

Platinum-based Cytotoxic Drugs in Hospital Effluent, Isfahan, Iran

Samineh Dehghanpour¹,
Hamidreza Pourzamani^{2,3},
Mohammad Mehdi Amin^{3,4},
Karim Ebrahimpour^{3,5}

¹ MSc in Environmental Health Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Associate Professor, Department of Environmental Health Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Environment Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Professor, Department of Environmental Health Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Environmental Health Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

(Received July 1, 2019 Accepted December 24, 2019)

Abstract

Background and purpose: Chemotherapy with platinum-base cytotoxic drugs (PBCDs) are commonly used in treatment of different types of cancers. Significant amounts of these drugs enter the hospital effluent via urinary exertion of patients and could adversely affect the environment and different ecosystems.

Materials and methods: The samples (n=7) of 24 hours' hospital effluent were collected from a central cancer hospital in Isfahan, Iran using an autosampler for one week. After preparation of the samples, platinum levels were determined by inductive coupled plasma spectrophotometry (ICP-OES). Data on annual PBCDs consumption were obtained from the hospital pharmacy. Data analysis was done applying ANOVA.

Results: Annual consumption of PBCDs was 366.47 gr. Maximum and minimum concentrations of platinum in hospital effluent were 857 and 102 ng/L, respectively (mean concentration: 482.5±257 ng/L). Mean effluent platinum levels were found to be significantly correlated with daily administration of PBCDs (P<0.01).

Conclusion: Daily platinum release of the hospital's effluent was about 1gr. The incidence of cancer has been increasing in recent years and many private clinics also offer chemotherapy treatments which could exacerbate polluting the environment. So, further studies are needed to evaluate the environmental effects of platinum from hospital effluents.

Keywords: chemotherapy, cytotoxic drugs, platinum, effluent, hospital

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29 (181): 107-112 (Persian).

* Corresponding Author: Karim Ebrahimpour- School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
(E-mail: k.ebrahiim@gmail.com)

حضور داروهای شیمی درمانی سائیتوتوکسیک با پایه پلاتین (PBCDs) در پساب بیمارستانی: مطالعه موردی در اصفهان

سمیه دهقانپور¹حمید رضا پورزمانی^{2و3}محمد مهدی امین^{4و3}کریم ابراهیم پور^{5و3}

چکیده

سابقه و هدف: شیمی درمانی با داروهای سائیتوتوکسیک با پایه پلاتینیوم (PBCDs) یکی از پرکاربردترین روش‌ها برای درمان انواع مختلف سرطان است. بخش قابل توجهی از این داروها از طریق ادرار بیماران دفع و همراه با پساب‌های بیمارستانی وارد محیط زیست شده و اثرات مخربی را بر روی اکوسیستم‌های مختلف به دنبال دارد.

مواد و روش‌ها: از مجرای آدرم رو اصلی خروج پساب یک بیمارستان جامع سرطانی در شهر اصفهان به مدت یک هفته توسط دستگاه نمونه‌گیر خودکار، 7 نمونه ترکیبی 24 ساعته پساب تهیه و پس از آماده‌سازی، مقادیر پلاتین آن به روش طیف سنجی پلاسمای جفت شده القایی (ICP-OES) تعیین شد. آمار مصرف داروهای PBCDs از داروخانه بیمارستان و نسخ پزشکان استخراج شد. نتایج به دست آمده با آزمون‌های آماری ANOVA و همبستگی پیرسون در سطح معنی‌داری ($P < 0/05$) مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: سالیانه حدود 366/47 گرم داروی PBCDs در این بیمارستان تجویز شده و حداکثر غلظت پلاتین در پساب خروجی بیمارستان 857، حداقل آن 102 و میانگین آن $482/5 \pm 257$ نانوگرم در لیتر تعیین شد. غلظت پلاتین در پساب خروجی با میزان داروی تجویز شده برای بیماران در روز قبل رابطه معنی‌داری نشان داد ($P < 0/01$).

استنتاج: روزانه حدود 1 گرم پلاتین از طریق پساب بیمارستان مورد نظر وارد محیط می‌شد. با توجه به شیوع قابل توجه سرطان در جامعه و ورود مطب‌های شخصی به بحث شیمی درمانی، انتظار می‌رود که میزان آزادسازی پلاتین به محیط عدد قابل توجهی باشد که نیاز به مطالعات و بررسی‌های بیش‌تر دارد.

