



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
Μ.Δ.Ε.: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Προσδιορισμός φαρμακευτικών και παρανόμως
διακινούμενων ουσιών σε υγρά απόβλητα της Αθήνας
με LC-MS/MS και LC-HRMS**

Γαλάνη Αικατερίνη

Χημικός

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2019

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Προσδιορισμός φαρμακευτικών και παρανόμως
διακινούμενων ουσιών σε υγρά απόβλητα της Αθήνας με LC-
MS/MS και LC-HRMS**

Επιβλέπων Καθηγητής

Νικόλαος Θωμαΐδης, Καθηγητής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ειρήνη Παντερή, Καθηγήτρια

Νικόλαος Θωμαΐδης, Καθηγητής

Ευάγγελος Γκίκας, Επίκουρος Καθηγητής

Σεπτέμβριος, 2019

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Προκειμένου να υλοποιηθεί η παρούσα εργασία, υπήρξε εξαιρετικά σημαντική η παρουσία, στήριξη, ενίσχυση και καθοδήγηση από ορισμένους ανθρώπους. Θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή Νικόλαο Θωμαΐδη, Καθηγητή Αναλυτικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ, για την εμπιστοσύνη που υπέδειξε στο πρόσωπο μου, την επιστημονική και ερευνητική καθοδήγηση που μου παρείχε από την πρώτη μέχρι την τελευταία στιγμή και για τη δυνατότητα που μου έδωσε να γίνω μέλος της ερευνητικής του ομάδας. Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω το Διδάκτορα Νικηφόρο Αλυγιζάκη για την εξαιρετική συνεργασία, τη μεταλαμπάδευση ποικίλων γνώσεων, την καθοδήγηση, την στήριξη και την υποστήριξη που μου παρείχε όλον αυτόν τον καιρό ώστε να υλοποιήσω την παρούσα εργασία. Ιδιαίτερα σημαντική για εμένα ήταν η εκπαίδευση που μου παρείχαν οι συνάδελφοι της ερευνητικής ομάδας TrAMS Group, τους οποίους ευχαριστώ για την ομαλή και ευχάριστη ένταξη στο εργαστηριακό περιβάλλον και την ειλικρινή βοήθειά τους κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Ευχαριστώ την κυρία Παντερή Ειρήνη, Καθηγήτρια του Τμήματος Φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ και τον κύριο Γκίκα Ευάγγελο, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ μέλη της τριμελούς επιτροπής εξέτασης της διπλωματικής μου εργασίας για το χρόνο, την τιμή, την κατανόηση και τη θετική τους διάθεση. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια και τους φίλους μου, που όλον αυτόν τον καιρό μου παρείχαν αμέριστη στήριξη, καθοδήγηση, ενθάρρυνση, ψυχική ηρεμία και υπέδειξαν υπομονή και κατανόηση.

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	10
ABSTRACT	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.1 Βιοδείκτες που παρέχουν εκτιμήσεις του τρόπου ζωής και της χρήσης ουσιών σε έναν πληθυσμό	13
1.2 Βιοδείκτες για την εκτίμηση της έκθεσης σε τοξικές ουσίες που υπάρχουν στο περιβάλλον και στα τρόφιμα	28
1.3 Βιοδείκτες που παρέχουν δυνητικά πληροφορίες για τη δημόσια υγεία και τις ασθένειες	29
1.4 Βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του μεγέθους ενός πληθυσμού	39
1.5 Επιδημιολογία λυμάτων (sewage epidemiology)	39
2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ	42
2.1 Προκατεργασία δείγματος με εκχύλιση στερεάς φάσης (Solid Phase Extraction, SPE)	42
2.2 Αναλυτικές Τεχνικές	46
2.2.1 Υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High Performance Liquid Chromatography, HPLC)	46
2.2.2 Φασματομετρία μαζών (Mass Spectrometry, MS)	52
2.2.3 Φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας (High Resolution Mass Spectrometry, HRMS)	61
2.2.4 Συζευγμένη (δίδυμη) Φασματομετρία μαζών (Tandem Mass Spectrometry, MS/MS)	65
3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	68
4. ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	76
5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ	78
5.1 Σύστημα υγροχρωματογραφίας με ανιχνευτή φασματομετρίας μαζών Τριπλό Τετράπολο (LC-MS/MS, LC-QQQ)	78
5.2 Σύστημα υγροχρωματογραφίας με ανιχνευτή φασματομετρίας μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας τετράπολο-αναλυτής χρόνου πτήσης Q-TOF (LC-HRMS)	79
5.3 Εργαστηριακός εξοπλισμός	80
5.4 Αντιδραστήρια-Διαλύτες	84
5.5 Πρότυπες ουσίες και πρότυπα διαλύματα	84
5.6 Προετοιμασία δειγμάτων για ανάλυση LC-QqQ-MS και LC-QTOF-MS	85

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	87
6.1 Αποτελέσματα από υγροχρωματογραφία συζευγμένη με δίδυμη φασματομετρία μαζών, τεχνολογίας τριπλού τετραπόλου (LC-MS/MS)	87
6.1.1 Εκτίμηση χρήσης φαρμακευτικών ουσιών 2018-2019	106
6.1.2 Εκτίμηση χρήσης ναρκωτικών ουσιών 2018-2019.....	122
6.2 Αποτελέσματα από υγροχρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μαζών με υβριδικό ανιχνευτή τετράπολο-χρόνου πτήσης (LC-QTOF-MS)	132
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	143

Περιεχόμενα εικόνων

Εικόνα 1. Απεικόνιση της σταθερότητας βιοδεικτών στα απόβλητα και στο δείγμα.	13
Εικόνα 2. Φύλλα κόκαας.....	16
Εικόνα 3. Μεταβολισμός της κοκαΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό και οι κύριοι μεταβολίτες (από ουρική έκκριση και πυρόλυση).	17
Εικόνα 4. Φύλλα κάνναβης.	18
Εικόνα 5. Μεταβολισμός της Δ9 τετραϋδροκανναβινόλης στον ανθρώπινο οργανισμό.....	19
Εικόνα 6. Μεταβολισμός των διεγερτικών τύπου αμφεταμίνης στον ανθρώπινο οργανισμό.	20
Εικόνα 7. Άνθος του οπίου.	21
Εικόνα 8. Μεταβολισμός της ηρωΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό.	22
Εικόνα 9. Μεταβολισμός της μεθαδόνης στον ανθρώπινο οργανισμό.....	23
Εικόνα 10. Χημική δομή του διαιθυλαμιδίου του λυσεργικού οξέος.	24
Εικόνα 11. Αριθμός και κύριες ομάδες νέων ψυχοδραστικών ουσιών στην Ευρώπη, 2005-2017.	27
Εικόνα 12. Εκτιμήσεις για τη χρήση των ναρκωτικών στην Ευρωπαϊκή ένωση το 2015.	28
Εικόνα 13. Σητλάκια με διαφορετικά στερεά υποστρώματα που χρησιμοποιούνται στην εκχύλιση στερεάς φάσης.	42
Εικόνα 14. Σχηματική αναπαράσταση των σταδίων της εκχύλισης στερεάς φάσης με κατακράτηση. .	44
Εικόνα 15. Συσκευή εκχύλισης στερεάς φάσης με κενό (αριστερά) και αυτόματη συσκευή εκχύλισης στερεάς φάσης (δεξιά).	44
Εικόνα 16. Απεικόνιση της σύνδεσης των χαρακτηριστικών της χρωματογραφίας υδρόφιλων αλληλεπιδράσεων (HILIC) με άλλες χρωματογραφικές μεθόδους.	48
Εικόνα 17. Διάγραμμα Van Deemter για την υγροχρωματογραφία.	50
Εικόνα 18. Οργανολογική διάταξη της υγροχρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC).	51
Εικόνα 19. Απεικόνιση των βασικών τμημάτων ενός φασματομέτρου μαζών.	53
Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση της πηγής ιοντισμού ESI.	55
Εικόνα 21. Σχηματική αναπαράσταση της αρχής λειτουργίας του ESI.....	56
Εικόνα 22. Σχηματική αναπαράσταση γραμμικού τετραπολικού αναλυτή.	59
Εικόνα 23. Σχηματική απεικόνιση του αναλυτή χρόνου πτήσης και των τροχιών των ιόντων.	60
Εικόνα 24. Σχηματική απεικόνιση των λειτουργιών της φασματομετρίας μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας.	62
Εικόνα 25. Σχηματική απεικόνιση των επιπέδων εμπιστοσύνης.	64
Εικόνα 26. Σχηματική απεικόνιση του αναλυτή Q-TOF.	64
Εικόνα 27. Σχηματική απεικόνιση του τριπλού τετραπόλου στη δίδυμη φασματομετρία μαζών (MS/MS).	65
Εικόνα 28. Σχηματική απεικόνιση λειτουργιών τριπλού τετραπόλου.....	66

Εικόνα 29. Υγροχρωματογραφικό σύστημα με ανιχνευτή φασματομετρίας μαζών με τριπλό τετράπολο (LC-MS/MS) της Thermo Scientific Quantum.....	78
Εικόνα 30. Σύστημα υγροχρωματογραφίας συζευγμένο με φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας τετραπόλου-αναλυτή χρόνου πτήσης (Q-ToF).	80
Εικόνα 31. Συσκευή διήθησης διαλυτών κινητής φάσης και δειγμάτων.	80
Εικόνα 32. Διακριβωμένος αναλυτικός ζυγός τεσσάρων δεκαδικών ψηφίων.....	81
Εικόνα 33. Συσκευή Ανάδευσης.	81
Εικόνα 34. Συσκευή για εκχύλιση στερεάς φάσης.	82
Εικόνα 35. Συσκευή για εξάτμιση δειγμάτων.....	82
Εικόνα 36. Γεννήτρια αζώτου.	83
Εικόνα 37. Πληρωτικά υλικά στα στηλάκια SPE.	85
Εικόνα 38. Χρωματογραφήματα των ουσιών <i>cimetidine</i> , <i>cocaine</i> και <i>atenolol</i> , με τη χρήση του λογισμικού Thermo LCquan.....	88
Εικόνα 39. Φύλλο excel για την ουσία <i>codeine</i> , μετά από την εξαγωγή των αποτελεσμάτων από το Thermo LCquan για το 2019 (αριστερά) και το 2018 (δεξιά).	89
Εικόνα 40. Ραβδόγραμμα για βενζοδιαζεπίνες που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2010-2019.	107
Εικόνα 41. Ραβδόγραμμα για μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2010-2019.	109
Εικόνα 42. Ραβδόγραμμα για αντικαταθλιπτικά που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2010-2019.	111
Εικόνα 43. Ραβδόγραμμα για αντιυπερτασικά και διουρητικά που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2011-2019.....	113
Εικόνα 44. Ραβδόγραμμα για αντιψυχωσικά που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2010-2019.	114
Εικόνα 45. Ραβδόγραμμα για αντιεπιληπτικά που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2010-2019.	115
Εικόνα 46. Ραβδόγραμμα για φάρμακα κατά του έλκους που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2011-2019.	117
Εικόνα 47. Ραβδόγραμμα για αντιλιπιδαιμικά φάρμακα που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2011-2019.	118
Εικόνα 48. Ραβδόγραμμα για αντιβιοτικά φάρμακα που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2011-2019.	119
Εικόνα 49. Ραβδόγραμμα διάφορων φαρμάκων που απεικονίζει την κατανάλωση ($g\ day^{-1}$) για κάθε ουσία από το 2011-2019.	121
Εικόνα 50. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την ουσία <i>cocaine</i> και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.....	124
Εικόνα 51. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την κάνναβη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.	125
Εικόνα 52. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την ηρωίνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.	126
Εικόνα 53. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την αμφεταμίνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.....	127
Εικόνα 54. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την μεθαμφεταμίνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.....	128
Εικόνα 55. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την έκσταση και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.	129
Εικόνα 56. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την μεθαδόνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.....	130

Εικόνα 57. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την κωδεΐνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.	131
Εικόνα 58. Πειραματική πορεία για την ανάλυση των δειγμάτων από την Ψυτάλλεια.	136
Εικόνα 59. Ραβδογράμματα με το εμβαδό των κορυφών για τις ουσίες που ανιχνεύτηκαν με ύποπτη σάρωση στα δείγματα εισροών (2014-2019).	140

Περιεχόμενα Πινάκων

Πίνακας 1. Παρουσίαση των ναρκωτικών που μελετώνται και χρήσιμων χημικών πληροφοριών (α είναι το πειραματικό ρ_{Ka} , b είναι το θεωρητικό ρ_{Ka} και c είναι από το United States Environmental Protection Agency, USEPA).	25
Πίνακας 2. Παρουσίαση των φαρμακευτικών ουσιών που μελετώνται και χρήσιμων χημικών πληροφοριών (α είναι το πειραματικό ρ_{Ka} , b είναι το θεωρητικό ρ_{Ka} και c είναι από το United States Environmental Protection Agency, USEPA).	36
Πίνακας 3. Τρόπος επιρροής των χρωματογραφικών παραμέτρων στον χρόνο ανάλυσης, στην πίεση της στήλης και στην απόδοση της στήλης.	49
Πίνακας 4. Συνοπτική παρουσίαση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των λειτουργιών MS/MS.	67
Πίνακας 5. Παρουσίαση των ερευνητικών ομάδων, των βιοδεικτών που μελετώνται και των συνθηκών της εκχύλισης στερεάς φάσης (SPE).	71
Πίνακας 6. Παρουσίαση των χρωματογραφικών συνθηκών που χρησιμοποιεί η κάθε ερευνητική ομάδα.	72
Πίνακας 7. Παρουσίαση των ερευνητικών ομάδων, των οργάνων φασματομετρίας μαζών που χρησιμοποιούνται και του τρόπου λειτουργίας του κάθε οργάνου.	74
Πίνακας 8. Συγκεντρώσεις και όριο ανίχνευσης όλων των ουσιών για κάθε μέρα δειγματοληψίας και ροές από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της Ψυτάλλεια (2018).	90
Πίνακας 9. Συγκεντρώσεις και όριο ανίχνευσης όλων των ουσιών για κάθε μέρα δειγματοληψίας και ροές από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της Ψυτάλλεια (2019).	93
Πίνακας 10. Όρια ανίχνευσης, μέσος όρος, ενδιάμεση τιμή, αριθμός δειγμάτων στα οποία η συγκέντρωση κάθε ουσίας είναι πάνω από το όριο ανίχνευσης για το 2018.	95
Πίνακας 11. Όρια ανίχνευσης, μέσος όρος, ενδιάμεση τιμή, αριθμός δειγμάτων στα οποία η συγκέντρωση κάθε ουσίας είναι πάνω από το όριο ανίχνευσης για το 2019.	100
Πίνακας 12. Παρουσίαση των φαρμακευτικών ουσιών, της βιοδιαθεσιμότητας τους και του ποσοστού που εκκρίνονται αμετάβλητες.	104
Πίνακας 13. Πίνακας βενζοδιαζεπινών, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.	107
Πίνακας 14. Πίνακας μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.	109
Πίνακας 15. Πίνακας αντικαταθληπτικών φαρμάκων, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.	111
Πίνακας 16. Πίνακας αντιυπερτασικών και διουρητικών φαρμάκων, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.	113
Πίνακας 17. Πίνακας αντιψυχωσικών φαρμάκων, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.	115
Πίνακας 18. Πίνακας αντιεπιληπτικών φαρμάκων, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.	116
Πίνακας 19. Πίνακας φαρμάκων κατά του έλκους, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.	117

Πίνακας 20. Πίνακας αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.....	118
Πίνακας 21. Πίνακας αντιβιοτικών φαρμάκων, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.....	119
Πίνακας 22. Πίνακας διάφορων φαρμάκων, ποσότητες ($g\ day^{-1}$) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.....	121
Πίνακας 23. Δεδομένα για τον υπολογισμό της χρήσης των ναρκωτικών στην Αττική.	123
Πίνακας 24. Εβδομαδιαία κατανάλωση των ναρκωτικών (kg) και ποσοστό του πληθυσμού που κάνει χρήση για το Μάρτιο του 2018 και τον Μάρτιο του 2019.	132
Πίνακας 25. Λίστα φαρμακευτικών ουσιών για ύποπτη σάρωση στα δείγματα εισροών.	133
Πίνακας 26. Φαρμακευτικές ουσίες που βρέθηκαν στα δείγματα (2014-2019) μετά από τη χρήση του DataAnalysis και του DSFP και χρόνος έκλουσής τους.	140

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε ο προσδιορισμός 157 ενώσεων, που ανήκουν στις φαρμακευτικές κλάσεις των αναλγητικών, των αναισθητικών, των αντιβιοτικών, των αντιεπιληπτικών, των αντιυπερτασικών, των αντιλιπιδαιμικών, των αντιπρωτοζωϊκών, των αντιψυχωσικών, των γαστρικών, των βαρβιτουρικών, των βενζοδιαζεπινών, των βρογχοδιασταλτικών, των διουρητικών, των υπνωτικών, των μη στεροειδών αντιφλεγμονοδών, των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης, των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, των στεροειδών, των συμπαθομιμητικών και των αντικαταθληπτικών. Επιπλέον προσδιορίστηκαν και 24 παράνομα διακινούμενες ουσίες που ανήκουν στα διεγερτικά (αμφεταμίνες και μεταβολίτες, κοκαΐνη και μεταβολίτες), στα παραισθησιογόνα (κανναβινοειδή), στα οπιούχα και οπιοειδή και τέλος το LSD και οι μεταβολίτες του.

Το 2018 και το 2019 εικοσιτετράωρα σύνθετα δείγματα εισροών και εκροών συλλέχθηκαν από το Κέντρο Επεξεργασίας Λυμάτων της Ψυττάλεια στην Αθήνα. Οι αναλύτες στα ακετέργαστα λύματα αποτελούν δείκτες της κατανάλωσης από τον πληθυσμό αλλά και της έκθεσής του σε χημικά.

Πραγματοποιήθηκε καθαρισμός των δειγμάτων και προσυγκέντρωση (200 φορές) με εκχύλιση στερεάς φάσης με υπόστρωμα που αποτελείται από τέσσερα διαφορετικά πληρωτικά υλικά με σκοπό να ανακτηθούν όλοι οι αναλύτες. Τα εκχυλίσματα αναλύθηκαν με LC-MS/MS μέθοδο όπου πραγματοποιήθηκε στοχευμένη σάρωση και με LC-HRMS μέθοδο για ύποπτη σάρωση.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί προς τα πίσω για να εκτιμηθεί η ημερήσια κατανάλωση με σκοπό να βρεθεί το μοτίβο κατανάλωσης για να συσχετιστεί με την κοινωνική και οικονομική κατάσταση .

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Υγροχρωματογραφία-Φασματομετρία Μαζών

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: φαρμακευτικές ουσίες, παράνομα διακινούμενες ουσίες, εκχύλιση στερεάς φάσης, απόβλητα, LC-MS/MS, LC-HRMS, μοτίβο κατανάλωσης

ABSTRACT

This study presents the determination of 157 pharmaceutical compounds belonging to anagelsics, anesthetics, antibiotics, antiepileptics, antihypertensives, antilipidemics, antiprotozoals, antipsychotics, gastric and ulcer, barbitourates, benzodiazepines, bronchodilatos, diuretics, non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs), SNRIs, SSRIs, steroids, sympathomimetics and antidepressants. 24 illicit drugs belonging to stimulants (amphetamines and its metabolites, cocaine and its metabolites), hallucinogens (cannabinoids), opiates and opioids and LSD and its metabolites were also determined among the others.

In 2018 and 2019, daily flow-proportional composite influent and effluent wastewater were collected from Psittalia, the Wastewater Treatment Plant (WWTP) in Athens. Analytes in influent wastewater are markers of the consumption and the exposure of the chemicals in the population.

Wastewater samples were cleaned up and enriched 200 times using a solid phase extraction protocol based on a mixture of four sorbent materials capable of retaining a wide-range of analytes. Extracts were analyzed by LC-MS/MS method for the determination of pharmaceutical compounds and illicit drugs (target screening) and by LC-HRMS method (suspect screening).

Furthermore, the daily consumption of the substances was back-calculated with the aim of revealing trends in the use patterns of the compounds and associate the changes with socioeconomic phenomena.

SUBJECT AREA: Liquid Chromatography-Mass Spectrometry

KEYWORDS: pharmaceutical compounds, illicit drugs, Solid Phase Extraction, wastewater, LC-MS/MS, LC-HRMS, consumption pattern

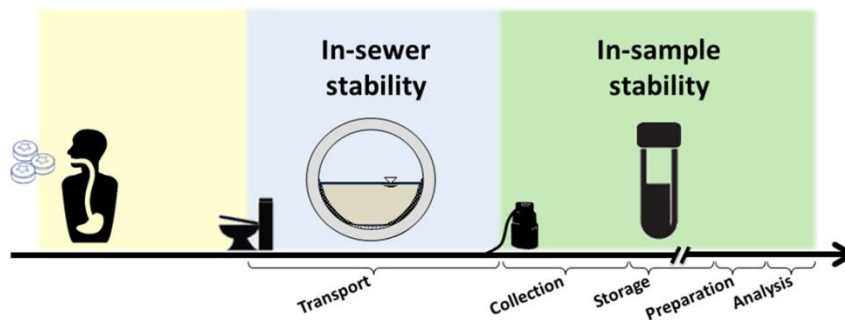
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πληροφορίες που προκύπτουν από τη χημική ανάλυση ειδικών προϊόντων του ανθρώπινου μεταβολισμού (βιοδείκτες) σε αστικά λύματα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό της έκθεσης και της κατανάλωσης συγκεκριμένων ουσιών από έναν πληθυσμό. Αυτό αποτελεί και το βασικό αντικείμενο μελέτης της επιδημιολογίας λυμάτων (Wastewater based epidemiology, WBE) και έχει εφαρμοστεί από πολλές ερευνητικές ομάδες με ποικίλα αντικείμενα. (1), (2), (3), (4), (5), (6) Σε γενικές γραμμές ένας ανθρώπινος βιοδείκτης μπορεί να είναι ενδογενής ουσία που παράγεται φυσικά στον ανθρώπινο οργανισμό, ή μεταβολίτης ξеноβιοτικής/εξωτερικής ουσίας (δηλαδή μεταβολίτες που προκύπτουν μετά από κατανάλωση ή έκθεση σε ουσίες που υπάρχουν στα τρόφιμα και στο περιβάλλον). Ένας κατάλληλος βιοδείκτης παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ζωής, τις συνήθειες, την υγεία ενός πληθυσμού, αλλά είναι αρκετά δύσκολη η επιλογή του κατάλληλου βιοδείκτη, δεδομένου ότι πρέπει να πληροί συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Οι βιοδείκτες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε 4 αντιπροσωπευτικές χημικές κλάσεις:

1. Βιοδείκτες που παρέχουν εκτιμήσεις του τρόπου ζωής και της χρήσης ουσιών σε έναν πληθυσμό.
2. Βιοδείκτες για την εκτίμηση της έκθεσης σε τοξικές ουσίες που υπάρχουν στο περιβάλλον και στα τρόφιμα.
3. Βιοδείκτες που παρέχουν δυνητικά πληροφορίες για τη δημόσια υγεία και τις ασθένειες.
4. Βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του μεγέθους ενός πληθυσμού. (1), (7)

Η επιδημιολογία λυμάτων (Wastewater based epidemiology, WBE), έχει εφαρμοστεί από πολλούς ερευνητές για την εκτίμηση της κατανάλωσης ναρκωτικών ουσιών (2), (3), (4), (5), (6), αλκοόλ (8), (9), νικοτίνης (10), (11), (12), καφεΐνης (13) και νέων ψυχοδραστικών ουσιών (new psychoactive substances, NPS) (14), (15). Επιπλέον έχει εφαρμοστεί για να επιβεβαιώσει την έκθεση των κοινωνιών σε αντιμικροβιακά στελέχη και ενδοκρινικές διαταραχές που προκύπτουν από προϊόντα προσωπικής φροντίδας και οικιακής χρήσης (1), (16). Μια νέα προοπτική που αρχίζει να έρχεται στο φως, είναι η χρήση της επιδημιολογίας λυμάτων για να γίνει σύνδεση της έκθεσης σε ουσίες που περιέχονται στα τρόφιμα και στο περιβάλλον με τον καρκίνο και το διαβήτη.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η επιλογή ενός κατάλληλου βιοδείκτη είναι μια δύσκολη διαδικασία. Για την επιδημιολογία λυμάτων, κατάλληλος βιοδείκτης είναι αυτός που εκκρίνεται κυρίως μέσω των ούρων και σε επίπεδα συγκεντρώσεων τουλάχιστον της τάξης $\mu\text{g}/\text{L}$ ώστε να επιβεβαιώνεται η παρουσία του στα ακατέργαστα λύματα. Επιπλέον πρέπει να παραμένει σταθερός στα απόβλητα κατά τη διάρκεια της μεταφοράς του στο σημείο δειγματοληψίας (in-sewer stability), αλλά και κατά τη διάρκεια της δειγματοληψίας, αποθήκευσης και ανάλυσης (in-sample stability). Στα απόβλητα μπορεί να λάβει χώρα περαιτέρω αποικοδόμηση των βιοδεικτών λόγω της δράσης των μικροβίων. (1), (17)



Εικόνα 1. Απεικόνιση της σταθερότητας βιοδεικτών στα απόβλητα και στο δείγμα. (17)

Ένας κατάλληλος βιοδείκτης πρέπει να είναι ειδικός για μια συγκεκριμένη ουσία που μελετάται και μοναδικός του ανθρώπινου μεταβολισμού έτσι ώστε να μπορεί να επιβεβαιωθεί ότι προέρχεται μόνο από την ανθρώπινη έκκριση και όχι από κάποια εξωτερική πηγή. Για τον σκοπό αυτό, είναι σημαντικό να υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα αν και αυτό δεν είναι πάντα εφικτό. Εναλλακτικοί τρόποι για την απόκτηση τέτοιων δεδομένων είναι με in-vitro μελέτες χρησιμοποιώντας ένζυμα από το συκώτι που μεταβολίζουν την μητρική ουσία και συμβάλλουν στην διευκρίνιση της χημικής δομής του μεταβολίτη και in-silico μοντελοποίηση με τη χρήση υπολογιστών.(1)

1.1 Βιοδείκτες που παρέχουν εκτιμήσεις του τρόπου ζωής και της χρήσης ουσιών σε έναν πληθυσμό

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι παράνομες ουσίες (μητρικές ή μεταβολίτες τους) και μέσω του προσδιορισμού τους συλλέγονται δεδομένα σε πραγματικό χρόνο για τη χρήση τους, το μοτίβο κατανάλωσής τους και πως αυτό αλλάζει κατά τη διάρκεια του χρόνου. Επιπλέον ο καπνός, το αλκοόλ, η νικοτίνη και οι νέες ψυχοδραστικές ουσίες (new psychoactive substances, NPS) ανήκουν στην κατηγορία αυτή καθώς μέσα από τον υπολογισμό κατανάλωσης τέτοιων ουσιών προκύπτουν συμπεράσματα για τον τρόπο διασκέδασης ενός πληθυσμού αλλά και των συνηθειών του σε καθημερινή βάση.(1)

Ορισμός: Ο όρος ναρκωτικό (drug) γίνεται δεκτός με διαρκώς ευρύτερη έννοια και επικρατεί σύγχυση ως προς τον ορισμό και την ασάφεια που αυτός περιλαμβάνει. Πρακτικά ναρκωτικό είναι κάθε φυσική ή συνθετική ουσία με ψυχότροπο δράση που επιδρά προκαλώντας μούδιασμα, παράλυση και απώλεια αισθήσεων. Σε πολλές περιπτώσεις οι ουσίες που χρησιμοποιούνται ή διακινούνται ως ναρκωτικά με τέτοιες δράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, δεν είναι παράνομες αλλά νόμιμα φαρμακευτικά προϊόντα με θεραπευτικές χρήσεις. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η μορφίνη, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση χρόνιων και έντονων πόνων αλλά και η οξικωδόνη.(18), (19), (20)

Ιστορική αναδρομή: Η χρήση των ναρκωτικών ήταν και εξακολουθεί να είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ιστορία της ανθρωπότητας, την κοινωνική και οικονομική εξέλιξη. Σε κάθε στιγμή της ιστορίας, οι άνθρωποι χρησιμοποιούσαν τα ναρκωτικά για να επηρεάσουν τη διάθεσή τους, τη σχέση τους με τον εαυτό τους, τη σχέση τους με τον κόσμο. Από τη Νεολιθική εποχή μέχρι και τις σύγχρονες καπιταλιστικές κοινωνίες, ο άνθρωπος κατέφευγε στην κατανάλωση ουσιών με παραισθησιογόνο και όχι μόνο δράση

για να εξυπηρετήσει τις ανάγκες που δημιουργούσε η εκάστοτε κοινωνική και οικονομική κατάσταση καθώς επίσης τα ήθη τα έθιμα και οι τελετουργίες στις οποίες συμμετείχε. Έτσι σε ένα πρώιμο στάδιο τα ναρκωτικά χρησιμοποιήθηκαν για λόγους τελετουργίας, μαγείας, ιατρικής στα πλαίσια της πνευματικής κορύφωσης και της επαφής του ανθρώπου με ανώτερες πνευματικές δυνάμεις. Με τη βιομηχανική επανάσταση στη Δύση, η χρήση των ναρκωτικών απομακρύνεται όλο και περισσότερο από το πλαίσιο των τελετουργιών που είχαν οδηγήσει στη χρήση τους. Τα ναρκωτικά παίρνουν χαρακτήρα κοινωνικού φαινομένου που αφορά συνολικά τη δομή και τη λειτουργία των σημερινών κοινωνιών.

