταν <MQL-337.9 ng/l και <MQL-35.7 ng/l. Την ανίχνευση φαρμακευτικών ενώσεων όπως την Miconazole και την Terbinafine σε διάφορες εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων καθώς και στα υπόγεια ύδατα στην Ινδία, αναφέρουν οι [Balakrishna Keshava et.al.,2017](#) στην μελέτη τους. Όπως παρατηρήθηκε το εύρος τιμών των συγκεντρώσεων τις εν λόγω ένωσης κυμάνθηκε στις εισόδους των ΕΕΛ από 42 – 1410 ng/l αντιθέτως στην έξοδο των ΕΕΛ το εύρος συγκεντρώσεων κυμάνθηκε από 8 έως 1020 ng/l. Σε μια παρόμοια εκδοχή με τα προηγούμενα review κινήθηκε και η μελέτη των [Chen Zhi-](#)

[Feng et.al., 2015](#) στην ανίχνευση αζολικών αντιμυκητιακών ενώσεων όπως της Fluconazole, Miconazole, Clotrimazole, Ketoconazole. Η συντριπτική πλειοψηφία των αζολικών αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον προέρχονται από τις ανθρώπινες παρεμβάσεις με συνέπεια να ανιχνεύονται σε διάφορες περιβαλλοντικές μήτρες, η κυριότερη μήτρα ανίχνευσης υψηλού φορτίου τέτοιων ενώσεων είναι τα αστικά λύματα. Μόλις εισέλθουν οι ενώσεις στο περιβάλλον, έχουν την τύχη να διανέμονται σε διαφορετικά περιβαλλοντικά διαμερίσματα όπως επιφανειακές υδατικές μήτρες, επεξεργασμένα και μη λύματα, υπόγεια νερά, ιζήματα. Τα υπολείμματα αυτών των ενώσεων, με την είσοδο τους στο περιβάλλον δύναται να έχουν δυσμενείς επιδράσεις σε οργανισμούς μη στόχους όπως τα άλγη (φύκια), ψάρια. Επίσης, οι [Patel Manvendra et.al.,2019](#) εξετάζουν σε παγκόσμιο επίπεδο φαρμακευτικά προϊόντα αναδυόμενου ενδιαφέροντος στα οποία εντάσσονται και οι αντιμυκητιακές φαρμακευτικές ενώσεις όπως η Fluconazole η οποία ανιχνεύθηκε σε συγκεντρώσεις 163 με 167 ng/l σε εκροές εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων στην Γερμανία. Η Miconazole που εντοπίστηκε στις εκροές των λυμάτων σε συγκεντρώσεις από 1.02 έως 894 ng/l σε διάφορες περιοχές της Ινδίας, καθώς επίσης και σε εκβολές ποταμού στην Κίνα σε συγκεντρώσεις έως και 0.4 ng/l. Η Clotrimazole και η ketoconazole σε νερό ποταμού στην Σουηδία σε συγκεντρώσεις 0.0009 και 0.0014 ng/l αντίστοιχα. Μεγαλύτερη έμφαση στην εμφάνιση αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον, πρόκειται να δοθεί στην συνέχεια όπου για κάθε ένωση ξεχωριστά έχει δημιουργηθεί πίνακας όπου αναγράφει τις υδατικές μήτρες και τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις.

Πίνακας 3.2 1: Παρουσία της Fluconazole σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες

Περιβαλλοντικό διαμέρισμα	Χώρα	Συγκέντρωση Υδατικές μήτρες (ng/l) & Ιζήματα (ng/g)	Παραπομπή
επιφανειακό νερό ποταμού	Νότια Κίνα	ND-153 ng/l ND: Not Detected	Chen Zhi - Feng et.al.,2014
Έξοδος STPs		85.0-448 ng/l	
Ίζημα		ND: Not Detected	
Ανεπεξέργαστο λύμα	Βόρειο δυτική Ισπανία		Casado J. et.al., 2014
Χειμερινή Περίοδος		20 – 59 ng/l	
Θερινή Περίοδος		83 – 86 ng/l	
Επεξεργασμένο λύμα			
Χειμερινή περίοδος		40 – 69 ng/l	
Θερινή περίοδος		16 - 95 ng/l	
Νερό ποταμού		25-32 ng/l	
Υπόγεια ύδατα Guanzhou, China	Κίνα	21.7/56.2 ng/l	Peng Xianzhi et.al.,2014
Στραγγίσματα ΧΥΤΑ		491 – 7391 ng/l	
Νερό Ποταμού	Νότια Κίνα	2.81-13.6 ng/l	Zhang Nai-Sheng et.al.,2015
ιζήμα		ND (Not Detected) LOD=0.20 ng/g	

Επιφανειακό Νερό Ποταμού (Dry Season)	Κίνα	1.15 -5.66 ng/l	Wang-Rong Liu et.al.,2015
Επιφανειακό Νερό Ποταμού (Wet Season)		2.27-28.4 ng/l	
Ίζημα Ποταμού (Dry Season)		ND (Not Detected)	
Ίζημα Ποταμού (Wet Season)		ND-0.32 ng/g	
Etobicok (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)	Καναδάς	concentration< 1 ng/l	Metcalf D. Chris et.al.,2016
Mimico (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)		concentration< 1 ng/l	
Humber River		concentration< 3 ng/l	
Don River		8.8 ng/l	
Highland Creek (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)		concentration< 3 ng/l	
East Humber River		concentration< 1 ng/l	
Hamilton Harbour		200 ng/l	
Hamilton Harbour		58 ng/l	
Humber River		8 ng/l	
Highland Ck Λεκάνη Απορροής		5.8 ng/l	
Highland Ck Λεκάνη Απορροής		concentration< 1 ng/l	
Εκροή σε εγκατάσταση επεξεργασίας λυμάτων	Καναδάς	1348 ng/l 27.606 ng/l 23.324 ng/l	Westlund Paul, Yargeau Viviane. 2017
Δείγμα νερού από Λεκάνη ποταμού	Βραζιλία	<LOD-98.7 ng/l (LOD= 1.95 ng/l)	Correa de Barros André Luis et.al.,2018
Ποταμός Han & Yangtze River	Κίνα	nd-1.5 ng/l (LOD=0.1 ng/l)	Muhammad Ali Asghar et.al.,2018
Λίμνη (Close to central City)		nd-20.6 ng/l (LOD= 0.1 ng/l)	

Νερό Ποταμού Grand River	Καναδάς	19 ng/l	Metcalf D.Chris et.al.,2019
Νερό Ποταμού Don River		12 ng/l	
Τρεχούμενο νερό	Βραζιλία	200-927ng/l	Reis O. Eduarda et.al., 2019
Πόσιμο Νερό		MQL-630 ng/l	
Τρεχούμενο νερό		<MQL-583ng/l	
Πόσιμο Νερό		MQL-278 ng/l	
Τρεχούμενο Νερό		<MQL-763ng/l	
Πόσιμο Νερό		MQL -601ng/l	
Τρεχούμενο Νερό		<MQL-1294ng/l	
Πόσιμο Νερό		MQL-750 ng/l	
Είσοδος σε WWTPs	Ταϊλάνδη	0.52-84 µg/d person	Juksu Kanokthip et.al.,2019
Έξοδος από WWTPs		0.26-73.9 µg/d person	
Ίζημα		ND-0.08 µg/d person	
Έξοδος Βιολογικού	Νότια Αφρική	302.38 ng/l	Assress Hailemariam Abrha et.al., 2019
Holmsund I	Βόρεια Σουηδία	182 ng/l	Lindberg H. Richard et.al.,2014
Obbola		76 ng/l	
Αντλιοστάσιο		148 ng/l	
Αντλιοστάσιο		1227 ng/L	
Αντλιοστάσιο		526 ng/l	
Αντλιοστάσιο		175 ng/l	
Νοσοκομείο		11809 ng/l	
Είσοδος σε ΕΕΛ		583 ng/l	
Έξοδος από ΕΕΛ		793 ng/l	
Νερό Ποταμού Yeongsan River	Νότιο δυτική Κορέα	(Maximum Concentration: 67 ng/l)	Park Naree et.al.,2018

*MQL: Method Quantification Limit

WWTPs=Waste Water Treatment plants

MDL: Method Detection Limit

STPs= sewage treatment plants

ND: Not Detected

Πίνακας 3.2 2: Παρουσία της Ketoconazole σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες

Περιβαλλοντικό διαμέρισμα	Χώρα	Συγκέντρωση Υδατικές μήτρες ng/l & Ίζηματα ng/g	Παραπομπή
επιφανειακό νερό ποταμού	Νότια Κίνα	ND ND: Not detected	Chen Zhi-Feng et.al.,2014
Έξοδος STPs		ND ND: Not detected	

Ίζημα		ND – 75.9 ng/g ND: Not detected	
Ανεπεξέργαστο λύμα	Βόρειο Δυτική Ισπανία		Casado J. et.al.,2014
Χειμερινή Περίοδος		55 – 191 ng/l	
Θερινή Περίοδος		72 – 110 ng/l	
Επεξεργασμένο λύμα			
Χειμερινή Περίοδος		10 – 36 ng/l	
Θερινή Περίοδος		<LOQ – 23 ng/l	
Νερό ποταμού		4 – 11 ng/l	
Υπόγεια ύδατα Guanzhou China	Κίνα	1.5/3.3 ng/l	Peng Xianzhi et.al.,2014
Στραγγίσματα ΧΥΤΑ		Not Detected	
Χωνευμένη Ιλύς	Βόρειο Δυτική Ισπανία	185 ng/g	Casado Jorge et.al.,2015
Etobicok (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)	Καναδάς	concentration< 1 ng/l	Metcalf D. Chris et.al.,2016
Mimico (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)		concentration< 1 ng/l	
Humber River		concentration< 1 ng/l	
Don River		19 ng/l	
Highland Creek (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)		concentration< 1 ng/l	
East Humber River		concentration< 1 ng/l	
Hamilton Harbour		63ng/l	
Hamilton Harbour		(concentration< 1 ng/l)	
Humber River		(concentration< 1 ng/l)	
Highland Ck Λεκάνη Απορροής		(concentration< 1 ng/l)	
Highland Ck Λεκάνης Απορροής		6.5 ng/l	
Νερό Ποταμού	Κίνα	22.6 ± 0.3 ng/l	Wang Zhaokun et.al.,2018
Είσοδος εγκατάσταση επεξεργασίας λυμάτων		27.1 ± 0.3 ng/l	
Έξοδος εγκατάσταση επεξεργασίας λυμάτων		ND (NOT DETECTED = 0.11–0.32 ng/L)	
Είσοδος σε WWTPs Έξοδος σε WWTPs Ίζημα	Ταϊλάνδη	0.79-116 µg/d person ND-5.70 µg/d person 0.81-11.2 µg/d person	Juksu Kanokthip et.al.2019

Έξοδος Βιολογικού	Νότια Αφρική	12.31 ng/l	Assress Hailemariam Abrha et.al.,2019
Holmsund	Βόρειο Σουηδία	127 ng/l	Lindberg H. Richard et.al.,2014
Obbola		129 ng/l	
Αντλιοστάσιο		97 ng/l	
Αντλιοστάσιο		57 ng/l	
Αντλιοστάσιο		122 ng/l	
Αντλιοστάσιο		<LOQ ng/l (LOQ = 15 ng/l)	
Νοσοκομείο		<LOQ ng/l (LOQ = 15 ng/l)	
Είσοδος σε ΕΕΛ		77 ng/l	
Έξοδος από ΕΕΛ		70 ng/l	

*MQL: Method Quantification Limit

WWTPs=Waste Water Treatment plants

MDL: Method Detection Limit

STPs= sewage treatment plants

ND: Not Detected

Πίνακας 3.2 3: Παρουσία της Clotrimazole σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες

Περιβαλλοντικό Διαμέρισμα	Χώρα	Συγκέντρωση Υδατικές μήτρες ng/l & Ιζηματα ng/g	Παραπομπή
επιφανειακό νερό ποταμού	Νότια Κίνα	ND ND: Not detected	Chen Zhi-Feng et.al., 2014
Έξοδος STPs		ND-12.7 ng/l ND: Not detected	
Ίζημα		ND-371 ng/g ND: Not detected	
Ανεπεξέργαστο Λύμα Χειμερινή Περίοδος Θερινή Περίοδος	Βόρειο δυτική Ισπανία	48 – 80 ng/l 11 – 47 ng/l	Casado J. et.al.,2014
Επεξεργασμένο Λύμα Χειμερινή Περίοδος Θερινή Περίοδος		5 – 11 ng/l 3 – 15 ng/l	
Νερό ποταμού		7-9 ng/l	
Υπόγεια ύδατα Guanzgou China	Κίνα	1/1.5 ng/l	Peng Xianzhi et.al., 2014
Στραγγίσματα ΧΥΤΑ		<LOQ	
Νερό Ποταμού	Νότια Κίνα	0.68-102.98 ng/l	Zhang Nai-Sheng et.al.,2015
Ίζημα		0.43-35.4 ng/g	
Επιφανειακό Νερό Ποταμού (Dry Season)	Κίνα	ND-0.25 ng/l	Liu Wang-Rong et.al.,2015
Επιφανειακό Νερό Ποταμού (Wet Season)		ND-0.48 ng/l	
Ίζημα Ποταμού (Dry Season)		ND-0.86 ng/g	

Ίζημα Ποταμού (Wet Season)		ND-3.38 ng/g	
Δείγματα νερού από Ρυάκι	Δημοκρατία της Τσεχίας	4±1 ng/l 5±3 ng/l 7±4 ng/l 6±2 ng/l	Grabicova Katerina et.al.,2015
Etoibicok (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)	Καναδάς	concentration< 1 ng/l	Metcalf D. Chris et.al.,2016
Mimico (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)		concentration< 3 ng/l	
Humber River		concentration< 1 ng/l	
Don River		concentration < 3 ng/l	
Highland Creek (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)		concentration< 1 ng/l	
East Humber River		concentration< 3 ng/l	
Hamilton Harbour		6.5 ng/l	
Hamilton Harbour		concentration< 3 ng/l	
Humber River		concentration< 1 ng/l	
Highland Ck		concentration< 1 ng/l	
Highland Ck		concentration < 3 ng/l	
Χωνευμένη ιλύς	Βραζιλία	417 ng/g	Reis O. Eduarda et.al.,2019
Εκροή σε εγκατάσταση επεξεργασίας λυμάτων	Καναδάς	1.75 ng/l 2.99 ng/l 3.91 ng/l	Westlund P., Yargeau V.. 2017
Είσοδος σε WWTPs Έξοδος σε WWTPs Ίζημα	Ταϊλάνδη	1.2-65.9 µg/d person 0.4-4.06 µg/d person 0.69-28.4 µg/d person	Juksu Kanokthip et.al.,2019
Έξοδος Βιολογικού	Νότια Αφρική	30.03ng/l	Assress Hailemariam Abrha et.al.,2019
Επιφανειακό νερό YRD	Κίνα	7.1 ng/l	Peng Ying et.al.,2018
Σε υπόγειο νερό μέσω στραγγισμάτων από ΧΥΤΑ	Πολωνία	0.5-10 µg/l	Kapelewska J.et.al.,2018
Χωνευμένη ιλύς	Βόρειο δυτική Ισπανία	417 ng/g	Casado Jorge et.al.,2015

*MQL: Method Quantification Limit
MDL: Method Detection Limit
ND: Not Detected

WWTPs=Waste Water Treatment plants
STPs= sewage treatment plants

Πίνακας 3.2 4: Παρουσία της Miconazole σε υδατικές περιβαλλοντικές μήτρες

Περιβαλλοντικό διαμέρισμα	Χώρα	Συγκέντρωση Υδατικές μήτρες ng/l & Ιζηματα ng/g	Παραπομπή
Jiulong River Εκβολές Jiulong River	Νότια Κίνα	<MDL -0.4 (MDL= 0.01) <MDL -0.2 (MDL= 0.01)	Min LV et.al.,2014
επιφανειακό νερό ποταμού	Νότια Κίνα	ND – 30.7 ng/l ND: Not detected	Chen Zhi-Feng et.al., 2014
Έξοδος STPs		0.89-4.60 ng/l	
Ίζημα		ND-132 ng/g ND: Not detected	
Ανεπεξέργαστο λύμα Χειμερινή Περίοδος	Βόρειο δυτική Ισπανία	30 – 80 ng/l	Casado J. et.al.,2014
Θερινή Περίοδος		20 – 30 ng/l	
Επεξεργασμένο λύμα Χειμερινή Περίοδος	Βόρειο δυτική Ισπανία	<LOQ – 15 ng/l	
Θερινή Περίοδος		<LOQ – 15 ng/l	
Νερό ποταμού		<LOQ -5 ng/l	
Είσοδος Βιολογικού Έξοδος Βιολογικού Βιοστερεά	Καναδάς	5.2 - 43 ng/l 1.6 - 27 ng/l 1.4 - 910 ng/g	Guerra P. et.al.,2014
Υπόγεια ύδατα Guanzgou China	Κίνα	2.8/6.7 ng/l	Peng Xianzhi et. al., 2014
Στραγγίσματα ΧΥΤΑ		20 – 353 ng/l	
Νερό Ποταμού	Νότια Κίνα	Not Detected LOD=0.02 ng/l	Zhang Nai-Sheng et.al.,2015
Ίζημα		0.64-67.6 ng/g	
Επιφανειακό Νερό Ποταμού Yangtze River (Dry Season)	Κίνα	0.10-0.35 ng/l	Liu Wang-Rong et.al.,2015
Επιφανειακό Νερό Ποταμού Yangtze River (Wet Season)		0.17-0.33 ng/l	
Ίζημα Ποταμού Yangtze River (Dry Season)		0.16-3.08 ng/g	
Ίζημα Ποταμού Yangtze River (Wet Season)		ND-5.10 ng/g	
Χωνευμένη Ιλύς	Βόρειο δυτική Ισπανία	141 ng/g	Casado J. et.al.,2015

Δείγμα νερού από Λεκάνη ποταμού	Βραζιλία	<LOD-116.9 ng/l (LOD= 1.20 ng/l)	Correa de Barros André Luis et.al., 2018
Νερό Ποταμού	Κίνα	18.5 ± 1.1 ng/l	Wang Zhaokun et.al.,2018
Είσοδος εγκατάστασης επεξεργασίας λυμάτων		22.1 ± 0.8 ng/l	
Έξοδος εγκατάστασης επεξεργασίας λυμάτων		3.4 ± 0.3 ng/l	
Είσοδος σε WWTPs	Ταϊλάνδη	0.57-36.8 µg/d person	Kanokthip Juksu et.al.,2019
Έξοδος σε WWTPs		0.09-3.97 µg/d person	
Ίζημα		0.46-15.3 µg/d person	
Έξοδος από δευτεροβάθμια εκροή λυμάτων	Καναδάς	<MQL MQL=0.40 ng/l	Manoli Kyriakos et.al., 2019