واژه‌های کلیدی: شیمی درمانی، داروهای سائیتوتوکسیک، پلاتین، پساب، بیمارستان

مقدمه

طبق آخرین آمارها صدها میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به سرطان بوده و هر ساله بیش از 14 میلیون مورد جدید ابتلا به سرطان به این آمار اضافه می‌شود (1). داروهای سائیتوتوکسیک با پایه پلاتینیوم (PBCDs) از حدود 25 سال پیش به عنوان داروهای شیمی درمانی و عوامل ضد تومور بسیار موثر معرفی شده‌اند و در حال

E-mail: k.ebrahiim@gmail.com

مؤلف مسئول: کریم ابراهیم پور - اصفهان: خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده بهداشت

1. کارشناس ارشد مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

2. دانشیار، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

3. مرکز تحقیقات محیط زیست، پژوهشکده پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

4. استاد، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

5. استادیار، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: 1398/4/10 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/4/12 تاریخ تصویب: 1398/10/3

حاضر میلیون‌ها نفر در سراسر جهان با این داروها در حال درمان هستند (2). PBCDs به خودی خود تقریباً غیرفعال هستند ولی در محیط‌های آبی سریعاً هیدرولیز و دپروتونه می‌شوند و از پتانسیل واکنش‌پذیری بالایی با اجزای بیولوژیک بر خوردار هستند (3). با توجه به این که پس از تجویز این داروها، بخش قابل توجهی از آن‌ها از طریق ادرار بیماران دفع می‌شوند (4)، مطالعات گذشته نشان می‌دهد که ورود داروها به پساب‌های شهری و سپس محیط زیست می‌تواند عواقب جدی را به دنبال داشته باشد (5). آب آشامیدنی حتی با سطوح پایین داروهای سایتوتوکسیک می‌تواند اعضای آسیب‌پذیر جامعه مانند نوزادان، کودکان و مادران باردار را در معرض خطر قرار دهد (6). بر همین اساس انجام مطالعات بیش‌تر در ارتباط با وجود و مقادیر پلاتین در محیط برای فراهم‌سازی دیتاهای بهتر ضروری است (7).

Kummerer و همکاران در سال 1999 میزان پلاتین در پساب خروجی 5 بیمارستان اروپایی را اندازه‌گیری نمودند و مقادیر دفعی پلاتین در این پساب‌ها را 20 تا 3580 نانوگرم بر لیتر گزارش کردند (8).

غفاری و همکاران در سال 2017 اقدام به اندازه‌گیری مقادیر پلاتین در پساب خروجی 2 بیمارستان دارای بخش سرطان در شهر قم نمودند و مقادیر پلاتین در پساب خروجی را (206 و 82 میکروگرم بر لیتر به صورت میانگین) گزارش کردند (9). با توجه به این که در کشور ما مطالعه کاملی بر روی مقادیر دفعی پلاتین به محیط از طریق پساب بیمارستان‌های جامع سرطانی صورت نگرفته در مطالعه حاضر سعی بر آن شد تا این مقادیر در یک بیمارستان جامع سرطانی در شهر اصفهان مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

اندازه‌گیری میزان جریان و شاخصه‌های کمیت پساب بیمارستان

در ابتدا طرح به کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان ارائه و کد اخلاق IR.MUI.REC.1396.3.865 برای آن اخذ گردید. ابتدا ظرفی با حجم مشخص تهیه و مدت زمانی که طول کشید ظرف از فاضلاب پر شود اندازه‌گیری شد. میزان جریان لحظه‌ای پساب بیمارستان بر اساس فرمول $V=Q \times T$ محاسبه شد. این کار به صورت مداوم هر 3 ساعت یک بار در طول شبانه روز به مدت 1 هفته تکرار شد (10). میزان آب مصرفی بیمارستان در دوره یکساله انجام مطالعه از طریق میزان مصرف درج شده در قبوض آب بیمارستان محاسبه شد. در ادامه با توجه به میانگین تعداد تخت فعال در بیمارستان و میزان پساب تولید شده، ضریب تبدیل آب به پساب در بیمارستان محاسبه گردید.