Είναι λοιπόν το κοινωνικό, οικονομικό, πολιτιστικό και γεωγραφικό πλαίσιο που καθορίζουν την παραγωγή, διακίνηση και χρήση ναρκωτικών ουσιών. Αυτό το πλαίσιο από εποχή σε εποχή ήταν και είναι διαφορετικό. Στη Δύση, η ιστορία των ναρκωτικών όπως την ξέρουμε σήμερα, ξεκινάει με τη δυστυχία των φτωχών. Η ανάγκη των ανθρώπων να αντιμετωπίσουν την πείνα, την ανέχεια τις άθλιες συνθήκες διαβίωσης τους οδήγησε σε χρήση ουσιών που προσέφεραν συναισθήματα ευφορίας, παραισθήσεις, μείωση του αισθήματος της πείνας και προσωρινή ευδιαθεσία.

Η ιστορία της εξάπλωσης της ινδικής κάνναβης (*Cannabis sativa*) συνδέεται με αυτή των ανθρώπινων μεταναστεύσεων, σε βαθμό που ονομάστηκε «συνοδός των ανθρώπων». Τοποθετείται γεωγραφικά στις στέπες του Τουρκεστάν, μια ζώνη που αντιστοιχεί σήμερα στις δημοκρατίες της Κεντρικής Ασίας της πρώην Σοβιετικής Ένωσης και Βορειοδυτικά της Κίνας, όπου βρέθηκαν τεμάχια υφάσματος από ίνες κάνναβης χρονολογημένες από την τέταρτη χιλιετία πριν την εποχή μας.

Η χρήση του οπίου είναι επίσης πολύ παλιά. Έντονη και εκτεταμένη χρήση πραγματοποιούνταν στην Αίγυπτο για ιατρικούς-θεραπευτικούς σκοπούς. Στην Ελλάδα, χρησιμοποιούσαν μείγματα με όπιο οι πολεμιστές για να πάνε στη μάχη χωρίς φόβο.

Τα φύλλα κόκας (*coca*) στην κοινωνία των Inkas προορίζονταν για ιερείς και τοπικούς άρχοντες. Ήταν καθορισμένο ποιος είχε το δικαίωμα να καταναλώσει ουσίες με ψυχότροπο δράση καθώς επίσης και η παρασκευή τους ήταν αυστηρά τυποποιημένη. Όμως εξαπλώθηκε γρήγορα και σε άλλες περιοχές του κόσμου πριν πάρει τη σύγχρονη μορφή στις κοινωνίες του σήμερα.

Όπως γίνεται αντιληπτό το κοινωνικό περιβάλλον, ο χώρος, ο χρόνος, η κουλτούρα, η οικονομία, καθορίζουν το χαρακτήρα της χρήσης των ναρκωτικών ουσιών. Με τη βιομηχανική επανάσταση επήλθαν βαθιές κοινωνικές αλλαγές. Οι ψυχότροπες ουσίες πολλαπλασιάστηκαν και απομακρύνθηκαν από το τελετουργικό πλαίσιο που είχε οδηγήσει στη χρήση τους. Οι ανθρώπινες σχέσεις επηρεάζονται, μεταβάλλονται, φθείρονται με αποτέλεσμα να μετατρέπονται όλο και περισσότερο σε σχέσεις μεταξύ πραγμάτων.

Το 1805 ο Sertuner, εξάγει την καθαρή μορφίνη από το όπιο. Το 1870 κατά τη διάρκεια του πολέμου ο Alexanwood χορηγεί ενέσιμη μορφίνη για τη φροντίδα των τραυματιών, οδηγώντας στη μορφινομανία. Το 1874 η ηρωίνη διαχωρίζεται χημικά από τη μορφίνη και το 1898 μπαίνει στο εμπόριο και κυκλοφορεί ελεύθερα, ως το φάρμακο για πάσα νόσο από την φαρμακευτική εταιρεία Bayer.

Μετά την ηρωίνη, η ιστορία επαναλαμβάνεται. Κάθε αλκαλοειδές του οπίου είναι εκμεταλλεύσιμο, ημισυνθετικά παράγωγα δοκιμάζονται, οδηγώντας στην χρήση και στην κατάχρηση και στην συνέχεια υποβάλλονται στον διεθνή έλεγχο της νομοθεσίας για τα ναρκωτικά: υδροκωδόνη ή διυδροκωδεϊνόνη, με την εμπορική ονομασία Dicodid, οξυκωδόνη, υδρομορφόνη με την εμπορική ονομασία Diloudid. Τα συνθετικά ναρκωτικά μεθαδόνη, δεξτρομοραμίδιο με την εμπορική ονομασία Paflium, από τα πιο γνωστά, γνωρίζουν την ίδια τύχη.

Τα διεγερτικά ακολουθούν την ίδια πορεία. Το 1860, ο χημικός Albert Nieman απομονώνει ένα δραστικό στοιχείο του φυτού με τη μορφή της κοκαΐνης. Το 1880 υπολογίζεται ότι στο Παρίσι υπήρχαν περίπου 80.000 κοκαΐνομανείς.

Το 1935 ο Gordon Alles ανακαλύπτει τις αμφεταμίνες. Είναι ένα συνθετικό υποκατάστατο του φυτού *ma huang* που οι Κινέζοι χρησιμοποιούσαν ως φάρμακο. Το προϊόν μπήκε στο εμπόριο με το όνομα Benzedrine και χρησιμοποιείται από τους αθλητές, τους φοιτητές και κατά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο, οι Άγγλοι πιλότοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αμφεταμινών για να αντέξουν την κούραση.(20)

Το 2018 παρατηρούνται ανησυχητικές ενδείξεις για μια σειρά από ουσίες που υποδηλώνουν αύξηση των επιπέδων της τρέχουσας παραγωγής ναρκωτικών στην Ευρώπη. Η ραγδαία αύξηση της τεχνολογίας ενισχύει το πρόβλημα καθώς παραγωγοί και καταναλωτές συνδέονται μεταξύ τους μέσω του παγκόσμιου δικτύου. Το διαδίκτυο έχει δημιουργήσει μια παγκόσμια αγορά άμεσα διαθέσιμη και εύκολα προσεγγίσιμη από οποιοδήποτε σημείο της Ευρώπης και του κόσμου γενικότερα.

Για να γίνει κατανοητό αυτό το γεγονός παρατηρείται και επισημαίνεται ότι η αύξηση της παραγωγής της κοκαΐνης στη Νότια Αμερική επηρεάζει πλέον και την ευρωπαϊκή αγορά. Αυτό αντικατοπτρίζεται στην αύξηση της χρήσης κοκαΐνης/κρακ στις Ευρωπαϊκές χώρες. Τα άκρως ισχυρά συνθετικά οπιοειδή και κανναβινοειδή προκαλούν προβλήματα σε διάφορα επίπεδα και, ειδικά όσον αφορά τα παράγωγα της φαιντανύλης, εκθέτουν τους χρήστες ναρκωτικών και τους παρεμβαίνοντες πρώτης γραμμής σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Για την αντιμετώπιση αυτής της πρόκλησης έχει επανέλθει στο επίκεντρο των σχετικών στρατηγικών τόσο ο ρόλος της παροχής ναλοξόνης, ως αντίδοτο στην υπερβολική δόση οπιοειδών, όσο και το επίπεδο της πρόσβασης των χρηστών ναρκωτικών σε αυτό το φάρμακο.

Σήμερα σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη εποχή στο παρελθόν, το πρόβλημα των ναρκωτικών στην Ευρώπη μοιάζει να διανύει μια ιδιαίτερα δυναμική φάση. Η Ευρώπη είναι μεγάλος παραγωγός ορισμένων συνθετικών διεγερτικών ουσιών, όπως η MDMA, εξάγει δε προϊόντα και τεχνολογία σε άλλες περιοχές του κόσμου. Η ευρωπαϊκή παραγωγή κάνναβης έχει σε κάποιο βαθμό εκτοπίσει τις εισαγωγές και φαίνεται να έχει επηρεάσει τα επιχειρηματικά μοντέλα των παραγωγών εκτός Ευρώπης. Μία από τις συνέπειες του φαινομένου αυτού είναι η αυξημένη δραστηριότητα της ρητίνης κάνναβης που διακινείται πλέον στην Ευρώπη. Όσον αφορά την κοκαΐνη και την ηρωίνη, τα δύο άλλα σημαντικότερα φυτικής προέλευσης ναρκωτικά, η παραγωγή εξακολουθεί να επικεντρώνεται κυρίως στις χώρες της Λατινικής Αμερικής και της Ασίας αντίστοιχα, με τα παγκόσμια δεδομένα να φανερώνουν αυξητικές τάσεις. Για την ηρωίνη, ο αριθμός νέων χρηστών στις Ευρωπαϊκές

χώρες είναι χαμηλός όπως και τα επίπεδα χρήσης της. Αντίθετα, για την κοκαΐνη οι δείκτες εμφανίζουν ανοδικές τάσεις. Δευτερογενής επεξεργασία και εκχύλιση κοκαΐνης από «υλικά-φορείς» συνεχίζει να παρατηρείται στην Ευρώπη, όπως και εισαγωγή μεγάλων ποσοτήτων της ουσίας κρυμμένων σε εμπορευματοκιβώτια θαλάσσιων μεταφορών. Μια νέα εξέλιξη όσον αφορά την ηρωίνη σχετίζεται με τον εντοπισμό και την εξάρθρωση εργαστηρίων τα οποία μετατρέπουν τη μορφίνη σε ηρωίνη σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη διαθεσιμότητα και το σημαντικά χαμηλότερο κόστος στην Ευρώπη του οξικού ανυδρίτη, βασικής πρόδρομης χημικής ουσίας για την παραγωγή ηρωίνης, σε μια εποχή αυξανόμενης συγκομιδής οπίου. (20)

Διαδικτυακές Πωλήσεις: Οι προμηθευτές της Ευρωπαϊκής Ένωσης υπολογίζεται ότι ευθύνονται για το ήμισυ σχεδόν των πωλήσεων ναρκωτικών στο «σκοτεινό δίκτυο» μεταξύ 2011 και 2015. Οι διαδικτυακές πωλήσεις επί του παρόντος αντιπροσωπεύουν μικρό μέρος της όλης αγοράς παράνομων ουσιών, πλην όμως φαίνεται να αυξάνονται. Εκτός όμως από το σκοτεινό δίκτυο εξίσου σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν και τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης και ο επιφανειακός παγκόσμιος ιστός. (21), (22)

Η παρούσα εργασία μελετάει την κατανάλωση ναρκωτικών ουσιών στην Αθήνα με τη βοήθεια της επιδημιολογίας λυμάτων. Η κοινωνική και οικονομική κρίση που συντελείται στη χώρα μας ήδη από το 2010 επηρεάζει και συνδέεται άρρηκτα με την κατανάλωση ναρκωτικών και ψυχοδραστικών ουσιών όπως έχουν δείξει προηγούμενες έρευνες.

Παρακάτω θα αναλυθούν εκτενώς γνωστές κατηγορίες ναρκωτικών προκειμένου να γίνει κατανοητό το τι είναι και πώς επιδρούν στον ανθρώπινο οργανισμό.

ΚΟΚΑΪΝΗ



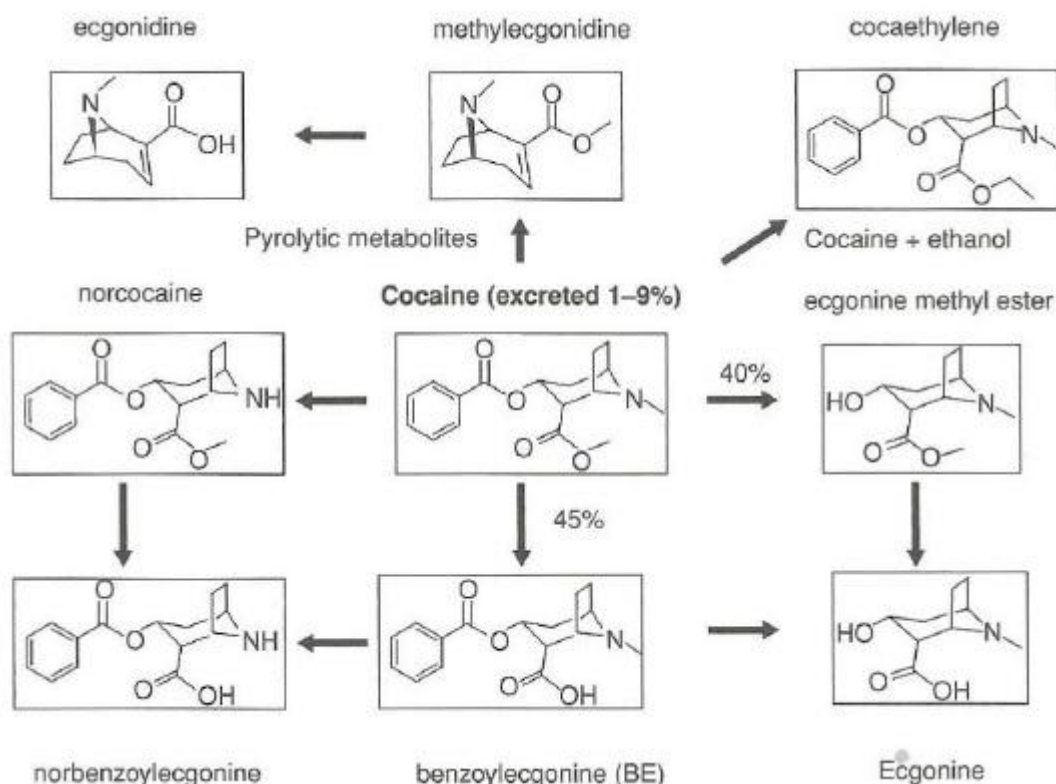
Εικόνα 2. Φύλλα κόκας (91)

Η κοκαΐνη είναι μια ουσία που παράγεται από τα φύλλα του φυτού κόκα ενός θάμνου που καλλιεργείται κυρίως σε Βολιβία, Κολομβία και Περού (21), (22) και αποτελεί ένα από τα πιο γνωστά ναρκωτικά. Χρησιμοποιείται παράνομα με διάφορους τρόπους (ενδορινικά, ενδοφλέβια ή με κάπνισμα) και έχει σημαντικές επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα μπλοκάρει άμεσα τα γρήγορα κανάλια νατρίου, εμποδίζει την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών όπως είναι η σεροτονίνη, η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη και επηρεάζει την συστολή των αιμοφόρων αγγείων. Επιπλέον έχει άμεση

επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλώντας διέγερση, καρδιακά σύνδρομα, πνευμονικές επιπλοκές, μεταβολή των επιπέδων σεροτονίνης και εξάρτηση.

Στον ανθρώπινο οργανισμό η κοκαΐνη υδρολύεται ταχέως σε βενζοϋλεκγονίνη (benzoylecgonine, BE) και στον μεθυλεστέρα της εκγονίνης (ecgonine methyl ester, EME). Πραγματοποιείται και περαιτέρω αποικοδόμηση σε μικρότερους μεταβολίτες όχι τόσο μεγάλης σημασίας, δεδομένου ότι παράγονται σε πολύ μικρές ποσότητες και είναι δύσκολο να ανιχνευθούν. Η κοκαΐνη εκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα, σε ένα πολύ μικρό ποσοστό, με το μεγαλύτερο ποσοστό να εκκρίνεται με τη μορφή του μεταβολίτη βενζοϋλεκγονίνης που αποτελεί τον πλέον σημαντικό μεταβολίτη και του μεθυλεστέρα της εκγονίνης. (23)

Η κοκαΐνη αποτελεί την πρώτη ουσία που μελετήθηκε με την επιδημιολογία λυμάτων και διαπιστώθηκε ότι είναι ασταθής στα απόβλητα. Η βενζοϋλεκγονίνη είναι ο μοναδικός σταθερός μεταβολίτης. Η αναλογία κοκαΐνη: βενζοϋλεκγονίνη μετά από κατανάλωση και έκκριση από τον ανθρώπινο οργανισμό είναι περίπου 0.1 ή και μικρότερη ενώ όταν η αναλογία αυτή είναι μεταξύ 0.1 και 0.7, συμπεραίνουμε ότι η ανθρώπινη έκκριση δεν αποτελεί τη μόνη οδό απόθεσης στα απόβλητα αλλά απορρίπτεται χωρίς να έχει καταναλωθεί. (1) Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζονται οι μεταβολίτες της κοκαΐνης που προκύπτουν μετά από κατανάλωση και μεταβολισμό στο ανθρώπινο σώμα καθώς και οι μεταβολίτες που προκύπτουν από πυρόλυση. (24)



Εικόνα 3. Μεταβολισμός της κοκαΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό και οι κύριοι μεταβολίτες (από ουρική έκκριση και πυρόλυση). (24)

ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ



Εικόνα 4. Φύλλα κάνναβης. (91)

Η κάνναβη αποτελεί την ευρύτερα διαδεδομένη παράνομη ουσία στην Ευρώπη, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή έκθεση για τα ναρκωτικά (21), (22). Οι εξελίξεις στην αμερικανική ήπειρο, μεταξύ άλλων η νομιμοποίησή της σε κάποιες δικαιοδοσίες, είχαν ως αποτέλεσμα την ταχεία ανάπτυξη της αγοράς εμπορικών προϊόντων κάνναβης. Αυτό είχε ως συνέπεια τη διάθεσή τους σε καινοτόμες μορφές και την κατανάλωσή τους με νέους τρόπους όπως, για παράδειγμα, στελέχη κάνναβης υψηλής δραστηριότητας, υγρά αναπλήρωσης ηλεκτρονικών τσιγάρων και βρώσιμα προϊόντα. Ταυτόχρονα με τη νόμιμη ψυχαγωγική αγορά, θεσπίστηκαν κανονισμοί οι οποίοι επιτρέπουν την πρόσβαση στην κάνναβη για ιατρικούς ή θεραπευτικούς λόγους σε κάποιες δικαιοδοσίες.

Τα πιο γνωστά είδη κάνναβης είναι η *Cannabis sativa* (η μεγαλύτερη ποικιλία), η *Cannabis indica* και η *Cannabis ruderalis*. Τα τρία περισσότερο απαντώμενα προϊόντα κάνναβης είναι:

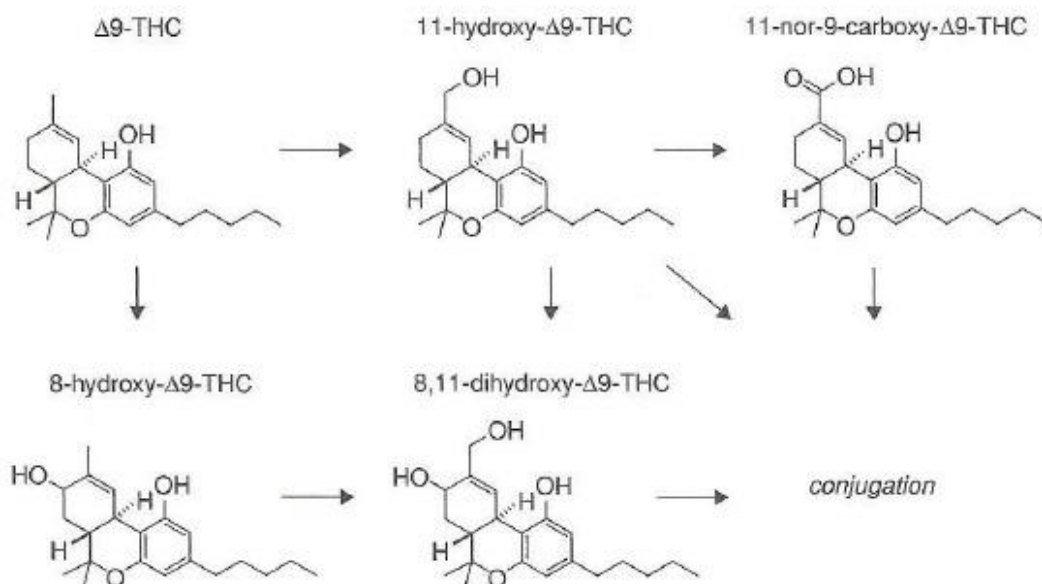
1. Βότανο (μαριχουάνα)
2. Ρητίνη (χασίς)
3. Λάδι (έλαιο χασίς)

Το φυτό της κάνναβης, που απεικονίζεται στην Εικόνα 4, περιέχει περισσότερες από 460 χημικές ουσίες, με περισσότερες από 60 να αποτελούν την ομάδα των κανναβινοειδών. Η Δ9 τετραϋδροκανναβινόλη (tetrahydrocannabinol, THC) είναι η κύρια παραισθησιογόνος ουσία του φυτού και υπεύθυνη για την ψυχότροπο δράση στον ανθρώπινο οργανισμό. Η Δ9 τετραϋδροκανναβινόλη, είναι μια λιπόφιλη ουσία, η οποία συσσωρεύεται στον λιπώδη ιστό ανάλογα με την ποσότητα και τη συχνότητα του καπνίσματος και της δραστηριότητας της κάνναβης.

Η Δ9 τετραϋδροκανναβινόλη χορηγείται εκ του στόματος ή με το κάπνισμα σε δόσεις των 5-20 mg αλλά σε πολλές περιπτώσεις η δόση είναι αρκετά αυξημένη. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο το 22% της Δ9 τετραϋδροκανναβινόλης που περιέχεται σε ένα τσιγάρο μπορεί να ανακτηθεί από το κάπνισμα. Ωστόσο κατά τη διάρκεια του καπνίσματος ένα ποσοστό μη δραστηκών συστατικών, όπως είναι το καρβοξυλικό οξύ της τετραϋδροκανναβινόλης και η κανναβιδιόλη μετατρέπεται σε τετραϋδροκανναβινόλη.

Μετά από την κατανάλωση, η τετραϋδροκανναβινόλη μεταβολίζεται ταχέως στο συκώτι σε 11-υδροξύ τετραϋδροκανναβινόλη (11-hydroxy-THC, 11-OH-THC), ένας φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης, στον μη δραστικό μεταβολίτη 11-νορ-9-καρβόξυ-Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol, THC-COOH) καθώς και

σε άλλα κανναβinoειδή. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 5) παρουσιάζεται ο μεταβολισμός της Δ9 τετραϋδροκανναβινόλης στον ανθρώπινο οργανισμό καθώς και οι μεταβολίτες που προκύπτουν.