*MQL: Method Quantification Limit

WWTPs=Waste Water Treatment plants

MDL: Method Detection Limit

STPs= sewage treatment plants

ND: Not Detected

Πίνακας 3.2 5: Παρουσία διαφόρων αντιμυκητιακών ενώσεων σε περιβαλλοντικές μήτρες

Χημική Ένωση	Περιβαλλοντικό Διαμέρισμα	Χώρα	Συγκέντρωση Υδατικές μήτρες ng/l & ΐζηματα ng/g	Παραπομπή
Itraconazole	Λάσπη	Ισπανία	204 ng/g	Castro G. et.al., 2016
Itraconazole	Βιοστερεά		48 -152 ng/g	Castro G. et.al., 2016
Itraconazole	Ίζημα	Ταϊλάνδη	0.12-9.79 µg/d person	Juksu Kanokthip et.al. 2019
Itraconazole	Έξοδος Βιολογικού	Νότια Αφρική	2.43 ng/l	Assress Hailemariam Abrha et.al.,2019
Voriconazole	Έξοδος Βιολογικού		12.31 ng/l	Assress Hailemariam Abrha et.al.,2019
posaconazole	Έξοδος Βιολογικού		15.38 ng/l	Assress Hailemariam Abrha et.al.,2019
Propiconazole	Υπόγεια ύδατα	Κίνα	0.3/0.8 ng/l	Peng Xianzhi et.al.,2014
Propiconazole	Εκροή σε Εγκατάσταση επεξεργασίας Λυμάτων	Καναδάς	1815 ng/l 7.29 ng/l 14.7 ng/l	Westlund P.,Yargeau V., 2017
Propiconazole	Etobicok (Παραπόταμος	Καναδάς	31 ng/l	Metcalf D. Chris et.al.,2016

Λίμνης Οντάριο)	14 ng/l
Mimico (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)	10 ng/l
Humber River	
Don River	10 ng/l
Highland Creek (Παραπόταμος Λίμνης Οντάριο)	8.9 ng/l
	<3 ng/l
East Humber River	
Hamilton Harbour	78 ng/l
Hamilton Harbour	20 ng/l
Humber River	<3 ng/l
Highland Ck Λεκάνη Απορροή	<3 ng/l
Highland Ck Λεκάνη Απορροή	<3 ng/l

*MQL: Method Quantification Limit
MDL: Method Detection Limit
ND: Not Detected

WWTPs=Waste Water Treatment plants
STPs= sewage treatment plants

3.3 Παρουσία αντιμυκητιακών ενώσεων σε διάφορους υδρόβιους οργανισμούς

Στο δεύτερο μέρος του παρόντος κεφαλαίου, γίνεται και πάλι η καταγραφή των επιστημονικών άρθρων που βρέθηκαν για την περίοδο 2014 με 2019 σε πίνακες για κάθε αντιμυκητιακή ένωση ξεχωριστά. Στην παρούσα φάση, καταγράφονται οι ενώσεις που βρέθηκαν σε ιστούς και ζωτικά όργανα υδρόβιων οργανισμών μετά από την απόρριψη των πρώτων σε περιβαλλοντικά υδατικά συστήματα. Να σημειωθεί πως, συλλέχθηκε μικρός αριθμός άρθρων και για περιορισμένο αριθμό ενώσεων κυρίως ενώσεων της κατηγορίας των αζολίων.

Τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας Personal care products (PCPs) είναι ευρέως γνωστά και χρησιμοποιούνται σε καθημερινά, αυτό όμως που δεν είναι γνωστό σε όλους είναι ότι με την απόρριψη τους στο περιβάλλον δύναται να ανιχνευθούν στους ιστούς και στο αίμα των ψαριών. Στον σκοπό αυτό αναφέρονται οι [Yao Li et.al.,2018](#) στην επιστημονική τους μελέτη. Οι προαναφερθέντες, ερεύνησαν την βιο- συσσώρευση και τον δυνητικό κίνδυνο που δύναται να προκαλέσουν στην ανθρώπινη υγεία μέσω της κατανάλωσης ψαριών. 24 προϊόντα προσωπικής φροντίδας βρέθηκαν στους ιστούς του ήπαρ και στους ιστούς των μυών ψαριών που συλλέχθηκαν από δυο μεγάλους ποταμούς (Pearl & Yangtze) στην Κίνα. Οι φαρμακευτικές ενώσεις με την υψηλότερη συχνότητα ανίχνευσης στους ιστούς και στους μυς των ψαριών ήταν N,N-diethyl-3-methylbenzamide, carbendazim, climbazole, miconazole (MCZ), methylparaben, propylparaben, triclosan (TCS), tonalide, galaxolide (HHCB) και 5-methyl-1H-benzotriazole (5-TT). Στα πλαίσια της εργασίας, πρόκειται να δοθεί έμφαση στην ένωση της Miconazole (MCZ) η οποία και είχε ως μέγιστη συγκέντρωση 432 ng/g w/w στους ιστούς του ήπαρ, οι υπόλοιπες συγκεντρώσεις υπάρχουν στον ακόλουθο πίνακα 3.3.1. Όσο αφορά τον κίνδυνο της ανθρώπινης υγείας από την κατανάλωση άγριων ψαριών, στην μελέτη εισήχθη ο όρος HQ που ουσιαστικά είναι το πηλίκο κινδύνου. Όταν το HQ έχει τιμή ίση ή μεγαλύτερη από την μονάδα τότε υποδηλώνει υψηλό κίνδυνο σε αντίθετη περίπτωση που έχει τιμή μικρότερη της μονάδας ο κίνδυνος είναι χαμηλός. Για την ενδιαφερόμενη αντιμυκητιακή ένωση της Miconazole δεν έδειξε κάποιον αξιόλογο κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία. Στην περίπτωση της ανίχνευσης ενός ευρέως γνωστού προϊόντος προσωπικής φροντίδας στο αίμα των ψαριών γίνεται λόγω στην μελέτη των [Yao Li et.al.,2019](#). Στην παρούσα μελέτη, συλλέχτηκε δείγμα ψαριών από τον Yangtze River στην Κίνα. Σύμφωνα με πληροφορίες μέσα από το άρθρο, ο ποταμός είναι ο μεγαλύτερος στην Ασία και ο τρίτος μεγαλύτερος παγκοσμίως. Διεξήχθησαν δύο δειγματοληψίες μια το καλοκαίρι και μια το χειμώνα από 4 διαφορετικά δειγματοληπτικά σημεία. Σύμφωνα με τον εργαστηριακό έλεγχο, από την δειγματοληψία ανιχνεύθηκαν 13 προϊόντα προσωπικής φροντίδας εκ το οποίων 10 βιοκτόνα, 2 Synthetic Musks, 1 benzotriazole. Στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στην ένωση της Miconazole που ήταν ανάμεσα στα 10 βιοκτόνα. Η ερευνητές μελέτησαν την ανίχνευση των PCPs με την χρήση μια γρήγορης και αξιόπιστης μεθόδου υδρόλυσης με την προσθήκη του ενζύμου β-glucuronidase. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η Miconazole ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 47% κατά την θερινή περίοδο ενώ σε ποσοστό 24% κυμάνθηκε την χειμερινή περίοδο. Στον ακόλουθο πίνακα αναγράφονται οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις για κάθε περίοδο ξεχωριστά.

Στην περίπτωση της μελέτης των [Grabicova Katerina et.al.,2018](#) χρησιμοποιήθηκε μια απλή, αποτελεσματική και ισχυρή διαδικασία για την ταυτοποίηση 74 φαρμακευτικών ενώσεων μεταξύ αυτών και της μελετώμενης Miconazole σε διάφορους ιστούς ψαριών με την μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας. Για την μέθοδο αυτή εξετάστηκαν διαφορετικά μείγματα διαλυτών εκχύλισης για την υψηλότερη ανάκτηση των επιλεγμένων αναλυτών και για την μείωση του χρόνου και του κόστους της

ανάλυσης. Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας ανάμεσα στα 5 αντιδραστήρια που εξετάστηκαν, το αντιδραστήριο του ακετονιτριλίου και της ισοπροπανόλης σε ποσοστό (3:1) με προσθήκη 0.1% μεθανικού οξέος επιλέχθηκε ως το καλύτερο μείγμα διαλυτών εκχύλισης για την ανάκτηση των δειγμάτων ήπατος, μυαλού, μυών και νεφρού από τα ψάρια. Αντιθέτως, για την ανάκτηση των δειγμάτων αίματος των ψαριών επιλέχθηκε το αντιδραστήριο του όξινου ακετονιτριλίου. Η αναπτυσσόμενη μέθοδος εφαρμόστηκε για την ανάλυση ψαριών που συλλέχθηκαν από την λίμνη Cezarka η οποία επηρεάζεται από τις εκβολές κοντινής εγκατάστασης επεξεργασίας λυμάτων. Οι συγκεντρώσεις για την ένωση της Miconazole ήταν κάτω από το ποιοτικό όριο ανίχνευσης (< LOQ) όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα.

Επίσης στην έρευνα των [Zhong Yuanhong et.al., 2017](#), για τον προσδιορισμό των αντιμυκητιακών ενώσεων και συγκεκριμένα των αζολίων που έχουν βιο συσσωρευτεί στους ιστούς των ψαριών προτάθηκε η μέθοδος της υγρής χρωματογραφίας με παράλληλα φάσματα φασματομετρίας. Τα οποία ήταν ultrasonic extraction, solid-liquid clean-up, liquid-liquid extraction and solid-phase extraction(SPE). Αυτή η βελτιστοποιημένη μέθοδος εφαρμόστηκε επιτυχώς για τον προσδιορισμό των στόχων στους μύς των ψαριών που συλλέχθηκαν από τον ποταμό Beijiang και τους παραποτάμους του. Οι ενώσεις της Fluconazole, Miconazole, Ketoconazole αναφέρονται και μελετώνται στην παρούσα έρευνα αλλά οι συγκεντρώσεις τους δεν ανιχνεύθηκαν στους ιστούς των μυών στα είδη των ψαριών που μελετήθηκαν. Αντιθέτως, σε ορισμένα είδη η Clotrimazole δεν ανιχνεύθηκε, σε κάποια άλλα όμως οι συγκεντρώσεις της Clotrimazole ήταν κάτω από το ποιοτικό όριο της μεθόδου (<MOQ) όπου MOQ=0.07-2.83 ng/g, και σε δύο είδη ψαριών στο Common carp (Cyprinus carpio) που είχε συγκεντρώση 0.78 ng/g wet weight και στο Crucian carp (Carassius auratus) που είχε 1.45 ng/g WW.

Πίνακας 3.3 1: Παρουσία Miconazole σε υδρόβιους οργανισμούς

Περιβαλλοντικό είδος	Βιοσυσσώρευση	Παραπομπή
Είδη ψαριών :		
Silver carp (<i>Hypophthalmichthys molitrix</i>)	NOT DETECTED, MDL=0.2-0.85 ng/g	Zhong Yuanhong et.al., 2017
Common carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Mrigal carp (<i>Cirrhinus mrigala</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Nile tilapia (<i>Tilapia nilotica</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Grass carp (<i>Ctenopharyngodon idellus</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85ng/g	
Mrigal carp (<i>Cirrhinus mrigala</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Common carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Mud carp (<i>Labeo rohita</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Nile tilapia (<i>Tilapia nilotica</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	

Common carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Crucian carp (<i>Carassius auratus</i>)	Not Detected MDL=0.2-0.85ng/g	
Συκώτι Ψαριών σε Ποτάμι (Dry Season)	0 - 9.73 ng/g w/w	Yao Li et.al.,2018
Συκώτι Ψαριών σε Ποτάμι (Wet Season)	0 - 88.9 ng/g w/w	
Συκώτι Ψαριών σε Ποτάμι (Dry Season)	0 - 16.1 ng/g w/w	
Συκώτι Ψαριών σε Ποτάμι (Wet Season)	0 - 432 ng/g w/w	
Ήπαρ Ψαριού	<LOQ (LOQ=0.56-0.78 ng/g)	Grabicova Katerina et.al.,2018
Νεφρό Ψαριού	<LOQ (LOQ=0.12-0.24 ng/g)	
Μυς Ψαριού	<LOQ (LOQ=0.096-0.16 ng/g)	
Μυαλό Ψαριού	<LOQ (LOQ=0.67-1.1 ng/g)	
Αίμα Ψαριού	<LOQ (LOQ=0.084-0.17 ng/g)	
Αίμα Ψαριών με υδρόλυση ενζύμου Θερινή Περίοδος (Dry season)	0-<4.81 ng/ml	Yao Li et.al.,2019
Αίμα Ψαριών χωρίς υδρόλυση ενζύμου Χειμερινή Περίοδος (Wet season)	0-<3.15 ng/ml	
Αίμα Ψαριών με υδρόλυση ενζύμου Χειμερινή Περίοδος (Wet season)	0-<2.27 ng/ml	
Αίμα Ψαριών χωρίς υδρόλυση ενζύμου Θερινή Περίοδος (Dry season)	0-<4.16 ng/ml	
Χολή Ψαριών με εκχύλιση	0-13.6 ng/ml	Yao Li et.al.,2018
Χολή Ψαριών χωρίς εκχύλιση	0-12.8 ng/ml	

* MDL: Method Detection Limit LOQ: limits of quantification

Πίνακας 3.3 2: Παρουσία Clotrimazole σε υδρόβιους οργανισμούς

Περιβαλλοντικό είδος	Βιοσυσώρευση	Παραπομπή
Είδος Ψαριών:		
Silver carp (<i>Hypophthalmichthys molitrix</i>)	NOT DETECTED, MDL=0.2-0.85 ng/g	Zhonga Yuanhong et.al., 2017
Common carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Mrigal carp (<i>Cirrhinus mrigala</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Nile tilapia (<i>Tilapia nilotica</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Grass carp (<i>Ctenopharyngodon idellus</i>)	Not Detected, MDL=0.2-0.85ng/g	
Mrigal carp (<i>Cirrhinus mrigala</i>)	<MQL, MQL=0.07-2.83 ng/g	
Common carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	<MQL, MQL=0.07-2.83 ng/g	
Mud carp (<i>Labeo rohita</i>)	<MQL ,MQL=0.07-2.83 ng/g	
Nile tilapia (<i>Tilapia nilotica</i>)	<MQL, MQL=0.07-2.83 ng/g	
Common carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	0.78 ng/g	
Crucian carp (<i>Carassius aumtus</i>)	1.45 ng/g	

* MDL: Method Detection Limit

LOQ: limits of quantification

Πίνακας 3.3 3: Παρουσία της Ketoconazole σε υδρόβιους οργανισμούς

Περιβαλλοντικό Είδος	Βιοσυσσώρευση	Παραπομπή
Είδος Ψαριών:		
Silver carp (Hypophthalmichthys molitrix)	NOT DETECTED, MDL=0.2-0.85 ng/g	Zhong Yuanhong et.al., 2017
Common carp (Cyprinus carpio)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Mrigal carp (Cirrhinus mrigala)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Nile tilapia (Tilapia nilotica)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Grass carp (Ctenopharyngodon idellus)	Not Detected, MDL=0.2-0.85ng/g	
Mrigal carp (Cirrhinus mrigala)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Common carp (Cyprinus carpio)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Mud carp (Labeo rohita)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Nile tilapia (Tilapia nilotica)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Common carp (Cyprinus carpio)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Crucian carp (Carassius aumtus)	Not Detected, MDL=0.2-0.85ng/g	

* MDL: Method Detection Limit

LOQ: limits of quantification

Πίνακας 3.3 4: Παρουσία της Fluconazole σε υδρόβιους οργανισμούς

Περιβαλλοντικό είδος	Βιοσυσσώρευση	Παραπομπή
Είδος Ψαριών:		
Silver carp (Hypophthalmichthys molitrix)	NOT DETECTED, MDL=0.2-0.85 ng/g	Zhong Yuanhong et.al., 2017
Common carp (Cyprinus carpio)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Mrigal carp (Cirrhinus mrigala)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Nile tilapia (Tilapia nilotica)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Grass carp (Ctenopharyngodon idellus)	Not Detected, MDL=0.2-0.85ng/g	
Mrigal carp (Cirrhinus mrigala)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Common carp (Cyprinus carpio)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Mud carp (Labeo rohita)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Nile tilapia (Tilapia nilotica)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Common carp (Cyprinus carpio)	Not Detected, MDL=0.2-0.85 ng/g	
Crucian carp (Carassius aumtus)	Not Detected, MDL=0.2-0.85ng/g	

* MDL: Method Detection Limit

LOQ: limits of quantification

3.4 Επιδράσεις αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον

Το υδάτινο περιβάλλον είναι εκτεθειμένο συνεχώς σε ένα σύνθετο μίγμα χημικών ουσιών, που διοχετεύονται κυρίως από τις εκροές των εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων (WWTPs). Οι μονάδες επεξεργασίας λυμάτων (WWTPs) αντιπροσωπεύουν συστήματα όπου χημικές ενώσεις από διάφορες πηγές συγχωνεύονται στις εισροές των μονάδων αυτών και μετά από την αποικοδόμηση και τον μετασχηματισμό τους, κυρίως βιολογικό απελευθερώνονται ως μείγμα στο περιβάλλον. Για το υδάτινο περιβάλλον (όπως για παράδειγμα αποτελούν οι λίμνες, τα ποτάμια οι θάλασσες), τα λύματα από τις WWTPs αντιπροσωπεύουν μια από τις βασικότερες πηγές εισόδου σε αυτό. Στη σημερινή εποχή, χιλιάδες διαφορετικές χημικές ενώσεις δύναται να ανιχνευθούν στο περιβάλλον μέσω διαφόρων διαδρομών. Μεταξύ αυτών των χημικών ενώσεων, σημαντικό ποσοστό παρουσίας κατέχουν και οι φαρμακευτικές ενώσεις. Τα φαρμακευτικά προϊόντα και τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας (PCPs) έχουν εγείρει το επιστημονικό ενδιαφέρον τις τελευταίες δεκαετίες ως επίμονη αναδυόμενη ρυπαντικοί παράγοντες. Η απελευθέρωση τέτοιων ενώσεων δύναται να προκαλέσει επιβλαβείς επιπτώσεις είτε στους ανθρώπους που έρχονται σε άμεση ή έμμεση επαφή μαζί τους, είτε ειδικά σε οργανισμούς που ζουν στα υδάτινα οικοσυστήματα όπου απελευθερώνονται αυτές οι ενώσεις. Από τη μεγάλη ποικιλία των χημικών που διασκορπίζονται συνήθως στο περιβάλλον, υπάρχουν ενώσεις που μπορεί να έχουν χρήση είτε στην ιατρική ή στην κτηνιατρική επιστήμη για την διάγνωση ασθενειών για την θεραπεία ασθενών που νοσούν από μολυσματικές ασθένειες ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν και για προληπτικούς λόγους. Εκτός αυτού, φαρμακευτικές ενώσεις χρησιμοποιούνται ευρέως στην παρασκευή αγροτοκτηνοτροφικών προϊόντων ή φαρμάκων που χορηγούνται στην κτηνοτροφία και στην γεωργία για πρόληψη από μολυσματικές ασθένειες ή για αυξητικούς παράγοντες σε φυτικά προϊόντα. Έτσι φαρμακευτικές ενώσεις δύναται να ανιχνευθούν στα εδάφη, τα υπόγεια ύδατα και γενικά σε διάφορα περιβαλλοντικά διαμερίσματα. ([Coors Anja et.al.,2018](#) , [Vieira Madalena et.al.,2019](#)) Στην συνέχεια γίνεται συνοπτική αναφορά από διάφορες επιστημονικές εργασίες που αναφέρονται στον πιθανών περιβαλλοντικό κίνδυνο που δύναται να έχουν επιβλαβείς επιπτώσεις στην υδάτινη χλωρίδα και πανίδα.