نمونه‌گیری پساب و آماده‌سازی جهت تعیین مقادیر پلاتین نمونه‌گیری پساب از نوع نمونه‌گیری مرکب بود. برای این کار از یک دستگاه نمونه‌گیر خودکار (شامل یک پمپ پرستالتیک، یک مخزن جمع‌آوری نمونه و یخچال) استفاده شد. دبی پمپ به نحوی تنظیم شد که در هر 24 ساعت یک گالن 20 لیتری از پساب جمع‌آوری شود. نمونه‌های جمع‌آوری شده سریعاً به آزمایشگاه منتقل می‌شد. جهت پوشش تغییرات روزانه و هفتگی میزان جریان پساب، میزان مصرف دارو و مقادیر دفعی در پساب، نمونه‌گیری به مدت 1 هفته هر روزه انجام و 3 بار تکرار شد. در آزمایشگاه نمونه‌ها به کمک دستگاه هیتر-استیرر تا 100 برابر تغلیظ گردید. در ادامه نمونه‌ها سانتریفیوژ شده، با فیلتر سرسنگی 0/22 میکرون فیلتر و با استفاده از اسید کلریدریک رقیق pH نمونه روی 2 تنظیم و جهت تعیین مقادیر پلاتین به آزمایشگاه آنالیز دستگاهی فرستاده می‌شد.

تعیین مقادیر مصرفی داروهای حاوی پلاتین

با توجه به این که کلیه داروهای مصرفی بیماران بستری و سرپایی در بیمارستان در داروخانه بیمارستان و طبق دستور پزشک تهیه می‌شود، آمار داروهای مصرف

شده حاوی پلاتین شامل سیس پلاتین، کربوپلاتین و اگرالا پلاتین در دوره زمانی یکساله به صورت دقیق از داروخانه بیمارستان جمع آوری شد.

تعیین مقادیر پلاتین در نمونه‌ها به روش ICP-OES

برای تعیین مقادیر پلاتین در نمونه‌های پساب جمع آوری شده از دستگاه طیف سنجی پلاسمای جفت شده القایی (ICP) مجهز به دتکتور OES استفاده شد (مارک Varian مدل V10-ES ساخت کشور استرالیا). این دستگاه در مرکز خدمات آزمایشگاهی دانشگاه صنعتی شریف مستقر بوده و صحت نتایج توسط این مجموعه آزمایشگاهی تضمین شده بود.

یافته‌ها و بحث

نتایج جمع آوری آمار مصرف داروهای سایتو توکسیک با پایه پلاتین (PBCDs)

آمار مصرف دارو می‌تواند برآوردی از مقادیر پلاتین نشت پیدا کرده به فاضلاب بیمارستانی (عمدتاً از طرق ادرار بیماران و کمی نیز از طریق پسماندهای دارویی) را فراهم نماید. در این مطالعه آمار مصرفی PBCDs در دوره یکساله سال 97 و همچنین دوره 1 هفته‌ای در آذر ماه 97 (زمان انجام مطالعه) اخذ و طبق جداول شماره 1 و 2 ارائه گردید. براساس اطلاعات جمع آوری شده در دوره یکساله سال 97 داروی سیس پلاتین به میزان 56/82 گرم، داروی کربوپلاتین 242/7 گرم و داروی اکسالی پلاتین 66/95 گرم مصرف شده است. در مجموع در طول این سال 366/47 گرم داروی PBCDs در این بیمارستان مصرف شده که میانگین روزانه مصرف 1/004 گرم دارو در روز می‌باشد.