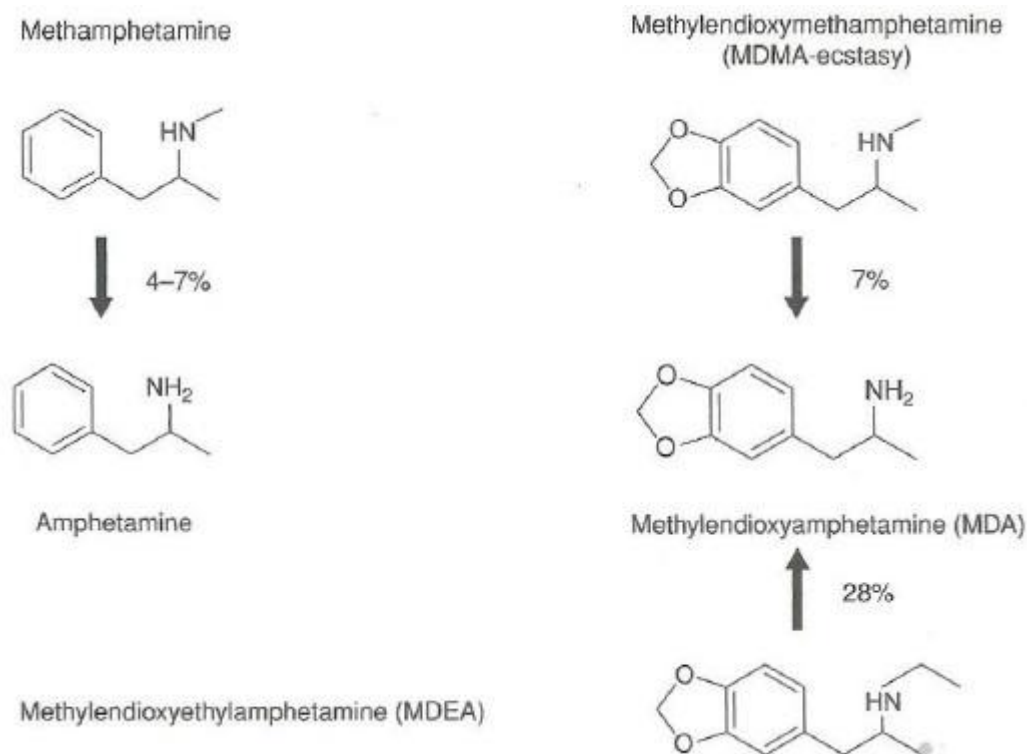
Εικόνα 5. Μεταβολισμός της Δ9 τετραϋδροκανναβινόλης στον ανθρώπινο οργανισμό. (24)

Στην επιδημιολογία λυμάτων οι κύριοι μεταβολίτες της τετραϋδροκανναβινόλης, το καρβοξυλικό οξύ επιλέγεται ως ουσία στόχος για να εκτιμηθεί η κατανάλωση της κάνναβης από το εκάστοτε πληθυσμό που μελετάται. Η υδρόξυ- τετραϋδροκανναβινόλη και η τετραϋδροκανναβινόλη χρησιμοποιούνται, όχι όμως τόσο εκτεταμένα διότι λόγω των λιπόφιλων χαρακτηριστικών τους δεν ανιχνεύονται εύκολα στα απόβλητα.(1), (24)

Συνθετικά κανναβinoειδή: Τα συνθετικά κανναβinoειδή κυκλοφόρησαν αρχικά ως νόμιμα υποκατάστατα των προϊόντων φυτικής κάνναβης. Ωστόσο, διαφέρουν από αυτά από πολλές απόψεις. Τα συνθετικά κανναβinoειδή αρχικά συσχετίστηκαν περισσότερο με την ψυχαγωγική χρήση, πλέον όμως γίνεται χρήση από περιθωριοποιημένες κοινωνικές ομάδες, όπως άστεγους και φυλακισμένους, αν και γενικά δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητά τα πρότυπα χρήσης τους. Στις χώρες που διαθέτουν στοιχεία φαίνεται ότι η επικράτηση της χρήσης συνθετικών κανναβinoειδών είναι γενικά χαμηλή, πλην όμως μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα επιβλαβής. Αυτό δείχνουν πρόσφατα στοιχεία από την Τουρκία, όπου η συνολικότερη αύξηση των θανάτων από ναρκωτικά φαίνεται να οφείλεται εν μέρει στη χρήση συνθετικών κανναβinoειδών.(21), (22)

ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΤΥΠΟΥ ΑΜΦΕΤΑΜΙΝΗΣ (Amphetamine-Type Stimulants, ATS)

Η συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνει τις ουσίες της ομάδας των αμφεταμινών, τη μεθαμφεταμίνη και την αμφεταμίνη αλλά και τις ουσίες που κατατάσσονται στην ομάδα της έκστασης, την 3,4-μεθυλενδιοξυμεθαμφεταμίνη (έκσταση, MDMA), την 3,4-μεθυλενδιοξυ-N-εθυλαμφεταμίνη (MDEA) και την N-μεθυλ-1-(3,4 μεθυλενδιοξυφαινυλ)-2-βουταναμίνη (MBDB). Στην Εικόνα 6 παρουσιάζεται ο μεταβολισμός των διεγερτικών τύπου αμφεταμίνης και οι κύριοι μεταβολίτες που προκύπτουν.



Εικόνα 6. Μεταβολισμός των διεγερτικών τύπου αμφεταμίνης στον ανθρώπινο οργανισμό. (24)

Ο τρόπος με τον οποίο δρουν οι ουσίες που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία χαρακτηρίζεται ως συμπαθομιμητικός και διεγείρουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι αμφεταμίνες είναι έμμεσοι μονοαμινοκί αγωνιστές και συναγωνίζονται με τους μεταφορείς μεμβρανών που εμπλέκονται στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών και στο σύστημα κυστικής αποθήκευσης. Επιπλέον διεγείρουν την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης, της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης από προσυναπτικούς σταθμούς προς το κεντρικό νευρικό σύστημα και σε περιφερειακό επίπεδο. Η μεθαμφεταμίνη και τα μεθυλενδιόξυ παράγωγα (MDA, MDMA, MDEA, MBDB), αναστέλλουν την ενεργότητα των ενζύμων βιοσύνθεσης της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης.(24)

Η αμφεταμίνη, η μεθαμφεταμίνη και το MDMA είναι χειρικά ναρκωτικά με αποτέλεσμα να υπάρχουν ως εναντιομερή (ένα εναντιομερικό ζεύγος για κάθε χειρικό κέντρο). Η επιβεβαίωση της χειρικότητας αυτών των ουσιών στα απόβλητα (σχετική αναλογία των δυο εναντιομερών σε ένα εναντιομερικό ζεύγος) επιτρέπει να γίνει διαχωρισμός μεταξύ νόμιμης ή παράνομης χρήσης και της άμεσης απόρριψης χωρίς κατανάλωση. Η δυνατότητα αυτή αποτελεί ένα πολύ σημαντικό επίτευγμα της

επιδημιολογίας λυμάτων και μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την κατανάλωση παράνομων ουσιών αλλά και τον τρόπο χρήσης τους. (25) Ο διαχωρισμός της κατανάλωσης από την απευθείας διάθεση στο απόβλητα για την ουσία MDMA μπορεί να πραγματοποιηθεί εφόσον διαχωριστούν τα φορτία των εναντιομερών που βρίσκονται στα απόβλητα. Η MDMA (3,4-μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη) είναι συνθετική ουσία η οποία είναι χημικά συναφής με τις αμφεταμίνες, αλλά έχει διαφορετική δράση. Η MDMA καταναλώνεται υπό μορφή δισκίων (που καλούνται συχνά ecstasy), αλλά διατίθεται επίσης υπό μορφή σκόνης και κρυστάλλων. (21), (22) Προκειμένου να γίνει αντιληπτό το μοτίβο κατανάλωσης της συγκεκριμένης παράνομης ουσίας κρίνεται απαραίτητο να διαχωριστεί το ποσοστό που καταναλώνεται από αυτό που απορρίπτεται στα απόβλητα.

Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ο εναντιομερικός λόγος ή εναντιομερικό κλάσμα. Όταν ο εναντιομερικός λόγος (enantiomeric fractions, EF) είναι μεγαλύτερος από 0.5 δείχνει παράνομη χρήση ενώ όταν είναι ίσος με 0.5 συνεπάγεται απευθείας απόρριψη. (1), (25) Ο συγκεκριμένος λόγος υπολογίζεται από την ακόλουθη σχέση:

$$EF = \frac{(-)-MDMA}{(-)-MDMA + (+)-MDMA}$$

Το εναντιομερικό προφίλ των μεταβολιτών του MDMA μελετήθηκε αρκετά πρόσφατα στα απόβλητα (26), και προτάθηκε ο εναντιοεκλεκτικός μεταβολισμός για το ΗΜΜΑ. Επίσης, η αμφεταμίνη και η μεθαμφεταμίνη μπορούν να μελετηθούν σε εναντιομερικό επίπεδο αλλά λόγω της νόμιμης και της παράνομης χρήσης, είναι δύσκολο να κατανοηθεί πλήρως η κατανάλωση από την απευθείας απόρριψη. Κατά την τελευταία δεκαετία, οι κατασχέσεις υποδεικνύουν ότι η διαθεσιμότητα μεθαμφεταμίνης αυξήθηκε, αλλά παραμένει πολύ κατώτερη από τη διαθεσιμότητα της αμφεταμίνης σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή έκθεση για τα ναρκωτικά (21), (22).

ΟΠΙΟΕΙΔΗ



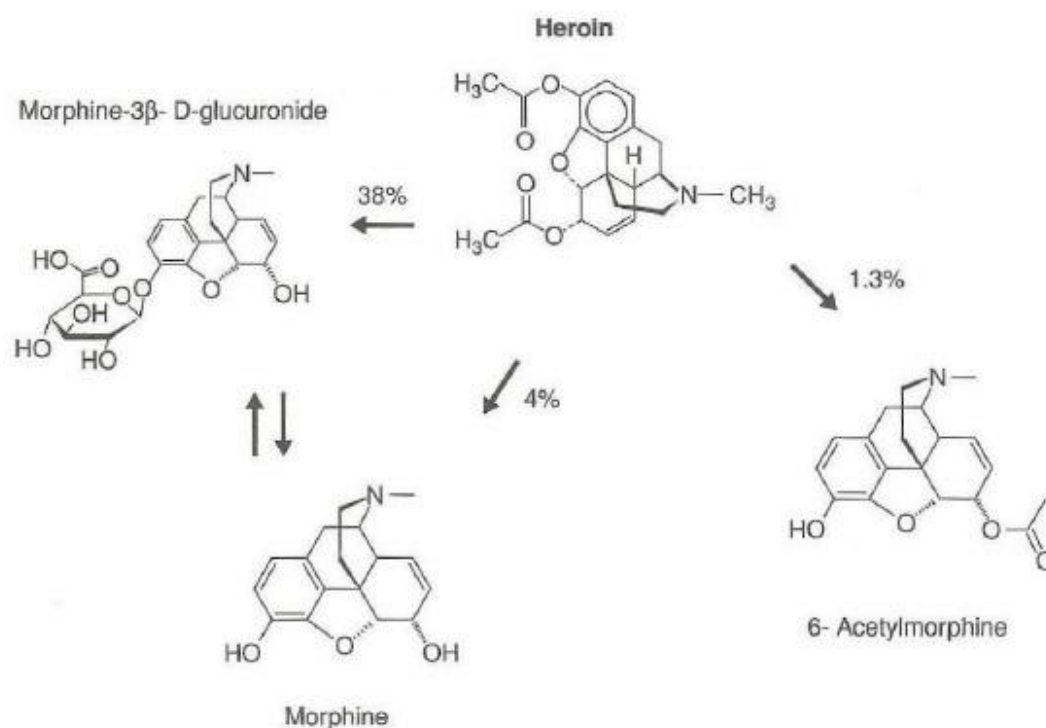
Εικόνα 7. Άνθος του οπίου. (91)

Τα οπιοειδή είναι μια κατηγορία ναρκωτικών ουσιών που παράγονται από το χυμό της παπαρούνας του οπίου, *Papaver somniferum*. Χρησιμοποιούνταν από τα αρχαία χρόνια για την αντιμετώπιση του βήχα, της διάρροιας και του πόνου, μέσω της ευφορίας που προκαλεί όταν καταναλωθεί. Το όπιο περιέχει περισσότερες από 20 αλκαλοειδείς ουσίες με πιο δραστική τη μορφίνη. Η μορφίνη μπορεί να παραχθεί και από το φυτό *Papaver setigerum*. Η πιο συχνή χρήση των οπιοειδών είναι η αντιμετώπιση ισχυρών και χρόνιων πόνων από ασθένειες όπως είναι ο καρκίνος. Η βουπρενορφίνη και η μεθαδόνη χρησιμοποιούνται ως θεραπεία σε ανθρώπους που παρουσιάζουν εξάρτηση από τα

οπιοειδή και οι οπιοειδείς ανταγωνιστές (ναλοξόνη και ναλτρεξόνη) χρησιμοποιούνται για να αντιστρέψουν τα συμπτώματα από την κατάχρηση οπιοειδών αλλά και για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από το αλκοόλ. Η μακροχρόνια χορήγηση οπιοειδών μπορεί να αποβεί προβληματική λόγω της ταχείας ανάπτυξης ανοχής στην αναλγησία σε συνδυασμό με βραδεία ανάπτυξη της ανοχής στις παρενέργειες από την κατανάλωση. (18), (24), (28)

Τα συγκεκριμένα ναρκωτικά δρουν στον υποδοχέα οπίου MOR, που ανήκει στους υποδοχείς της ομάδας πρωτεϊνών G. Υπάρχουν τρεις τύποι υποδοχέων του οπίου οι μι, οι δέλτα και οι κάπα. Τα οπιοειδή έχουν διαφορετική συγγένεια με τον υποδοχέα MOR και η δραστηριότητα μπορεί να είναι είτε χαμηλή είτε υψηλή. Οι παρενέργειες από την κατανάλωση τέτοιων ουσιών είναι αναπνευστική καταστολή, δυσκοιλιότητα, ανοσία, ναυτία, εμετός, φαγούρα, ξηροστομία, εθισμός και γενική καταστολή του ανθρώπινου οργανισμού.

Τα περισσότερα οπιοειδή μεταβολίζονται εκτενώς σε 5 στάδια στο συκώτι, πριν εισαχθούν στην συστηματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα να περιορίζεται η βιοδιαθεσιμότητα αυτών των ουσιών. Όλα τα οπιοειδή μεταβολίζονται μέσω δυο κυρίαρχων ενζυμικών συστημάτων, του CYP450 κατά την πρώτη φάση του μεταβολισμού και του UGT2B7 κατά τη δεύτερη φάση του μεταβολισμού. Στην Εικόνα 8 παρουσιάζεται ο μεταβολισμός της ηρωίνης στον ανθρώπινο οργανισμό και οι μεταβολίτες που προκύπτουν από την κατανάλωσή της.



Εικόνα 8. Μεταβολισμός της ηρωίνης στον ανθρώπινο οργανισμό. (24)

Η ηρωίνη εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα πιο επικίνδυνα ναρκωτικά και οι θάνατοι από υπερβολική δόση σε όλη την Ευρώπη είναι ένα αξιοσημείωτο γεγονός. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 8, η ηρωίνη μετατρέπεται σε 6-ακετυλμορφίνη μέσω απακετυλίωσης και υδρολύεται σε μορφίνη στο συκώτι. Η απακετυλίωση καταλύεται από εστεράσες του αίματος. (24)

Η κωδεΐνη αποτελεί και αυτή μεταβολίτη της μορφίνης. Είναι μια ναρκωτική αναλγητική ουσία που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του βήχα. Παράγεται από την παπαρούνα *Papaver somniferum*, αλλά για εμπορικούς σκοπούς παράγεται από την 3-Ο-μεθυλίωση της μορφίνης που συναντάται περισσότερο στη φύση. Μεταβολίζεται στο συκώτι μετά την κατανάλωση ενώ η ακετυλκωδεΐνη που αποτελεί πρόσμιξη της παράνομης σύνθεσης ηρωίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την εκτίμηση της χρήσης της ηρωίνης.

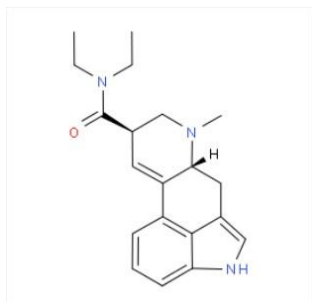
Η μεθαδόνη είναι ένα οπιοειδές που χρησιμοποιείται ως θεραπεία για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από ηρωίνη. (21), (22), (24) Χρησιμοποιείται σε διάφορες χώρες της Ευρώπης σε θεραπείες απεξάρτησης περιορίζοντας τις παρενέργειες από την κατάχρηση που αναφέρθηκαν προηγουμένως και αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία για την απεξάρτηση από τα οπιοειδή. Η μεθαδόνη που χρησιμοποιείται είναι ρακεμικό μίγμα του R και του S εναντιομερούς με το R εναντιομερές να είναι το πιο δραστικό. Στην Εικόνα 9 φαίνεται ο μεταβολισμός της μεθαδόνης η οποία σε ποσοστό 5-50% εκκρίνεται αμετάβλητη.



Εικόνα 9. Μεταβολισμός της μεθαδόνης στον ανθρώπινο οργανισμό. (24)

Το pH των ούρων καθορίζει σε μεγάλο βαθμό το ποσοστό έκκρισης της μεθαδόνης. Όπως παρατηρείται κύριος μεταβολίτης είναι το EDDP. Και οι δυο αυτές ουσίες χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες για την εκτίμηση της κατανάλωσης μεθαδόνης με την επιδημιολογία λυμάτων. (24)

ΔΙΑΙΘΥΛΑΜΙΔΙΟ ΤΟΥ ΛΥΣΕΡΓΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (LSD)



Εικόνα 10. Χημική δομή του διαιθυλαμιδίου του λυσεργικού οξέος. (92)

Το LSD είναι μια συνθετική, δραστική, παραισθησιογόνος ουσία που παράγεται από το λυσεργικό οξύ, το οποίο με τη σειρά του εξάγεται από το μύκητα ερυσίβη (*Claviceps purpurea*) που αναπτύσσεται συνήθως στη σίκαλη. Παρασκευάζεται χημικά και η βασική χημική δομή του είναι παρόμοια με αυτή των αλκαλοειδών της ερυσίβης, ενώ εμφανίζει επίσης ομοιότητες με άλλες ουσίες, όπως η ψιλοκυβίνη, με δυνατότητα δέσμευσης της δράσης της σεροτονίνης. Προκαλεί σε δόση μόλις 75 μg, το μεγαλύτερο εύρος συμπτωμάτων από όλα τα ψυχεδελικά φάρμακα. Κύριο σύμπτωμα είναι οι διαταραχές της αντίληψης του χρόνου, του χώρου (απόσταση και προοπτική) και του χρώματος.(18), (24), (27)

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα ναρκωτικά που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία καθώς και χρήσιμες χημικές πληροφορίες.

Πίνακας 1. Παρουσίαση των ναρκωτικών που μελετώνται και χρήσιμων χημικών πληροφοριών (α είναι το πειραματικό pKa, b είναι το θεωρητικό pKa και c είναι από το United States Environmental Protection Agency, USEPA). (6), (92), (103)

Κλάση	Ουσία	Αριθμός (CAS)	Μοριακός Τύπος	Μοριακό Βάρος (g/mol)	pKa	logKow
Διεγερτικά τύπου αμφεταμίνης και μεταβολίτες	MDMA	42542-10-10	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	193.2	9.4 ^a /10.3 ^b	2.28 ^c
	MDEA	82801-81-9	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	207.3	10.3 ^b	2.77 ^c
	MDA	4764-17-5	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	179.2	9.67 ^a /9.9 ^b	1.84 ^c
	Mephedrone	1189805-46-6	C ₁₁ H ₁₅ NO	177.2	18.7, 8.05 ^b	-
	Methamphetamine (MA)	537-46-3	C ₁₀ H ₁₅ N	149.2	10.1 ^a /10.4 ^b	2.22 ^c
	Amphetamine	300-62-10	C ₉ H ₁₃ N	135.2	10.1 ^a /9.9 ^b	1.76 ^c
Κοκαΐνη και μεταβολίτες (διεγερτικά)	Cocaine (COC)	50-36-3	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303.2	8.6 ^a /8.9 ^b	2.17 ^c
	Ecgonine methylester (EME)	2/9/7143	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	199.3	9.16 ^a	-0.29 ^c
	Benzoyllecgonine (BECG)	519-09-6	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	289.3	11.8 ^a /10.8, 3.3 ^b	-1.32 ^c
Κανναβινοειδή	Cannabidiol	13956-29-1	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	314.5	9.13, -5.7 ^b	-
	THC	3/8/1972	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	314.5	10.6 ^a	7.60 ^c
	THCA	23978-85-0	C ₂₂ H ₃₀ O ₄	358.5	4.1 ^a	6.57 ^c
LSD και μεταβολίτες	LSD	50-37-4	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O	323.4	7.5 ^a /7.4 ^b	2.26 ^c
	LSD-OH	-	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃	355.4	11.7, 6.8 ^b	-
Οπιούχα, οπιοειδή και μεταβολίτες	Morphine (MOR)	57-27-3	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	285.3	8.0, 9.9 ^a / 13.5, 9.5, 8.3 ^b	0.72 ^c
	Heroin	561-27-3	C ₂₁ H ₂₃ NO ₅	369.4	7.95 ^b	1.80 ^c
	Monoacetylmorphine (6-MAM)	2784-73-9	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	327.4	-	1.72 ^c
	Methadone (METH)	76-99-34	C ₂₁ H ₂₇ NO	309.5	8.94 ^a /9.1 ^b	4.17 ^c
	EDDP	30223-73-6	C ₂₀ H ₂₃ N	277.4	8.4 ^b	4.94 ^c
	Codeine (COD)	76-57-4	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	299.4	8.2 ^a /13.4, 8.2 ^b	1.28 ^c
	Nalorphine	62-67-9	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	311.4	10.2, 8.81 ^b	-
	Oxycodone (OC)	76-42-7	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	315.4	8.9 ^a /13.1, 7.6 ^b	0.66 ^c
	Norbuprenorphine	78715-23-8	C ₂₅ H ₃₅ NO ₄	413.6	9.8, 10.49 ^b	-
Buprenorphine (BN)	52485-79-8	C ₂₉ H ₄₁ NO ₄	467.6	8.5, 10.0 ^a / 9.5, 8.3 ^b	4.90 ^c	

ΝΕΕΣ ΨΥΧΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Στη συγκεκριμένη κατηγορία ουσιών δεν ανήκουν μόνο παράνομες ουσίες ή ουσίες που διακινούνται παράνομα, αλλά και φάρμακα τα οποία χαρακτηρίζονται ως ψυχοδραστικά και μπορεί να είναι οπιοειδή ή να ανήκουν σε κάποια άλλη κατηγορία από αυτές που προαναφέρθηκαν. Η συγκεκριμένη ομάδα έχει ιδιαίτερη σημασία, πρέπει να παρακολουθείται και να διαπιστώνεται η ύπαρξη νέων ουσιών και η κατανάλωση τους από τον εκάστοτε πληθυσμό που μελετάται.