Στην μελέτη τους οι ([Burkina Viktoria et.al., 2016](#)) μελέτησαν τις βιολογικές αντιδράσεις, τους αιματολογικούς δείκτες, τις δομικές αλλαγές και την βιοσυσσώρευση μιας νεανικής ιριδίζουσας πέστροφας (*Oncorhynchus mykiss*) μετά από έκθεση της στην φαρμακευτική αντιμυκητιακή ένωσης της Clotrimazole (CLO) σε συγκεντρώσεις 0.01 μg/l (η χαμηλότερη περιβαλλοντικά σχετική συγκέντρωση), 1,0 μg/l (υψηλότερη περιβαλλοντικά σχετική συγκέντρωση) & 10 μg/l (υπό θανάτια συγκέντρωση) για 42 ημέρες. Τα αποτελέσματα παρουσίασαν, συσσώρευση στους ιστούς του σώματος ανάλογα με την περιεκτικότητα σε λίπος (ήπαρ> νεφρό> μυς). Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις CLO ήταν στα νεφρά κάτι που μπορεί να εξηγηθεί από την βλάβη των νεφρών, η οποία αποδείχθηκε σε ιστοπαθολογική εξέταση. Αυτή η ζημιά θα μπορούσε να είχε προκαλέσει ανεπαρκή απέκκριση του CLO και την επιμονή του σε αυτό το όργανο.

Σύμφωνα με τους [Costa Sidrim Jose Julio et.al.,2016](#) μελέτησαν σε αυτή την έρευνα την αξιολόγηση της αντιμυκητιακής ευαισθησίας και της παραγωγής μολυσματικών παραγόντων από μύκητες του είδους *Candida spp.* που απομονώθηκαν από τους μανάντους του Αμαζονίου και της Δυτικής Ινδίας και κρατούνται για αιχμαλωσία στην Βραζιλία. Οι μύκητες που απομονώθηκαν, εξετάστηκαν για την ευαισθησία τους σε τρία κοινά αντιμυκητιακά φάρμακα σε αυτά της Amphotericin B, Itraconazole, Fluconazole. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση της Amphotericin B κυμαίνονταν 0,03 έως 1 μg / mL και κανένα από τα προϊόντα δεν ανιχνεύθηκε ανθεκτικό σε αυτό το φάρμακο. Ενώ στην περίπτωση των άλλων δύο αντιμυκητιακών φαρμάκων οι Ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) για την Itraconazole και για την Fluconazole κυμαίνονταν από 0,03 έως 16 μg / mL και από 0,125 έως 64 μg / mL, αντίστοιχα, όπου το 35,2% (37/105) των προϊόντων (μυκήτων) ήταν ανθεκτικά σε τουλάχιστον ένα από αυτά τα αντιμυκητιακά φάρμακα αζόλης, με παρόμοιο ποσοστό επικράτησης μεταξύ των *T. inunguis* και *T. Manatus*.

***** Περεταίρω επεξήγηση:** Οι μανάτοι είναι ένα μεγάλο θηλαστικό ζώο της οικογένειας των τριχεχιδών και της τάξης των σειρηνοειδών. Οι μανάτοι μοιάζουν πολύ με τις θαλάσσιες αγελάδες και για αυτό τον λόγο αποκαλούνται συνήθως ως θαλάσσιες αγελάδες. Είναι ένα φυτοφάγο θηλαστικό το οποίο τον περισσότερο χρόνο του τον περνά σε ρηχά νερά και κατοικεί στις ρηχές παραλιακές περιοχές και τα ποτάμια της Καραϊβικής και του κόλπου του Μεξικού (*T. manatus*, Μανάτος των Δυτικών Ινδιών), της λεκάνης του Αμαζονίου (*T. inunguis*, μανάτος του Αμαζονίου) και της Δυτικής Αφρικής (*T. senegalensis*, αφρικανικός μανάτος). Συχνά ζει κοντά σε βιομηχανικές μονάδες, λόγω του ότι κοντά σε αυτές τις περιοχές τα νερά είναι πιο θερμά και έτσι δεν χρειάζεται να μετακινηθούν για αναζήτηση πιο θερμών νερών την περίοδο του χειμώνα.

(Πηγή: <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%B1%CE%BD%CE%AC%CF%84%CE%BF%CF%82>)

Σύμφωνα με τους (διερεύνησαν τις συνεργατικές επιδράσεις που έχει ο συνδυασμός των φαρμακευτικών ενώσεων της αντιμυκητιακής αζόλης Ketoconazole και των δύο αντιβιοτικών της Erythromycin και του Clarithromycin σε δοκιμές για την αναστολή της ανάπτυξης του green alga (πράσινο φύκη) *Pseudokirchneriella subcapitata* σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή 201 του ΟΑΣΣΑ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αναλύσεις αποκάλυψαν πως ο συνδυασμός των μακρολιδίων αντιβιοτικών και αυτού της ketoconazole σε διάφορες αναλογίες που οδήγησε σε ισχυρή συνεργατικότητα που αύξησε την αναστολή ανάπτυξης του πράσινου φυκιού *P. subcapitata*, υποδηλώνοντας την αναγκαιότητα διερεύνησης δυνητικού κινδύνου συνδυασμένων χημικών για κανονιστικούς σκοπούς. Πιο αναλυτικά η ένωση της Clarithromycin είχε ισχυρότερη ανασταλτική επίδραση της ανάπτυξης του πράσινου φυκιού (IC_{50} , IC_{10} , NOEC & LOEC = 24,0, 9,39 5,35 και 10,7 nM, αντιστοίχως) από ότι η Erythromycin (IC_{50} , IC_{10} , NOEC & LOEC = 170, 105, 81,8 και 163 nM, αντίστοιχα). Η Ketoconazole εμφάνισε σχετικά μικρή ανασταλτική επίδραση ανάπτυξης (IC_{50} , IC_{10} , NOEC & LOEC = 3,25, 1,05, 0,11 και 0,56 μ M). Στην περίπτωση της κατανόησης της περιβαλλοντικής επίπτωσης που δύναται να έχουν η υδρόβια πανίδα και χλωρίδα από την συστηματική έκθεση τους σε ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων, πραγματοποιήθηκε η εκτίμηση του δυνητικού οικολογικού κινδύνου για τον έλεγχο της επίδρασης των ανιχνευμένων φαρμακευτικών ενώσεων σε διάφορους υδρόβιους οργανισμούς συμπεριλαμβανομένου φύκια, daphnics (=δάφνια), ψάρια. Για τον υπολογισμό, του δυνητικού κινδύνου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την βιβλιογραφία για την οξεία και την χρόνια τοξικότητα καθώς και συγκεντρώσεις των επιμέρους φαρμακευτικών ενώσεων στην διαλυμένη φάση. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα τοξικολογικά δεδομένα της Ketoconazole (KCZ) στα φύκια (algae) NOEC = 0.0005, EC50 = 0.0032 για τα daphnias NOEC = 0.25, LC50 = 1.51 και για τα ψάρια NOEC = 0.006 LC50 = 3.9. Κρίνοντας τις τιμές των δυνητικών κινδύνων για την οξεία και χρόνια τοξικότητα η περίπτωση της Ketoconazole έδειξε μέτριου επιπέδου χρόνιας τοξικότητας στα Άλγη με τιμή RQ να πλησιάζει ελαφρώς την μονάδα.

Σε μια ενδιαφέρουσα έρευνα προχώρησαν οι (Richter Elisabeth et.al.,2016) όπου κάνουν λόγο για την ύπαρξη υπολειμμάτων φαρμακευτικών προϊόντων και προϊόντων προσωπικής φροντίδας (PCPs) στο έδαφος μέσω της λυματολάσσης που εφαρμόζεται στο έδαφος ως ένα εδαφοβελτιωτικό προϊόν (λίπασμα). Όπως έχει αναφερθεί η απομάκρυνση επίμονων οργανικών ρύπων όταν αυτά προέρχονται από φαρμακευτικά προϊόντα ή προϊόντα προσωπικής φροντίδας, σε συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων, είναι ελλείψεις με αποτέλεσμα είτε αυτές να απομακρύνονται σε πολύ μικρό ποσοστό ή να μην επηρεάζονται και συνεπώς να ανιχνεύονται σε διάφορες συγκεντρώσεις στις εκροές και στην λυματολάσση. Η εφαρμογή της ιλύος λυμάτων στο έδαφος μπορεί να μεταβάλει τις φυσικοχημικές ιδιότητες του εδάφους, όπως για παράδειγμα το περιεχόμενο οργανικής ύλης που μπορεί κατά συνέπεια να επηρεάσει την τύχη και τις επιπτώσεις των μικρορύπων στο έδαφος. Στα πλαίσια της μελέτης, η έρευνα τους εστιάστηκε σε τρεις αντιμυκητιακές ενώσεις (Climbazole, Fluconazole, Ketoconazole) και σε μια ένωση τεταρτογενούς αμωνίας στην (βενζυλοδιμεθυλοδιδεκυλαμμώνιο χλωρίδιο, BDDA) που συχνά εντοπίζονται στην αστική λυματολάσση και εξέτασαν την τοξικότητα τους έναντι του χερσαίου φυτού (*Brassica napus*) και στο υδρόβιο φυτό (*Lemna minor*). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρουσιάστηκε πως η Fluconazole και η Climbazole έδειξαν πολύ μεγαλύτερη τοξικότητα στο χερσαίο φυτό *B. napus* από τις υπόλοιπες δυο ενώσεις Ketoconazole & BDDA όπου η τοξικότητα τους ήταν 2-3 τάξεις μικρότερη. Η Ketoconazole, Fluconazole και η BDDA

αποδείχθηκαν πολύ τοξικά στο υδρόβιο φυτό *L.Minor* με μέσες συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 55.7 έως 969 $\mu\text{g/l}$. Με βάση τα παρατηρούμενα συμπτώματα, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι η ketoconazole, η Climbazole και η Fluconazole τα αντιμυκητιακά αζόλια, δύνανται να παρέμβουν ειδικά με τη βιοσύνθεση των φυτοορμονών, ουσίες που είναι ρυθμιστές στην ανάπτυξη των φυτών στην γεωργία, με αποτέλεσμα να μειώσουν την ανάπτυξη τους. Τέλος, από την αξιολόγηση των πηλίκων κινδύνου (HQ) (που είναι το πηλίκο της διάρροιας της πραγματικής συγκέντρωσης με την αποτελεσματική συγκέντρωση 10% $\text{EC}_{10\%}$), τα μέγιστα HQ για τα υδρόβια φυτά κυμαίνονταν από 0,002 για την Ketoconazole έως 0,08 για την Climbazole και για τα χερσαία φυτά από 0,02 για την ketoconazole έως 0,6 για την ένωση της BDDA. Με βάση τα προκαταρκτικά HQ, οι ελεγχόμενες ουσίες φαίνεται να μην παρουσιάζουν άμεσο κίνδυνο για τα φυτά, ιδιαίτερα στην περίπτωση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων, της ketoconazole και της Fluconazole.

Σύμφωνα με την μελέτη των ([Vieira Madalena et.al.,2019](#)) ο στόχος τους ήταν να χαρακτηρίσουν την τοξικότητα της Clotrimazole προς τον υδρόβιο οργανισμό *Daphnia magna*, προσδιορίζοντας την οξεία θνησιμότητα και αναλύοντας τη νευροτοξικότητα (χολινεστεράσες, δραστηριότητα ChEs), και δείκτες οξειδωτικού στρες και οξειδωτικής βλάβης (όπως καταλάση CAT, γλουταθειόνη) -S-τρανσφεράσες, GSTs) σε άτομα του είδους *D. Magna*. Η αξιολόγηση τοξικότητας με βιοδείκτες με βάση τα ζώα που εκτέθηκαν σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με εκείνες που έχουν ήδη βρεθεί στα επιφανειακά ύδατα, προκειμένου να αυξηθεί η οικολογική σημασία των λαμβανόμενων δεδομένων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκθεση στην Clotrimazole ήταν σε θέση να προκαλέσει σημαντικές αυξήσεις στους δείκτες οξειδωτικού στρες (Cat) και στον δείκτη οξειδωτικής βλάβης (GSTs). Η δραστηριότητα της νευροτοξικότητας ChE δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μετά από την έκθεση στην Clotrimazole. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η τιμή του LC50 που λαμβάνεται για την ένωση Clotrimazole για το *D. magna* ήταν 5,143 mg/L (IC_{95} : 3.853 - 6.685). Η εν λόγω ένωση προκάλεσε σημαντική αύξηση του οξειδωτικού στρες Cat, όταν η *Daphnia Magna* εκτέθηκε σε όλες τις συγκεντρώσεις που ελέγχθηκαν. Επίσης, η έκθεση στην Clotrimazole προκάλεσε αύξηση της δραστηριότητας του GSTs, αλλά μόνο οι οργανισμοί που εκτέθηκαν στην υψηλότερη ελεγχόμενη συγκέντρωση παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους οργανισμούς-μάρτυρες ($F=2.765$, d.f.=5,29, $p=0,041$).

Καθώς ο κύριος στόχος της εργασίας είναι να παραθέσουμε μελέτες- έρευνες που αφορούν την επίδραση που δύνανται να προκαλέσουν οι ανιχνευόμενες στο περιβάλλον αντιμυκητιακές ενώσεις στην χλωρίδα και την πανίδα. Πέρα τον προαναφερθέντων ερευνών, συλλέχθηκαν και άλλα επιστημονικά άρθρα reviews που αναφερόντουσαν στις επιδράσεις αντιμυκητιακών ενώσεων κυρίως αζολίων σε υδρόβιους οργανισμούς ή στην υδρόβια χλωρίδα. ([Coors Anja et.al.,2018](#)), ([Chen Zhi-Feng et.al.,2014](#)), ([Chen Zhi-Feng ,Ying Guang-Guo, 2015](#)).

Κεφάλαιο 4: AOPs για τη διάσπαση αντιμυκητιακών ουσιών

4.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο που ακολουθεί, έγινε προσπάθεια να παρουσιαστούν οι σχετικά πρόσφατες εργασίες στις οποίες εξετάζεται η απομάκρυνση των αντιμυκητιακών ουσιών με τη χρήση διαφόρων προηγμένων τεχνολογιών AOPs. Οι προηγμένες τεχνολογίες οξείδωσης AOPs έχουν ερευνηθεί και μελετηθεί για την απομάκρυνση διαφόρων επίμονων οργανικών ρύπων όπως είναι και οι φαρμακευτικές ενώσεις οι οποίοι ανιχνεύονται στις εκροές αστικών και βιομηχανικών υγρών αποβλήτων, σε εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων, στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα κ.α.. Για την καλύτερη παρουσίαση των αποτελεσμάτων, οι εργασίες – αναφορές που συλλέχθηκαν ταξινομήθηκαν σε πίνακες με βάση την μέθοδο απομάκρυνσης την οποία μελετούσαν. Έτσι αρχικά η πρώτη κατηγορία αναφορών που σχηματίστηκε αφορά μεθόδους που έχουν ως σημείο αναφοράς κάποιου είδους ακτινοβολία. Έπειτα, παρουσιάζονται οι εργασίες που έχουν ως τεχνική διεργασία τον οζονισμό. Και τέλος, γίνεται παρουσίαση διαφόρων άλλων προηγμένων τεχνικών οξείδωσης. Παράλληλα, ακολουθεί μετά από κάθε πίνακα μία συνοπτική περιγραφή των εκάστοτε αποτελεσμάτων για κάθε εργασία-αναφορά που βρέθηκε.

4.2 Φωτοχημικές διεργασίες οξείδωσης

Πίνακας 4.2.1: Φωτοχημικές διεργασίες απομάκρυνσης αντιμυκητιακών ενώσεων

Χημική Ένωση	Μέθοδος απομάκρυνσης	Παραπομπή
Fluconazole	Φωτοαποικοδόμηση σε υδατικό διάλυμα με UV-254	Chen Zhi-Feng et.al., 2014
	Φωτοαποδόμηση σε κιτρικό οξαλικό σύστημα τρισθενή σιδήρου Fe(III)	Wan Dong et. al.,2019
	UV-254 nm & UV/H ₂ O ₂	Castro Gabriela et.al.,2016
Clotrimazole	UVA ακτινοβολία με την παρουσία TiO ₂ & ZnO	Kryczyk Agata et.al, 2017
Propiconazole	Ηλιακή ακτινοβολία & UV (254 nm)	Rodríguez-Cabo T. et.al.,2018
Nystatin	Ακτινοβολία UV-C, Φωτόλυση με H ₂ O ₂ , Photo-Fenton	Boucenna Amira et.al.,2019

Σύμφωνα με τον [Chen Zhi-Feng et.al., 2014](#), η Fluconazole ως ένας επίμονος ρύπος που δύναται να προκαλέσει ποικίλες βιολογικές επιδράσεις κυρίως ανασταλτικού χαρακτήρα στους υδάτινους οργανισμούς. Ανιχνεύθηκε σε συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας ακαθάρτων σε συγκεντρώσεις 22-570 ng/l στην είσοδο, 28-140 ng/l στην εκροή και σε επιφανειακά ύδατα σε συγκεντρώσεις 1-111 ng/l. Μελετήθηκε, η φωτοαποικοδόμηση της, με την χρήση UV ακτινοβολίας 254 nm. Τα αποτελέσματα

έδειξαν ότι η φωτοαποικοδόμηση της Fluconazole εξαρτάται από το pH ακολουθούμενη κινητική πρώτης τάξης. Επίσης, βρέθηκε πως με τις συμβατικές μεθόδους επεξεργασίας η απομάκρυνση της Fluconazole περιορίστηκε σε χαμηλά ποσοστά, με αποτέλεσμα να παραμένει και πάλι σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η φωτόλυση με UV 254nm ακτινοβολία είναι μια προηγμένη τεχνική αρκετά αποτελεσματική για την επεξεργασία και απομάκρυνση φαρμακευτικών ενώσεων από λύματα και επιφανειακά ύδατα. Τα πειράματα διεξήχθησαν σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικού άλατος και για την ρύθμιση της τιμής του pH χρησιμοποιήθηκαν υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου. Κατά την διάρκεια των πειραμάτων, διαπιστώθηκε πως με την μη έκθεση του υδατικού διαλύματος που περιείχε την ένωση σε ακτινοβολία UV, δεν παρατηρήθηκε καμία απολύτως μεταβολή στην αρχική της συγκέντρωση. Η απομάκρυνση της Fluconazole σε ουδέτερο υδατικό διάλυμα (pH=7) ήταν 84% μετά από ακτινοβολία UV 254 nm για 300 min. Τέλος, η δοκιμή τοξικότητας στο alga *Pseudokirchneriella subcapitata* μετά από την φωτόλυση έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία ανασταλτική επίδραση σε αυτό ούτε από την ίδια την ένωση αλλά ούτε και από τα φωτο παραγόμενα προϊόντα.