تعیین میزان جریان پساب خروجی بیمارستان و محاسبه پارامترهای مربوطه

نتایج این اندازه‌گیری‌ها در نمودار شماره 1 ارائه شده

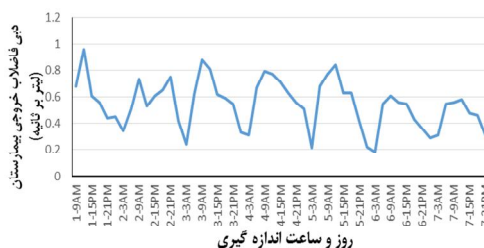
است. بیش‌ترین میزان تولید پساب در بیمارستان مربوط به ساعات 8 الی 13 در هر روز می‌باشد و در حدود ساعت 10 صبح هر روز یک پیک از تولید پساب مشاهده می‌شود. مقایسه تولید پساب در روزهای مختلف هفته (نمودار شماره 1) نشان داد که بین تولید پساب در روزهای شنبه تا چهارشنبه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ولی در روزهای پنجشنبه و جمعه میزان تولید پساب به نحو معنی‌داری کم‌تر از سایر روزهای هفته است. به‌طور کلی میانگین روزانه تولید پساب در بیمارستان 0/54 لیتر بر ثانیه می‌باشد. بیش‌ترین مقدار مربوط به دوشنبه با 0/61 لیتر بر ثانیه و کم‌ترین مقدار مربوط به جمعه با 0/42 لیتر بر ثانیه بود. بر اساس نتایج به‌دست آمده (میانگین روزانه تولید پساب در بیمارستان 0/54 لیتر بر ثانیه) برآورد میزان تولید پساب روزانه بیمارستان به صورت میانگین 51840 لیتر در روز می‌باشد که با توجه به میانگین 167 تخت فعال در بیمارستان سرانه تولید پساب در بیمارستان 310 لیتر در روز به ازای هر تخت محاسبه شد. جمع‌بندی قبوض آب بیمارستان نشان می‌دهد به‌طور میانگین هر ماه 192 ± 46 متر مکعب آب مصرف شده است (64016 لیتر در روز). لذا ضریب تبدیل آب به پساب در این بیمارستان 80/9 درصد است. میزان سرانه مصرف آب در مراکز آموزشی درمانی و بیمارستان در گستره 400 تا 1200 لیتر در روز به ازای هر تخت گزارش شده است. میزان سرانه تولید فاضلاب در بیمارستان‌های ایران و ایالات متحده به ترتیب 745 و 1000 لیتر در روز به ازای هر تخت تعیین شده است (11، 12).

جدول شماره 1: آمار یکساله مصرف داروهای PBCDs در یک بیمارستان جامع سرطانی

نوع دارو	فرم دارویی	تعداد ویال مصرفی	مقدار مصرفی کل (میلی گرم)
سیس پلاتین	سیس پلاتین 10 میلی گرمی	2442	56820
	سیس پلاتین 50 میلی گرمی	648	
کربوپلاتین	کربوپلاتین 50 میلی گرمی	1041	242700
	کربوپلاتین 150 میلی گرمی	1271	
اکسالی پلاتین	اکسالی پلاتین 50 میلی گرمی	371	66950
	اکسالی پلاتین 100 میلی گرمی	484	

جدول شماره 2: میزان مصرف روزانه داروهای PBADs و مقادیر اندازه گیری شده پلاتین در پساب خروجی بیمارستان در طول یک هفته در آذر ماه 97 به تفکیک روز

روز	میزان مصرف دارو (میلی گرم)	میانگین مقادیر پلاتین در پساب (ng/L)
شنبه	500	102±32/6
یکشنبه	1060	236±18/8
دوشنبه	630	666±56/4
سه شنبه	1570	432±32/2
چهارشنبه	840	857±61/5
پنجشنبه	1100	482±64/6
جمعه	0	603±43/2



نمودار شماره 1: نمودار گسترده نتایج اندازه گیری دبی پساب بیمارستان در ساعات مختلف شبانه روز و روزهای مختلف هفته (نتایج مربوط به فصل پائیز می باشد)

تعیین مقادیر پلاتین در نمونه ها به روش ICP-OES

نتایج اندازه گیری در جدول شماره 2 ارائه شد. کم ترین مقادیر پلاتین در پساب مربوط به روز شنبه است. آزمون رگرسیون خطی رابطه معنی داری بین مقادیر مصرف داروهای PBCDs و غلظت پلاتین در پساب خروجی نشان داد ($P < 0/0001$).

براساس اطلاعات جمع آوری شده در خصوص مصرف PBCDs در بیمارستان مورد نظر، در دوره یکساله سال 97 داروی سیس پلاتین به میزان 56/82 گرم، داروی کربوپلاتین 242/7 گرم و داروی اکسالی پلاتین 66/95 گرم مصرف شده است. در مجموع در طول این سال 366/47 گرم PBCDs در این بیمارستان مصرف شده، که میانگین روزانه مصرف 1/004 گرم دارو در روز می باشد. بیش ترین مصرف PBCDs مربوط به کربوپلاتین می باشد که براساس بررسی به عمل آمده علت آن نوع مراجعات و سرطان های ارجاعی به این بیمارستان بوده و همچنین

کربوپلاتین عمدتاً به صورت ترکیبی با سایر داروها نیز مورد استفاده قرار می گیرد. میانگین روزانه مصرف PBCDs حدود 1/004 گرم در روز و میانگین میزان پساب خروجی بیمارستان حدود 51840 لیتر در روز می باشد. بر این اساس انتظار می رود که غلظت پلاتین در پساب خروجی بیمارستان حدود 200ng/L باشد. رابطه معنی داری بین مقادیر تجویز روزانه PBCDs و مقادیر پلاتین در پساب خروجی بیمارستان به دست آمد ($P < 0/5$). در واقع مقادیر پلاتین خروجی تابعی از میزان مصرف دارو در بیمارستان است.