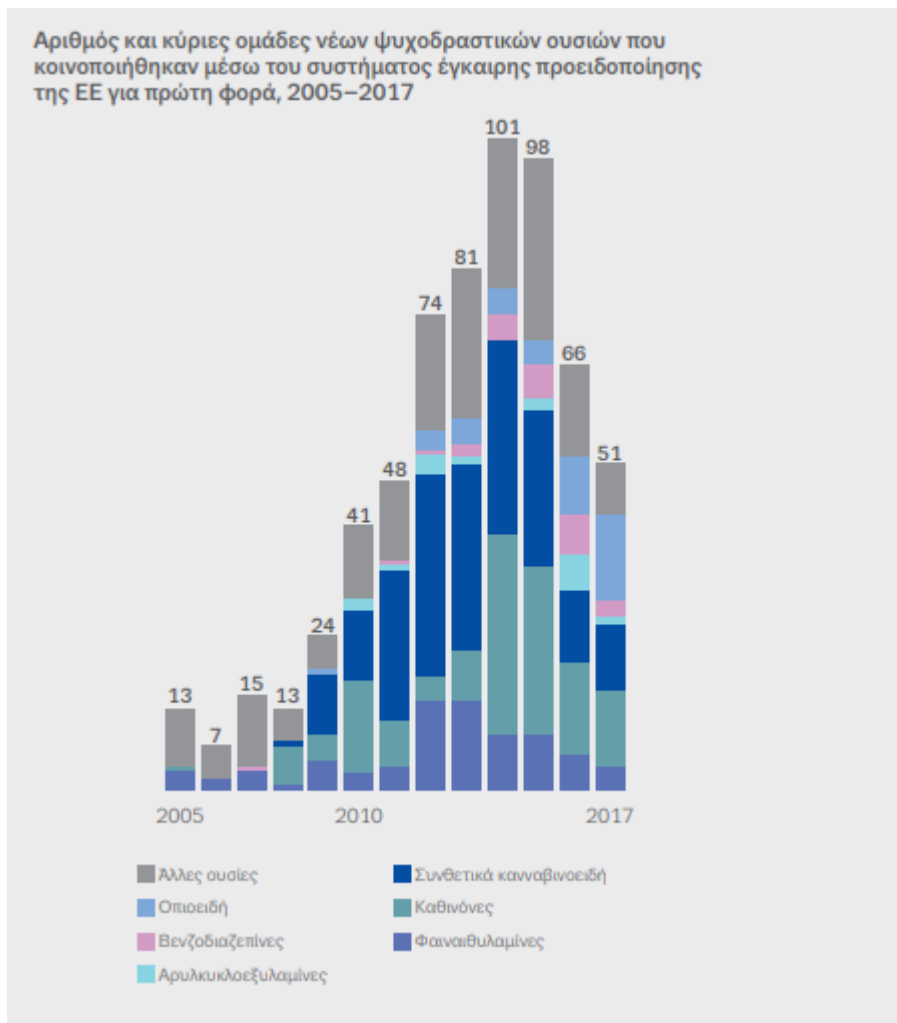
Η σημασία της ετοιμότητας για την αντιμετώπιση νέων προκλήσεων αναδεικνύεται από την επιτυχία του συστήματος έγκαιρης προειδοποίησης της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τις νέες ψυχοδραστικές ουσίες. Έχει αναγνωριστεί διεθνώς ότι το σύστημα αυτό παρέχει στην Ευρώπη την ικανότητα να εντοπίζει και να αντιμετωπίζει την εμφάνιση νέων ουσιών, την οποία δεν διαθέτουν άλλες περιοχές του κόσμου. Η ενιαία νομοθεσία στον τομέα αυτό, ενισχύθηκε πρόσφατα, ούτως ώστε να επισπεύδεται η υποβολή εκθέσεων, το δε σύστημα συνεχίζει να διευρύνεται με τη συμμετοχή νέων φορέων παροχής πληροφοριών. Οι νέες ψυχοδραστικές ουσίες αποτελούν μια συνεχή πρόκληση για την πολιτική για τα ναρκωτικά. Συνολικά περίπου 670 ουσίες τελούν υπό παρακολούθηση, ενώ κάθε χρόνο αναφέρεται παρουσία περίπου 400 από αυτές. Ο κατάλογος των ουσιών που εμφανίζονται στην αγορά

ναρκωτικών συνεχίζει να μεγαλώνει, ενώ κάθε εβδομάδα περίπου αναφέρεται μία ακόμη νέα ψυχοδραστική ουσία στην Ευρώπη. Αν και ο αριθμός των νέων ουσιών που τίθενται σε κυκλοφορία είναι μικρότερος από τα πρωτοφανή επίπεδα που είχαν σημειωθεί το 2015, εξακολουθούν να είναι σοβαρές οι αρνητικές συνέπειες της χρήσης των ουσιών αυτών για τη δημόσια υγεία. (21), (22), (28)

Η εμφάνιση συνθετικών οπιοειδών και συνθετικών κανναβινοειδών που συνδέονται με θανάτους και οξείες δηλητηριάσεις στην Ευρώπη ανάγκασε το EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) να αξιολογήσει τους κινδύνους που ενέχει για τη δημόσια υγεία ένας πρωτοφανής αριθμός ουσιών. Η διαδικασία αυτή μπορεί να θέσει σε κίνηση κατεπείγουσα νομοθετική απόκριση σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Δεδομένα υποβλήθηκαν και στην Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας το 2017 και, πλέον, εξετάζεται το ενδεχόμενο υπαγωγής κάποιων από τις ουσίες αυτές σε καθεστώς διεθνούς ελέγχου. Το 2017 εξετάστηκαν 5 παράγωγα φαιντανύλης. Οι ουσίες αυτές διατίθεντο σε διάφορες νέες μορφές, μη εξαιρουμένων των ρινικών σπρέι. Ενίοτε βρίσκονταν αναμειγμένες με άλλες ουσίες, όπως ηρωίνη, κοκαΐνη ή ψευδεπίγραφα φάρμακα, με συνέπεια οι χρήστες να τις καταναλώνουν συχνά εν αγνοία τους. Η εμφάνιση αυτών των υψηλής δραστηριότητας ουσιών, οι οποίες συχνά αγοράζονται μέσω διαδικτύου, δημιουργεί σημαντικές προκλήσεις τόσο για τις υγειονομικές υπηρεσίες όσο και για τις δικτυικές αρχές. (21), (22), (28)

Στις ΗΠΑ, τα παράγωγα φαιντανύλης σε σύντομο χρονικό διάστημα έχουν καταλάβει την πρώτη θέση μεταξύ των ουσιών που συνδέονται με θανάτους από υπερβολική δόση αλλά στην Ευρώπη το πρόβλημα παρατηρείται σε μικρότερη έκταση. Παρά ταύτα, οι αναφορές στο EMCDDA θανατηφόρων και μη θανατηφόρων περιστατικών υπερδοσολογίας που συνδέονται με φαιντανύλη και μη ελεγχόμενα παράγωγα φαιντανύλης υπογραμμίζουν την ανάγκη συνεχούς επαγρύπνησης. (21), (22), (28)

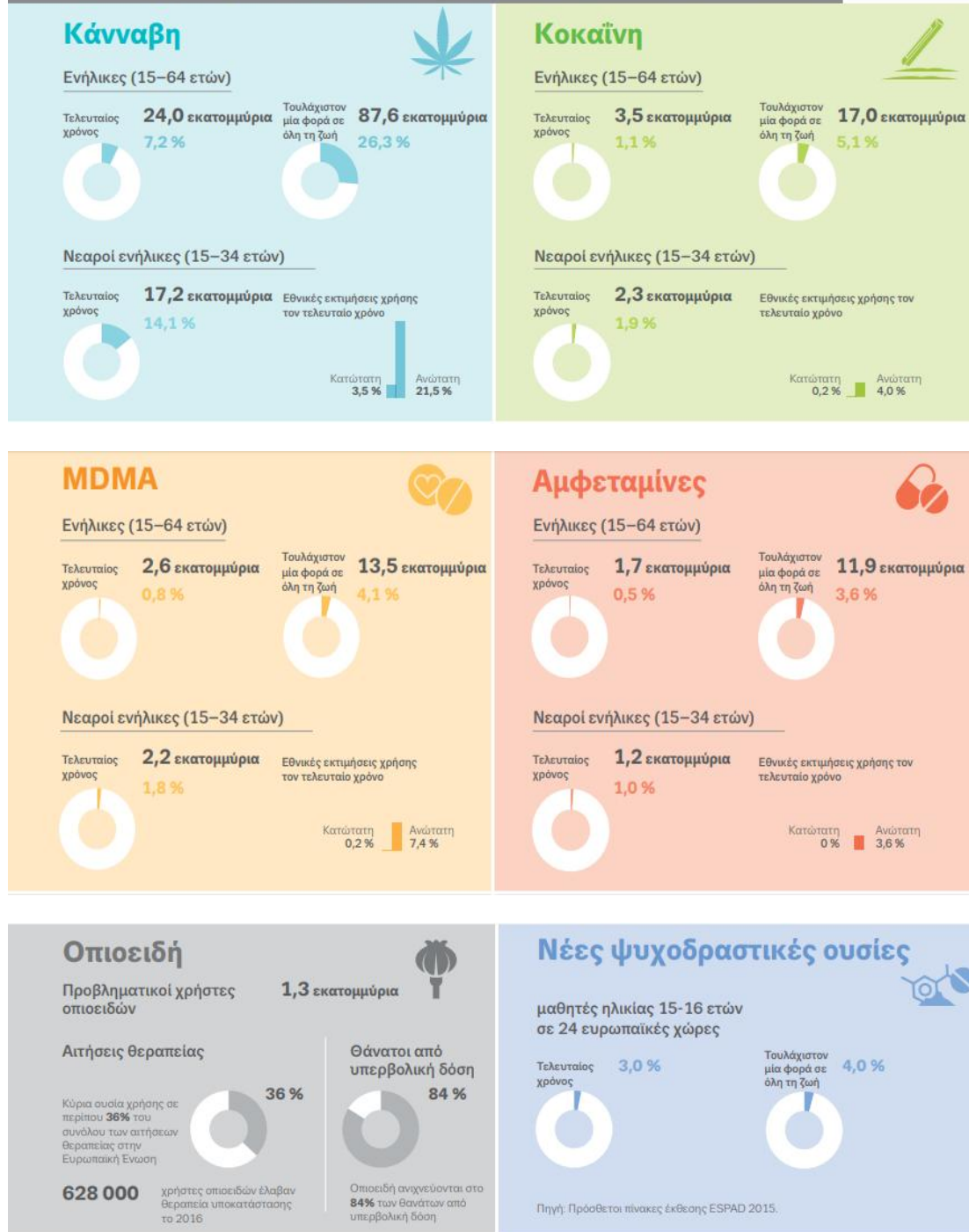
Γίνεται αντιληπτό, ότι οι νέες ψυχοδραστικές ουσίες εγκυμονούν κινδύνους για τους ανθρώπους που τις καταναλώνουν και δίνουν νέα διάσταση στη λίστα των παράνομων ουσιών. Η επικινδυνότητα και η προσθήκη νέων ουσιών στη λίστα δημιουργεί πρόσφορο έδαφος για στοχευμένη και ύποπτη ανάλυση με τη βοήθεια της επιδημιολογίας λυμάτων ώστε να αποτυπωθούν οι τάσεις και οι ποσότητες αυτών των ουσιών που καταναλώνονται από τον πληθυσμό. Στην Εικόνα 11 φαίνεται ο αριθμός και οι κύριες ομάδες νέων ψυχοδραστικών ουσιών από το 2005-2017. Ιδιαίτερα υψηλές τιμές παρατηρούνται το 2014 και 2015, με ανοδική τάση που ξεκινάει από το 2010 και συνάδει με την οικονομική και κοινωνική κρίση της Ευρώπης. (21), (22)



Εικόνα 11. Αριθμός και κύριες ομάδες νέων ψυχοδραστικών ουσιών στην Ευρώπη, 2005-2017. (21)

Όπως γίνεται αντιληπτό, η χρήση και η κατάχρηση των ναρκωτικών είναι ένα κοινωνικό φαινόμενο που παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάλογα με το γεωγραφικό, πολιτιστικό, οικονομικό και κοινωνικό πλαίσιο στο οποίο τοποθετείται. Στην Εικόνα 12 παρουσιάζονται, οι εκτιμήσεις για τη χρήση κάνναβης, κοκαΐνης, MDMA, αμφεταμινών, οπιοειδών και νέων ψυχοδραστικών ουσιών, δηλαδή των βιοδεικτών που μελετάει και η παρούσα εργασία καθώς και οι ανώτερες και κατώτερες τιμές για κάθε κατηγορία. Τα ευρήματα δείχνουν ότι το πιο διαδεδομένο ναρκωτικό είναι η κάνναβη με 87.6 εκατομμύρια ανθρώπους να έχουν δοκιμάσει τουλάχιστον μια φορά σε όλη τους τη ζωή και ακολουθούν η κοκαΐνη, το MDMA, οι αμφεταμίνες, τα οπιοειδή και οι νέες ψυχοδραστικές ουσίες.

ΜΕ ΜΙΑ ΜΑΤΙΑ — ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ



Εικόνα 12. Εκτιμήσεις για τη χρήση των ναρκωτικών στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2015. (21)

1.2 Βιοδείκτες για την εκτίμηση της έκθεσης σε τοξικές ουσίες που υπάρχουν στο περιβάλλον και στα τρόφιμα

Σε αυτή την κατηγορία βιοδεικτών, ανήκουν ουσίες που δυνητικά μπορεί να αποβούν επιβλαβείς και προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής ή της καθημερινής έκθεσης σε ένα επιβλαβές περιβάλλον. Πιο συγκεκριμένα, τα παρασιτοκτόνα είναι τέτοιες ουσίες που χρησιμοποιούνται και σε νοικοκυριά, οι μυκοτοξίνες (τοξικοί μεταβολίτες μυκήτων που υπάρχουν στα τρόφιμα) (29), τα parabens (χρησιμοποιούνται ως συντηρητικά σε

καλλυντικά, τρόφιμα κ.α) (30), φίλτρα UV (χρησιμοποιούνται σε αντηλιακά, κρέμες, λοσιόν κ.α), πλαστικοποιητές και επιβραδυντικά φλόγας.(1)

1.3 Βιοδείκτες που παρέχουν δυνητικά πληροφορίες για τη δημόσια υγεία και τις ασθένειες

Ουσίες από όλες τις κλάσεις φαρμακευτικών ουσιών που καταναλώνονται από έναν πληθυσμό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της δημόσιας υγείας αλλά και τον τρόπο με τον οποίο μια οικονομική ή κοινωνική κρίση επηρεάζει την κατανάλωση φαρμακευτικών ουσιών που συνδέονται με στρεσογόνες καταστάσεις και ψυχικές διαταραχές.

Στην παρούσα εργασία μελετώνται βιοδείκτες φαρμακευτικών ουσιών, ναρκωτικών και ψυχοδραστικών ουσιών με σκοπό να εκτιμηθεί η κατανάλωση από τον πληθυσμό στην Αθήνα. Στη συνέχεια πραγματοποιείται εκτενής ανάλυση των ουσιών που προσδιορίστηκαν στα λύματα και παρέχονται χρήσιμα χημικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Ορισμός: Φάρμακο είναι κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που έχουν θεραπευτικές ή προφυλακτικές ιδιότητες για τις ασθένειες των ανθρώπων ή των ζώων ή που χορηγείται σε ανθρώπους ή ζώα για ιατρική διάγνωση ή για να αποκατασταθούν, βελτιωθούν ή τροποποιηθούν οργανικές λειτουργίες σε ανθρώπους ή ζώα. (31)

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν 157 φαρμακευτικές ουσίες από διάφορες κλάσεις. Σκοπός είναι να εκτιμηθεί το μοντέλο κατανάλωσης των προς μελέτη ουσιών και να διαπιστωθεί το κατά πόσο η οικονομική και κοινωνική κατάσταση, οι αλλαγές στη συνταγογράφηση και τις δαπάνες υγείας επηρεάζουν την κατανάλωση φαρμακευτικών ουσιών. Στη συνέχεια πραγματοποιείται ανάλυση των κλάσεων που μελετήθηκαν ώστε να γίνει κατανοητός ο λόγος χορήγησης φαρμάκων από κάθε κλάση αλλά και ο τρόπος δράσης στον ανθρώπινο οργανισμό.

Αναλγητικά: Τα αναλγητικά είναι μια κατηγορία φαρμάκων που ανακουφίζουν από τον πόνο με κυριότερο εκπρόσωπο και ευρύτατα διαδεδομένο εκπρόσωπο την παρακεταμόλη (εμπορική ονομασία DEPON). Δρουν με διάφορους τρόπους στο περιφερειακό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Δεν πρέπει να συγχέεται αυτή η κατηγορία φαρμάκων με τα αναισθητικά που η δράση τους είναι πιο ισχυρή και μπορεί να προκαλέσουν και απώλεια των αισθήσεων.(19), (27), (32)

Αναισθητικά: Τα γενικά αναισθητικά διακρίνονται σε:

1. Χορηγούμενα ενδοφλεβίως και
2. Χορηγούμενα δι' εισπνοής

Χορηγούνται από ειδικούς και εφόσον διατίθενται τα μέσα καρδιαναπνευστικής ανάνηψης. Στα ενδοφλέβια αναισθητικά υπάγονται τα ταχείας έναρξης και σχετικά βραχείας διάρκειας δράσης βαρβιτουρικά, όπως η θειοπεντάλη. Τα νευροληπτικά όταν συγχωρηγούνται με οπιοειδή βραχείας διάρκειας δράσης (π.χ. φαιντανύλη) προκαλούν αναισθησία που χαρακτηρίζεται από καταληψία, ακινησία, ισχυρή αναλγησία και

καταστολή του έμετου. Η χρήση τους σήμερα είναι πολύ περιορισμένη, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Αντιβιοτικά: Ο όρος «αντιβιοτικό» που έχει επικρατήσει μέχρι σήμερα, αφορά σε φυσικά παράγωγα διαφόρων μικροοργανισμών (βακτηρίων, μυκήτων), τα οποία έχουν τη δυνατότητα να αναστέλλουν την ανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών και να τους καταστρέφουν. Με την παραγωγή ημισυνθετικών παραγώγων ο όρος «αντιβιοτικά» έχει σήμερα αντικατασταθεί από τον περιεκτικότερο όρο «αντιμικροβιακά» που περιλαμβάνει φυσικές, ημισυνθετικές ή συνθετικές ουσίες ικανές να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων και να τα καταστρέφουν. (19), (27), (32)

Τα αντιμικροβιακά δεν είναι δραστικά στους ιούς, διότι προϋπόθεση για τη δράση τους είναι η ικανότητα του παθογόνου να έχει δικό του μεταβολισμό, ενώ οι ιοί αποτελούν «παρασιτούντες» σε βάρος του ανθρωπίνου κυττάρου μικροοργανισμούς. Η πτωχή εξάλλου ανάπτυξη της χημειοθεραπείας κατά των ιών έναντι της πλούσιας ανάπτυξης της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας οφείλεται όχι μόνο στην έλλειψη μεταβολισμού του ιδίου του ιού, αλλά στη δυσκολία παρασκευής φαρμάκων με εκλεκτική τοξικότητα έναντι του εισβολέα, που δεν παραβιάζουν συγχρόνως το ανθρώπινο κύτταρο-ξενιστή. Η αλόγιστη χρήση των αντιμικροβιακών ως «πανάκειας» για κάθε εμπύρετο νόσημα ή για την «κάλυψη» του ασθενή από ενδεχόμενο κίνδυνο μικροβιακής λοίμωξης και χωρίς προσπάθεια λογικής αιτιολογικής προσέγγισης του προβλήματος, αποτελούν τον κυριότερο λόγο του «παράδοξου» που αντιμετωπίζουμε: παρά την αφθονία των αντιμικροβιακών οι λοιμώξεις να αποτελούν και σήμερα θανάσιμο κίνδυνο σε ευρεία κλίμακα και, το χειρότερο, μικροοργανισμοί που πριν μερικά χρόνια ήσαν ευαίσθητοι ακόμη και στην πενικιλίνη, όπως οι σταφυλόκοκκοι, να παρουσιάζονται σήμερα ανθεκτικοί και στα πιο ειδικά αντιμικροβιακά.

Το πρόβλημα της αντοχής όμως δεν σταματά δυστυχώς στους σταφυλοκόκκους. Ιδιαίτερα η χώρα μας κατέχει το θλιβερό προνόμιο να είναι από τις πρώτες μεταξύ των ανεπτυγμένων χωρών σε ποσοστά αντοχής των Gram αρνητικών μικροοργανισμών σε πληθώρα αντιμικροβιακών, ακόμη και των νεοτέρων. Η σημασία του γεγονότος αυτού καθίσταται ακόμη μεγαλύτερη εάν σκεφθεί κανείς ότι για μία τουλάχιστον εικοσαετία δεν πρόκειται να κυκλοφορήσουν νέες αντιμικροβιακές ουσίες δραστικές στους μικροοργανισμούς που έχουν αναπτύξει αντοχή. Πού οφείλονται όμως τα θλιβερά αυτά πρωτεία; Φαίνεται ότι η αύξηση της αντοχής είναι παράλληλη με την αύξηση της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών. Μέτρηση της κατανάλωσης αυτής έδειξε ότι η χώρα μας, τουλάχιστον για τις κεφαλοσπορίνες, έχει πολλαπλάσια κατανάλωση συγκρινόμενη με πολλές άλλες ευρωπαϊκές χώρες, ενώ η συνταγογραφία των αντιμικροβιακών στα ελληνικά νοσοκομεία αφορά στο πλείστον των νοσηλευόμενων ασθενών, όταν τα διεθνώς παραδεκτά όρια είναι πολύ μικρότερα. Είναι επόμενο λοιπόν η «πίεση επιλογής» που ασκείται από την υπερκατανάλωση των αντιμικροβιακών στις φυσιολογικές χλωρίδες των ασθενών να οδηγούν στη θανάτωση του ευαίσθητου πληθυσμού στα αντιμικροβιακά και στη βαθμιαία και τελική επικράτηση του ανθεκτικού.

Στην παρούσα εργασία μελετώνται αντιβιοτικά και πιο συγκεκριμένα αμφενικόλες, βακτηριοστατικά, κεφαλοσπορίνες, διτερπένια, μακρολίδια, νιτροϊμιδαζόλια, πενικιλίνες,

κινολόνες, σουλφοναμίδες και τετρακυκλίνες και οι ουσίες από κάθε κλάση μαζί με σημαντικά φαρμακοκινητικά δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Αντιεπιληπτικά: Σκοπός αυτών των φαρμάκων είναι ο έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων με τη συνεχή διατήρηση δραστικών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και από εκεί στον εγκεφαλικό ιστό. Η δόση και η συχνότητα χορήγησής τους καθορίζονται από το χρόνο υποδιπλασιασμού, γι' αυτό και είναι σκόπιμος ο προσδιορισμός των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα. Αρχικά χορηγούνται μικρές δόσεις που στη συνέχεια αυξάνονται βαθμιαία μέχρι να ελεγχθούν οι κρίσεις ή να εμφανιστούν τοξικά φαινόμενα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μικρά παιδιά μεταβολίζουν τα αντιεπιληπτικά ταχύτερα από τους ενηλίκους και γι αυτό πρέπει να χορηγούνται σε περισσότερες και μεγαλύτερες δόσεις ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος. Για ορισμένα αντιεπιληπτικά έχει αποδειχθεί τερατογόνος δράση στα πειραματόζωα. Στον άνθρωπο εντούτοις ο κίνδυνος πρόκλησης συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου είναι πρακτικά μικρός. Χαρακτηριστικό αντιεπιληπτικό φάρμακο είναι το Derakin (εμπορική ονομασία) με δραστική ουσία το Βαλπροϊκό οξύ (Valproic acid). (19), (27), (32)

Αντιυπερτασικά: Η υπέρταση δηλαδή η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι μια ασθένεια άρρηκτα συνδεδεμένη με στρεσογόνες καταστάσεις. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης έχει μειώσει σημαντικά τη συχνότητα των εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων, των στεφανιαίων επεισοδίων, της καρδιακής ανεπάρκειας και της νεφρικής ανεπάρκειας. Η φυσιολογική αρτηριακή πίεση είναι για τη συστολική < 120 και για τη διαστολική < 80 mm Hg. Τα αντιυπερτασικά μπορεί να έχουν κεντρική δράση, να είναι αναστολείς της ρενίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοστατίνης και άλλα. Ένα από τα πιο γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιυπερτασικά φάρμακα σε Ευρώπη και Αμερική που έχει μελετηθεί με την επιδημιολογία λυμάτων είναι η Ατενολόλη (Atenolol). (19), (27), (32)

Αντιλιπιδαιμικά: Είναι κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση ασθενειών που σχετίζονται με το κυκλοφορικό σύστημα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, όπως είναι η Ατορβαστατίνη (Atorvastatin). (19), (27), (32)

Αντιπρωτοζωικά: Τα πρωτόζωα είναι οι πρώτοι εκπρόσωποι του ζωικού βασιλείου και είναι μονοκύτταροι μικροοργανισμοί που ζουν ελεύθερα ή σαν σαπρόφυτα ή σαν παράσιτα ή συμβιώνουν. Οι λοιμώξεις που προκαλούν μπορεί να αφορούν στο αίμα (ελονοσία) ή στο έντερο (λάμβλιες, αμοιβάδες) ή στους ιστούς (τοξοπλάσμωση, λεισμάνιες, πνευμοκύστη κ.λπ). Χαρακτηριστικός βιοδείκτης αυτής της κατηγορίας είναι η Ρονιδαζόλη (Ronidazol). (19), (27), (32)

Αντιψυχωσικά: Ονομάζονται και νευροληπτικά ή μείζονα ηρεμιστικά και περιλαμβάνουν τα κλασικά και τα άτυπα αντιψυχωσικά. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν κυρίως τα παράγωγα της φαινοθειαζίνης που είναι τα αλειφατικά παράγωγα (χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη), τα πιπεριδινικά και τα πιπεραζινικά (τριφθοριοπεραζίνη), τα παράγωγα της βουτυροφαινόνης (αλοπεριδόλη, πιταμπερόνη), τα παράγωγα της διφαινυλοβουτυλοπιπεριδίνης (πιμοζίδη, πενφλουριδόλη), τα παράγωγα του θειοξανθενίου (ζουκλοπενθιζόλη) και οι υποσουλπιρίδη, τιαπρίδη. Στη δεύτερη

κατηγορία περιλαμβάνονται τα άτυπα αντιψυχωσικά αμισουλπρίδη, αριπιπραζόλη, κλοζαπίνη, αλανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη, ζιπρασιδόνη, σερτινδόλη και ζοτεπίνη.

Πιο πιθανός τρόπος δράσης θεωρείται ο αποκλεισμός των υποδοχέων D2 της ντοπαμίνης. Η ιδιότητα αυτή φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα. Ωστόσο τα άτυπα αντιψυχωσικά δεσμεύουν σε μικρότερο βαθμό τους D2 υποδοχείς, αλλά δεσμεύουν ταυτόχρονα σε σημαντικό βαθμό τους υποδοχείς τύπου 2 της σεροτονίνης (5HT₂), σε αντίθεση με τα κλασικά αντιψυχωσικά. Ακόμη, η εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και η αύξηση της προλακτίνης οφείλεται στην αντντοπαμινεργική τους δράση. Επίσης τα αντιψυχωσικά αποκλείουν, σε άλλοτε άλλο βαθμό, τους αδρενεργικούς, χολινεργικούς, ισταμινεργικούς και άλλους σεροτονινεργικούς υποδοχείς, ιδιότητες που συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα κ.ά. .