Οι [Castro Gabriela et.al.,2016](#), ερεύνησαν την αποικοδόμηση της Fluconazole και της Climbazole με χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας χαμηλής πίεσης λαμπτήρων (254nm) σε συνδυασμό με H₂O₂. Η έρευνα διεξήχθη σε εργαστηριακή κλίμακα σε δείγματα υπερκάθαρου νερού και σε επεξεργασμένα λύματα δειγμάτων όπου η συγκέντρωση της κάθε ένωσης ήταν 500 ng/ml και 200 ng/ml αντίστοιχα. Κατά την διάρκεια των πειραμάτων ανιχνεύθηκαν με την χρήση υγρής χρωματογραφίας προϊόντα μετασχηματισμού και για τους δύο φαρμακευτικούς ρύπους. Οι χρόνοι ημιζωής ($t_{1/2}$) κατά την διάρκεια των πειραμάτων με ακτινοβολία UV(254 nm) ήταν παρόμοιες και στις δύο υδατικές μήτρες για την κάθε ένωση ξεχωριστά. Οι χρόνοι ημιζωής για την FLC ήταν 42 min για το υπερκάθαρο νερό και 43.3 min για λύματα. Για την περίπτωση της Fluconazole ταυτοποιήθηκαν 4 προϊόντα μετασχηματισμού που προέκυψαν από την αντικατάσταση των ατόμων φθορίου από υδροξύλια. Η απομάκρυνση των αναφερόμενων ρύπων με έκθεση σε ακτινοβολία UV ακολουθούσε κινητική πρώτης τάξης και στην παραγωγή διαφόρων προϊόντων όπως προαναφέραμε. Η αποτελεσματική απομάκρυνση των πρόδρομων ρύπων με την έκθεση τους σε υπεριώδη ακτινοβολία εξαρτιόταν από την ένταση αυτής. Σύμφωνα με τα διαγράμματα της μελέτη τους, παρατηρήθηκε η απορρόφηση της υπεριώδους ακτινοβολίας στο ίδιο μήκος κύματος και για τις δύο ενώσεις. Ωστόσο, ο συνδυασμός της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία με την προσθήκη υπεροξειδίου του υδρογόνου, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της κινητικής απομάκρυνσης της Fluconazole και συγχρόνως την μείωση του χρόνου ημιζωής στο ελάχιστο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ότι με την προσθήκη H₂O₂ 100 μg/ml σε διάλυμα υπερκάθαρου νερού και την έκθεση αυτού σε δύο λάμπες UV ο $t_{1/2}$ = 0,21 min από 42 min πριν την προσθήκη.

Τα τελευταία χρόνια η τύχη των ιχνοστοιχείων όπως αυτά προκύπτουν από τα φαρμακευτικά προϊόντα και τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας PCPs στο περιβάλλον καθίστανται μείζον ζήτημα. Η φαρμακευτική ένωση της Fluconazole ως ένα μυκητοκτόνο αζόλιο που ανιχνεύεται ευρέως σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας PCPs και δύναται να εισέλθει στο υδάτινο περιβάλλον μέσω των επεξεργασμένων λυμάτων. Δυστυχώς, η ανίχνευση της Fluconazole στα φυσικά υδατικά αποθέματα λόγω της ελλιπής αφαίρεση της με τις συμβατικές βιολογικές διεργασίες δύναται να έχει βιολογικές επιδράσεις στους υδρόβιους οργανισμούς. Η έρευνα των [Wan Dong et. al.,2019](#), αφότου έλαβε υπόψη προηγούμενες μελέτες, εστιάστηκε στην δημιουργία ενός κινητικού μηχανισμού για την παραγωγή ριζών ΌΗ σε κιτρικά (Citrate) διαλύματα αλάτων σιδήρου καθώς και στην διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ κιτρικού και οξαλικού καρβοξυλικού συμπλέγματος αλάτων σιδήρου, υπό την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας (στο σκοτάδι, δεν παρατηρήθηκε σχηματισμό ριζών υδροξυλίου). Να σημειωθεί πως σύμφωνα με

προηγούμενες έρευνες που αναφέρονται στην προαναφερθείσα μελέτη, οι φωτοχημικές δραστηριότητες των καρβοξυλικών συμπλεγμάτων Fe(III) έχουν τραβήξει την προσοχή των ερευνητών τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Κοινά καρβοξυλικά οξέα που αναφέρονται είναι τα κιτρικά, οξαλικά, succinate & tartrate. Σύμφωνα με τον κινητικό μηχανισμό που παρουσίασαν οι [Wan Dong et. al.,2019](#) ο φωτοσχηματισμός ριζών υδροξυλίου εξαρτιόταν από το pH και την μοριακή συγκέντρωση του κιτρικού οξέος στο σύμπλεγμα του σιδήρου. Με την αύξηση του pH από το 4 στο 5.5 και την αύξηση της αναλογίας κιτρικού οξέος στο σύμπλεγμα από 10/150 σε 10/500 παρουσιάστηκε ο βέλτιστος σχηματισμός ριζών υδροξυλίου. Αντιθέτως, όταν το pH αυξανόταν πάνω από 6 η συγκέντρωση σχηματισμού ριζών υδροξυλίου περιοριζόταν σημαντικά. Στην περίπτωση που στο σύμπλεγμα κιτρικού σιδήρου προστέθηκε οξαλικό οξύ σε συγκεντρώσεις (50-500μM), αυξήθηκε η φωτοπαραγωγή των ριζών υδροξυλίου σε σταθερή αναλογία κιτρικού συμπλέγματος σιδήρου. Πιο συγκεκριμένα, σε όξινο Ph παρατηρήθηκε μια μικρή συνεργατική δράση μεταξύ του κιτρικού και οξαλικού συμπλέγματος. Ωστόσο, αυτή η δράση μεταξύ των δύο καρβοξυλικών οξέων μεταβλήθηκε σημαντικά σε ουδέτερο pH (6.0-8.0) και ενισχύθηκε σημαντικά με την μεταβολή του pH από το 7.0 στο 8.0. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την φωτοσχηματισμό ριζών υδροξυλίου σε διάλυμα κιτρικού – οξαλικού σιδήρου σε ουδέτερες τιμές pH. Εκτός αυτού, δεδομένου ότι το οξαλικό οξύ είναι πανταχού παρόν στα φυσικά ύδατα και είναι ένα από τα τελικά προϊόντα των προηγμένων διαδικασιών οξειδωσης (AOPs) κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας λυμάτων, το δυαδικό Fe(III)-κιτρικό-οξαλικό σύστημα θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί στην πραγματική επεξεργασία λυμάτων.

Στην μελέτη τους οι [Kryczyk Agata et.al, 2017](#), μελετήθηκε μια από τις πιο γνωστές αντιμυκητιακές ενώσεις αυτή της Clotrimazole. Σύμφωνα με το ήδη επιστημονικό υπόβαθρο που είναι γνωστό, η έκθεση της Clotrimazole μονάχα σε ακτινοβολία UVA δεν συμβάλει σημαντικά στην μείωση της συγκέντρωσης της. Για τον λόγο αυτό, υπήρξε η ώθηση ώστε να διαπιστωθεί αν με την ύπαρξη καταλυτών στο διάλυμα με την μελετώμενη ένωση, έχει συνέπεια στην υποβάθμιση της. Για τον λόγο αυτό στην Φωτο-αποικοδόμηση της εφαρμόστηκε ακτινοβολία UVA με την προσθήκη των καταλυτών TiO_2 & ZnO με στόχο την σημαντική αποικοδόμηση της. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι οι αντιδράσεις της φωτοκαταλυτικής αποικοδόμησης ακολούθησαν την κινητική πρώτης τάξης με σταθερή ταχύτητα και εξαρτώμενη από το pH και το χρησιμοποιούμενο διάλυμα. Τα πειράματα διεξήχθησαν σε υδατικό διάλυμα μεθανόλης λόγω του ότι η μελετώμενη ένωση είχε χαμηλή διαλυτότητα στο νερό μόλις 0.49 μg/ml . Τα αποτελέσματα των πειραμάτων έδειξαν ότι, η συγκεντρώσεις της Clotrimazole μέσα στο διάλυμα της μεθανόλης με απουσία φωτός και με την παρουσία των καταλυτών δεν έδειξαν καμία απολύτως μεταβολή στην συγκέντρωση της. Παρομοίως συμβαίνει όταν εφαρμόστηκε ακτινοβολία UVA με την απουσία των καταλυτών. Σε αντίθετη περίπτωση όταν εφαρμόστηκε ακτινοβολία UVA για προκαθορισμένο διάστημα και η προσθήκη καταλυτών στο διάλυμα, η συγκέντρωση της ένωσης μεταβλήθηκε σημαντικά και επιπρόσθετα υπήρξε η εμφάνιση φωτοαποικοδομητικών προϊόντων της Clotrimazole. Συμπερασματικά, η μελέτη καταλήγει στο ότι η υποβάθμιση της Clotrimazole ποικίλοι ανάλογα με το pH του διαλύματος που χρησιμοποιείτε. Όταν η τιμή του pH αυξήθηκε (pH=4.5) τα ποσοστά της φωτοαποικοδομητικής δραστηριότητας μειώθηκαν. Αντιθέτως, το υψηλότερο ποσοστό απομάκρυνσης της, παρατηρήθηκε σε pH =2 παρουσία ακτινοβολίας UVA καθώς και των καταλυτών TiO_2 & ZnO . Τέλος, έπειτα από την φωτοχημική διεργασία της αποδόμησης της Clotrimazole χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ινοβλαστικά κύτταρα για τον έλεγχο της κυτταροτοξικότητας της μελετώμενης ένωσης σε αυτά. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως μετά από την φωτοχημική διεργασία με την παρουσία των προαναφερθέντων καταλυτών, η clotrimazole καθώς και τα φωτοαποικοδομητικά της προϊόντα δεν είχαν καμία επίδραση στα ανθρώπινα ινοβλαστικά κύτταρα.

Για την οξειδωτική αποδόμηση και ανοργανοποίηση της αντιμυκητιακής ένωσης Nystatin (NYS) ερεύνησαν οι [Boucenna Amira et.al.,2019](#) χρησιμοποιώντας φωτοχημικές προηγμένες διεργασίες οξείδωσης, όπως UV-C ακτινοβολία με μήκος κύματος (280-100 nm), (UV/ H₂O₂), Photo Fenton (UV/H₂O₂/Fe³⁺). Εξετάστηκε η επίδραση των λειτουργικών παραμέτρων όπως των αρχικών συγκεντρώσεων της [H₂O₂],[Fe³⁺],[NYS] στην αποτελεσματική αποδόμηση και στην ικανότητα ανοργανοποίησης συγκρίνοντας διάφορες διεργασίες με στόχο την βελτιστοποίηση τους. Στην παρούσα εργασία, βρέθηκε ότι η πιο αποτελεσματική διεργασία με την οποία πέτυχαν αποτελεσματική αποδόμηση της (NYS) σε δύο λεπτά και σχεδόν πλήρης ανοργανοποίηση (97%) του διαλύματος σε 5 ώρες ήταν αυτή της PhotoFenton. Αντιθέτως με τις διεργασίες της UV ακτινοβολίας και της φωτόλυσης με H₂O₂ απαιτήθηκε εξαιρετικά περισσότερος χρόνος για την πλήρη αποδόμηση και την ανοργανοποίηση του διαλύματος η οποία παρέμεινε σε μικρότερα ποσοστά. Κάτι που αποδεικνύεται και στα συμπεράσματα της έρευνας όπου ο απαιτούμενος χρόνος για την αποδόμηση της [NYS]=0.02 mM για την PhotoFenton ήταν 2 min ενώ για την φωτόλυση με H₂O₂ και την UV ακτινοβολίας ήταν 4 και 15 min αντίστοιχα. Στο ίδιο μήκος κύματος ήταν και η ανοργανοποίηση του διαλύματος, όπου σε 6 ώρες με την PhotoFenton διεργασία πετύχαμε 97% ανοργανοποίηση ενώ με την φωτόλυση με H₂O₂ 85%. Αντιθέτως με την χρήση μόνο της UV-C ακτινοβολίας το ποσοστό ανοργανοποίησης περιορίστηκε στο 11%.

Οι αζόλες (ιμιδαζόλες και τριαζόλες) θεωρούνται παγκοσμίως Βιοκτόνα που αντιπροσωπεύουν την μεγαλύτερη αντιμυκητιακή ομάδα φαρμάκων. Τα αζόλια χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική, στην κτηνιατρική, στην γεωργία για την πρόληψη και την θεραπεία από λοιμώξεις των μυκήτων. Με αποτέλεσμα τέτοιου είδους ενώσεις να εξελιχθούν σε αναδυόμενους περιβαλλοντικούς ρύπους λόγω της ελλιπούς βιοαποικοδομησιμότητας τους από εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων. Στην έρευνα τους οι [Rodríguez-Cabo T. et.al.,2018](#) αξιολόγησαν την φωτοσταθερότητα 4 (τεσσάρων) αντιμυκητιακών αζολίων με όμοια χημική δομή σε επιφανειακά δείγματα υδάτων. Επίσης, αξιολογήθηκε η τοξικότητα των πρόδρομων χημικών ενώσεων καθώς και των φωτοπαραγώμενων προϊόντων τους σε τρία διαφορετικά μοντέλα (είδος *Daphnia Magna*, σε πράσινα φύκια, σε ψάρια). Ανάμεσα στα 4 αντιμυκητιακά αζόλια, στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στην ένωση της Propiconazole. Η κινητική της φωτοαποικοδόμησης της Propiconazole (PRO) είναι παρόμοια με εκείνη του penconazole (PEN), με τη μητρική ένωση της propiconazole να είναι σταθερή στην έκθεση σε ηλιακό φως για 54 ώρες, αλλά όμως όταν εκτίθεται σε ακτινοβολία UV (254nm) για 60 λεπτά εμφανίζεται να έχει χρόνο ημιζωής $t_{1/2} = 11,0$ min. Κατά την διάρκεια έκθεσης των ενώσεων σε ακτινοβολία UV η Propiconazole εμφάνισε τον μεγαλύτερο αριθμό φωτοπαραγώμενων προϊόντων. PRO-TP306 είναι μια τεταρτοκυκλική, μονοχλωριωμένη ένωση ενώ τα προϊόντα PRO-TPs 324 και 238 είναι τριτοκυκλικά είδη. Στην εκτίμηση τοξικότητας η πρόδρομη ένωση της propiconazole καθώς και το φωτοπαραγώμενο προϊόν εμφανισαν μεγαλύτερη τοξικότητα στα είδη της magna *Daphnia*.

4.3 Διεργασίες Οξείδωσης με οζονισμό και με συνδυασμό με άλλες μεθόδους απομάκρυνσης

Πίνακας 4.3.1: Διεργασίες οξείδωσης με οζονισμό

Χημική Ένωση	Μέθοδος απομάκρυνσης	Παραπομπή
Fluconazole	Οζονισμός με H ₂ O ₂	Lee Yunho et.al., 2014
Griseofulvin	οζονισμός	Evelin Paucar N. et.al., 2019
Propiconazole	οζονισμός	Westlund Paul et.al.,2017
Clotrimazole Miconazole Propiconazole Ketoconazole Fluconazole Terbinafine	Οζονισμός & προσρόφιση σε κοκκώδες ενεργό άνθρακα	Östman Marcus et.al.,2019
Fluconazole Propiconazole Miconazole Clotrimazole	Συνδυασμός Οζονισμός & electro-peroxone	Wang Huijiao et.al., 2019
Fluconazole	Οζονισμός με H ₂ O ₂	Hey G et.al.,2014
	Η απορροφητικότητα της UV ως δείκτης αποτελεσματικότητας του οζονισμού	Wittmer A. et. al., 2015

Σύμφωνα με την μελέτη των [Lee Yunho et.al., 2014](#), ανιχνεύθηκε σε βιοαντιδραστήρα νοσοκομειακών λυμάτων που είχε εγκατασταθεί στο Cantonal hospital in Baden στην Ελβετία η φαρμακευτική ένωση της Fluconazole σε συγκέντρωση 1682 ± 34 ng/l. Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η αποδόμηση των μικρορύπων με την χρήση του οζονισμού καθώς και με τον συνδυασμό του οζονισμού με υπεροξείδιο του υδρογόνου. Οι συγγραφείς πρότειναν ένα μοντέλο προσέγγισης των χημικών κινητικών βασισμένο στα rate constant του όζοντος και των ριζών υδροξυλίου για την πρόβλεψη της αποδοτικότητας της εξουδετέρωσης των ρύπων. Για τον έλεγχο και την επαλήθευση του μοντέλου, η αποδοτικότητα της εξουδετέρωσης των 25 μικρορύπων που ανιχνεύθηκαν στις μεμβράνες του βιοαντιδραστήρα στην έξοδο των νοσοκομειακών αποβλήτων καθορίστηκαν σε πειραματική κλίμακα σε pH 7 και 8.5. Οι συγγραφείς ταξινόμησαν τους μικρορύπους σε 5 group με ίδια πρότυπα χαρακτηριστικά εξουδετέρωσης. Στην προκειμένη περίπτωση η FLC κατατάχθηκε στο 4^ο group ενώσεων μαζί με τις Iopromide και Levetiracetam. Παρουσιάζει αμελητέα αντιδραστικότητα στο όζον και χαμηλή αντιδραστικότητα στις ρίζες υδροξυλίου. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα βλέπουμε ότι σε ουδέτερο pH=7 με την αύξηση της δόσης του όζοντος gO₃/gDOC η αποδοτικότητα εξουδετέρωσης της Fluconazole αυξανόταν σε σύγκριση με το αντίστοιχο αλκαλικό pH=8,5. Σε γενικές γραμμές τα επίπεδα εξουδετέρωσης των ενώσεων του 4^{ου} group ήταν τα χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά των υπολοίπων ενώσεων στα υπόλοιπα γκρουπ κατηγοριοποίησης. Αυτό οφείλεται στις χαμηλότερες σταθερές KoH για αυτές τις ενώσεις. Η αντίδραση των ριζών υδροξυλίου εκτιμάται ότι είναι 100% υπεύθυνη για την εξουδετέρωση της fluconazole.