غفوریان در سال 2017 میزان پلاتین موجود در پساب دو بیمارستان شیمی درمانی در شهر قم را در 11 روز کاری اندازه گیری نمود. حداکثر پلاتین در پساب بیمارستان اول 762 و حداقل آن 5 نانوگرم بر لیتر گزارش شد (میانگین = 206/4 نانوگرم بر لیتر). در بیمارستان دوم حداکثر 629، حداقل 3 و میانگین پلاتین در آب 82/9 گزارش شد. بین میزان تجویز دارو و غلظت های آن در پساب خروجی بیمارستان ها رابطه معنی داری گزارش شد (9).

در مطالعه حاضر مقادیر پلاتین در پساب خروجی بیمارستان برابر $257 \pm 482/5$ نانوگرم در لیتر شد این مقدار در رنجی است که توسط Kümmerer (8) و غفوریان (9) گزارش شده است. میانگین غلظت پلاتین در در پساب بیمارستان تحت مطالعه از میانگین های ارائه شده در قم بیش تر می باشد و مقادیر حداکثری نیز بالاتر است. به طور مثال حداکثر غلظت پلاتین در پساب در روز پنجشنبه برابر 857 نانوگرم بر لیتر بود در حالی که حداکثر مقادیر گزارش شده در قم 762 و 629 نانوگرم بر لیتر بوده است. از طرفی در مطالعه قم تعداد تخت های فعال آنکولوژی 15 تا 20 تخت در هر بیمارستان گزارش شده در حالی که در بیمارستان اصفهان 167 تخت فعال وجود داشت. تنها استاندارد موجود در خصوص دفع محیطی پلاتین مربوط به سازمان حفاظت محیط زیست آمریکا و پساب های صنعتی می باشد که برابر 0/1 میلی گرم بر لیتر

شیمی درمانی، انتظار می‌رود که میزان آزاد سازی پلاتین به محیط از این طریق نهایتاً عدد قابل توجهی باشد که نیاز به مطالعات و بررسی‌های بیش‌تر دارد.

در نظر گرفته شده (13) که از مقادیر دفعی در پساب‌های بیمارستانی بسیار بالاتر است. با توجه به شیوع قابل توجه سرطان در جامعه و ورود مطب‌های شخصی به بحث

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87-108.
2. Allwood M, Stanley A, Wright P. The cytotoxics handbook: 4th ed. Radcliffe Publishing; 2002.
3. Jjemba PK. Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicol Environ Saf* 2006; 63(1): 113-130.
4. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007; 334(2): 115-124.
5. Parrella A, Lavorgna M, Criscuolo E, Russo C, Isidori M. Estrogenic activity and cytotoxicity of six anticancer drugs detected in water systems. *Science of The Total Environment* 2014; 485-486: 216-222.
6. O'Keefe TL. Cytotoxic drug contamination in hospital and municipal wastewater and its transfer to surface water. *Pharma-Cycle, Inc. Confidential*. 2011; September 21, p.1-10.
7. Kümmerer K, Helmers E. Hospital effluents as a source for platinum in the environment. *Science of the Total Environment* 1997; 193(3): 179-184.
8. Kümmerer K, Helmers E, Hubner P, Mascart G, Milandri M, Reinthaler F, et al. European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources. *Science of the Total Environment* 1999; 225(1-2): 155-165.
9. Ghafuria Y, Yunesian M, Nabizadeh R, Mesdaghinia A, Dehghani MH, Alimohammadi M. Environmental risk assessment of platinum cytotoxic drugs: a focus on toxicity characterization of hospital effluents. *International Journal of Environmental Science and Technology* 2018; 15(9): 1983-1990.
10. Eckenfelder WW, O'Connor DJ. Biological waste treatment: Elsevier; 2013.
11. Majlesi Nasr M, Yazdanbakhsh AR. Study on wastewater treatment systems in hospitals of Iran. *Journal of Environmental Health Science & Engineering* 2008; 5(3): 211-215.
12. Oke D, Ndlovu S, Sibanda V. Purification of a dilute platinum group metals process stream using waste yeast biomass immobilized on plaster of Paris. *Journal of the Southern African Institute of Mining and Metallurgy* 2017; 117(8): 757-763.