Τα αντιψυχωσικά έχουν την ίδια αντιψυχωσική ισχύ και το καθένα μπορεί να αντικατασταθεί με ισοδύναμες δόσεις άλλου φαρμάκου. Εξάριση αποτελούν η κλοζαπίνη, η οποία είναι δυνατόν να έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε ανθεκτικές μορφές σχιζοφρένειας, καθώς και η προμαζίνη και η λεβοπρομαζίνη, οι οποίες έχουν ασθενέστερη δράση και χορηγούνται ως συμπληρωματικά της κύριας αντιψυχωσικής αγωγής φάρμακα. Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου εξαρτάται από το αν είναι επιθυμητό μικρότερο ή μεγαλύτερο κατασταλτικό αποτέλεσμα, καθώς και από την ευαισθησία του ασθενούς στις εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα άτυπα, σε σύγκριση με τα κλασικά αντιψυχωσικά, μπορεί να είναι καλύτερα ανεκτά και τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα να εμφανίζονται λιγότερο συχνά. (19), (27), (32)

Κατά του έλκους: Οι H₂-ανταγωνιστές αποτέλεσαν σταθμό στη θεραπευτική αντιμετώπιση του έλκους και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Οι χρησιμοποιούμενοι στην κλινική πράξη H₂-ανταγωνιστές είναι οι σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, ρανιτιδίνη βισμούθιο κιτρικό και φαμοτιδίνη. Τα φάρμακα αυτά δεσμεύουν τους H₂-υποδοχείς της ισταμίνης στη μεμβράνη των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου, αναστέλλοντας έτσι την έκκριση του υδροχλωρικού οξέος. Αν και η ισχύς της ανασταλτικής τους δράσης ποικίλλει, εντούτοις το ποσοστό επούλωσης του έλκους στο ίδιο χρονικό διάστημα και με τις ανάλογες δόσεις είναι συγκρίσιμο. Όλοι οι H₂-ανταγωνιστές είναι ασφαλείς και με περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες συνήθως υποχωρούν με τη διακοπή του φαρμάκου. (19), (27), (32)

Οι γαστρικές διαταραχές συνδέονται άμεσα με στρεσογόνες καταστάσεις και σε πολλές περιπτώσεις χώρες με οικονομική και κοινωνική κρίση όπως η Ελλάδα, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα κατανάλωσης φαρμάκων για το γαστρικό έλκος. (6)

Βαρβιτουρικά: Τα βαρβιτουρικά όπως είναι η φαινοβαρβιτάλη (phenobarbital), χρησιμοποιούνται για τις αντισπασμωδικές και κατασταλτικές-υπνωτικές ιδιότητες τους στη διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων. Τα φάρμακα αυτά επιδρούν στους υποδοχείς GABA_A, αυξάνοντας την συναπτική αναστολή ή ως ανταγωνιστές των υποδοχέων GABA. (19), (27), (32)

Βενζοδιαζεπίνες: Λόγω της αποτελεσματικότητας και ασφάλειάς τους, αλλά και της μεγάλης συχνότητας του άγχους και της αϋπνίας στον πληθυσμό, οι βενζοδιαζεπίνες έχουν ευρύτατη χρήση. Αν και εξάρτηση μπορεί να συμβεί ακόμη και με θεραπευτικές δόσεις μετά από μακρά, μεγαλύτερη των 6 μηνών λήψη, ο κίνδυνος να προκύψουν σοβαρά προβλήματα εξάρτησης είναι σχετικά πολύ μικρός. Το ενδεχόμενο της εξάρτησης θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά τη χορήγηση των βενζοδιαζεπινών, αλλά και δεν θα πρέπει, λόγω υπερβολικού φόβου, να αποστερούνται μιας αποτελεσματικής θεραπείας ασθενείς που υποφέρουν από άγχος ή αϋπνία.

Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν αγχολυτικές, υπνωτικές, αντιεπιληπτικές και μυοχαλαρωτικές ιδιότητες, η κύριά τους όμως ένδειξη είναι η βραχυχρόνια συμπτωματική αντιμετώπιση του έντονου, παθολογικού άγχους και της αϋπνίας. Συνιστώνται μόνο όταν η διαταραχή είναι σοβαρή, περιορίζει τις δραστηριότητες του ασθενή ή του προκαλεί έντονη δυσφορία. Δεν έχουν ένδειξη στο άγχος και στην υπερένταση που συνδέονται με προβλήματα της καθημερινής ζωής. Η αγωγή θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερης διάρκειας. Γενικά η συνολική διάρκεια της αγωγής δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8-12 εβδομάδες, συμπεριλαμβανόμενου και του χρόνου σταδιακής διακοπής της. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις δυνατόν να απαιτηθεί παράταση της αγωγής πέραν της μέγιστης συνιστώμενης διάρκειας. Ορισμένες βενζοδιαζεπίνες χορηγούνται και στο σύνδρομο στέρησης του οιοπνεύματος (delirium tremens), ως συμπληρωματική θεραπεία. Σχετικές ενδείξεις αποτελούν οι νυχτερινοί εφιάλτες και η υπονοβασία, αλλά και σε αυτές τις περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές που κάνουν προβληματική τη χρήση τους. Η χορήγησή τους σε παιδιά πρέπει κατά το δυνατόν να αποφεύγεται.

Όλες οι βενζοδιαζεπίνες έχουν παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες και διαφοροποιούνται μόνο ως προς την κατασταλτική τους επίδραση, την ισχύ (potency) και τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά. Ορισμένα μεγάλης ισχύος παράγωγα έχουν χρησιμότητα στις διαταραχές πανικού και στην επιληψία, αλλά μπορεί να αυξάνουν την πιθανότητα εξάρτησης. Το σύστημα έγκαιρης προειδοποίησης της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανέφερε το 2015 14 νέες βενζοδιαζεπίνες, με ελλιπή στοιχεία για την τοξικολογική τους δράση. Αυξημένος είναι ο κίνδυνος όταν καταναλώνονται μαζί με άλλες παράνομες ουσίες ή αλκοόλ. (19), (27), (28), (32)

Βρογχοδιασταλτικά: Η στένωση των βρόγχων είναι το κύριο χαρακτηριστικό του βρογχικού άσθματος και των Χρόνιων Αποφρακτικών Πνευμονοπαθειών (ΧΑΠ) δηλαδή της χρόνιας βρογχίτιδας και του εμφυσήματος.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο βρογχόσπασμος είναι μέρος μόνο της παθολογίας του βρογχικού άσθματος, το οποίο χαρακτηρίζεται πλέον ως «χρόνια φλεγμονώδης νόσος». Συνέπεια αυτού είναι αντιφλεγμονώδη φάρμακα, (κυρίως εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή που παρουσιάζουν σε πολύ μικρότερο βαθμό τις παρενέργειες των συστηματικών) να αποτελούν πλέον τη βάση της θεραπείας του χρόνιου άσθματος. Τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά (κυρίως οι β2 διεγέρτες βραχείας δράσης) εξακολουθούν να είναι τα κύρια φάρμακα ταχείας ανακούφισης, κατά την «κρίση» βρογχικού άσθματος και δίδονται κατ' αρχήν επί ανάγκης.

Η θεοφυλλίνη (theophylline) έχει ως κύρια φαρμακολογική δράση τη βρογχοδιαστολή και διαστολή των αγγείων των πνευμόνων, προκαλώντας με απ' ευθείας δράση, χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και των πνευμονικών αγγείων. Επίσης η θεοφυλλίνη προκαλεί διέγερση του εγκεφάλου, του μυοκαρδίου και των σκελετικών μυών, διαστολή των στεφανιαίων αγγείων και αύξηση της διούρησης. (19), (27), (32)

Διουρητικά: Τα διουρητικά αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση νατρίου (νατριουρητικά) ή αποβαλλόμενα τα ίδια (ωσμωτικός δρώντα) συμπαρασύρουν ύδωρ αυξάνοντας έτσι τη διούρηση. Χρησιμοποιούνται για να ανακουφισθεί το οίδημα από καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες αιτίες και, σε μικρότερες δόσεις, για να αντιμετωπισθεί η υπέρταση. Σε ανουρία (ή έντονη ολιγουρία) συνήθως δεν δρουν. Από τα νατριουρητικά, οι θειαζίδες (και τα παρόμοιας δράσης), τα διουρητικά της αγκύλης και οι αναστολείς της καρβοανυδράσης συναπεκκρίνουν κάλιο (καλιουρητικά). Αντιθέτως, οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και τα προστατευτικά της απώλειας καλίου μειώνουν την αποβολή του.

Ανεπιθύμητη ενέργεια των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης και των προστατευτικών της απώλειας καλίου διουρητικών είναι η υπερκαλιαιμία, ενώ των καλιουρητικών η υποκαλιαιμία. Γι αυτό, σε χρόνια χορήγηση, συχνά συνδυάζονται ένα φάρμακο της μίας κατηγορίας με ένα της άλλης. Κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια και των δύο κατηγοριών είναι η υπονατρία. όλων των διουρητικών πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αφυδάτωση, ιδιαιτέρως όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες, όπως πχ. πυρετός, διάρροια, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα τους θερινούς μήνες.

Η φουροσεμίδη (furosemide) ενδέχεται να μειώσει το ασβέστιο του ορού, ενώ οι θειαζίδες να το αυξήσουν. Τα ωσμωτικός δρώντα ενδέχεται, πριν εκδηλώσουν τη διουρητική τους δράση, να αυξήσουν τον όγκο αίματος της κυκλοφορίας και να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Όλα μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της ουρίας, αλλά η ουραιμία δεν είναι απόλυτη αντένδειξη στη χορήγησή τους (αντιθέτως, αν οφείλεται σε μείωση της σπειραματικής διήθησης από καρδιακή ανεπάρκεια, ενδέχεται να μειωθεί με τα κατάλληλα διουρητικά). (19), (27), (32)

Υπνωτικά: Τα υπνωτικά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αϋπνίας. Δεν πρέπει να χορηγούνται ανεξέλεγκτα, αλλά με βάση τις ανάγκες του ατόμου και κυρίως σε έντονη αϋπνία και για βραχείες περιόδους. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται στο διακεκομμένο ύπνο. Σε περίπτωση συνεχούς λήψης παρατηρείται ανοχή στο υπνωτικό και πρόσθετο μειονέκτημα είναι η εμφάνιση παλίνδρομης αϋπνίας και στερητικό σύνδρομο κατά τη διακοπή του φαρμάκου.

Η ζαλεπλόνη, η ζολπιδέμη και η ζοπικλόνη δεν ανήκουν τυπικά στις βενζοδιαζεπίνες, αλλά δρουν σε υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών. Λόγω της παρόμοιας δράσης, τα αναφερόμενα για τις βενζοδιαζεπίνες ισχύουν και για αυτές τις ουσίες. Η ζολπιδέμη και η ζοπικλόνη έχουν βραχεία διάρκεια δράσης, ενώ η ζαλεπλόνη πολύ βραχεία διάρκεια δράσης. (19), (27), (32)

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: Γενικά τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) στην καθορισμένη δοσολογία τους επιδρούν στη φλεγμονώδη εξεργασία και, ανεξάρτητα από τον παθογενετικό μηχανισμό της τελευταίας, επιτυγχάνουν τη μείωση ή

και την υποχώρηση των φλεγμονωδών φαινομένων. Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι απόλυτα γνωστός. Για τα περισσότερα όμως από αυτά φαίνεται να σχετίζεται με την αναστολή στη σύνθεση των προσταγλανδινών, καθώς και δευτερευόντως με την επίδραση στην παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, την αναστολή μετανάστευσης των λευκών αιμοσφαιρίων, τη σταθερότητα των μεμβρανών των λυσοσωματίων και την αναστολή των λευκοτριενίων μέσω αδρανοποίησης του κύκλου της λιποοξυγονάσης.

Οι προσταγλανδίνες είναι οι κύριοι μεσολαβητές της φλεγμονής. Τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση πολλών αρθροπαθειών, αλλά συσχετίζονται με αρκετές παρενέργειες που αφορούν κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς. Τόσο το θεραπευτικό αποτέλεσμα όσο και οι επιπλοκές των ΜΣΑΦ οφείλονται στην αναστολή σύνθεσης των προσταγλανδινών, μέσω αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγονάση (COX). Πρόκειται συνήθως για ασθενή οργανικά οξέα, που συνδέονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, στοιχείο που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα. Αν και τα φάρμακα αυτά έχουν παρόμοιες ιδιότητες, δεν πρέπει να θεωρούνται όλα ίδια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (acetylsalicylic acid) η γνωστή σε όλους ασπιρίνη. (19), (27), (32)

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης: Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας αναστέλλουν εκλεκτικώς την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης. Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα και τους βλεννογόνους και για τον λόγο αυτόν απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τικλοπιδίνη, κλπ.) ή άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγιών (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά, ΜΣΑΦ), καθώς επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή καταστάσεων που προδιαθέτουν σε αιμορραγία. (19), (27), (32)

Αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης: Η βενλαφαξίνη (venlafaxine) έχει αντικαταθλιπτική δράση. Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης της βενλαφαξίνης πιστεύεται ότι συνδέεται με την ενίσχυση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η βενλαφαξίνη και ο βασικός μεταβολίτης της ODV, είναι ισχυροί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. (19), (27), (32)

Στεροειδή: Τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις βρογχικού άσθματος, οι οποίες δεν αντιμετωπίζονται με τα άλλα βρογχοδιασταλτικά. Σε βαριές κρίσεις χορηγούνται μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών, όπως π.χ. υδροκορτιζόνης 200 mg ενδοφλεβίως ή πρεδνιζολόνης 40-60 mg από το στόμα, σε συνδυασμό με β2 διεγέρτες και ξανθίνες. Σε οξείες προσβολές βρογχικού άσθματος μπορεί να χορηγηθούν από το στόμα κορτικοστεροειδή με βραχεία ημιπερίοδο ζωής (πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη) σε ικανή δόση, π.χ. 30-40 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για μερικές ημέρες μέχρις ότου αντιμετωπισθεί η προσβολή και ακολουθεί σταδιακή μείωση και διακοπή. (19), (27), (32)

Η πρόληψη των κρίσεων του χρόνιου άσθματος μπορεί να απαιτήσει τη συνεχή χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγούνται στις

ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις και κατά προτίμηση εφάπαξ το πρωί ώστε να διατηρηθεί ο ημερήσιος ρυθμός έκκρισης της κορτιζόλης.

Συμπαθομιμητικά: Οι δράσεις των συμπαθομιμητικών ουσιών ποικίλουν ανάλογα με το αν επενεργούν στους α- ή στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η αδρεναλίνη (επινεφρίνη) διεγείρει και τους α- και τους β-υποδοχείς. Αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου (δράση β1) και μπορεί να προκαλέσει περιφερική αγγειοδιαστολή (δράση β2) ή αγγειοσυσπασση (δράση α-).

Οι αδρενεργικές ουσίες διαχωρίζονται σε κατεχολαμίνες και μη κατεχολαμίνες. Οι κατεχολαμίνες μπορούν να διαιρεθούν σε ενδογενείς, όπως η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη, η δοπαμίνη και συνθετικές, όπως η ισοπρεναλίνη και η δοβουταμίνη. Στις μη κατεχολαμίνες ανήκουν διάφορες ουσίες, οι οποίες δρουν στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα είτε απ' ευθείας επί των αδρενεργικών υποδοχέων είτε έμμεσα προκαλώντας έκλυση νοραδρεναλίνης. Οι ουσίες αυτές είναι η εφεδρίνη, η μεταραμινόλη, η φαινυλεφρίνη, η θειική μεφαιντερμίνη και η υδροχλωρική ετιλεφρίνη. (19), (27), (32)

Αντικαταθλιπτικά (τετρακυκλικά και τρικυκλικά): Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τα τρικυκλικά (αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, χλωριμιπραμίνη, δοξεπίνη) και τα τετρακυκλικά (μιρταζαπίνη). Ο μηχανισμός δράσης των αντικαταθλιπτικών θεωρείται ότι οφείλεται στην επίδρασή τους στα αμινεργικά συστήματα του εγκεφάλου, ιδίως της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης, των οποίων ενισχύουν τη δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα μέσω αναστολής της επαναπρόσληψής τους από τα νευρικά κύτταρα. (19), (27), (32)

Πίνακας 2. Παρουσίαση των φαρμακευτικών ουσιών που μελετώνται και χρήσιμων χημικών πληροφοριών (a είναι το πειραματικό pKa, b είναι το θεωρητικό pKa και c είναι από το United States Environmental Protection Agency, USEPA). (6), (92), (103)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κλάση	Ουσία	Αριθμός (CAS)	Μοριακός Τύπος	Μοριακό Βάρος (g/mol)	pKa	logKow
Αναλγητικά	Caffeine	58-08-2	C8H10N4O2	194.1	10.4 ^a	-0.07 ^c
	Paracetamol	103-90-2	C8H9NO2	151.1	9.4 ^a	0.46 ^c
	Tramadol	27203-92-5	C16H25NO2	263.2	9.4 ^a	2.51 ^c
Ανασθητικά	Lidocaine	137-58-7	C14H22N2O	234.3	8.0 ^a	1.66 ^c
	Fentanyl	437-38-8	C22H28N2O	336.5	9.0 ^a /8.9, 0.3 ^b	3.89 ^c
	Norfentanyl	1609-66-2	C14H20N2O	232.3	9.8, 0.3 ^b	1.70 ^c
	Remifentanyl	132875-61-7	C20H28N2O5	376.4	7.51 ^b	-
	Thiopental	76-75-6	C11H18N2O2S	242.3	7.4 ^a /10.7 ^b	2.87 ^c
	Ketamine	1867-66-10	C13H16ClNO	237.7	7.5 ^a /6.5 ^b	3.12 ^c
	Norketamine	35211-10-1	C12H14ClNO	223.7	6.7 ^a	2.66 ^c
Αντιβιοτικά (Αμφενκόλες)	Chloramphenicol	56-75-7	C11H12Cl2N2O5	322.0	7.5 ^b	1.14 ^c
	Florfenicol	73231-34-2	C12H14Cl2FNO4S	357.0	6.8 ^b	-0.04 ^c
	Thiamphenicol	15318-45-3	C12H15Cl2NO5S	355.0	7.7 ^b	-0.27 ^c
Αντιβιοτικά (Βακτηριοστατικά)	Trimethoprim	738-70-5	C14H18N4O3	290.1	7.1 ^a	0.91 ^c
Αντιβιοτικά (Κεφαλοσπορίνες)	Cefaclor	53994-73-3	C15H16ClN3O4S	367.0	3.0, 7.4 ^b	0.35 ^c
	Cefadroxil	66592-87-8	C16H19N3O6S	363.1	3.5, 7.4 ^b	-0.06 ^c
	Cefalexin	15686-71-2	C16H17N3O4S	347.1	3.5, 7.4 ^b	0.65 ^c
Cefazolin	25953-19-9	C14H14N8O4S3	454.0	3.0 ^b	-0.58 ^c	
Αντιβιοτικά (Διτερπένιο)	Tiamulin	55297-95-5	C28H47NO4S	493.3	9.5 ^b	4.75 ^c
Αντιβιοτικά (Μακρολίδες)	Azithromycin	83905-01-5	C38H72N2O12	748.5	8.7 ^a	4.02 ^c
	Clarithromycin	81103-11-9	C38H69NO13	747.5	9.0 ^a	3.16 ^c
	Erythromycin	114-07-8	C37H67NO13	733.9	8.9 ^a	-
	Lincomycin	154-21-2	C18H34N2O6S	406.2	8.0, 12.4 ^b	0.56 ^c
	Tylosin	1401-69-0	C46H77NO17	915.5	7.2 ^b	-
Αντιβιοτικά (Νιτροϊμιδαζόλες)	Metronidazole	443-48-1	C6H9N3O3	171.1	3.1 ^b	0.02 ^c
Αντιβιοτικά (Πενικιλίνες)	Amoxicillin	26787-78-0	C16H19N3O5S	365.1	2.4, 7.4 ^b	0.87 ^c
	Ampicillin	69-53-4	C16H19N3O4S	349.4	3.2, 7.4 ^b	-
	Oxacillin	66-79-5	C19H19N3O5S	401.4	2.72 ^a / 3.75, -0.12 ^b	-
	Cloxacillin	61-72-3	C19H18ClN3O5S	435.9	2.8 ^a	-
	Dicloxacillin	3116-76-5	C19H17Cl2N3O5S	469.0	3.8 ^b	2.91 ^c
Αντιβιοτικά (Κινολόνες)	Ciprofloxacin	85721-33-1	C17H18FN3O3	331.1	5.8, 8.6 ^b	0.28 ^c
	Difloxacin	98106-17-3	C21H19F2N3O3	399.1	5.6, 6.5 ^b	1.28 ^c
	Enrofloxacin	93106-60-6	C19H22FN3O3	359.2	5.7, 6.7 ^b	0.70 ^c
	Flumequinone	42835-25-6	C14H12FN3O3	261.1	6.0 ^b	2.6 ^c
	Marbofloxacin	115550-35-1	C17H19FN4O4	362.1	5.4, 6.2 ^b	-2.92 ^c
	Norfloxacin	70458-96-7	C16H18FN3O3	319.1	5.8, 8.7 ^b	-1.03 ^c
	Ofloxacin	82419-36-1	C18H20FN3O4	361.1	5.5, 6.2 ^b	-2.00 ^c
	Oxolinic acid	14698-29-4	C13H11NO5	261.1	5.6 ^b	0.94 ^c
	Sarafloxacin	98105-99-8	C20H17F2N3O3	385.1	5.8, 8.6 ^b	1.07 ^c
	Sulfachloropyridazine	80-32-0	C10H9ClN4O2S	284.0	2.0, 6.5 ^b	0.31 ^c
Αντιβιοτικά (Σουλφοναμίδες)	Sulfaclozine	102-65-8	C10H9ClN4O2S	284.0	2.0, 6.5 ^b	0.31 ^c
	Sulfadiazine	68-35-9	C10H10N4O2S	250.1	6.36 ^a	-0.09 ^c
	Sulfadimethoxine	122-11-2	C12H14N4O4S	310.1	2.0, 6.9 ^b	1.36 ^c
	Sulfadimidine	57-68-1	C12H14N4O2S	278.1	2.0, 7.0 ^b	0.89 ^c
	Sulfaquinolaxaline	59-40-5	C14H12N4O2S	300.3	6.79, 2.13 ^b	-
	Sulfadoxine	2447-57-6	C12H14N4O4S	310.1	2.3, 6.1 ^b	0.70 ^c
	Sulfaguanidine	57-67-0	C7H10N4O2S	214.1	1.0, 3.4 ^b	-0.99 ^c
	Sulfamerazine	127-79-7	C11H12N4O2S	264.1	2.0, 7.0 ^b	0.14 ^c
	Sulfamethizole	144-82-1	C9H10N4O2S2	270.0	1.9, 5.5 ^b	0.54 ^c
	Sulfamethoxazole	723-46-6	C10H11N3O3S	253.0	2.0, 7.6 ^b	0.89 ^c
	Sulfamethoxypyridazine	80-35-3	C11H12N4O3S	280.1	2.0, 6.8 ^b	0.32 ^c
	Sulfamonomethoxine	1220-83-3	C11H12N4SO3	280.1	2.0, 6.5 ^b	0.31 ^c
	Sulfamoxole	729-99-7	C11H13N3O3S	267.1	2.0, 6.8 ^b	1.03 ^c
	Sulfapyridine	144-83-2	C11H11N3O2S	249.1	8.43 ^a	0.35 ^c
	Sulfathiazole	72-14-0	C9H9N3O2S2	255.0	7.2 ^a	0.05 ^c
	Sulfisoxazole	127-69-5	C11H13N3O3S	267.1	5.0 ^a	1.01 ^c
	Αντιβιοτικά (Τετρακυκλίνες)	Chlortetracycline	57-62-5	C22H23ClN2O8	478.1	4.4 ^b
Doxycycline		564-25-0	C22H24N2O8	444.1	4.6 ^b	-0.02 ^c
Minocycline		10118-90-8	C23H27N3O7	457.5	8.25, - 2.3 ^b	-
Oxytetracycline		79-57-2	C22H24N2O9	460.1	3.27 ^a /4.6 ^b	-0.90 ^c
Tetracycline		60-54-8	C22H24N2O8	444.1	3.3 ^a /4.6 ^b	-1.30 ^c
Αντιεπιληπτικά	Carbamazepine	298-46-5	C15H12N2O	236.3	4.17, 12.5 ^a	2.25 ^c
	Oxcarbazepine	28721-07-5	C15H12N2O2	252.3	13.18, -4.3 ^b	-
	Gabapentine	60142-96-3	C9H17NO2	171.2	4.63, 9.91 ^b	-
	Lamotrigine	84057-84-2	C9H7Cl2N5	256.1	5.7 ^a /19.2 ^b	0.99 ^c
	Vigabatrin	68506-86-5	C6H11NO2	129.2	4.61, 9.91 ^b	-
	Topiramate	97240-79-5	C12H21NO8S	339.4	8.7 ^a	-0.33 ^c
	Lacosamide	175481-36-4	C13H18N2O3	250.3	12.5, -1.5 ^b	-
	Levetiracetam	102767-28-3	C8H14N2O2	170.2	< 2 ^a	-0.49 ^c
	Tiagabine	115103-54-3	C20H25NO2S2	375.5	4.14, 9.26 ^b	-
	Pregabalin	148553-50-8	C8H17NO2	159.2	4.2, 10.6 ^a	-
	Phenytoin	57-41-1	C15H12N2O2	252.3	8.3 ^a	2.16 ^c
	Primidone	125-33-8	C12H14N2O2	218.3	11.6 ^a	0.73 ^c
	Valproic acid	99-66-2	C8H16O2	144.2	4.6 ^a	2.96 ^c