Στην συνέχεια σύμφωνα με την έρευνα των [Evelin Paucar N. et.al., 2019](#), ανιχνεύθηκαν 37 φαρμακευτικές ενώσεις προϊόντων προσωπικής φροντίδας σε απόβλητα δευτεροβάθμιας επεξεργασίας. Ανάμεσα στις ενώσεις διαφόρων κατηγοριών (όπως, αντιβιοτικά, αναλγητικά, αντιαρρυθμικά κ.α.) ήταν και η αντιμυκητιακή ένωση της Griseofulvin. Τα πειράματα της έρευνας διεξήχθησαν σε εργαστηριακή κλίμακα, όπου περιελάμβανε τρεις flow through αντιδραστήρες σε σειρά αλλάζοντας την δόση όζοντος (1-9 mg/l), την υδραυλικό χρόνο κατακράτησης (5-15 min), και την συγκέντρωση του όζοντος που εισήχθη στους αντιδραστήρες (14-42 mg/l). Και σε αυτή την μελέτη όπως συνέβη και στην παραπάνω στην περίπτωση της Fluconazole, οι ενώσεις που ανιχνεύθηκαν ταξινομήθηκαν σε 5 διαφορετικά group με βάση την ευαισθησία τους ή μη στο όζον. Τα group ταξινομήθηκαν από ευαίσθητα στο όζον ή μη σταθερά στην διεργασία οζονισμού έως μη ευαίσθητα στον όζον ή πολύ σταθερά στην διεργασία οζονισμού. Όπως αυτό προέκυψε από τις συγκεντρώσεις των ενώσεων αυτών μετά από τον οζονισμό των δευτερογενών αποβλήτων. Στην περίπτωση της Griseofulvin η ένωση μας κατατάχθηκε στο group με τις σχετικά μη ευαίσθητες / σταθερές ενώσεις. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η απαιτούμενη δόση όζοντος για την αποικοδόμηση της Griseofulvin σε συγκεντρώσεις κάτω από το όριο ανίχνευσης(<LOD) ήταν 9mg/l.

Στην περίπτωση της μελέτης των [Westlund Paul et.al.,2017](#), διεξήχθησαν δυο βιολογικές αναλύσεις για την αξιολόγηση της ενδοκρινικής δραστηριότητας των προϊόντων μετασχηματισμού που σχηματίστηκαν κατά την κατά την διεργασία οζονισμού σε υδατική μήτρα που περιείχε μια ποικιλία εντομοκτόνων. Ανάμεσα στα εντομοκτόνα που ανιχνευτήκαν ήταν και η ένωση της Propiconazole. Στην παρούσα έρευνα αρχικά οι ερευνητές μελέτησαν τις ιδιότητες των εντομοκτόνων διεξάγοντας πειράματα όζοντος σε υδατική μήτρα που αρχικά είχε υποστεί αντίστροφη όσμωση και έπειτα τα μελέτησαν σε συνθετικό νερό αποβλήτων και σε εκροή αποβλήτων για να ερευνήσουν αν τα αποτελέσματα μπορούν να εφαρμοστούν σε πιο πολύπλοκες μήτρες. Σύμφωνα με τα πειραματικά αποτελέσματα στην υδατική μήτρα νερού που είχε υποστεί αντίστροφη όσμωση το ποσοστό απομάκρυνσης της Propiconazole ήταν 41% με δόση όζοντος 14.8 mg/l. Από βιβλιογραφικές πηγές της ίδιας μελέτης αναφέρετε η ανίχνευση της Propiconazole με αρχική συγκέντρωση $C_0 = 5.9 \cdot 10^{-5}$ mg/l και ποσοστό απομάκρυνσης 32% με δόση όζοντος 5.9 mg/l (Πηγή: Jonas Margot et.al., 2013). Από τις τρεις διαφορετικές μήτρες που μελετήθηκαν τα ποσοστά απομάκρυνσης της Propiconazole ήταν: 25 – 50% για νερό αντίστροφής όσμωσης και 50-75% σε συνθετικό νερό αποβλήτων και σε νερό εκροής από την εγκατάσταση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον δείχνει η μελέτη των [Östman Marcus et.al.,2019](#). Σύμφωνα με την οποία διάφοροι μικρορυπαντές δείχνουν χαμηλό ποσοστό απομάκρυνσης σε συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας αποχετεύσεων όπου και εισέρχονται στο υδάτινο περιβάλλον. Για να μειωθούν τα ποσοστά των μικρορυπαντών στις εκροές των αποχετεύσεων, και κατά συνέπεια οι επιδράσεις τους στο βιοτικό περιβάλλον, μια σειρά από περαιτέρω διεργασίες διαχείρισης τους εκτιμώνται στην παρούσα έρευνα. Δυο τέτοιες τεχνικές είναι ο οζονισμός και η προσρόφηση τους πάνω σε ενεργό άνθρακα. Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η αποδοτικότητα μιας πλήρους εγκατάστασης επεξεργασίας με οζονισμό στην Σουηδία για την απομάκρυνση αντιβιοτικών αντιμυκητιακών και άλλων βιοκτόνων ενώσεων. Στις αντιμυκητιακές ενώσεις που βρέθηκαν, μας ενδιαφέρουν για την παρούσα εργασία η Fluconazole, Propiconazole, Clotrimazole, Ketoconazole, Miconazole, Terbinafine. Η συμβατική διεργασία με την προσθήκη 0.55 gO₃/g total organic carbon - TOC) απομάκρυνε το 90% από τις μελετώμενες ουσίες εκτός από την Fluconazole και τις Benzotriazoles που απομακρύνθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 50%. Σε πιλοτικό στάδιο η απορρόφηση σε ενεργό άνθρακα παρουσίασε υψηλά ποσοστά απομάκρυνσης σε σύγκριση με τον οζονισμό για όλες τις μελετώμενες ενώσεις (>80% για όλες τις μελετώμενες ενώσεις).

Εκτιμήθηκαν τρεις διαφορετικοί τύποι ενεργού άνθρακα (GAC 1 0.8 - 1 mm GAC 2 4 mm GAC 3 0.8 - 1.2mm) όπου και παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα απομάκρυνσης. Για παράδειγμα στην περίπτωση της Fluconazole δεν απομακρύνθηκε εντελώς η ένωση με κανέναν από τους προαναφερόμενους τύπους ενεργού άνθρακα. Ωστόσο, η απομάκρυνση της με την εφαρμογή της προσρόφησης σε ενεργό άνθρακα 0,8-1 mm σημείωσε σημαντικά ποσοστά απομάκρυνσης.

Στην παρούσα μελέτη των [Wang Huijiao et.al., 2019](#), μελετήθηκε η μείωση των αντιμικροβιακών ενώσεων που συχνά απαντάτε στα αστικά λύματα με την χρήση του οζονισμού καθώς και με την πρόσφατα ανεπτυγμένη προηγμένη διεργασία βασισμένη στο όζον της e-peroxone. Ένα δευτεροβάθμιο από την έξοδο λύμα και ένα συνθετικό δείγμα νερού τα οποία περιέχουν 14 αντιμικροβιακές ενώσεις περιλαμβανομένου αντιβιοτικά και άλλα βιοκτόνα, τα οποία επεξεργάζονται με αυτές τις δυο διεργασίες. Εκ των οποίων τις Fluconazole, Miconazole, Propiconazole, Clotrimazole. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα περισσότερα αντιβιοτικά εύκολα αντιδρούν με το όζον και επομένως μπορούν να απομακρυνθούν από τις υδατικές μήτρες με άμεσο οζονισμό κατά την διάρκεια των δύο διαδικασιών. Αντιθέτως, τα περισσότερα βιοκτόνα μεταξύ των οποίων η Fluconazole & Propiconazole δεν απομακρύνθηκαν επιτυχώς κατά τον οζονισμό λόγω της μέτριας αντιδραστικότητας τους ή μη αντιδραστικότητας τους με το όζον. Σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό της οξείδωσης κατά την διάρκεια των δυο διαδικασιών που βασίζονται στο όζον παίζουν οι ρίζες υδροξυλίου. Σε σύγκριση με τον συμβατικό οζονισμό, η διαδικασία του electro peroxone με την situ electrogeneration ενισχύει σημαντικά την μετατροπή του όζοντος σε ρίζες υδροξυλίου. Με την κατά συνέπεια, η διαδικασία του electro peroxone να επιταχύνετε σημαντικά με την μείωση διαφόρων βιοκτόνων ενώσεων σε σύντομο χρόνο από τις διάφορες υδατικές μήτρες.

Σε μια ακόμη ενδιαφέρουσα έρευνα προχώρησαν οι [Hey G. et.al., 2014](#), όπου μελέτησαν τις επιπτώσεις τις οζονοποίησης για την απομάκρυνση φαρμακευτικών ενώσεων από λύματα διαφορετικών τιμών pH από τέσσερεις διαφορετικές εξόδους WWTPs της Σουηδίας. Ο κύριος στόχος της μελέτης αποσκοπούσε να μεν στην διερεύνηση των επιπτώσεων του οζονισμού στις διαφορετικές τιμές pH καθώς και η επίδραση της προσθήκης μικρών ποσοτήτων H_2O_2 πριν τον οζονισμό σε λύματα με χαμηλό $pH < 7$. Να σημειωθεί πως η προσθήκη μικρών ποσοτήτων H_2O_2 σε λύματα με χαμηλές τιμές $pH < 7$ πρόκειται να ενισχύσει την αποσύνθεση του όζοντος σε ρίζες υδροξυλίου μιας και η περιεκτικότητα τέτοιων λυμάτων από ιόντα υδροξυλίου είναι χαμηλή. Πιο συγκεκριμένα στην περίπτωση των λυμάτων της εξόδου 1 με τιμή $pH = 8$ με την προσθήκη όζον σε διαφορετικές δόσεις κάθε φορά διαπιστώθηκε σημαντική μείωση διαφόρων φαρμακευτικών ενώσεων. Εξαιρουμένης της Fluconazole που η απομάκρυνση της περιορίστηκε στο 50% περίπου. Η αποτελεσματικότητα του όζοντος ακόμα και σε χαμηλή δόση 1.8 mg/l δύναται να απομακρύνει τις μισές φαρμακευτικές ενώσεις από τα λύματα της εξόδου 3 με $pH = 6$ σε ποσοστό $> 90\%$. Με την αύξηση της δόσης του όζοντος σε επίπεδα 4.4 mg/l και άνω είχε ως αποτέλεσμα να απομακρύνει τις περισσότερες φαρμακευτικές ενώσεις σε ποσοστό πάνω από 99% εκτός από την μελετώμενη Fluconazole που απομακρύνθηκε 93%. Η προσθήκη επιπλέον μιας μικρής δόσης H_2O_2 σε φαρμακευτικές ενώσεις που έχουν μικρή αντιδραστικότητα στο όζον όπως είναι και η Fluconazole, έδειξε μια μικρή αύξηση των ποσοστό απομάκρυνση της. Πιο συγκεκριμένα με την αναλογία H_2O_2/O_3 0.08-0.13mg/l και μια αρχική δόση όζον 10 mg/l παρουσιάστηκε μείωση της Fluconazole κατά 4-16%.

Η χρήση διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων, καθαριστικών, φυτοφαρμάκων και καλλυντικών έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Οι μικρορύποι που φθάνουν στα επιφανειακά ύδατα σε μεγάλες ποσότητες, καθώς τα περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αποικοδομούνται πλήρως βιολογικά στις συμβατικές δημοτικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων (WWTPs). Με αποτέλεσμα οι μικρορύποι να

έχουν αρνητικές επιπτώσεις στο οικοσύστημα, όπως για παράδειγμα οι ορμονικές δραστικές ουσίες που διαταράσσουν την αναπαραγωγή ψαριών. Στην έρευνα τους οι [Wittmer A. et.al., 2015](#), διερεύνησαν την συσχέτιση της διαφοράς απορρόφησης UV από τους μικρορύπους μεταξύ της εισόδου και της εξόδου της διεργασίας του οζονισμού καθώς και της αποτελεσματικότητας απομάκρυνσης των μικρορύπων από τα λύματα. Εξετάστηκε η απορρόφηση σε μήκη κύματος 254 και 366 nm όπου μετρήθηκε στην είσοδο και έξοδο της οζονοποίησης, όπως και η συγκέντρωση 24 αντιπροσωπευτικών μικρορύπων μεταξύ αυτών και της Fluconazole και του διαλυμένου οργανικού άνθρακα (DOC). Τα αποτελέσματα έδειξαν σαφώς ότι η σχετική μείωση της απορρόφησης (ΔAbs) συσχετίζεται θετικά με τη σχετική αποτελεσματικότητα απομάκρυνσης των μικρορύπων. Προτείνεται συνεπώς, ότι η απορρόφηση UV μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράμετρος ελέγχου ανάδρασης για την επίτευξη βέλτιστης δοσολογίας όζοντος σε εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων και για να αποκτήσει μια γρήγορη εικόνα της αποτελεσματικότητας της διαδικασίας και της σταθερότητας του όζοντος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από την ίδια την μελέτη τους και από προηγούμενες μελέτες που έλαβαν υπόψη φαίνεται σαφή συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της απορροφητικότητας (ΔAbs) και της αποτελεσματικότητας της απομάκρυνσης των μικρορύπων. Αυτό φάνηκε και στην περίπτωση μιας συγκεκριμένης εγκατάστασης επεξεργασίας λυμάτων (WWTPs), όπου η μείωση της απορροφητικότητας των μικρορύπων έδειξε τον επιτυχή έλεγχο της διεργασίας του οζονισμού και την αποτελεσματική απομάκρυνση των μικρορύπων.

4.4 Διεργασίες διαφόρων AOPs

Πίνακας 4.4.1: Διάφορες προηγμένες διεργασίες οξείδωσης

Χημική Ένωση	Μέθοδος απομάκρυνσης	Παραπομπή
Fluconazole	Nanofiltration & Reverse Osmosis	Foureaux A.F.S. et.al.,2019
	Αποδόμηση μέσω ηλεκτρομαγνητικών νανοσωματιδίων υπό την εφαρμογή εναλλασσόμενων μαγνητικών πεδίων	Mushtaq Fajer et.al.,2019
	Οξείδωση από θερμικά ενεργό υπερθεϊκό άλας (TAP)	Yang Ji-Feng et.al.,2017
	Διεργασία αποδόμησης (E-peroxone) παρουσία του προσροφητικού υλικού (CuFe ₂ O ₄ /CNTs)	Wu Donghai et.al.,2019

Σύμφωνα με τον [Foureaux A.F.S. et.al.,2019](#) μελετήθηκε η απόδοση ενός συνδυασμού προηγμένων διεργασιών στην απομάκρυνση φαρμακευτικών ενώσεων σε χαμηλές συγκεντρώσεις της τάξεως των (μg/l & ng/l). Ο συνδυασμός που μελετήθηκε ήταν αυτός της χρήση νανόφιλτρων (NF—NF 90, NF 270, MPF34, DK and Duracid) και της αντίστροφης όσμωσης (reverse osmosis) (RO—BW30 and SG). Στα πλαίσια της έρευνας των A.F.S. Foureaux et.al. το πεδίο δειγματοληψίας αποτέλεσε ο ποταμός Rios Doce στην περιοχή Minas Gerais της Βραζιλίας. Το ενδιαφέρον στην συγκεκριμένη περιοχή είναι η χρησιμοποίηση του για την διάθεση λυμάτων χωρίς την προηγούμενη επεξεργασία τους καθώς και για την άντληση νερού για ύδρευση της περιοχής. Έπειτα από την δειγματοληψία ανιχνεύτηκαν 87 διαφορετικές φαρμακευτικές ενώσεις ωστόσο την προσοχή των ερευνητών τράβηξε η επαναλαμβανόμενη ανίχνευση 5 εκ αυτών όπου

και ερευνήθηκαν περισσότερο. Η Fluconazole αποτέλεσε μια από τις 5 επαναλαμβανόμενες ενώσεις με συγκέντρωση 227,52 – 573,76 ng/l. Σημαντικό σημείο στην έρευνα αποτέλεσε πως η χρήση αυτών των δύο μεθόδων της αντίστροφης όσμωσης και της χρήσης νανόφιλτρων εκτός του Duracid παρουσίασε εκπληκτική απομάκρυνση των προαναφερόμενων ενώσεων και συγκεκριμένα για την φλουконаζόλη πάνω από 96% όπου είχε ως αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις να πέσουν ακόμη και κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (Method Quantification Limit – MDL) 8 ng/l.