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αντιυπερτασικά Φάρμακα	Atenolol	29122-68-7	C14H22N2O3	266.2	9,6 ^a	0.16 ^c
	Diltiazem	42399-41-7	C22H26N2O4S	414.5	8,2 ^b	-
	Propranolol	525-66-6	C16H21NO2	259.2	9,4 ^a	3.48 ^c
	Valsartan	137862-53-4	C24H29N5O3	435.2	4,4 ^b	3.65 ^c
Αντιυλιπιδαιμικοί Παράγοντες	Metoprolol	51384-51-1	C15H25NO3	267.2	9,7 ^b	1.88 ^c
	Atorvastatin	134523-00-5	C33H35FN2O5	558.2	4,3 ^b	-
	Simvastatin	79902-63-9	C25H38O5	418.3	4,2 ^b	-
	Gemfibrozil	25812-30-0	C15H22O3	250.2	4,4 ^b	4.77 ^c
Αντιπρωτοζωϊκός Παράγοντας	Clofibrilic acid	882-09-7	C10H11ClO3	214.0	3,4 ^b	2.57 ^c
	Ronidazole	7681-76-7	C6H8N4O4	200.0	1,6 ^b	-0.38 ^c
Αντιψυχωσικά	Amisulpride	71675-85-9	C17H27N3O4S	369.5	9,4 ^a	-
	Chlorpromazine	50-53-4	C17H19ClN2S	318.9	9,3 ^a	4.32 ^c
	Clozapine	5786-21-1	C18H19ClN4	326.8	3,6, 7,9 ^a	3.35 ^c
	Haloperidol	52-86-8	C21H23ClFNO2	375.9	8,7 ^a	-
	Norclozapine	6104-71-9	C17H17ClN4	312.8	-	3.01 ^c
	Olanzapine	132539-06-2	C17H20N4S	312.4	5,0, 7,4 ^a	2.56 ^c
	Quetiapine	111974-69-7	C21H25N3O2S	383.5	15,12, 7,06 ^b	-
	Rivastigmine	123441-03-2	C14H22N2O2	250.3	8,89 ^b	-
	Norolanzapine	161696-76-0	C16H18N4S	298.4	-	-
	Sulpiride	15676-16-1	C15H23N3O4S	341.4	9,12 ^a / 10,24, -2,8 ^a	-
	Risperidone	106266-06-3	C23H27FN4O2	410.5	8,3 ^a	3.49 ^c
Κατά του έλκους	9-OH-Risperidone	147687-18-2	C23H27FN4O3	426.5	-	1.95 ^c
	Cimetidine	51481-61-9	C10H16N6S	252.1	6,8 ^a	0.57 ^c
	Omeprazole	73590-58-6	C17H19N3O3S	345.1	4,8, 9,7 ^b	2.23 ^c
	Ranitidine	66357-35-5	C13H22N4O3S	314.1	8,1 ^b	0.27 ^c
Βαρβιτουρικά	Phenobarbital	50-06-7	C12H12N2O3	232.2	7,5 ^a	1.33 ^c
	Pentobarbital	76-74-5	C11H18N2O3	226.3	7,9 ^a	2.00 ^c
Βενζοδιαζεπίνες (Ηρεμιστικά)	Alprazolam	92623-85-4	C17H13ClN4	308.8	8,2 ^a	3.87 ^c
	Bromazepam	1812-30-3	C14H10BrN3O	316.2	2,5, 5,2, 11,8 ^a	1.93 ^c
	Chlordiazepoxide	58-25-4	C16H14ClN3O	299.8	4,8 ^a / 8,6, 6,5 ^b	-1.57 ^c
	Clobazam	22316-47-9	C16H13ClN2O2	300.7	1,6 ^a	1.94 ^c
	Clonazepam	1622-61-3	C15H10ClN3O3	315.7	11,9, 1,9 ^b	-
	Diazepam	439-14-6	C16H13ClN2O	284.7	3,3 ^a	2.70 ^c
	Medazepam	6/12/2898	C16H15ClN2	270.8	9,6 ^b	-
	Nordiazepam	1088-11-6	C15H11ClN2O	270.7	12,0,3,5 ^a /11,7, 3,2 ^b	3.89 ^c
	Flunitrazepam	1622-62-5	C16H12FN3O3	313.3	1,71 ^a	1.91 ^c
	7-amine-flunitrazepam	34084-50-10	C16H14FN3O	283.3	-	0.78 ^c
	Lorazepam	846-49-2	C15H10Cl2N2O2	321.2	1,3, 11,5 ^a	3.98 ^c
	Zolpidem	82626-48-0	C19H21N3O	307.4	5,65 ^a	-
	Nitrazepam	146-22-6	C15H11N3O3	281.3	3,2,10,8 ^a /11,4, 2,6 ^b	2,45 ^c
	Midazolam	59467-70-9	C18H13ClFN3	325.8	6,15, 1,7 ^a	4,33 ^c
	Tetrazepam	10379-14-3	C16H17ClN2O	288.8	3,24 ^b	-
	Oxazepam	604-75-2	C15H11ClN2O2	286.7	11,6,1,7 ^a /12,8, 10,9, 1,2 ^b	3,34 ^c
	Temazepam	846-50-5	C16H13ClN2O2	300.7	1,6 ^a /11,7,1,6 ^b	2,15 ^c
Βρογχοδιασταλτικά	Theophylline	58-55-9	C7H8N4O2	180.1	8,8,2,4 ^a /11,4 ^b	-0,02 ^c
	Furosemide	54-31-9	C12H11ClN2O5S	330.0	4,3 ^b	2,03 ^c
Διουρητικά	Indapamide	26807-65-8	C16H16ClN3O3S	388.8	6,7 ^b	1,54 ^c
	Hydrochlorothiazide	58-93-5	C7H8ClN3O4S2	297.0	7,9 ^a , 9,1 ^b	-0,07 ^c
Υπνωτικά	Triamterene	396-01-0	C12H11N7	253.1	3,1 ^b	0,98 ^c
	Zopiclone	43200-80-2	C17H17ClN6O3	365.8	8,8 ^b	2,66 ^c
Μη στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (NSAIDs)	Diclofenac	15307-86-5	C14H11Cl2NO2	295.0	4,2 ^a	4,51 ^c
	Ketoprofen	22071-15-4	C16H14O3	254.1	4,5 ^a	3,12 ^c
	Niflumic acid	4394-00-7	C13H9F3N2O2	282.1	1,9,5,5 ^b	4,43 ^c
	Acetylsalicylic acid	50-78-2	C9H8O4	180.0	3,4 ^b	1,19 ^c
	Ibuprofen	15687-27-1	C13H18O2	206.1	4,9 ^a	3,97 ^c
	Meloxicam	71125-38-7	C14H13N3O4S2	351.0	4,1 ^a	3,43 ^c
	Mefenamic Acid	61-68-7	C15H15NO2	241.1	4,2 ^a	5,12 ^c
	Naproxen	22204-53-1	C14H14O3	230.1	4,2 ^a	3,18 ^c
Αναστολείς επαναπρόσληψης Σεροτονίνης - Νορεπινεφρίνης (SNRIs)	Salicylic acid	69-72-7	C7H6O3	138.0	2,97 ^b	2,24 ^c
	Norvenlafaxine	149289-30-5	C16H25NO2	263.4	-	-
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs)	Venlafaxine	93413-69-6	C17H27NO2	277.4	9,3 ^b	3,28 ^c
	Citalopram	59729-33-9	C20H21FN2O	324.4	9,4 ^a	3,74 ^c
	Duloxetine	116539-59-4	C18H19NO5	297.4	9,7 ^b	-
	Fluoxetine	54910-89-4	C17H18F3NO	309.3	10,1 ^b	4,65 ^c
	Paroxetine	61869-08-8	C19H20FN3O3	329.4	9,5 ^a	2,57 ^c
	Sertraline	79617-96-3	C17H17Cl2N	306.2	9,5 ^a	5,29 ^c
Στεροειδή	Norsertaline	87857-41-9	C16H15Cl2N	292.2	-	4,82 ^c
	Betamethasone	378-44-9	C22H29FO5	392.2	12,4 ^b	1,83 ^c
	Cortisol	50-23-7	C21H30O5	362.5	12,6 ^b	-
	Cortisone	53-06-5	C21H28O5	360.2	12,6 ^b	1,47 ^c
	Methylprednisolone	83-43-2	C22H30O5	374.2	12,6 ^b	1,82 ^c
	Progesterone	57-83-0	C21H30O2	314.2	18,9 ^a	3,87 ^c

Συμπαθομιμητικά	Cathine	492-39-7	C9H13NO	151.2	13.9, 9.37 ^b	-
	Ephedrine	299-42-4	C10H15NO	165.2	9.6 ^a /9.5 ^b	0.68 ^c
	Norephedrine	492-41-2	C9H13NO	151.2	12.1, 8.5 ^b	0.22 ^c
Τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά (TeCAs)	Mirtazapine	61337-67-6	C17H19N3	265.4	7.1 ^a	3.03 ^c
	Normirtazapine	61337-68-6	C16H17N3	251.3	-	-
	8-OH mirtazapine	-	C17H19N3O	281.4	-	-
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs)	Amitriptyline	50-48-7	C20H23N	277.4	9.4 ^a	4.95 ^c
	Nortriptyline	894-71-4	C19H21N	263.4	10.1 ^a	4.74 ^c
	Clomipramine	303-49-2	C19H23ClN2	314.9	9.4 ^a	5.25 ^c
	Imipramine	50-49-8	C19H24N2	280.4	9.6 ^a	5.01 ^c
	Doxepine	1668-19-6	C19H21NO	279.4	8.0 ^a	3.86 ^c

1.4 Βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του μεγέθους ενός πληθυσμού

Αποτελεί μια πολύ σημαντική κατηγορία βιοδεικτών και εφαρμογή της επιδημιολογίας λυμάτων για την ταυτοποίηση του μεγέθους ενός πληθυσμού.(33) Έως σήμερα, οι πιο γνωστές μέθοδοι για την αριθμητική εκτίμηση ενός πληθυσμού είναι οι απογραφές που πραγματοποιούνται σε κάθε χώρα. Με αυτήν την τεχνική πολλές φορές μπορεί να υπάρχουν αποκλίσεις, καθώς μετράται ένα συγκεκριμένο μέρος του πληθυσμού κάθε φορά.(34) Επιπλέον, το μέγεθος ενός πληθυσμού μπορεί να εκτιμηθεί από υδροχημικές παραμέτρους που προσδιορίζονται σε μονάδες επεξεργασίας λυμάτων και περιλαμβάνει τη χημική ζήτηση οξυγόνου (chemical oxygen demand, COD), τη βιολογική ζήτηση οξυγόνου (biological oxygen demand, BOD), το ολικό άζωτο και το φώσφορο. Ωστόσο, αυτές οι παράμετροι επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη σύσταση των αποβλήτων (βιομηχανική, οικιακή, σύνθετη).

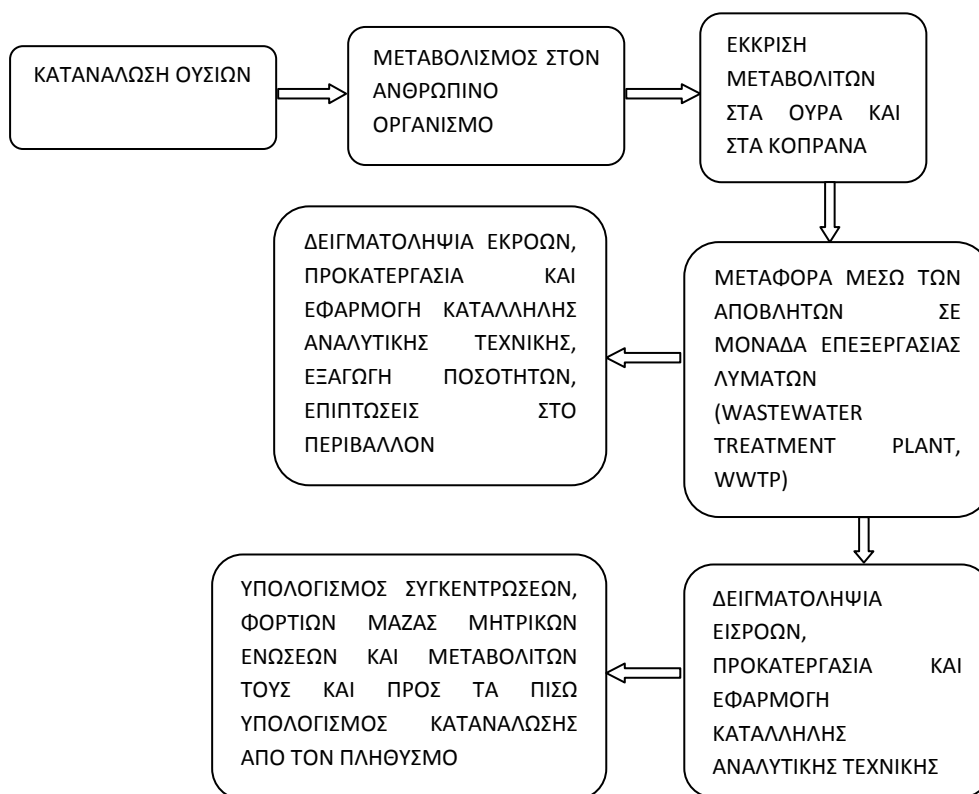
Για να χρησιμοποιηθεί μια ουσία ως βιοδείκτης για την εκτίμηση του μεγέθους ενός πληθυσμού, πρέπει να έχει μικρή διακύμανση στην ημερήσια κατά κεφαλήν έκκριση. Η γνώση των ποσοτήτων που εκκρίνονται ημερησίως πρέπει να εξασφαλίζει ότι οι ημερήσιες διακυμάνσεις (π.χ αυτές που προκύπτουν από καρδιακούς βιορυθμούς) είναι γνωστές. Επιπλέον, για αυτήν την κατηγορία βιοδεικτών η ημερήσια κατά κεφαλήν έκκριση δεν πρέπει να επηρεάζεται από την εποχή, τον καιρό και τη γεωγραφική περιοχή.

Κανένας από τους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του μεγέθους του πληθυσμού δεν πληροί όλες τις προαναφερθείσες προϋποθέσεις. Πρέπει όμως να πληρούνται και τα κριτήρια επιλογής που αναφέρθηκαν και ισχύουν για όλες τις κατηγορίες βιοδεικτών. Κάποια παραδείγματα τέτοιων ουσιών είναι τα τεχνητά γλυκαντικά, η νικοτίνη, η καφεΐνη, κάποιες φαρμακευτικές ουσίες (με επικρατέστερη την ατενολόλη), ενδογενείς ουσίες (π.χ κρεατινίνη) και το DNA. Λόγω του ότι η συγκεκριμένη εφαρμογή της επιδημιολογίας λυμάτων είναι αρκετά πρόσφατη, πρέπει να υπάρξουν έρευνες έτσι ώστε να βελτιστοποιηθεί και να παρέχει όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. (1)

1.5 Επιδημιολογία λυμάτων (sewage epidemiology)

Ορισμός: Η επιδημιολογία λυμάτων (sewage epidemiology) αποτελεί ένα χημικό εργαλείο, μέσω του οποίου παρακολουθούνται τα απόβλητα με σκοπό να εξαχθούν χρήσιμες επιδημιολογικές πληροφορίες για το είδος αλλά και την ποσότητα βιολογικών δεικτών που εισάγονται στο σύστημα αποβλήτων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι σχεδόν ό,τι

τρώγεται, πίνεται, καπνίζεται και απορροφάται, εκκρίνεται στα ούρα και στα κόπρανα και καταλήγει στο σύστημα αποβλήτων, το πλήθος των χημικών ουσιών που μπορούν να μελετηθούν με την επιδημιολογία λυμάτων είναι αρκετά εκτεταμένο. Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στις φαρμακευτικές ουσίες καθώς και στις νόμιμες και παράνομες ψυχοδραστικές ουσίες. Προκειμένου να γίνει αντιληπτός ο τρόπος με τον οποίο καθορίζεται το είδος αλλά και η ποσότητα διαφόρων κλάσεων χημικών ουσιών, παρουσιάζεται μια σχηματική απεικόνιση της ροής από την κατανάλωση ουσιών μέχρι την ανίχνευσή τους στο σύστημα αποβλήτων. (4), (24)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Διαγραμματική απεικόνιση της επιδημιολογίας λυμάτων. (4), (24)

Ιστορική Αναδρομή: Όπως έχει αναφερθεί ήδη, το πλήθος των χημικών ενώσεων που μπορούν να μελετηθούν είναι αρκετά εκτεταμένο και χρόνο με το χρόνο αλλά και με την τεχνολογική εξέλιξη που συντελείται και επηρεάζει όλους τους τομείς, το πλήθος αυτό θα αυξάνεται συνεχώς και νέα ευρήματα θα έρχονται στο φως.

Οι φαρμακευτικές ουσίες μελετήθηκαν και παρακολούθηθηκαν στα απόβλητα πριν από τα ναρκωτικά. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υπήρχε καμία ανακάλυψη για την παρουσία παράνομων ουσιών στο υδάτινο περιβάλλον μέχρι το 2001, όταν ο Christian Daughton υπέθεσε ότι οι παράνομες ουσίες αφού καταναλωθούν, εκκρίνονται στα ούρα και επομένως θα μπορούσαν να καταλήγουν στα απόβλητα. Από εκεί θα ήταν δυνατό να μελετηθούν τα επίπεδά τους και να υπολογιστεί προς τα πίσω η κατανάλωσή τους από τον πληθυσμό.

Το 2004 ο Jones-Lepp αναφέρει για πρώτη φορά την παρουσία αμφεταμινών σε επεξεργασμένα απόβλητα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και το 2005 ο Domminic M. Desiderio και ο Nico M. M. Nibbering μέτρησαν κοκαΐνη καθώς και μεταβολίτες της σε ποτάμια αλλά και σε δείγματα από ακατέργαστα λύματα. Τα αποτελέσματα που εξήγαγαν, τα χρησιμοποίησαν για να υπολογίσουν προς τα πίσω την κατανάλωση της κοκαΐνης από τον πληθυσμό. Το 2006 αναλύθηκαν, με την ίδια μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την κοκαΐνη και άλλες παράνομες ουσίες σε δείγματα επιφανειακών υδάτων και αποβλήτων. Έκτοτε ένας σημαντικός αριθμός ερευνητών και επιστημονικών ομάδων, έχει μελετήσει τόσο παράνομες όσο και νόμιμες ουσίες από διάφορες μονάδες επεξεργασίας λυμάτων σε πανευρωπαϊκό αλλά και παγκόσμιο επίπεδο. Η έρευνα, με αντικείμενο τον υπολογισμό της ποσότητας κοκαΐνης που καταναλώνει ο πληθυσμός, αποτέλεσε έναυσμα για να προσδιοριστεί η κατανάλωση και άλλων ναρκωτικών ουσιών όπως η κάνναβη, η ηρωίνη και οι αμφεταμίνες τόσο σε Ευρωπαϊκές χώρες όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες. (24)

Σήμερα η λίστα των ναρκωτικών αλλά και νόμιμων ψυχοδραστικών ουσιών έχει αυξηθεί σημαντικά. Κάθε χρόνο η ευρωπαϊκή έκθεση ναρκωτικών παρουσιάζει τις νέες τάσεις κατανάλωσης, τις νέες ουσίες που κυκλοφορούν στο εμπόριο αλλά και τους νέους τρόπους που αυτές φτάνουν στα χέρια των καταναλωτών. (21), (22)

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

2.1 Προκατεργασία δείγματος με εκχύλιση στερεάς φάσης (Solid Phase Extraction, SPE)

Η εκχύλιση στερεάς φάσης (SPE), αποτελεί τεχνική προετοιμασίας ενός δείγματος για την μετέπειτα ανάλυσή του με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, αλλά και άλλων ειδών χρωματογραφίας. Περιλαμβάνει μια στατική φάση και μια υγρή φάση. Η στατική φάση αποτελείται από ένα υπόστρωμα ακινητοποιημένο σε μικρούς κυλινδρικούς σωλήνες ορισμένης χωρητικότητας (στηλάκια SPE). Βασίζεται στην επιλεκτική προσρόφηση των ουσιών στην στατική φάση, οι οποίες εν συνεχεία επανακτώνται με την βοήθεια κατάλληλων διαλυτών. Η εκχύλιση στερεάς φάσης χρησιμοποιείται ευρύτατα σε κλινικές και περιβαλλοντικές αναλύσεις και αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους για την απομόνωση αναλυτών από πολύπλοκα δείγματα.

Στόχος της προκατεργασίας δείγματος είναι η λήψη ενός κλάσματος δείγματος το οποίο να είναι:

1. Καθαρό, δηλαδή απαλλαγμένο από παρεμποδίζουσες ουσίες που υπάρχουν στη μήτρα.
2. Ακίνδυνο για τη χρωματογραφική στήλη. Σε πολύπλοκα δείγματα υπάρχουν ουσίες που μπορεί να υπερφορτώσουν τη στήλη μειώνοντας τη διάρκεια ζωής της, αλλά και να επηρεάσουν την επαναληψιμότητα και την ακρίβεια της εκάστοτε μεθόδου ανάλυσης. Τέτοιες ουσίες πρέπει να απομακρύνονται αποτελεσματικά από τα δείγματα.
3. Συμβατό με τη μέθοδο ανάλυσης που έπεται.

Μια πολύ σημαντική παράμετρος είναι η προσυγκέντρωση. Στις περιπτώσεις που τα προσδιοριζόμενα συστατικά βρίσκονται σε χαμηλές ποσότητες ή σε ίχνη πρέπει η συγκέντρωσή τους να έλθει στη γραμμική περιοχή της χρωματογραφικής μεθόδου.



Εικόνα 13. Στηλάκια με διαφορετικά στερεά υποστρώματα που χρησιμοποιούνται στην εκχύλιση στερεάς φάσης. (93)

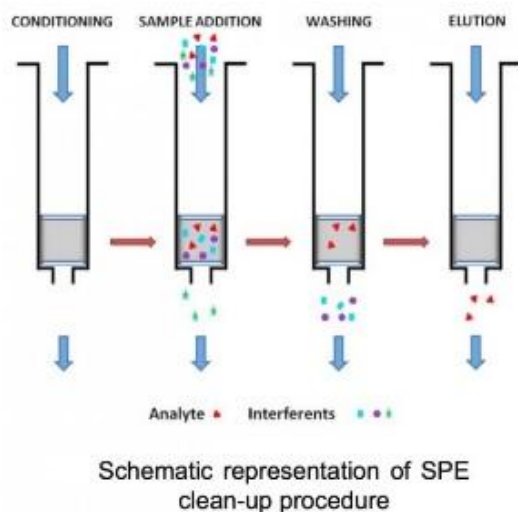
2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Η εκχύλιση στερεάς φάσης διακρίνεται σε κατακράτησης και μη κατακράτησης. Στη συνέχεια θα παρατεθούν τα στάδια που ακολουθούνται και στις δύο κατηγορίες εκχύλισης στερεάς φάσης.

Τα στάδια της εκχύλισης στερεάς φάσης με κατακράτηση είναι:

1. Ενεργοποίηση του προσροφητικού υλικού συνήθως με μεθανόλη ή ακετονιτρίλιο. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλοι διαλύτες ενεργοποίησης αν το υποδείξει ο κατασκευαστής. Ο ρόλος του σταδίου αυτός είναι διπλός. Αφενός απομακρύνεται οποιαδήποτε επιμόλυνση από το στηλάκι, αφετέρου επιδιαιτώνεται το προσροφητικό υλικό. Η περίσσεια διαλύτη ενεργοποίησης απομακρύνεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο.
2. Προσθήκη δείγματος-Συγκράτηση. Το δείγμα διαλυτοποιείται με έναν ασθενή διαλύτη έκλουσης και προστίθεται στο στηλάκι. Αυτός ο διαλύτης επιτρέπει την ισχυρή κατακράτηση του αναλύτη και μπορεί να είναι, για την αντίστροφη φάση εκχύλιση στερεάς φάσης, νερό ή ρυθμιστικό διάλυμα με οργανικό διαλύτη έως 10%. Το δείγμα φορτώνεται με σιφώνια ή σύριγγα και το μέγεθος του πρέπει να σχετίζεται με την χωρητικότητα του προσροφητικού υλικού. Η ταχύτητα ροής δεν χρειάζεται να είναι επαναλήψιμη.
3. Έκπλυση. Η στατική φάση εκπλένεται με κατάλληλο διαλύτη. Το στάδιο αυτό αποσκοπεί στην απομάκρυνση παρεμποδιζουσών ουσιών. Χρησιμοποιείται διαλύτης μέσης εκλουστικής ισχύος, συνήθως νερό με μέτρια προσθήκη οργανικού διαλύτη.
4. Έκλουση του αναλύτη. Στόχος αυτού του σταδίου είναι η ποσοτική παραλαβή του αναλύτη ή των αναλυτών και για αυτό χρησιμοποιείται ισχυρό εκλουστικό μέσο. Το ισχυρό αυτό εκλουστικό μέσο προτιμάται να είναι συμβατό με τη μέθοδο ανάλυσης που θα χρησιμοποιηθεί.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ



Εικόνα 14. Σχηματική αναπαράσταση των σταδίων της εκχύλισης στερεάς φάσης με κατακράτηση. (94)

Αντίστοιχα, η εκχύλιση στερεάς φάσης μη κατακράτησης αποτελείται από 3 στάδια. Αρχικά ενεργοποιείται το προσροφητικό υλικό για επιδιαιλύτωση και απομάκρυνση των επιμολύνσεων από το στηλάκι, ακολουθεί η προσθήκη του δείγματος στο στηλάκι και τέλος έκλυση του αναλύτη με ισχυρό εκλουστικό μέσο. Στην περίπτωση της μη κατακράτησης, οι παρεμποδίζουσες ουσίες παραμένουν στην στερεή στατική φάση.

Η κινητήρια δύναμη για να περάσει το δείγμα μέσα από τα στηλάκια μπορεί να θεωρηθεί η βαρύτητα. Όμως η ροή είναι πολύ μικρή με αποτέλεσμα η εκχύλιση να γίνεται αρκετά αργά και καθίσταται ανεφάρμοστη. Για αυτόν το λόγο χρησιμοποιούνται συσκευές με εφαρμογή πίεσης ή κενού όπως φαίνεται στην Εικόνα 15 (αριστερά). Σήμερα χρησιμοποιούνται και αυτοματοποιημένες συσκευές, λόγω της αυξημένων απαιτήσεων για επαναληψιμότητα και ευαισθησία, σε περιβαλλοντικούς ελέγχους, στον τομέα των τροφίμων αλλά και στον τομέα της φαρμακοποιίας (Εικόνα 15, δεξιά).



Εικόνα 15. Συσκευή εκχύλισης στερεάς φάσης με κενό (αριστερά) και αυτόματη συσκευή εκχύλισης στερεάς φάσης (δεξιά). (95), (96)

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Υλικά πλήρωσης: Τα υλικά πλήρωσης (Εικόνα 13) που χρησιμοποιούνται ευρέως στην SPE είναι η πυριτία (silica, SiO₂), τα αργίλια (alumina, Al₂O₃), τα πυριτικά άλατα μαγνησίου (florisil), ο άνθρακας σε μορφή γραφίτη (carbon) καθώς και υδρογονανθρακικές δομές χημικά συνδεδεμένες σε πυριτία (bonded silica).

Για αρκετά χρόνια ως υλικό πλήρωσης στα στηλάκια χρησιμοποιούνταν κυρίως οι υδρογονανθρακικές δομές που είναι χημικά συνδεδεμένες σε πυριτία (bonded silica). Αυτή η κατηγορία έχει μεγάλη ποικιλία ειδών με κύριους εκπροσώπους τους τον C₈ και τον C₁₈. Η χημικά συνδεδεμένη silica έχει την εικόνα «δάσους» με τις αλειφατικές αλυσίδες να περιπλέκονται και να έχει μικρή επιφάνεια και μικρή δραστηριότητα. Κατά το στάδιο της ενεργοποίησης, που αναφέρθηκε προηγουμένως, οι αλειφατικές αλυσίδες απελευθερώνονται με αποτέλεσμα να αυξάνεται η επιφάνεια και να συγκρατείται ο αναλύτης. Ωστόσο τα συγκεκριμένα πληρωτικά υλικά παρουσιάζουν κάποια μειονεκτήματα, με κυριότερα το μικρό εύρος τιμών pH 2-9 και την παρουσία υπολειμμάτων από ομάδες σιλανόλης. Επιπλέον η χρήση τους πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά ώστε να μην στεγνώσουν σε κάποιο από τα ενδιάμεσα βήματα της SPE και κυρίως μετά την ενεργοποίησή τους. Κάτι τέτοιο θα έχει ως αποτέλεσμα το υλικό να απενεργοποιηθεί και να αλλάξουν οι ιδιότητές του με αποτέλεσμα να μειωθεί η ανάκτηση του αναλύτη και να επηρεαστεί η επαναληψιμότητα.

Μία άλλη κατηγορία υλικών πλήρωσης είναι τα υλικά που βασίζονται στα πολυμερή, όπως το Oasis HLB και το LiChrolut EN. Είναι περισσότερο διαδεδομένα από τα υλικά που βασίζονται σε πυριτία λόγω των σημαντικών πλεονεκτημάτων τους. Τα πολυμερή αποδίδουν σε όλο το εύρος τιμών pH (1-14) και μπορούν να «αντέξουν» διαλύτες και ρυθμιστικά διαλύματα τα οποία βλάπτουν ή καταστρέφουν τα υλικά πλήρωσης βασισμένα σε πυριτία. Επίσης είναι σφαιρικά (εν αντιθέσει με τις υδρογονανθρακικές δομές σε πυριτία οι οποίες είναι ευθύγραμμες) με αποτέλεσμα να έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια επαφής και επομένως μεγαλύτερη χωρητικότητα αναλύτη. Ακόμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ταυτόχρονο προσδιορισμό βασικών, ουδέτερων και όξιων ουσιών λόγω του ότι παρουσιάζουν ταυτόχρονα υδρόφοβο και υδρόφιλο χαρακτήρα. Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα, είναι το γεγονός ότι μπορεί να στεγνώσουν σε οποιοδήποτε από τα τέσσερα βήματα της εκχύλισης στερεάς φάσης χωρίς να επηρεαστεί η ανάκτηση του αναλύτη και η επαναληψιμότητα.(35), (36), (37), (38) Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα διαφορετικά πληρωτικά υλικά, έτσι ώστε να καλυφθεί όλο το φάσμα πολικότητας των αναλυτών και να μπορέσουν να ανακτηθούν κατά την έκλουση. Τα υλικά αυτά είναι Strata-X-AW, Strata-X-CW, ENV+ και OASIS HLB σε στηλάκια

χωρητικότητας 6 mL. Οι ποσότητες που χρησιμοποιήθηκαν θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο. (36), (39), (40), (41)

2.2 Αναλυτικές Τεχνικές

2.2.1 Υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High Performance Liquid Chromatography, HPLC)

Η χρωματογραφία είναι μια πανίσχυρη τεχνική διαχωρισμού, η οποία βρίσκει εφαρμογές σε κάθε κλάδο της επιστήμης. Ανακαλύφθηκε από τον Ρώσο βοτανολόγο Mikhail Tswett στις αρχές του εικοστού αιώνα. Χρησιμοποίησε την τεχνική αυτή για να διαχωρίσει διάφορες φυτικές χρωστικές, όπως οι χλωροφύλλες και οι ξανθοφύλλες, με διαβίβαση διαλυμάτων τους μέσω υάλινου σωλήνα, ο οποίος ήταν γεμάτος με εξαιρετικά λεπτό ανθρακικό ασβέστιο. Οι διαχωριζόμενες ουσίες εμφανίζονταν ως χρωματικές ζώνες στη στήλη και αυτός ήταν ο λόγος για τον οποίο έλαβε η τεχνική τη συγκεκριμένη ονομασία.

Η υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) είναι η πιο διαδεδομένη από όλες τις αναλυτικές τεχνικές διαχωρισμού, με ετήσιες πωλήσεις σε όργανα HPLC που ξεπερνούν τα δισεκατομμύρια δολάρια. Οι λόγοι αυτής της αποδοχής είναι η ευαισθησία της, η εύκολη προσαρμογή της σε ακριβείς ποσοτικούς προσδιορισμούς, η καταλληλότητά της για διαχωρισμούς μη πτητικών ή θερμικά ευαίσθητων συστατικών και κυρίως, η δυνατότητα εφαρμογής της σε προσδιορισμούς ουσιών βιομηχανικού ενδιαφέροντος και πολλά άλλα επιστημονικά πεδία. Παραδείγματα αποτελούν τα αμινοξέα, οι πρωτεΐνες, τα νουκλεϊκά οξέα, οι υδρογονάνθρακες, οι φαρμακευτικές ενώσεις, τα τερπενοειδή, τα φυτοφάρμακα, τα αντιβιοτικά, τα στεροειδή, οι οργανομεταλλικές ενώσεις και μια ποικιλία ανόργανων ουσιών.

Όπως όλοι οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί έτσι και η υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC), περιλαμβάνει μια στατική και μία κινητή φάση. Σκοπός είναι ο διαχωρισμός ενός μίγματος αναλυτών και επιτυγχάνεται σύμφωνα με ορισμένες αρχές:

1. Τα συστατικά διαμοιράζονται στη στατική και την κινητή φάση οι οποίες είναι ελάχιστα ή καθόλου αναμίξιμες μεταξύ τους, μέχρι να αποκατασταθεί ισορροπία. Η ισορροπία αυτή εξαρτάται από τις ιδιότητες των αναλυτών σε σχέση με τις δύο φάσεις.
2. Η κινητή φάση παρασύρει το δείγμα με αποτέλεσμα να μετακινούνται οι αναλύτες κατά μήκος της στατικής φάσης, η οποία είναι καθηλωμένη σε μία στήλη ή σε μια στερεά επιφάνεια.
3. Ο διαχωρισμός των αναλυτών επιτυγχάνεται λόγω της διαφορετικής ταχύτητας μετακίνησης του κάθε αναλύτη.

Ο συνδυασμός του υλικού πλήρωσης της στήλης και του διαλύτη έκλουσης οδηγεί στους διάφορους μηχανισμούς και είδη της HPLC. Έτσι διακρίνονται:

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

- Η χρωματογραφία προσρόφησης, όπου οι προς διαχωρισμό ουσίες διαχωρίζονται με βάση το διαφορετικό βαθμό προσρόφησης στη στατική φάση και οι αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα είναι κυρίως ηλεκτροστατικής φύσης. Με βάση τη σχέση πολικότητας στατικής και κινητής φάσης υπάρχει η χρωματογραφία κανονικής φάσης (η στατική φάση είναι πολικότερη από την κινητή) και χρωματογραφία αντίστροφης φάσης (η στατική φάση είναι λιγότερο πολική από την κινητή).
- Η χρωματογραφία κατανομής που βασίζεται στη διαφορετική κατανομή ομόλογων, μη ιοντικών ενώσεων μεταξύ κινητής και στατικής φάσης.
- Η χρωματογραφία ιοντοανταλλαγής, όπου η στατική φάση διαθέτει φορτισμένες ομάδες με τις οποίες οι προσδιοριζόμενες ενώσεις αλληλεπιδρούν ηλεκτροστατικά.
- Η χρωματογραφία συγγένειας, στην οποία οι προσδιοριζόμενες ενώσεις δεσμεύονται εκλεκτικά σε υποκαταστάτες που συνδέονται στην επιφάνεια του διοξειδίου του πυριτίου.
- Η χρωματογραφία αποκλεισμού μεγέθους, όπου ο διαχωρισμός γίνεται με βάση το σχήμα και το μέγεθος των προς ανάλυση ουσιών.
- Η χρωματογραφία υδρόφιλων αλληλεπιδράσεων (HILIC), όπου διαχωρίζονται πολικοί και υδρόφιλοι αναλύτες χρησιμοποιώντας υδρόφιλες στατικές φάσεις.

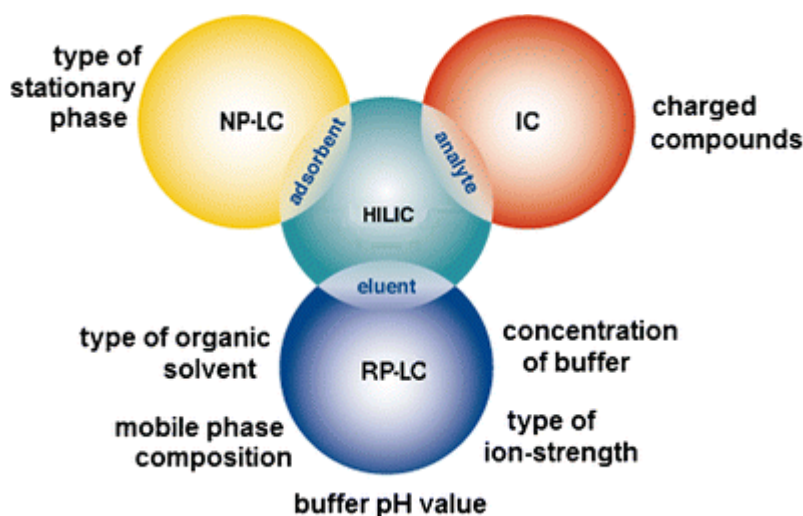
Αξίζει να σημειωθεί ότι η χειρομορφία φαρμακευτικών ενώσεων έφερε στο φως και τη χειρόμορφη χρωματογραφία. Τα εναντιομερή των φαρμακευτικών ενώσεων συχνά παρουσιάζουν διαφορές στις φαρμακολογικές τους ιδιότητες και με τη χειρόμορφη χρωματογραφία καθίσταται δυνατός ο διαχωρισμός τους. Μπορεί είτε η κινητή φάση να καθίσταται χειρόμορφη με την προσθήκη ενός παράγοντα χειρόμορφης αναγνώρισης (ΠΧΑ) ή οι στατικές φάσεις να καθίστανται χειρόμορφες με πιο γνωστές τις χημικά συνδεδεμένες στατικές φάσεις κυκλοδεξτρινών.

Γενικά οι διάφορες τεχνικές της υγροχρωματογραφίας (Liquid Chromatography, LC) τείνουν να αλληλοσυμπληρώνονται σε ό,τι αφορά τα πεδία εφαρμογών. Συνεπώς, για ουσίες με μοριακά βάρη μεγαλύτερα από 10.000, χρησιμοποιείται συχνά η υγροχρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών, αν και σήμερα είναι δυνατόν τέτοιες ενώσεις να προσδιοριστούν με χρωματογραφία κατανομής αντίστροφης φάσης. Για ιοντικές ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους χρησιμοποιείται ευρέως η χρωματογραφία ιοντανταλλαγής. Επιπλέον, η παραλλαγή αυτή της υγροχρωματογραφίας συχνά επιλέγεται για διαχωρισμό μη πολικών ενώσεων, ισομερών και για κατηγορίες ενώσεων, όπως είναι οι αλειφατικοί υδρογονάνθρακες από αλειφατικές αλκοόλες. Λόγω προβλημάτων στην επαναληψιμότητα των χρόνων κατακράτησης και της μη αντιστρεπτής προσρόφησης, η χρωματογραφία προσρόφησης με στερεή στατική φάση, αντικαταστάθηκε κατά μεγάλο μέρος από τη χρωματογραφία κανονικής φάσης (συνδεδεμένης φάσης). Μεταξύ των εξειδικευμένων τεχνικών LC, χρησιμοποιείται

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

ευρύτητα η χρωματογραφία συγγένειας για την απομόνωση και παρασκευή βιομορίων και η χειρομορφική για διαχωρισμό εναντιομερών.

Η χρωματογραφία υδρόφιλων αλληλεπιδράσεων (HILIC) κατέλαβε τη θέση της HPLC κανονικής φάσης και αποτελεί πλέον μια εναλλακτική λύση, με βάση την οποία η σειρά έκλουσης των αναλυτών είναι αντίστροφη από αυτή της αντίστροφης φάσης υγροχρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (reversed phase, RP-HPLC). Ουσιαστικά η χρωματογραφία υδρόφιλων αλληλεπιδράσεων συμπληρώνει το κενό μεταξύ των κυριότερων χρωματογραφικών μεθόδων, αλλά ταυτόχρονα συμπίπτει μερικώς με κάθε μια από αυτές όπως φαίνεται στην Εικόνα 16.



Εικόνα 16. Απεικόνιση της σύνδεσης των χαρακτηριστικών της χρωματογραφίας υδρόφιλων αλληλεπιδράσεων (HILIC) με άλλες χρωματογραφικές μεθόδους. (97)

Ποιοτικές και ποσοτικές πληροφορίες χρωματογραφικών κορυφών: Αφού πραγματοποιηθεί η ανάλυση, οι χρωματογραφικές κορυφές στα ληφθέντα χρωματογραφήματα δίνουν σημαντικές πληροφορίες οι οποίες διακρίνονται σε ποιοτικές και ποσοτικές.

Ποιοτικές πληροφορίες προκύπτουν από το χρόνο συγκράτησης ενός αναλύτη ο οποίος κάτω από τις ίδιες χρωματογραφικές συνθήκες παραμένει σταθερός όπως και ο παράγοντας χωρητικότητας. Με τον όρο χρωματογραφικές συνθήκες εννοούνται οι διαστάσεις της στήλης, ο τύπος της στατικής φάσης, η ταχύτητα ροής της κινητής φάσης και η θερμοκρασία. Με σύγκριση του χρόνου συγκράτησης του αναλύτη με τον χρόνο συγκράτησης ενός προτύπου κάτω από τις ίδιες χρωματογραφικές συνθήκες είναι δυνατή η ταυτοποίηση του.

Ποσοτικές πληροφορίες λαμβάνονται από την επιφάνεια της κορυφής στο χρωματογράφημα. Η επιφάνεια μιας χρωματογραφικής κορυφής είναι ανάλογη της ενιέμενης συγκέντρωσης του αναλύτη.

Στον Πίνακα 3 φαίνεται ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζουν οι χρωματογραφικές παράμετροι τον χρόνο ανάλυσης, την πίεση της στήλης και την απόδοση της στήλης.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Πίνακας 3. Τρόπος επιρροής των χρωματογραφικών παραμέτρων στον χρόνο ανάλυσης, στην πίεση της στήλης και στην απόδοση της στήλης. (41)

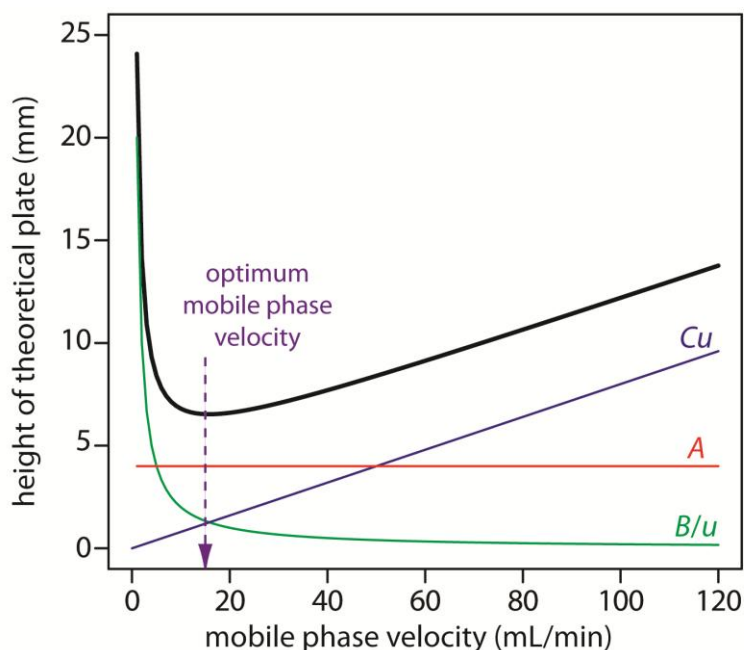
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	Μήκος στήλης (L)	Ταχύτητα ροής (F)	Διάμετρος σωματιδίων (d_p)	Θερμοκρασία στήλης (T)
Χρόνος ανάλυσης	$\propto L$	$\propto 1/F$	Έμμεσος συσχετισμός	$\propto 1/T^x$
Πίεση στα άκρα της στήλης	$\propto L$	$\propto F$	$\propto 1/(d_p)^2$	$\propto 1/T$
Απόδοση στήλης	$\propto L$	Από εξίσωση Van Deemter	$\propto 1/d_p$	$\propto T$

Από τον παραπάνω Πίνακα προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα :

1. Στήλες μικρού μήκους ελαττώνουν τον χρόνο ανάλυσης όμως μειώνουν και τις θεωρητικές πλάκες.
2. Η χρήση μικροσωματιδίων αυξάνει τις θεωρητικές πλάκες όμως αυξάνει την πίεση στα άκρα της στήλης και την κάνει ευπαθή σε μικροσωματίδια (φράξιμο στήλης).
3. Αύξηση της ταχύτητας ροής πέρα από το ελάχιστο της Van Deemter μειώνει τις θεωρητικές πλάκες, όμως μειώνει τον χρόνο ανάλυσης αλλά αυξάνει και την πίεση στα άκρα της στήλης.
4. Αύξηση της θερμοκρασίας περιορίζεται από το σημείο ζέσης της κινητής φάσης και τις αντοχές τις στατικής φάσης της στήλης καθώς και της θερμικής διάσπασης του αναλύτη. Επιπλέον αυξάνει την πίεση στα άκρα. Ωστόσο μειώνει το ιξώδες και διευκολύνεται η διέλευση της ροής, στενεύει και φέρνει κοντά τις κορυφές, αυξάνει την απόδοση της στήλης.

Η σχέση μεταξύ της ταχύτητας της ροής της κινητής φάσης και του ύψους των θεωρητικών πλακών ακολουθεί μια πολύπλοκη σχέση, η οποία εκφράζεται μέσω της εξίσωσης Van Deemter : $H=A+B/u+(C_s+C_m)u$, όπου A ο όρος διάχυσης Eddy ή όρος πολλαπλών διαδρομών, B ο όρος διαμήκους διάχυσης και C οι συντελεστές μεταφοράς μάζας (όπου C_s ο όρος μεταφοράς μάζας στη στατική φάση και C_m ο όρος μεταφοράς στην κινητή φάση). Στην Εικόνα 17 απεικονίζεται η εξίσωση Van Deemter από την οποία προκύπτει ότι υπάρχει ένα βέλτιστο για την ταχύτητα ροής της κινητής φάσης που αντιστοιχεί στο ελάχιστο ύψος θεωρητικών πλακών.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ



Εικόνα 17. Διάγραμμα Van Deemter για την υγροχρωματογραφία. (98)

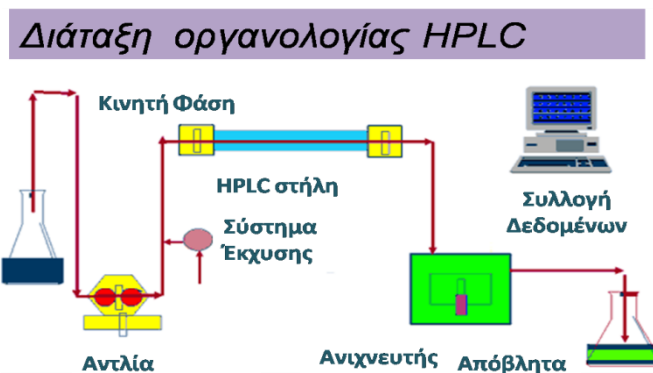
Στατικές φάσεις: Η στατική φάση αποτελείται συνήθως από αλυσίδες υδρογονανθράκων χημικά συνδεδεμένες πάνω σε ένα υλικό πλήρωσης από σωματίδια διοξειδίου του πυριτίου. Το πλέγμα του διοξειδίου του πυριτίου αποτελείται από άτομα πυριτίου τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με γέφυρες οξυγόνου και στην επιφάνεια του πλέγματος υπάρχουν ελεύθερες ομάδες σιλανόλης $-SiOH$. Μέσω της αντίδρασης των ομάδων σιλανόλης με ένα οργανοχλωριωμένο σιλάνιο προκύπτει μια χημικά συνδεδεμένη στατική φάση. Συνήθως η ομάδα R είναι το κανονικό δεκαοκτύλιο (C18), και οι μακριές αλυσίδες του υδρογονάνθρακα ευθυγραμμίζονται παράλληλα η μία προς την άλλη και κάθετα προς την επιφάνεια του σωματιδίου, δίνοντας δομή ψήκτρας. Συχνά ακολουθεί επιπλέον αντίδραση με χλωροτριμεθυλοσιλάνιο για την κάλυψη των ελεύθερων ομάδων σιλανόλης (endcapping), οι οποίες δεν αντέδρασαν λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης από την ομάδα R, και οι οποίες αποδίδουν ανεπιθύμητη πολικότητα στην επιφάνεια της στατικής φάσης.

Κινητές φάσεις: Στην υγροχρωματογραφία αντίστροφης φάσης χρησιμοποιούνται πολικοί διαλύτες. Ειδικότερα, η κινητή φάση συνήθως αποτελείται από μείγματα νερού ή ρυθμιστικά υδατικά διαλύματα με διάφορους οργανικούς διαλύτες αναμίξιμους με το νερό, όπως η μεθανόλη, το ακετονιτρίλιο, το διμεθυλοφορμαμίδιο, το διοξάνιο και το τετραϋδροφοουράνιο.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οργανολογία της υγροχρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC): Στην υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης η κινητή φάση είναι υγρή. Μπορεί επίσης να αποτελείται από μίγμα υγρών με συγκεκριμένη ή μεταβαλλόμενη σύσταση. Έτσι υπάρχει η *ισοκρατική έκλουση* (isocratic elution), όπου για τον διαχωρισμό χρησιμοποιείται διαλύτης σταθερής σύστασης, και η *βαθμιδωτή έκλουση* (gradient elution), όπου ο λόγος των διαλυτών μεταβάλλεται κατά τον διαχωρισμό με προγραμματισμένο τρόπο (συνεχώς ή με σειρά βημάτων). Με τη βαθμιδωτή έκλουση μεταβάλλεται ο παράγοντας κατακράτησης και βελτιώνεται ο χρόνος διαχωρισμού χωρίς μείωση της διαχωριστικής ικανότητας της στήλης (R_s). Η στατική φάση μπορεί να αποτελείται είτε από στερεά σωματίδια είτε από υγρό που συγκρατείται πάνω σε αδρανή στερεά επιφάνεια.

Η τυπική οργανολογία που χρησιμοποιείται στην τεχνική της υγροχρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) παρατίθεται στην Εικόνα 18 ενώ τα χαρακτηριστικά του κάθε οργάνου πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν προκειμένου να επιτευχθούν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα.



Εικόνα 18. Οργανολογική διάταξη της υγροχρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC). (27)

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 18 τα σημαντικότερα τμήματα από τα οποία αποτελείται μια διάταξη υγροχρωματογραφίας υψηλής απόδοσης είναι τα εξής:

- Δοχεία που περιέχουν τους διαλύτες της κινητής φάσης
- Σύστημα έγχυσης του δείγματος (αντλία)
- Χρωματογραφική στήλη (στατική φάση)
- Ανιχνευτή
- Ηλεκτρονικό υπολογιστή

Οι ανιχνευτές που μπορούν να συνδυαστούν με την τεχνική της υγροχρωματογραφίας υψηλής απόδοσης παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι οι ανιχνευτές ορατού-υπεριώδους (UV-Vis), ανιχνευτές δείκτη διάθλασης, σύζευξη με φασματομετρία μαζών, όπως θα δούμε παρακάτω αλλά και πολλούς άλλους. (39), (40)

2.2.2 Φασματομετρία μαζών (Mass Spectrometry, MS)

Η Φασματομετρία μαζών είναι μια τεχνική διαχωρισμού ιόντων και στηρίζεται στην παραγωγή ιόντων σε αέρια φάση από ένα δείγμα και στον διαχωρισμό τους με βάση το λόγο μάζας προς φορτίο (m/z). Σκοπός είναι η παροχή πληροφοριών για τη φυσική σύσταση του δείγματος, τη δομή των ενώσεων, την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση, την ισοτοπική αναλογία, την δομή και τη σύσταση επιφανειών.

Το διάγραμμα που δείχνει την ένταση του μετρούμενου σήματος συναρτήσει του λόγου μάζα προς φορτίο (m/z) αποτελεί το φάσμα μαζών. Ο συνδυασμός δυο διαχωριστικών τεχνικών της χρωματογραφίας με τη φασματομετρία μαζών οδήγησε σε συζευγμένες τεχνικές ανάλυσης αεριοχρωματογραφία με φασματομετρία μαζών, αεριοχρωματογραφία με δίδυμη φασματομετρία μαζών (GC-MS, GC-MS/MS) αλλά και υγροχρωματογραφία με φασματομετρία μαζών και υγροχρωματογραφία με δίδυμη φασματομετρία μαζών με την οποία καταπιάνεται η παρούσα εργασία (LC-MS, LC-MS/MS). Το διάγραμμα που δείχνει την ένταση του μετρούμενου σήματος από τη φασματομετρία μαζών συναρτήσει του χρόνου αποτελεί το χρωματογράφημα μαζών. Οι συζευγμένες τεχνικές ανάλυσης είναι από τις πλέον σύγχρονες αναλυτικές τεχνικές και χαρακτηρίζονται από αυξημένη ευαισθησία και εκλεκτικότητα.