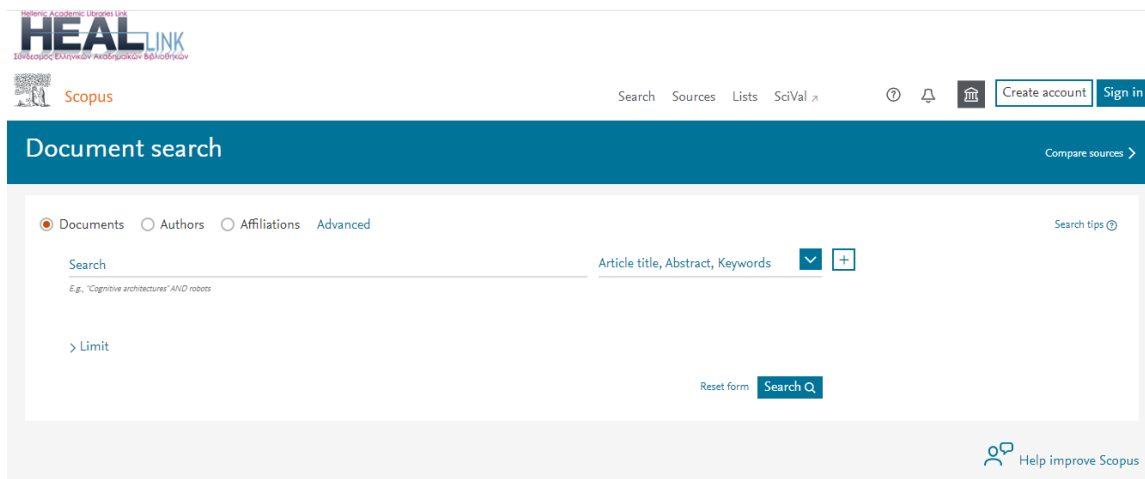
Οι προηγμένες διεργασίες οξείδωσης (AOPs) παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξανόμενο ενδιαφέρον λόγω του ότι έχουν την ικανότητα να μετασχηματίζουν και να ανοργανοποιούν οργανικούς ρύπους, ελαχιστοποιώντας κατά συνέπεια την δυνατότητα τους (των οργανικών ρύπων) να προκαλέσουν πιθανή ζημιά στο οικολογικό και ανθρώπινο περιβάλλον. Στις πιο δημοφιλείς προηγμένες διεργασίες οξείδωσης για την αποδόμηση φαρμάκων που ανιχνεύονται στις εγκαταστάσεις λυμάτων συγκαταλέγονται οι διεργασίες Fenton, Photo Fenton, UV/H₂O₂ λόγω της παρουσίας των ριζών υδροξυλίου που έχουν υψηλή αντιδραστικότητα. Στην μελέτη τους οι [Yang Ji-Feng et.al.,2017](#) παρουσιάζουν μια εναλλακτική πρόταση οξείδωσης οργανικών ρύπων σε υδατικά διαλύματα, αυτή της παραγωγής θειικών ριζών. Ερεύνησαν, την οξείδωση της Fluconazole σε υδατικά διαλύματα με την μέθοδο του θερμικά ενεργού υπερθειικού άλατος. Οι θειικές ρίζες οι οποίες παράγονται από το ενεργό υπερθειικό άλας με ποικίλες μεθόδους όπως μεταφορά μετάλλων, θέρμανση και με sonolysis έχουν υψηλό οξειδωτικό δυναμικό παρόμοιο με αυτό των ριζών υδροξυλίου. Στην έρευνα θεωρώντας ότι η συγκέντρωση της φαρμακευτικής ένωσης Fluconazole είναι 10 mg/l, μελέτησαν την επίδραση διαφόρων παραγόντων περιλαμβανομένου της θερμοκρασίας του διαλύματος, του pH, της δόσης του PS, και των φυσικών συστατικών του νερού. Εν κατακλείδι οι ερευνητές συμπέραναν στο ότι διατηρώντας το pH του διαλύματος στο 3 (pH =3), και αυξάνοντας την οξειδωτική δόση του Persulfate (PS) στα 20 mM έχοντας υψηλές τιμές θερμοκρασίας T=60°C επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά αποδόμησης και ανοργανοποίησης της εν λόγω φαρμακευτικής ένωσης.

Η προσρόφηση ως μια μέθοδος απομάκρυνσης μικρορύπων που ανιχνεύονται σε διάφορες υδατικές μήτρες όπως σε λύματα και στο νερό, είναι ευρέως διαδεδομένη. Είναι μια εύκολη και βολική διεργασία, από την οποία δεν προκύπτουν επιβλαβή προϊόντα. Ιδιαίτερη σημασία για την αποτελεσματικότητα της είναι η επιλογή του κατάλληλου προσροφητικού υλικού. Ανάμεσα στα συμβατικά προσροφητικά υλικά, η αλήθεια είναι ότι τα νάνο-υλικά όπως τα Carbon Nanotubes και το Γραφένιο (Graphene) έχουν προσελκύσει τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των επιστημόνων, λόγω των περισσότερων ενεργών ειδικών επιφανειών τους. Μια όμως πολλά υποσχόμενη τεχνολογική έρευνα για την απομάκρυνση επιβλαβών μικρορύπων από τις υδατικές μήτρες, είναι αυτή του συνδυασμού της προσρόφησης με τις προηγμένες διεργασίες οξείδωσης. Για αυτό και στην έρευνα τους οι [Wu Donghai et.al.,2019](#) αναφέρονται στην απομάκρυνση ενός ιδιαίτερα επίμονου φαρμακευτικού ρύπου, αυτό της Fluconazole με την χρήση της ηλεκτοπεροξόνης (e-peroxone) ως μιας προηγμένης ηλεκτροχημικής διεργασίας οξείδωσης, με την παρουσία του (Cu Fe₂O₄/CNTs) ως προσροφητή / καταλύτη. Η εφαρμογή του συγκεκριμένου καταλύτη / προσροφητή ουσιαστικά βοηθάει – ενισχύει την προαναφερθείσα ηλεκτροχημική διεργασία οξείδωσης για την αποτελεσματικότερη απομάκρυνση της Fluconazole από υδατικές μήτρες. Τα αποτελέσματα της έρευνας πρότειναν πως η σύνθεση του copper ferrite modified carbon nanotubes (Cu Fe₂O₄/CNTs) ενσωμάτωναν τις μαγνητικές ικανότητες του σιδήρου καθώς και τις προσροφητικές ικανότητες του CNTs απομακρύνοντας γρήγορα την εν λόγω φαρμακευτική ένωση της Fluconazole και παρουσιάζοντας εξαιρετική ανακυκλωσιμότητα. Τέλος, αναφέρεται πως το 89% περίπου της αρχικής συγκέντρωσης από την Fluconazole μετασχηματιστικέ με την παρουσία των προαναφερθέντων καταλυτών, δλδ 10% υψηλότερα από την απουσία αυτών.

Σύμφωνα με τους [Mushtaq Fajer et.al.,2019](#), μελέτησαν την καθοδηγούμενη καταλυτική αποδόμηση οργανικών ενώσεων εκμεταλλεύοντας την ηλεκτρομαγνητική φύση των νανοσωματιδίων (CFO-BFO) υπό την εφαρμογή εναλλασσόμενων μαγνητικών πεδίων . Ο συνδυασμός του μαγνητοπεριοριστικού CFO με το πολυπυρηνικό BFO δίνει την δυνατότητα σε έναν ηλεκτρομαγνητικό κινητήρα να εξυγιάνει το νερό κάτω από ασύρματα μαγνητικά πεδία, μέσω προχωρημένων οξειδωτικών διεργασιών, χωρίς την εμπλοκή συν καταλυτών. Τα νανοσωματίδια CoFe_2O_4 κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας την υδροθερμική σύνθεση, ακολουθούμενη από την sol-gel σύνθεση για την δημιουργία του πολυμετροηλεκτρικού κελύφους BiFeO_3 . Η θεωρητική μοντελοποίηση πραγματοποιείται για τη μελέτη της προκαλούμενης από το μαγνητικό πεδίο πόλωσης στην επιφάνεια των ηλεκτρομαγνητικών νανοσωματιδίων. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από αυτές τις προσομοιώσεις συνάδουν με τις πειραματικές μικροσκοπικές αναλύσεις πιεζοβίας, όπου παρατηρούνται μεταβολές στην πιεζοαπόκριση των νανοσωματιδίων κάτω από μαγνητικά πεδία. Στην συνέχεια, η ηλεκτρομαγνητική επίδραση που προκαλεί καταλυτική αποδόμηση των οργανικών ρυπαντών ερευνάτε κάτω από μαγνητικά πεδία εναλλασσόμενου ρεύματος και μέσου αυτού υπάρχει απόδοση απομάκρυνσης 97% για τις συνθετικές βαφές και 85% για τις συχνά χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά είδη. Επιπλέον, τα πειράματα εκτελέστηκαν για να διευκρινιστεί ο μηχανισμός πίσω από το μαγνητικό πεδίο που προκαλείται από την καταλυτική υποβάθμιση των οργανικών ρύπων με τη χρήση καθαριστών για κάθε ένα από τα αντιδραστικά είδη. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ρίζες υδροξυλίου και υπεροξειδίου είναι τα κύρια αντιδραστικά είδη στην ηλεκτρομαγνητική προκληθείσα καταλυτική αποικοδόμηση των οργανικών ενώσεων. Με επιτυχία οι (Fajer Mushtaq et.al.,2019) κατάφεραν να μας υποδείξουν μια νέα προσέγγιση για την αποδόμηση ενός μείγματος πέντε (5) συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών ενώσεων συμπεριλαμβανομένου της Fluconazole. Τονίζοντας έτσι, το πλεονέκτημα υπεροχής της χρησιμοποιούμενης προσέγγισης σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους οξονοποίησης για την απομάκρυνση φαρμακευτικών ενώσεων από τα λύματα των ΕΕΛ, που δείχνουν ανθεκτικότητα στο όζον.

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση- Συμπεράσματα

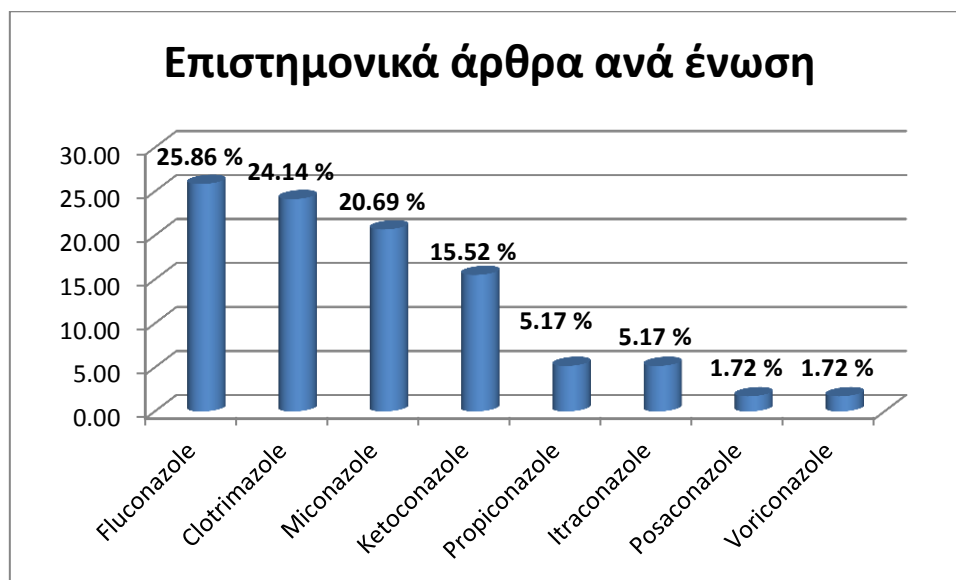
Στην παρούσα διπλωματική εργασία επιχειρήθηκε να γίνει μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των τελευταίων πέντε ετών (διάστημα 2014 – 2019), σχετικά με την εμφάνιση αντιμυκητιακών ουσιών στο περιβάλλον. Μέσω λοιπόν της βιβλιογραφικής βάσης δεδομένων Scopus (<https://www.scopus.com/>) (εικόνα 5.1) και με την εφαρμογή ως λέξεων κλειδιά, το έτος και την ονομασία κάθε αντιμυκητιακής ουσίας από τις κατηγορίες του κεφαλαίου 3, ανιχνεύθηκε ένα πλήθος δημοσιεύσεων, που αφορούσε την ύπαρξη των αντιμυκητιακών ουσιών στο περιβάλλον και στις εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων, τις μεθόδους ανίχνευσης αυτών, τις επιδράσεις τους στο περιβάλλον, στον άνθρωπο και σε οργανισμούς μη στόχους και τις μεθόδους επεξεργασίας αυτών, για την απομάκρυνσή τους από διάφορες περιβαλλοντικές μήτρες. Έγινε καταγραφή όλων αυτών των περιπτώσεων που αφορούσαν την παρουσία τους σε υδατικές μήτρες και ιζήματα, σε μεθόδους απομάκρυνσης τους κυρίως με προηγμένες τεχνολογίες οξείδωσης καθώς και σε αυτά που αναφέρονταν στην βιοσυσσώρευση σε ιστούς και ζωτικά όργανα υδρόβιων οργανισμών. Λόγω του μεγάλου αυτού όγκου των εργασιών, η ταξινόμηση τους έγινε σε πίνακες σύμφωνα με την μελετώμενη κάθε φορά αντιμυκητιακή ένωση. Αρχικά, σχηματίστηκαν πίνακες συγκεντρώσεων για κάθε ένωση που ανιχνεύθηκε σε υδατικές μήτρες και ιζήματα, σε συγκεντρώσεις ng/l & ng/g αντίστοιχα. Έπειτα ταξινομήθηκαν οι ενώσεις κυρίως των αζολίων που ανιχνεύθηκαν σε οργανισμούς υδάτινων πόρων σε συγκεντρώσεις ng/g. Τέλος, η έρευνα αυτή επικεντρώθηκε σε μεθόδους απομάκρυνσης κυρίως με τεχνολογίες προηγμένων διεργασιών οξείδωσης (AOPs) όπου σε αυτή την περίπτωση οι καταγεγραμμένες επιστημονικές αναφορές ταξινομήθηκαν με βάση την μέθοδο-τεχνική απομάκρυνση που χρησιμοποιούσαν. Όπως διαπιστώνεται στο κεφάλαιο 4, αρχικά ταξινομήθηκαν οι έρευνες με βάση τις φωτοχημικές διεργασίες οξείδωσης, έπειτα οι έρευνες με διεργασίες οζονισμού καθώς και συνδυασμό του όζον με άλλες τεχνικές. Και τέλος, δημιουργήθηκε πίνακας με επιστημονικές αναφορές που δεν εντάσσονται σε κάποια από τις προηγούμενες περιπτώσεις.



Εικόνα 5. 1: Αρχική σελίδα Scopus (Πηγή: <https://www.scopus.com/>)

Όπως αναφέρεται λοιπόν από πολλούς μελετητές, η παρουσία αντιμυκητιακών ουσιών στο υδάτινο κυρίως περιβάλλον είναι ένα αδιαμφισβήτητο γεγονός. Αυτό μπορεί να διαπιστωθεί και από τους Πίνακες 3.2.1 έως 3.2.5, όπου έχουν συγκεντρωθεί οι εργασίες που αφορούν στην παρουσία κάθε κατηγορίας αντιμυκητιακών ουσιών σε διάφορες περιβαλλοντικές μήτρες. Στην παρούσα φάση, έγινε μια προσπάθεια συγκέντρωσης όλων των εργασιών – αναφορών για κάθε ένωση σε ένα διάγραμμα. Όπως μπορεί να δει κανείς στο Διάγραμμα 5.2 η πλειονότητα των μελετών, αφορούσε την παρουσία της Fluconazole σε

ποσοστό 25.86% και 15 επιστημονικές αναφορές. Η Fluconazole είναι ένα αντιμυκητιακό αζόλιο, που χρησιμοποιείται ευρέως με συνέπεια να το συναντάμε στην πορεία σε διάφορα περιβαλλοντικά διαμερίσματα, στην συνέχεια ακολουθούν τα επίσης αντιμυκητιακά αζόλια όπως η Clotrimazole σε ποσοστό 24.14 % και 14 επιστημονικές αναφορές, η Miconazole σε ποσοστό 20.69% με 12 επιστημονικές αναφορές , η Ketoconazole σε ποσοστό 15.52% με 9 μόλις επιστημονικές αναφορές. Τέλος, σε πολύ μικρότερο αριθμό αναφορών εμφανίζονται η Propiconazole και την Itraconazole με 5.17% (3 αναφορές) και η Posaconazole και η Voriconazole με 1.72% (1 αναφορά).



Εικόνα 5.2: Διάγραμμα επιστημονικών αναφορών ανά ένωση

Οι αντιμυκητιακές ενώσεις συνηθίζεται να χρησιμοποιούνται ως συστατικά για την παρασκευή διαφόρων προϊόντων προσωπικής φροντίδας PCPs και άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως σαμπουάν, θεραπευτικές κρέμες, θεραπευτικά δισκία (χάπια) κ.α. από τις φαρμακευτικές βιομηχανίες. Στην ιατρική χρησιμοποιούνται ευρέως τέτοιου είδους φαρμακευτικά προϊόντα για την θεραπεία διαφόρων μυκητιάσεων ή λοιμώξεων που δύναται να προκληθούν από μύκητες. Επιπλέον, θεραπείες με αντιμυκητιακά φαρμακευτικά προϊόντα δύναται να συνταγογραφηθούν από τον θεράποντα ιατρό σε ασθενείς που νοσούν από ασθένειες σχετικές με την παρουσία κάποιου είδους μύκητα. Επίσης, μεγάλο μέρος των σκευασμάτων που παράγονται διατίθενται ελεύθερα στην αγορά όπως για παράδειγμα κρέμες και άλλα καλλυντικά προϊόντα. Όταν τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται κυρίως για τοπικές εφαρμογές, μπορούν να απελευθερωθούν από τις επεξεργασμένες περιοχές του δέρματος και να εισαχθούν άμεσα στα αστικά λύματα κατά τη διάρκεια του ντους. Άλλες χρήσεις (δηλαδή, από του στόματος και ενδοφλέβια) συμβάλλουν επίσης στην έμμεση απόρριψη τους στα αστικά λύματα μέσω της ανθρώπινης απέκκρισης. Με τις συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων, όπου κατά κύριο λόγο χρησιμοποιούνται βιολογικές μέθοδοι επεξεργασίας, η αποικοδόμηση των φαρμακευτικών προϊόντων που ανιχνεύονται σε τέτοιες εγκαταστάσεις είναι σχεδόν ανέφικτη. Με αποτέλεσμα την εισχώρηση τους σε υδάτινους αποδέκτες (Θαλάσσια ύδατα, λίμνες, ποτάμια). Εκτός αυτού μυκητοκτόνες ουσίες υπάρχουν και σε φυτοφάρμακα για τις αγροτικές καλλιέργειες, σε οικιακά προϊόντα ως ενεργά συστατικά για απολυμαντική χρήση, σε φαρμακευτικά προϊόντα για την θεραπεία των ζώων, με αποτέλεσμα να υπάρχει παρουσία τέτοιων ενώσεων εκτός του επιφανειακού υδάτινου περιβάλλοντος, σε ιζήματα, και σε υπόγεια ύδατα. Σύμφωνα με μελέτες αρκετών ερευνητών όπως ορισμένων εξ αυτών είναι [Zhang Nai-Sheng et.al.,2015](#), [Chen Zhi-Feng et.al.,2014](#), [Westlund Paul, Yargeau Viviane . 2017](#), μέσα από την δική τους

προσπάθεια, μας παρουσίασαν την ανίχνευση μυκητοκτόνων αζολίων διαφόρων συγκεντρώσεων σε επιφανειακά ύδατα ποταμών, σε εκροές εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων (STPs), και σε ιζήματα ποταμών. Αλλά όμως την παρουσία μυκητοκτόνων ακόμα και σε υπόγεια ύδατα καθώς και σε στραγγίσματα απορριμμάτων από χώρους υγειονομικής ταφής μας επιβεβαιώνουν μέσα από την μελέτη τους οι [Peng Xianzhi et.al.,2014](#).

Εκτός των βιβλιογραφικών πηγών που αναφέρονται στην παρουσία αντιμυκητιακών ενώσεων σε διάφορες περιβαλλοντικές μήτρες. Συλλέχτηκαν, αναφορές ([Yao Li et.al.,2018](#), [Yao Li et.al.,2019](#), [Grabicova Katerina et.al.,2018](#), [Zhong Yuanhong et.al., 2017](#)) που κάνουν λόγο στην βίο-συσσώρευση αντιμυκητιακών ενώσεων σε ιστούς και βιοτικά όργανα υδάτινων οργανισμών (όπως π.χ. στα ψάρια) μέσω της απόρριψης στο υδάτινο περιβάλλον ανεπεξέργαστων λυμάτων.

Στις μέρες μας είναι αποδεδειγμένο πως για την απομάκρυνση επίμονων ρύπων όπως είναι οι φαρμακευτικές ενώσεις οι συμβατικές μέθοδοι επεξεργασίας με την εφαρμογή βιολογικών και φυσικοχημικών διεργασιών, δεν είναι επαρκής. Οι Προηγμένες διεργασίες οξείδωσης _ AOPs αποτελούν πολλά υποσχόμενες τεχνικές στην επεξεργασία νερού και λυμάτων. Η αρχή λειτουργίας των AOPs βασίζεται στην παραγωγή ριζών υδροξυλίου ($\text{HO}\bullet$), οι οποίες αποικοδομούν με υψηλούς ρυθμούς τις ρυπαντικές ουσίες. Στις AOPs περιλαμβάνονται διεργασίες όπως αυτές του οζονισμού, φωτοχημικές διεργασίες απομάκρυνσης με την χρήση κυρίως UV ακτινοβολίας, ηλεκτροχημικές διεργασίες (e-peroxone) κ.α.

Στην παρούσα εργασία οι δημοσιεύσεις που αφορούσαν την επεξεργασία των αντιμυκητιακών ουσιών με τη χρήση AOPs, ταξινομήθηκαν σε 3 σύνολα. Αυτά ήταν: i) οι διεργασίες φωτοδιάσπασης με χρήση UV ακτινοβολίας και συνδυασμού αυτής με άλλες τεχνικές ή με την προσθήκη καταλυτών (6 αναφορές, για 4 αντιμυκητιακές ενώσεις), ii) διεργασίες οζονισμού και συνδυασμού με διάφορες τεχνικές (7 αναφορές, για 6 αντιμυκητιακές ενώσεις), iii) διάφορες άλλες προηγμένες διεργασίες οξείδωσης (4 συνολικά, που αφορούσαν την Fluconazole).

Στις αρκετές περιπτώσεις βρέθηκε η χρήση ενός συνδυασμού προηγμένων τεχνικών απομάκρυνσης για τις φαρμακευτικές ενώσεις. Όπως σύμφωνα με τους ([Castro Gabriela et.al.,2016](#)) που με την έκθεση του υδατικού διαλύματος που περιείχε το Fluconazole σε ακτινοβολία UV 254 nm και με την προσθήκη του H_2O_2 αυξήθηκε η κινητική απομάκρυνσης της αντίδρασης μειώνοντας έτσι τον χρόνο ημιζωής σε λίγα δευτερόλεπτα από 42 min που είχε σε δ/μα υπερ καθαρού νερού αρχικά μειώθηκε σε 0.21 min. Κάτι ανάλογο συνέβη και στην περίπτωση της ίδιας ένωσης σε δείγμα λύματος. Όπως ακόμη στην περίπτωση των ([Kryczyk Agata et.al, 2017](#),) όπου στην αναφέρθηκαν στην αποδόμηση της Clotrimazole από υδατική μήτρα μεθανόλης. Όταν το δ/μα μεθανόλης με $\text{pH} = 2$, εκτέθηκε για προκαθορισμένο χρόνο σε ακτινοβολία UVA με την παρουσία των καταλυτών TiO_2 & ZnO διαπιστώθηκε σημαντική απομάκρυνση της εν λόγω ένωσης και σχηματισμό φωτοαποικοδομητικών προϊόντων. Όπου, η εν λόγω ένωση και τα φωτοσχηματιζόμενα προϊόντα της δεν παρουσίασαν καμία επίδραση στα ινοβλαστικά ανθρώπινα κύτταρα στο test τοξικότητας που διεξήχθη. Με τους [Östman Marcus et.al.,2019](#) όπου μέσω του επιστημονικούς τους άρθρου μελέτησαν την απομάκρυνση μιας σειράς από αντιμυκητιακές ενώσεις (κυρίως αζολίων) που βρέθηκαν σε εγκατάσταση λυμάτων με την χρήση του οζονισμού. Επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά απομάκρυνσης, λόγω όμως της ελλιπής απομάκρυνσης της FLC, οι προαναφερόμενοι πειραματίστηκαν πιλοτικά, την περίπτωση της προσρόφησης της σε ενεργό άνθρακα τύπου (GAC 1 0.8 - 1 mm) μετά από την διεργασία του οζονισμού, επιδεικνύοντας μεγαλύτερη απομάκρυνση για όλες σε αυτή την περίπτωση ενώσεις <80%. Για την δυσκολία της απομάκρυνσης της FLC έκαναν λόγω και οι [Wang](#)

[Huijiao et.al., 2019](#) όπου με τον οζονισμό υδατικών δ/μα (ενός σύνθετου και ενός λύματος εξόδου από ΕΕΛ) επιτυγχάνετε σημαντική μείωση μιας σειράς αντιμυκητιακών ενώσεων, εκτός από την FLC που περιορίστηκε σε χαμηλότερα επίπεδα απομάκρυνσης. Όταν όμως τα δ/μα εφαρμόστηκε η ηλεκτροχημική διεργασία της e - peroxone με την in situ ηλεκτροπαραγωγή ριζών υδροξυλίου, τα ποσοστά απομάκρυνσης αυξήθηκαν σημαντικά. Μια ακόμη σημαντική διαπίστωση για την αμελητέα αντιδραστικότητα της Fluconazole στην διεργασία της οζονοποίησης αναφέρετε και στην αναφορά των [Yunho Lee et.al., 2014](#).

Παρατηρώντας πως το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την απομάκρυνση της Fluconazole, που όπως διαπιστώθηκε προηγουμένως αποτελεί έναν ιδιαίτερα επίμονο ρύπο και ανθεκτικό σε προηγμένες τεχνικές οξείδωσης όπως είναι ο οζονισμός, δεν ήταν αμελητέο. Με τις ακόλουθες αναφορές διαφόρων ερευνητικών ομάδων φαίνεται πως ένας από τους στόχους τους μέσα από σύγχρονες προηγμένες διεργασίες οξείδωσης είναι και η απομάκρυνση της Fluconazole μέσα από διάφορες υδατικές μήτρες. Πιο συγκεκριμένα, οι [Yang Ji-Feng et.al.,2017](#) αναφέρθηκαν στην παραγωγή θεικών ριζών ($\text{SO}_4^{\bullet-}$) οι οποίες παράγονται από το ενεργό υπερθειικό άλας με ποικίλες μεθόδους όπως μεταφορά μετάλλων, θέρμανση και με sonolysis έχοντας υψηλό οξειδωτικό δυναμικό παρόμοιο με αυτό των ριζών υδροξυλίου. Επίσης οι [Wu Donghai et.al.,2019](#) αναφέρονται στην απομάκρυνση ενός ιδιαίτερα επίμονου φαρμακευτικού ρύπου, αυτό της Fluconazole με την χρήση της ηλεκτοπεροξόνης (e-peroxone) ως μιας προηγμένης ηλεκτροχημικής διεργασίας οξείδωσης, με την παρουσία του ($\text{Cu Fe}_2\text{O}_4/\text{CNTs}$) ως προσροφητή / καταλύτη. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός του carbon ferrite modified carbon nanotubes ($\text{Cu Fe}_2\text{O}_4/\text{CNTs}$) ενσωματώνει τις μαγνητικές ικανότητες του σιδήρου καθώς και τις προσροφητικές ικανότητες του CNTs με αποτέλεσμα την ταχεία απομάκρυνση σε ποσοστό της εν λόγω φαρμακευτική ένωση της Fluconazole και παρουσιάζοντας εξαιρετική ανακυκλωσιμότητα. Ενώ οι [Mushtaq Fajer et.al.,2019](#) προχώρησαν στην μελέτη της καθοδηγούμενης καταλυτικής αποδόμησης οργανικών ενώσεων εκμεταλλεύοντας την ηλεκτρομαγνητική φύση των νανοσωματιδίων (CFO-BFO) υπό την εφαρμογή εναλλασσόμενων μαγνητικών πεδίων . Ο συνδυασμός του μαγνητοπεριοριστικού CFO με το πολυπυρηνικό BFO δίνει την δυνατότητα σε έναν ηλεκτρομαγνητικό κινητήρα να εξυγιάνει το νερό κάτω από ασύρματα μαγνητικά πεδία, μέσω προχωρημένων οξειδωτικών διεργασιών, χωρίς την εμπλοκή συν καταλυτών. Με αποτέλεσμα την απομάκρυνση 85% της Fluconazole.

Μέσα από όλες τις βιβλιογραφικές αναφορές διαπιστώθηκε πως μία σειρά παραγόντων που επηρέαζαν την ταχύτητα οξείδωσης και κατά συνέπεια και την απόδοση της κάθε διεργασίας. Ορισμένοι τέτοιοι παράγοντες είναι: η συγκέντρωση της εκάστοτε ουσίας – ρύπου, η συγκέντρωση του οξειδωτικού – αντιδραστηρίου που χρησιμοποιείται, και το είδος του, το pH, η θερμοκρασία, ο χρόνος επεξεργασίας, το είδος της υδατικής μήτρας, καθώς η σύσταση των λυμάτων και των υδατικών διαλυμάτων.

Με την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας αξίζει να επισημανθούν ορισμένα σημεία που αντιπροσωπεύουν το σύνολο της. Για τον λόγο αυτό, παρατίθενται στην συνέχεια η θετική συμβολή της έρευνας μας στην διαδρομή των αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον. Καθώς και ορισμένες ελλείψεις που δυσχεραίνουν στην εξαγωγή ενός ασφαλούς συμπεράσματος.

Η θετική συμβολή της εργασίας στην διαδρομή των αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον σε (Bullets):

- ✓ Ανάδειξη της παρουσίας διαφόρων αντιμυκητιακών ενώσεων στο περιβάλλον μέσα από ένα πλήθος βιβλιογραφικών αναφορών.
- ✓ Την εμφάνιση ορισμένων αζολίων σε ιστούς και ζωτικά όργανα σε υδάτινους οργανισμούς (Ψάρια).
- ✓ Την επίδραση διαφόρων αντιμυκητιακών ενώσεων κυρίως αζολίων σε οργανισμούς-μη στόχους.
- ✓ Στην ανάδειξη εναλλακτικών οδών πέρα από τις συμβατικές μεθόδους για την απομάκρυνση επίμονων οργανικών ρύπων.
- ✓ Στην απομάκρυνση σε αρκετά ικανοποιητικό επίπεδο, αντιμυκητιακών ενώσεων με την χρήση προηγμένων διεργασιών οξείδωσης.

Με την ολοκλήρωση όμως τις παρούσας εργασίας παρουσιάστηκαν κάποιες σημαντικές ελλείψεις που δυσχεραίνουν στην εξαγωγή ενός ασφαλούς συμπεράσματος. Πιο συγκεκριμένα:

- Κατά την διάρκεια της έρευνας στην επιστημονική βιβλιοθήκη του Scopus δεν εντοπίστηκαν επιστημονικές μελέτες για αρκετές από τις αρχικά εξεταζόμενες αντιμυκητιακές ενώσεις. Δηλώνοντας την έλλειψη έρευνας στην περίπτωση της διαδρομής τους και της τύχης τους στο περιβάλλον.
- Δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για τον πιθανό κίνδυνο τοξικότητας σε υδάτινους οργανισμούς ή στον άνθρωπο από την έκθεση σε δείγματα με αντιμυκητιακές ενώσεις, λόγω της έλλειψης επαρκούς επιστημονικού υλικού.
- Η χρήση Προηγμένων μεθόδων οξείδωσης (AOPs) είναι σε πειραματικό στάδιο με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ολοκληρωμένη εικόνα από την χρήση τους σε πραγματικές συνθήκες.
- Για την απομάκρυνση αντιμυκητιακών ενώσεων με την χρήση AOPs, η βιβλιογραφική αναφορά είναι αρκετά περιορισμένη. Η ήδη υπάρχουσα, αναφέρεται αποκλειστικά στην απομάκρυνση αζολίων, κυρίως της Fluconazole.
- Οικονομοτεχνική μελέτη για την εφαρμογή προηγμένων διεργασιών οξείδωσης σε πραγματικές συνθήκες λειτουργίας. Με την αναβάθμιση των ήδη υπάρχοντων Εγκαταστάσεων Επεξεργασίας Λυμάτων (ΕΕΛ).

Τέλος, προτείνεται να συνεχιστεί η έρευνα σε θέματα που σχετίζονται με την τύχη και την διαδρομή που ακολουθούν οι φαρμακευτικές ουσίες (με μεγαλύτερη έμφαση) και ο εντοπισμός τους στο περιβάλλον. Να μελετηθούν επαρκώς οι πιθανοί κίνδυνοι που δύναται να προκληθούν σε υδρόβιους και μη οργανισμούς από την διαρκεί έκθεση τους σε αντιμυκητιακές ουσίες και παράγωγα αυτών. Η επέκταση της χρήσης προηγμένων μεθόδων απομάκρυνσης και στις υπόλοιπες αντιμυκητιακές φαρμακευτικές ενώσεις πέρα των αζολίων. Και η πιλοτική εφαρμογή προηγμένων μεθόδων οξείδωσης σε ήδη υπάρχουσες ΕΕΛ, για την καλύτερη και ασφαλέστερη εικόνα απομάκρυνσης φαρμακευτικών ενώσεων από τα λύματα.

Βιβλιογραφικές Πηγές

Ξένη Βιβλιογραφία

Ali Asghar Muhammad, Zhu Qingxin, Sun Shutang, Peng Yue'e, Shuai Qin, 2018. Suspect screening and target quantification of human pharmaceutical residues in the surface water of Wuhan, China, using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS Science of The Total Environment 635, Pages 828-837. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.179>

Assress Hailemariam Abrha, Nyoni Hlengilizwe, Mamba B. Bhekie, Msagati A.M. Titus, 2019. Target quantification of azole antifungals and retrospective screening of other emerging pollutants in wastewater effluent using UHPLC –QTOF-MS, Environmental Pollution 253, and Pages 655-666. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.07.075>

Boucenna Amira , Oturan Nihal, Chabani Malika , Bouafia-Chergui Souad, Oturan A. Mehmet, 2019. Degradation of Nystatin in aqueous medium by coupling UV-C irradiation, H₂O₂ photolysis, and photo-Fenton processes, Environmental Science and Pollution Research 26, pages 23149–23161. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05530-2>

Burkina Viktoriia , Zamaratskaia Galia , Oliveira Rhaul , Fedorova Ganna, Grabicova Katerina, Schmidt-Posthaus Heike, Steinbach Christoph, Domingues Inês, Golovko Oksana, Sakalli Sidika, Grabic Roman, Randak Tomas, Zlabek Vladimir, 2016. Sub-lethal effects and bioconcentration of the human pharmaceutical clotrimazole in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), Chemosphere Volume 159, Pages 10-22. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.042>

Casado J., Rodríguez I., Ramil M., Cela R. 2014. Selective determination of antimycotic drugs in environmental water samples by mixed-mode solid-phase extraction and liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry, Journal of Chromatography A 1339 Pages 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.02.087>

Casado Jorge, Castro Gabriela, Rodríguez Isaac, Ramil María, Cela Rafael, 2015. Selective extraction of antimycotic drugs from sludge samples using matrix solid-phase dispersion followed by on-line clean-up, Analytical and Bioanalytical Chemistry 407, pages 907–917. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-8167-z>

Castro G., Roca M., Rodríguez I., Ramil M., Cela R., 2016. Identification and determination of chlorinated azoles in sludge using liquid chromatography quadrupole time-of-flight and triple quadrupole mass spectrometry platforms, Journal of Chromatography A 1476, Pages 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.11.020>

Castro Gabriela, Casado Jorge, Rodríguez Isaac, Ramil María, Ferradás Aida, Cela Rafael, 2016. Time-of-flight mass spectrometry assessment of fluconazole and clotrimazole UV and UV/H₂O₂ degradability: Kinetics study and transformation products elucidation, Water Research 88, Pages 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.10.053>

Chen Zhi-Feng , Ying Guang-Guo, Jiang Yu-Xia, Yang Bin , Lai Hua-Jie, Liu You-Sheng, Pan Chang-Gui, Peng Fu-Qiang, 2014. Photodegradation of the azole fungicide fluconazole in aqueous solution under UV-254: Kinetics, mechanistic investigations and toxicity evaluation, *Water Research* 52, Pages 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.12.039>

Chen Zhi-Feng, Ying Guang - Guo, Liu You-Sheng, Zhang Qian-Qian, Zhao Jian-Liang, Liu Shuang - Shuang, Chen Jun, Peng Feng-Jiao, Lai Hua-Jie, Pan Chang-Gui, 2014. Triclosan as a surrogate for household biocides: An investigation into biocides in aquatic environments of a highly urbanized region, *Water Research* 58 Pages 269-279. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.03.072>

Chen Zhi-Feng, Ying Guang-Guo, 2015. Occurrence, fate and ecological risk of five typical azole fungicides as therapeutic and personal care products in the environment: A review, *Environment International* Volume 84, Pages 142-153. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.07.022>

Coors Anja , Vollmar Pia, Sacher Frank , Polleichtner Christian, Hassold Enken , Gildemeister Daniela, Kühnen Ute, 2018. Prospective environmental risk assessment of mixtures in wastewater treatment plant effluents – Theoretical considerations and experimental verification, *Water Research* Volume 140, Pages 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.04.031>

Foureaux A.F.S., Reis E.O., Lebron Y., Moreira V., Santos L.V., Amaral M.S., Lange L.C., 2019. Rejection of pharmaceutical compounds from surface water by nanofiltration and reverse osmosis, *Separation and Purification Technology* Volume 212, Pages 171-179. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.11.018>

Grabicova Katerina, Grabic Roman, Blaha Martin, Kumar Vimal, Cervený Daniel, Fedorova Ganna, Randak Tomas, 2015. Presence of pharmaceuticals in benthic fauna living in a small stream affected by effluent from a municipal sewage treatment plant, *Water Research* Volume 72, Pages 145-153. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.09.018>

Grabicova Katerina, Vojs Stanova Andrea, Koba Ucin Olga, Borik Adam, Randak Tomas, Grabic Roman, 2018. Development of a robust extraction procedure for the HPLC-ESI-HRPS determination of multi-residual pharmaceuticals in biota samples, *Analytica Chimica Acta* 1022 (2018) 53 – 60. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.04.011>

Guerra P., Kim M., Shah A., Alaei M., Smyth S.A., 2014. Occurrence and fate of antibiotic, analgesic/anti-inflammatory, and antifungal compounds in five wastewater treatment processes, *Science of The Total Environment* 473–474, Pages 235-243 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.008>

Han Tran Ngoc, Reinhard Martin, Yew-Hoong Gin Karina, 2018. Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review, *Water Research* Volume 133, Pages 182-207. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.12.029>

Hey G., Vega S.R., Fick J., Tysklind M., Ledin A., la Cour Jansen J., Andersen H.R., 2014. Removal of pharmaceuticals in WWTP effluents by ozone and hydrogen peroxide, *Water SA*. <http://dx.doi.org/10.4314/wsa.v40i1.20>

Juksu Kanokthip, Zhao Jian-Liang, Liu You-Sheng, Yao Li, Charoon Sarin, Siranee Sreesai, Klomjek Pantip, Jiang Yu-Xia, Ying Guang-Guo, 2019. Occurrence, fate and risk assessment of biocides in wastewater

treatment plants and aquatic environments in Thailand, *Science of The Total Environment* 690, Pages 1110-1119. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.097>

Kapelewska Justyna, Kotowska Urszula, Karpińska Joanna, Kowalczyk Diana, Arciszewska Agnieszka, Świryo Anna, 2018. Occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of emerging organic contaminants in leachates, groundwaters and wastewaters, *Micro chemical Journal* 137, Pages 292-301 <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.11.008>

Katzung G. Bertram, Masters B. Susan, Trevor J. Anthony, 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*, 12TH Edition, McGraw Hill Lange. https://www.academia.edu/37362857/Basic_and_Clinical_Pharmacology_12th_Edition_Bertram_Katzung_Susan_Masters_Anthony_Trevor_007_1

Keshava Balakrishna, Amlan Rath, Yerabham Praveenkumarreddy, Keerthi Siri Guruge, Bikram Subedi, 2017. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies, *Ecotoxicology and Environmental Safety* Volume 137, Pages 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.11.014>

Kryczyk Agata, Żmudzki Paweł , Koczurkiewicz Paulina , Piotrowska Joanna, Pękala Elżbieta, Hubicka Urszula, 2017. The impact of ZnO and TiO₂ on the stability of clotrimazole under UVA irradiation: Identification of photocatalytic degradation products and in vitro cytotoxicity assessment, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 145, Pages 283-292. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.043>

Lee Yunho, Kovalova Lubomira , McArdell Christa S. , Urs von Gunten, 2014. Prediction of micropollutant elimination during ozonation of a hospital wastewater effluent, *Water Research* 64 Pages 134-148. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.06.027>

Lindberg H. Richard, Östman Marcus, Olofsson Urlika, Grabic Roman, Fick Jerker, 2014. Occurrence and behavior of 105 active pharmaceutical ingredients in sewage waters of a municipal sewer collection system, *Water Research* 58, Pages 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.03.076>

Liu Wang-Rong , Zhao Jian-Liang , Liu You-Sheng , Chen Zhi-Feng, Yang Yuan-Yuan, Zhang Qian-Qian, Ying Guang-Guo, 2015. Biocides in the Yangtze River of China: Spatiotemporal distribution, mass load and risk assessment *Environmental Pollution* 200 Pages 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.02.013>

Luis Correa de Barros André, Schmidt Felix Florian, Francisco de Aquino Sérgio, José de Cássia Franco Afonso Robson 2018. Determination of nine pharmaceutical active compounds in surface waters from Paraopeba River Basin in Brazil by LTPE-HPLC-ESI-MS/MS, *Environmental Science and Pollution Research* 25, pages 19962–19974. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2123-y>

Lv Min , Sun Qian , Hu Anyi , Hou Liyuan , Li Jiangwei , Cai Xiang , Yu Chang-Ping , 2014. Pharmaceuticals and personal care products in a mesoscale subtropical watershed and their application as sewage markers, *Journal of Hazardous Materials* 280, Pages 696-705. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.08.054>

Manoli Kyriakos, Morrison M. Lucas, Sumarah W. Mark, Nakhla George, Ray K. Ajay, Sharma K. Virender, 2019. Pharmaceuticals and pesticides in secondary effluent wastewater: Identification and enhanced removal by acid-activated ferrate (VI), *Water Research* 148, Pages 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.10.056>

Metcalfe D. Chris, Tamanna Sultana, Hongxia Li, Paul A. Helm 2016. Current-use pesticides in urban watersheds and receiving waters of western Lake Ontario measured using polar organic chemical integrative samplers (POCIS), *Journal of Great Lakes Research* Volume 42, Issue 6 Pages 1432-1442. <https://doi.org/10.1016/j.jglr.2016.08.004>

Metcalfe D. Chris, Helm Paul, Paterson Gordon, Kaltenecke Georgina, Murray Craig, Nowierski Monica, Tamanna Sultana 2019. Pesticides related to land use in watersheds of the Great Lakes basin, *Science of The Total Environment* 648 Pages 681-692. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.169>

Mushtaq Fajer , Chen Xiangzhong , Torlakcik Harun, Steuer Christian, Hoop Marcus , Erdem Can Siringil, Xavi Marti, Limburg Gregory , Stipp Patrick, Nelson J. Bradley, Pané Salvador, 2019. *Advanced Materials*, <https://doi.org/10.1002/adma.201901378>

Östman Marcus, Björleinius Berndt, Fick Jerker, Tysklind Mats, 2019. Effect of full-scale ozonation and pilot-scale granular activated carbon on the removal of biocides, antimycotics and antibiotics in a sewage treatment plant, *Science of The Total Environment* 649, Pages 1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.382>

Park Naree, Choi Younghun, Kim Deokwon, Kim Kyunghyun, Jeon Junho, 2018. Prioritization of highly exposable pharmaceuticals via a suspect/non-target screening approach: A case study for Yeongsan River, Korea, *Science of The Total Environment* 639, Pages 570-579. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.05.081>

Patel Manvendra, Kumar Rahul, Kishor Kamal, Mlsna Todd, Pittman U. Charles Jr., Mohan Dinesh, 2019. Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods, *Chemical Reviews* 119, 3510–3673. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>

Paucar N. Evelin, Kim Ilho, Tanaka Hiroaki, Sato Chikashi, 2019. Ozone treatment process for the removal of pharmaceuticals and personal care products in wastewater, *Ozone: Science & Engineering*, 41:1, 3-16. <https://doi.org/10.1080/01919512.2018.1482456>

Peng Xianzhi, Weihui Ou, Wang Chunwei , Wang Zhifang, Huang Qiuxin , Jin Jiabin , Tan Jianhua, 2014. Occurrence and ecological potential of pharmaceuticals and personal care products in groundwater and reservoirs in the vicinity of municipal landfills in China, *Science of The Total Environment* 490 Pages 889-898. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.068>

Peng Ying, Fang Wendi, Krauss Martin, Werner Brack, Wang Zhihao, Li Feilong , Zhang Xiaowei, 2018. Screening hundreds of emerging organic pollutants (EOPs) in surface water from the Yangtze River Delta (YRD): Occurrence, distribution, ecological risk, *Environmental Pollution* 241, Pages 484-493. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.061>

Philip M. Jeeva, Aravind K. Usha, Aravindakumar T. Charuvila, 2018. Emerging contaminants in Indian environmental matrices – A review, *Chemosphere* Volume 190, Pages 307-326. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.09.120>

Reis O. Eduarda, Foureaux S. Ana Flávia, Rodrigues S. Júlia, Moreira R. Victor, Lebron A.R. Yuri, Santos V.S. Lucilaine, Amaral C.S. Miriam, Lange C. Liséte, 2019. Occurrence, removal and seasonal variation of

pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants, *Environmental Pollution* 250 Pages 773-781. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.102>

Richter Elisabeth, Roller Elias , Kunkel Uwe, Ternes A. Thomas, Coors Anja, 2016. Phytotoxicity of wastewater-born micropollutants – Characterisation of three antimycotics and a cationic surfactant, *Environmental Pollution* Volume 208, Part B, Pages 512-522. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.10.024>

Rodríguez-Cabo T., Rodríguez I., Ramil M., Cela R., 2018. Evaluation of the aqueous phototransformation routes of phenyl ethyl azolic fungicides by liquid chromatography accurate mass spectrometry, *Science of The Total Environment* 615, Pages 942-954. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.003>

Sidrim José Júlio Costa, Carvalho Vitor Luz, Maia Castelo-Branco Débora de Souza Collares, Nogueira Brilhante Raimunda Sâmia, Gláucia Morgana de Melo Guedes, Giovanna Riello Barbosa, Lazzarini Stella Maris, Ribeiro Oliveira Daniella Carvalho, Oliveira de Meirelles Ana Carolina, Niemeyer Attademo Fernanda Löffler, Freire Augusto Carlos da Bôaviagem, Waldemiro de Aquino Pereira-Neto, Cordeiro Rossana de Aguiar, Bezerra Moreira José Luciano, Gadelha Rocha Marcos Fábio, 2016. Antifungal Resistance and Virulence among *Candida* spp. from Captive Amazonian manatees and West Indian Manatees: Potential Impacts on Animal and Environmental Health, *Eco Health* volume 13, pages328–338. <https://doi.org/10.1007/s10393-015-1090-8>

Steinberg Christian ,Laurent Julie , Hermann Véronique - Edel, Barbezant Marie, Sixt Nathalie, Dalle Frédéric, Aho Serge, Bonnin Alain, Hartemann Philippe, Sautour Marc, 2015. Adaptation of *Fusarium oxysporum* and *Fusarium dimerum* to the specific aquatic environment provided by the water systems of hospitals, *Water Research* 76, Pages 53-65. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.02.036>

UNEP, 2005. Water and Wastewater Reuse: An Environmentally Sound Approach for Sustainable Urban Water Management, In collaboration with: Ministry of Land, Infrastructure and Transport of Japan (MLIT), Public Works Research Institute of Japan (PWRI), Osaka Municipal Government, Infrastructure Development Institute of Japan (IDI), UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMM. Available from: http://www.unep.org/ietc/Portals/136/Publications/Water&Sanitation/WasteWater_Reuse_Publication.pdf

UNEP, 2010. Sick Water? The central role of wastewater management in sustainable development. A Rapid Response Assessment, United Nations Environment Programme, UN-HABITAT, GRIDArendal. Available from: <http://www.grida.no/publications/rr/sickwater/>

Vieira Madalena, Soares Amadeu M.V.M., Nunes Bruno, 2019. Biomarker-based assessment of the toxicity of the antifungal clotrimazol to the microcrustacean *Daphnia magna*, *Environmental Toxicology and Pharmacology* Volume 71, 103210. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103210>

Wan Dong , Zhang Guofei , Chen Yong , Lu Xiye, Zuo Yuegang , 2019. Photogeneration of hydroxyl radical in Fe(III)-citrate-oxalate system for the degradation of fluconazole: mechanism and products, *Environmental Science and Pollution Research* volume 26, pages8640–8649. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04348-2>

Wang Huijiao, Mustafa Majid, Yu Gang, Östman Marcus, Cheng Yi, Wang Yujue, Tysklind Mats, 2019. Oxidation of emerging biocides and antibiotics in wastewater by ozonation and the electro-peroxone process, *Chemosphere* 235, Pages 575-585. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.205>

- Westlund Paul, Isazadeh Siavash, Therrien Alexandre, Yargeau Viviane 2018. Endocrine Activities of Pesticides During Ozonation of Waters, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 100, pages 112–119. <https://doi.org/10.1007/s00128-017-2254-8>
- Westlund Paul, Yargeau Viviane 2017. Investigation of the presence and endocrine activities of pesticides found in wastewater effluent using yeast-based bioassays, *Science of The Total Environment* 607–608, Pages 744-751. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.032>
- Wittmer A. , Heisele A., McArdell C. S., Böhler M. ,Longree P.,Siegrist H., 2015. Decreased UV absorbance as an indicator of micropollutant removal efficiency in wastewater treated with ozone, *Water Science & Technology* 71 (7): 980–985. <https://doi.org/10.2166/wst.2015.053>
- Wu Donghai , Lu Guanghua, Yao Jingjing , Zhou Chao , Liu Fuli, Liu Jianchao, 2019. Adsorption and catalytic electro-peroxone degradation of fluconazole by magnetic copper ferrite/carbon nanotubes, *Chemical Engineering Journal* 370, Pages 409-419. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.03.192>
- Yamagishi Takahiro, Horie Yoshifumi, Tatarazako Norihisa, 2017. Synergism between macrolide antibiotics and the azole fungicide ketoconazole in growth inhibition testing of the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Chemosphere* Volume 174 Pages 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.071>
- Yang Ji-Feng, Yang Li-Ming, Zhang Song-Bai, Ou Li-Hui , Liu Cheng-Bin, Zheng Li-Ying , Yang Yu-Feng, Guang-Guo Ying, Sheng-Lian Luo, 2017. Degradation of azole fungicide fluconazole in aqueous solution by thermally activated persulfate, *Chemical Engineering Journal* 321, Pages 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.03.103>
- Yao Li, Lv Yin- Zhi, Zhang Li-Juan, Liu Wang-Rong, Zhao Jian-Liang, Yang Yuan-Yuan, Jia Yu-Wei, Liu You-Sheng, He Liang-Ying, Ying Guang-Guo, 2019. Bioaccumulation and risks of 24 personal care products in plasma of wild fish from the Yangtze River, China, *Science of The Total Environment* Volume 665, Pages 810-819. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.176>
- Yao Li, Lv Yin-Zhi, Zhang Li-Juan, Liu Wang- Rong, Zhao Jian-Liang, Liu You-Sheng, Zhang Qian-Qian , Ying Guang-Guo, 2018. Determination of 24 personal care products in fish bile using hybrid solvent precipitation and dispersive solid phase extraction cleanup with ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry, *Journal of Chromatography A* Volume 1551, Pages 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.04.003>
- Yao Li, Zhao Jian-Liang , Liu You-Sheng , Zhang Qian-Qian , Jiang Yu-Xia, Liu Shan, Liu Wang-Rong , Yang Yuan-Yuan , Ying Guang-Guo, 2018. Personal care products in wild fish in two main Chinese rivers: Bioaccumulation potential and human health risks, *Science of The Total Environment* 621, Pages 1093-1102. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.117>
- Zhang Nai-Sheng, Liu You-sheng, Van den Brink J. Paul, Price R. Oliver, Ying Guang-Guo, 2015. Ecological risks of home and personal care products in the riverine environment of a rural region in South China without domestic wastewater treatment facilities, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 122 Pages 417-425. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.09.004>

Zhang Tong, Bing Li, 2011. Occurrence, Transformation, and Fate of Antibiotics in Municipal Wastewater Treatment Plants, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 41, 951–998. <http://dx.doi.org/10.1080/10643380903392692>

Zhaokun Wang, Pengfei Zhao, Jia Yu, Zhen Jiang, Xingjie Guo, 2018. Experimental and molecular docking study on graphene/Fe₃O₄ composites as a sorbent for magnetic solid-phase extraction of seven imidazole antifungals in environmental water samples prior to LC-MS/MS for enantiomeric analysis, *Microchemical Journal* 140, Pages 222-231. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.04.027>

Zhong Yuanhong, Chen Zhi-Feng, Liu Shuang-Shuang, Dai Xiaoxin, Zhu Xinping, Zheng Guangming, Liu Shugui, Liu Guoguang, Cai Zongwei, 2017. Analysis of azole fungicides in fish muscle tissues: Multi-factor optimization and application to environmental samples, *Journal of Hazardous Materials* 324, Part B, Pages 535-543. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.11.024>

Ελληνική Βιβλιογραφία

Βενιέρη Δανάη, 2015, Πανεπιστημιακές σημειώσεις Περιβαλλοντικής Μικροβιολογίας, Σχολή Μηχανικών Περιβάλλοντος Πολυτεχνείου Κρήτης

Δημητρίου Παναγιώτης, 2018, Φωτοχημική διάσπαση της φαρμακευτικής ουσίας Φλουκοναζόλης σε υδατικά διαλύματα υπό την επίδραση υπεριώδους ακτινοβολίας παρουσία H₂O₂ και S₂O₈²⁻, Διπλωματική εργασία, Σχολή Μηχανικών Περιβάλλοντος Πολυτεχνείου Κρήτης

Δημοπούλου Δήμητρα, 2015, In vitro μελέτη διασταυρούμενης αντοχής της *Candida parapsilosis* στις εχινοκανδίνες σε μοντέλο ποντικών με διάχυτη καντιντίαση, Διδακτορική Διατριβή τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης.

Δρόσου Αικατερίνη Ιούλιος 2009, Κινητική μελέτης της φωτοκαταλυτικής διάσπασης της φαρμακευτικής ουσίας σουλφαμεθοξαζόλιο σε υδατικές μήτρες, μεταπτυχιακή διατριβή, Τμήμα Μηχανικών Περιβάλλοντος Πολυτεχνείο Κρήτης

Ζαχαράκη Σταυρούλα, 2018, Αντικαταθλιπτικές ουσίες στο περιβάλλον: ύπαρξη, κίνδυνοι και μέθοδοι απομάκρυνσης με έμφαση στις προηγμένες διεργασίες οξείδωσης, Μεταπτυχιακή διατριβή, Σχολή Θετικών Επιστημών & Τεχνολογίας Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου

Ζουμπούλης, Α., Πελέκα, Ε., Τριανταφυλλίδης, Κ. 2015. Πράσινη χημεία και τεχνολογία στη βιώσιμη ανάπτυξη. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 7. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/2327>

Μπόκαρη Φαίδρα-Ελένη, Απρίλιος 2010, Προηγμένη Οξείδωση Οργανικού Φορτίου Εκροής, Μεταπτυχιακή Διατριβή, Τμήμα Μηχανικών Περιβάλλοντος, Πολυτεχνείο Κρήτης.

Πετράκης Ιωάννης, 2012, Διάσπαση της φαρμακευτικής ουσίας σετραλίνης σε υδατικά διαλύματα, υπό την επίδραση υπεριώδους ακτινοβολίας παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου (UV/H₂O₂), μεταπτυχιακή διατριβή τμήμα Μηχανικών Περιβάλλοντος Πολυτεχνείου Κρήτης

Φροντιστής Ζαχαρίας, Ιούλιος 2011, Απομάκρυνση διαταρακτών ενδοκρινικής δράσης από την υδατική φάση με την χρήση προηγμένων διεργασιών οξείδωσης, διδακτορική διατριβή, τμήμα Μηχανικών Περιβάλλοντος Πολυτεχνείο Κρήτης

Ιστοσελίδες

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01099>

<http://www.larissa-chamber.gr/Uploads/Files/meletes/mercouri.pdf>

<http://www.geo.auth.gr/763/ch8.htm>

<https://www.galinos.gr/>

<https://www.dromon-engineering.gr/news/22-articles/53-ozone-in-wastewater-treatment>

https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1928/1/02_chapter%2006.pdf

<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%B1%CE%BD%CE%AC%CF%84%CE%BF%CF%82>