Η φασματομετρία μαζών είναι ίσως η τεχνική με τη μεγαλύτερη ποικιλία εφαρμογών και την εντυπωσιακότερη ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια. Παρέχει πληροφορίες σχετικά με:

- Τη στοιχειακή σύσταση του δείγματος
- Τις δομές ανόργανων, οργανικών, οργανομεταλλικών και βιολογικών μορίων
- Την ποιοτική και ποσοτική σύσταση σύνθετων μειγμάτων
- Τη δομή και σύσταση επιφανειών και
- Την αναλογία ισοτόπων ατόμων στα δείγματα (41)

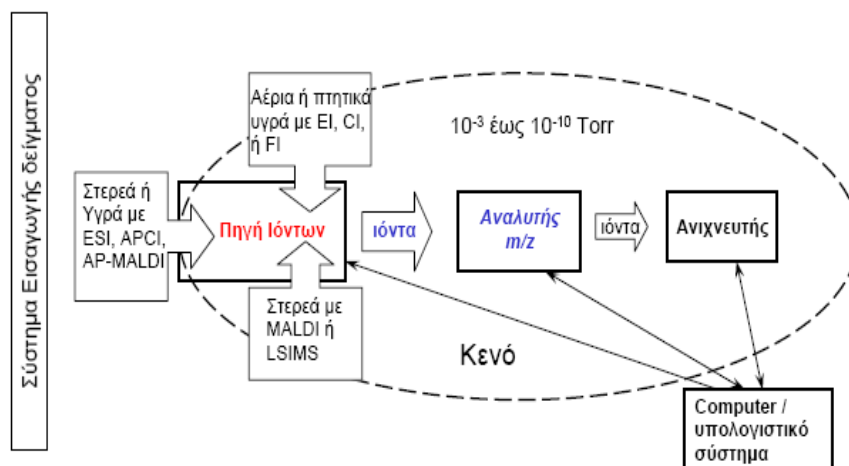
Οργανολογία: Κάθε φασματόμετρο μαζών αποτελείται από τα ακόλουθα βασικά τμήματα:

1. Το σύστημα εισαγωγής δείγματος
2. Την πηγή ιοντισμού
3. Τον αναλυτή μαζών
4. Τον ανιχνευτή

Εκτός από τα τμήματα αυτά τα φασματόμετρα μαζών διαθέτουν και άλλες μονάδες απαραίτητες για την λειτουργία τους όπως αντλίες παροχής υψηλού κενού, γεννήτριες αζώτου κ.λπ. Επιπλέον απαραίτητοι είναι οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές και εξειδικευμένα λογισμικά προγράμματα, με τα οποία πραγματοποιείται τόσο ο έλεγχος λειτουργίας του οργάνου, όσο και η καταγραφή, η επεξεργασία και η παρουσίαση των λαμβανόμενων

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

αναλυτικών αποτελεσμάτων. Στην Εικόνα 19 παρουσιάζονται τα βασικά τμήματα ενός φασματόμετρου μαζών.



Εικόνα 19. Απεικόνιση των βασικών τμημάτων ενός φασματόμετρου μαζών. (41)

Τα μόρια του αναλύτη εισέρχονται μέσω κατάλληλου συστήματος εισαγωγής στην πηγή ιοντισμού, όπου λαμβάνει χώρα η μετατροπή τους σε θετικά ή αρνητικά φορτισμένα ιόντα μέσω κατάλληλου μηχανισμού. Τα παραγόμενα ιόντα ευθυγραμμίζονται σε λεπτή δέσμη και με τη βοήθεια ηλεκτρικού πεδίου επιταχύνονται και κατευθύνονται προς τον αναλυτή μαζών. Τελικά απαριθμούνται τα ιόντα ή μετράται το ρεύμα που παράγεται όταν τα σχηματιζόμενα ιόντα προσπίπτουν σε κατάλληλο μεταλλάκτη. Το σήμα καταγράφεται από ένα σύστημα επεξεργασίας δεδομένων.

Συστήματα εισαγωγής δείγματος: Αποτελεί το πρώτο τμήμα του οργάνου και εξασφαλίζει την μεταφορά του δείγματος στην πηγή ιοντισμού. Υπάρχουν αρκετά συστήματα εισαγωγής δείγματος όπως είναι το στόμιο άμεσης εισαγωγής ατμού, ο ακροδέκτης άμεσης εισαγωγής, η αεριοχρωματογραφία και η υγροχρωματογραφία που αποτελεί και αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

Για τη διασύνδεση της υγροχρωματογραφίας με το φασματόμετρο μαζών έχουν σχεδιαστεί διάφορα συστήματα εισαγωγής δείγματος. Το κυριότερο πρόβλημα είναι η ασυμβατότητα της υψηλής ταχύτητας ροής της κινητής φάσης με τις συνθήκες υψηλού κενού που επικρατούν στο φασματόμετρο μαζών. Έτσι χρησιμοποιείται είτε σύστημα δέσμης σωματιδίων, είτε σύστημα FAB συνεχούς ροής.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Πηγές Ιοντισμού: Η πηγή ιοντισμού είναι το τμήμα του φασματομέτρου μαζών στο οποίο λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός ιόντων του αναλύτη. Στις περισσότερες από αυτές τα ουδέτερα μόρια του αναλύτη διεγείρονται και με την αποβολή ενός ηλεκτρονίου μετατρέπονται στην κατιοντική ρίζα (M^{+}), ενώ σε άλλες τεχνικές ιοντισμού λαμβάνουν χώρα αντιδράσεις ιόντων ιόντων-μορίων που οδηγούν στο σχηματισμό ιόντων προσθήκης $[M+H]^+$. Οι κατηγορίες είναι οι ακόλουθες:

- Ιοντισμός με πρόσκρουση ηλεκτρονίων (Electron Impact Ionization, EI)
- Χημικός ιοντισμός (Chemical Ionization, CI)

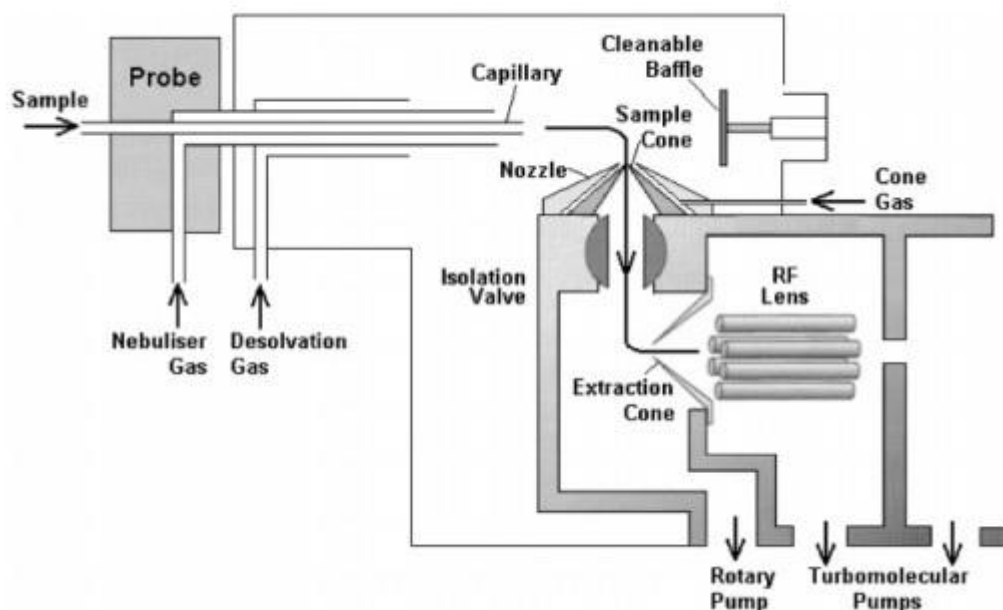
Αυτές οι δυο τεχνικές χρησιμοποιούνται μόνο για την ανάλυση δειγμάτων που βρίσκονται στην αέρια φάση.

- Ιοντισμός με εκρόφηση (Desorption Ionization, DI)
- Ιοντισμός με εκνέφωση (Nebulization Ionization)
- Ιοντισμός σε συνθήκες ατμοσφαιρική πίεσης (Atmospheric Pressure Ionization, API), όπου περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τον χημικό ιοντισμό σε συνθήκες ατμοσφαιρικής πίεσης (Atmospheric Pressure Chemical Ionization, APCI) και τον Ιοντισμό με ηλεκτροψεκασμό (Electrospray Ionization, ESI), που είναι η πηγή ιοντισμού που χρησιμοποιείται και στην παρούσα εργασία και θα αναλυθεί εκτενώς.

Οι τρεις τελευταίες κατηγορίες αποτελούν τις πηγές εκρόφησης.

Ιοντισμός με ηλεκτροψεκασμό (Electrospray Ionization, ESI): Ο ιοντισμός με ηλεκτροψεκασμό (ESI) αποτελεί σήμερα μια από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες τεχνικές ιοντισμού. Συνδυάζεται επιτυχώς με την υγροχρωματογραφία για την ανάλυση θερμοευαίσθητων ουσιών και υψηλού μοριακού βάρους ενώσεων, ενώ εξελίσσεται συνεχώς και με ταχείς ρυθμούς. Χρησιμοποιείται για το σχηματισμό ιόντων σε αέρια κατάσταση απευθείας από ένα υγρό διάλυμα. Στην Εικόνα 20 απεικονίζεται η πηγή ιοντισμού ESI.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ



Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση της πηγής ιοντισμού ESI. (99)

Αρχή της τεχνικής: Το έκλουσμα από την HPLC διέρχεται από τη βελόνα ηλεκτροψεκασμού. Ανάμεσα στη βελόνα ηλεκτροψεκασμού και το αντιηλεκτρόδιο (κώνος εισόδου) σε απόσταση 1-2 cm αναπτύσσεται τάση 2,5-4,0 kV. Από το ανοικτό άκρο της βελόνας ηλεκτροψεκασμού το υγρό εκτίθεται σε ισχυρό ηλεκτροστατικό πεδίο. Σε περίπτωση που αναλύονται κατιόντα αναλύτη, εφαρμόζεται θετικό δυναμικό οπότε τα αρνητικά ιόντα αποφορτίζονται καθώς προσελκύονται από τη βελόνα ηλεκτροψεκασμού και με αυτόν τον τρόπο ψεκάζονται μόνο τα θετικά ιόντα των αναλυτών.

Το υγρό μέτωπο σχηματίζει στο άκρο της βελόνας ηλεκτροψεκασμού τον επονομαζόμενο κώνο Taylor στον οποίο τα φορτισμένα ιόντα οδεύουν προς την επιφάνεια του κώνου (Εικόνα 21). Όταν οι απωστικές ηλεκτροστατικές δυνάμεις ανάμεσα στα φορτισμένα ιόντα ξεπεράσουν την τάση επιφανείας στο άκρο του κώνου Taylor, τότε απελευθερώνονται υγρά φορτισμένα μικροσταγονίδια, τα οποία λόγω του φορτίου τους απομακρύνονται συνεχώς μεταξύ τους με απωστικές δυνάμεις Coulomb. Τα αρχικά μικροσταγονίδια μόλις σχηματιστούν κατευθύνονται προς το αντιηλεκτρόδιο και η διάμετρος τους μειώνεται σταδιακά με τη βοήθεια του ηλεκτρικού πεδίου, του αέριου αζώτου και της θέρμανσης. Καθώς τα φορτισμένα σταγονίδια συρρικνώνονται με τη θέρμανση, η ηλεκτρονιακή τους πυκνότητα αυξάνεται, λόγω της εξάτμισης του διαλύτη. Στο σημείο που οι ηλεκτροαπωστικές δυνάμεις υπερβούν την τάση επιφανείας το αρχικό

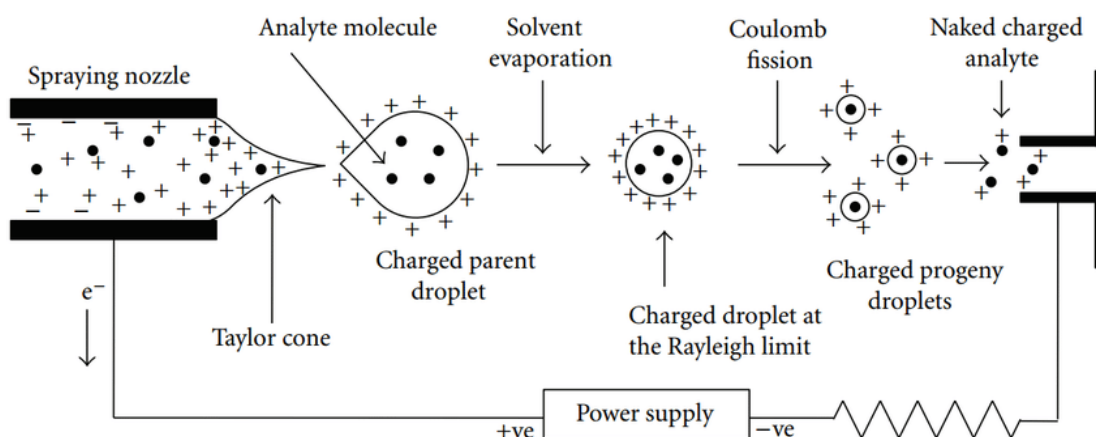
2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

σταγονίδιο θα διαιρεθεί σε μικρότερα υποσταγονίδια. Το σημείο αυτό καλείται όριο Rayleigh.

Αρχικά θεωρούνταν ότι γινόταν η λεγόμενη έκρηξη Coulomb και η διαδικασία θα συνεχιζόταν μέχρι το μέγεθος του παραγόμενου σταγονιδίου να είναι ικανό να παράγει αέρια ιόντα. Πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα διαρκώς παραγόμενα μικροσταγονίδια δεν εκρήγνυνται, αλλά αποβάλλουν μια σειρά από μικρότερα σταγονίδια από ένα πεπλατυσμένο άκρο.

Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για τη δημιουργία ιόντων στην αέρια φάση από τα μικροσταγονίδια, αλλά δυο είναι οι κυρίαρχες:

1. Θεωρία υπολειπόμενου φορτίου (Charge Residue Model, CRM). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία καθώς το μέγεθος των σταγονιδίων μειώνεται, αυξάνεται η ηλεκτρονική πυκνότητα στην επιφάνειά τους. Οι απωστικές δυνάμεις Coulomb υπερνικούν τις δυνάμεις συνοχής των σταγονιδίων, με αποτέλεσμα τη διάσπασή τους σε ολόένα και μικρότερα σταγονίδια από τα οποία τελικά εκροφώνται τα ιόντα.
2. Θεωρία εξάτμισης ιόντος (Ion Evaporation Model, IEM). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία το μέγεθος των σταγονιδίων μειώνεται σταδιακά, με αποβολή συνεχώς μικρότερων σε μέγεθος σταγονιδίων από ένα πεπλατυσμένο άκρο.



Εικόνα 21. Σχηματική αναπαράσταση της αρχής λειτουργίας του ESI. (100)

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Πλεονεκτήματα ιοντισμού ESI: Η πηγή ιοντισμού με ηλεκτροψεκασμό (ESI) παρουσιάζει μια σειρά πλεονεκτημάτων καθιστώντας την κατάλληλη πηγή για μεγάλη ποικιλία αναλύσεων ειδικότερα σε πολύπλοκα δείγματα. Τα πλεονεκτήματα αυτά είναι τα ακόλουθα.

1. Είναι ήπια τεχνική ιοντισμού.
2. Ο ιοντισμός πραγματοποιείται σε σχετικά χαμηλές θερμοκρασίες και έτσι η τεχνική καθίσταται κατάλληλη για την ανάλυση θερμοευαίσθητων ουσιών.
3. Έχει υψηλή ευαισθησία και είναι κατάλληλη για ποσοτικούς προσδιορισμούς.
4. Συνδυάζεται με την υγροχρωματογραφία και την τριχοειδή ηλεκτροφόρηση.
5. Μπορεί να εφαρμοστεί και στην ανάλυση πολικών μορίων μικρού μοριακού βάρους αλλά και μεγαλομορίων με ιοντισμένες ομάδες.

Μειονεκτήματα ιοντισμού ESI:

1. Δημιουργούνται ιόντα προσθήκης συνήθως με ιόντα Na^+ , NH_4^+ , K^+ .
2. Απαιτείται χαμηλή ταχύτητα ροής της κινητής φάσης και πολλές φορές είναι μη συμβατή με κλασσικές χρωματογραφικές στήλες και ταχύτητες ροής μεγαλύτερες από 0,5 mL/min.
3. Καταστολή του σήματος (Ion Suppression). Παρατηρείται όταν το αναλυόμενο δείγμα περιέχει μεγάλες συγκεντρώσεις αλάτων ή άλλων αναλυτών που ιοντίζονται στις συνθήκες αυτές ή αν η κινητή φάση περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις αλάτων.
4. Επίδραση του υλικού μήτρας. Πραγματοποιείται όταν τα δείγματα είναι πολύπλοκα και παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια όπως τα βιολογικά και περιβαλλοντικά δείγματα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ή τη μείωση του σήματος αλλά μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε μείωση του χρόνου ζωής της στήλης. Για να αποφευχθεί κάτι τέτοιο κρίνεται απαραίτητη η κατάλληλη επιλογή προκατεργασίας δείγματος που συνήθως είναι η εκχύλιση στερεάς φάσης (SPE) και η κατακρήμνιση πρωτεϊνών. Επιπλέον σε σύνθετα δείγματα όπως αυτά που χρησιμοποιούνται στην παρούσα εργασία είναι απαραίτητη η χρήση εσωτερικών προτύπων.

Αναλυτές μαζών: Τα ιόντα μετά τον σχηματισμό τους στην πηγή ιοντισμού επιταχύνονται με τη βοήθεια ηλεκτρικού πεδίου, ευθυγραμμίζονται και κατευθύνονται προς τον αναλυτή μαζών. Συνήθως αυτό πραγματοποιείται με τη βοήθεια εξαπόλου, οκταπόλου ή συστήματος φακών. Ο αναλυτής μαζών είναι το τμήμα του οργάνου στο οποίο τα ιόντα διαχωρίζονται με βάση το λόγο μάζας προς φορτίο (m/z).

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι αναλυτές μαζών διακρίνονται σε δυο κατηγορίες:

- ❖ **Συνεχείς Αναλυτές Μαζών.** Το φάσμα μαζών λαμβάνεται με σάρωση του αναλύτη, έτσι ώστε ιόντα με διαφορετική τιμή λόγου m/z να ανιχνεύονται κάθε χρονική στιγμή. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν ο γραμμικός τετραπολικός αναλυτής και ο αναλυτής μαγνητικής εκτροπής.
- ❖ **Παλμικοί Αναλυτές Μαζών.** Οι συγκεκριμένοι αναλυτές συλλέγουν ολόκληρο το φάσμα μαζών από παλμό ιόντων. Εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι ο αναλυτής χρόνου πτήσης, ο αναλυτής κυκλοτρονικού συντονισμού και η τετραπολική παγίδα ιόντων.

Συνοψίζοντας και τις δυο κατηγορίες οι σημαντικότεροι αναλυτές μαζών με ευρύτατη εφαρμογή σε ποικίλους επιστημονικούς τομείς είναι:

- ✓ Τετραπολικός αναλυτής (Quadrupole)
- ✓ Παγίδα ιόντων (Quadrupole Ion-trap)
- ✓ Χρόνου πτήσης (Time of Flight)
- ✓ Orbitrap
- ✓ Αναλυτής κυκλοτρονικού συντονισμού ιόντων με μετασχηματισμό Fourier (Fourier-transform Ion Cyclotron Resonance, FT-ICR)
- ✓ Αναλυτής μαγνητικής εκτροπής (Ion magnetic resonance)

Στην παρούσα εργασία θα περιγραφούν ο τετραπολικός αναλυτής και ο αναλυτής χρόνου πτήσης.

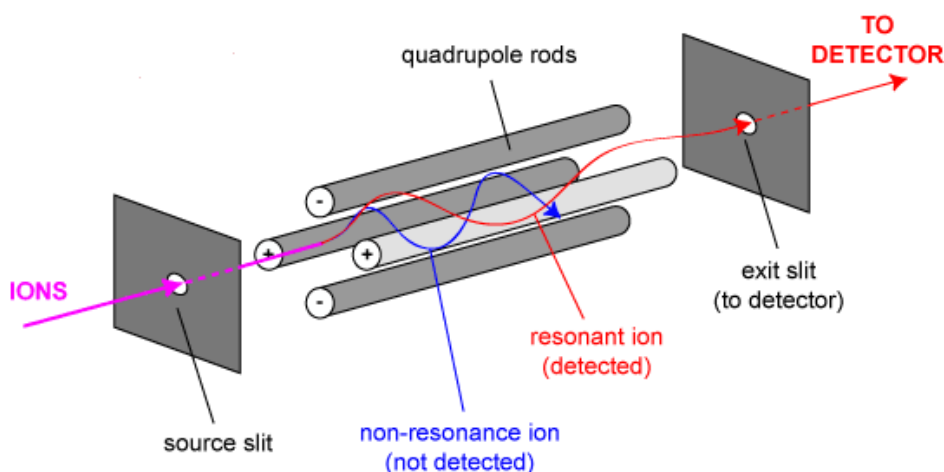
Τετραπολικός αναλυτής (Quadrupole Analyzer): Αποτελεί τον πλέον χρησιμοποιούμενο αναλυτή μαζών. Διαχωρίζει τα παραγόμενα ιόντα ανάλογα με το λόγο m/z στηριζόμενος στη σταθερότητα της τροχιάς τους.

Αποτελείται από 4 παράλληλες μεταλλικές ράβδους με κυκλική ή υπερβολική διατομή. Οι ράβδοι είναι τοποθετημένες συμμετρικά ως προς τη διερχόμενη δέσμη ιόντων και συνδέονται διαγωνίως ηλεκτρικά μεταξύ τους. Κάθε ζεύγος ράβδων συνδέεται με τον πόλο πηγής τάσης που παρέχει μια συνεχή και μια εναλλασσόμενη υψίσυχη, στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων, συνιστώσα. Ο τετραπολικός αναλυτής μαζών παρουσιάζεται στην Εικόνα 22.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Για δεδομένη συχνότητα και δεδομένα U και V μόνο ιόντα με ορισμένη τιμή m/z μεταφέρονται προς τον ανιχνευτή. Η μεταβολή των τιμών m/z γίνεται μεταβάλλοντας τη συχνότητα του εναλλασσόμενου ρεύματος και διατηρώντας σταθερές τις τιμές των δυναμικών U και V , είτε διατηρώντας σταθερή τη συχνότητα και μεταβάλλοντας τις τιμές των U και V με τέτοιο τρόπο ώστε ο λόγος U/V να παραμένει σταθερός.

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 22 ιόντα με άλλες τιμές m/z έχουν ασταθείς τροχιές και δεν μπορούν να περάσουν το φίλτρο μαζών, προσκρούουν στις ράβδους, χάνουν το φορτίο τους και δεν ανιχνεύονται. Ο χρόνος ζωής ενός ιόντος από το σχηματισμό μέχρι την ανίχνευσή του είναι 50-100 microsecond.



Εικόνα 22. Σχηματική αναπαράσταση γραμμικού τετραπολικού αναλυτή. (100)

Πλεονεκτήματα τετραπολικού αναλυτή μαζών:

- ✓ Μεγάλη ταχύτητα σάρωσης 500-1000 amu/s. (μονάδα ατομικής μάζας amu, atomic mass unit, ορίζεται ως το 1/12 της μάζας του ισότοπου του ^{12}C)
- ✓ Κατάλληλος για ποσοτικούς προσδιορισμούς αναλυτών.
- ✓ Μέτριες απαιτήσεις κενού (10^{-4} - 10^{-5} Torr).
- ✓ Γρήγορη λήψη φάσματος.
- ✓ Υψηλή επαναληψιμότητα και απόδοση εκπομπής.

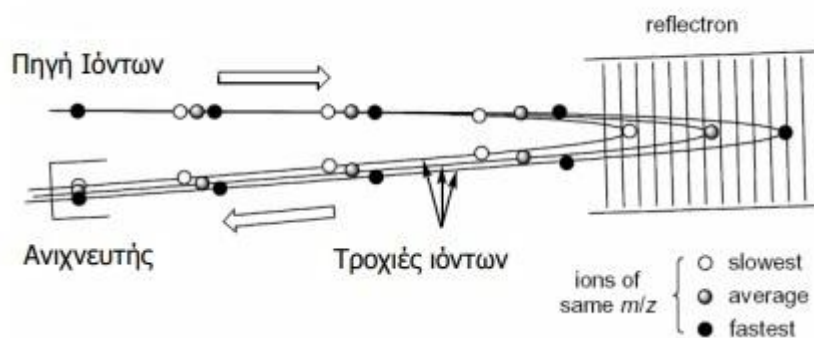
Μειονεκτήματα τετραπολικού αναλυτή μαζών:

- Χαμηλή διαχωριστική ικανότητα (μέχρι 2000).
- Μέγιστη τιμή λόγου m/z που μπορεί να αναλυθεί 1200-1500.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Αναλυτής χρόνου πτήσης (Time of Flight, TOF): Μια ομάδα ιόντων επιταχύνεται με δυναμικό V_s σε πεδίο ελεύθερης πτήσης. Ο χρόνος πτήσης (t) ενός φορτίου z για μια απόσταση L με ταχύτητα u , δίνεται από τη σχέση $t=L/u$ και η κινητική ενέργεια ενός ιόντος όταν εφαρμοστεί σε αυτό δυναμικό V_s είναι $E_{κιν.}=1/2 \times m \times u^2=z \times V_s$. Έτσι ο χρόνος πτήσης που χρειάζεται ένα ιόν για να φτάσει στον ανιχνευτή δίνεται από τη σχέση $m/z=2 \times V_s \times (t/L)^2$.

Τα ιόντα μικρότερου μεγέθους έχουν μεγαλύτερη ταχύτητα από αυτά με μεγαλύτερο μέγεθος και φτάνουν πρώτα στον ανιχνευτή. Η πηγή ιοντισμού πρέπει να απαραίτητα να παρέχει το σήμα με τη μορφή παλμών, ώστε ένα πακέτο ιόντων να έχει χρόνο να φτάσει στον ανιχνευτή πριν ξεκινήσει το επόμενο από την πηγή ιόντων. Επιπλέον τα πρώτα όργανα παρουσίαζαν μικρή διακρισιμότητα λόγω διασποράς της ενέργειας από την κίνηση των ιόντων. Για να επιλυθεί αυτό το πρόβλημα τοποθετούνται ηλεκτρικοί ανακλαστήρες που λειτουργούν ως επιβραδυντικό πεδίο για να προσπίπτουν όλα τα ιόντα στον ανιχνευτή στον ίδιο χρόνο (Εικόνα 23).



Εικόνα 23. Σχηματική απεικόνιση του αναλυτή χρόνου πτήσης και των τροχιών των ιόντων. (101)

Πλεονεκτήματα Αναλυτή χρόνου πτήσης:

- ✓ Υψηλή απόδοση εκπομπής.
- ✓ Μεγάλη ταχύτητα σάρωσης.
- ✓ Απεριόριστο εύρος μαζών.

Μειονεκτήματα Αναλυτή χρόνου πτήσης:

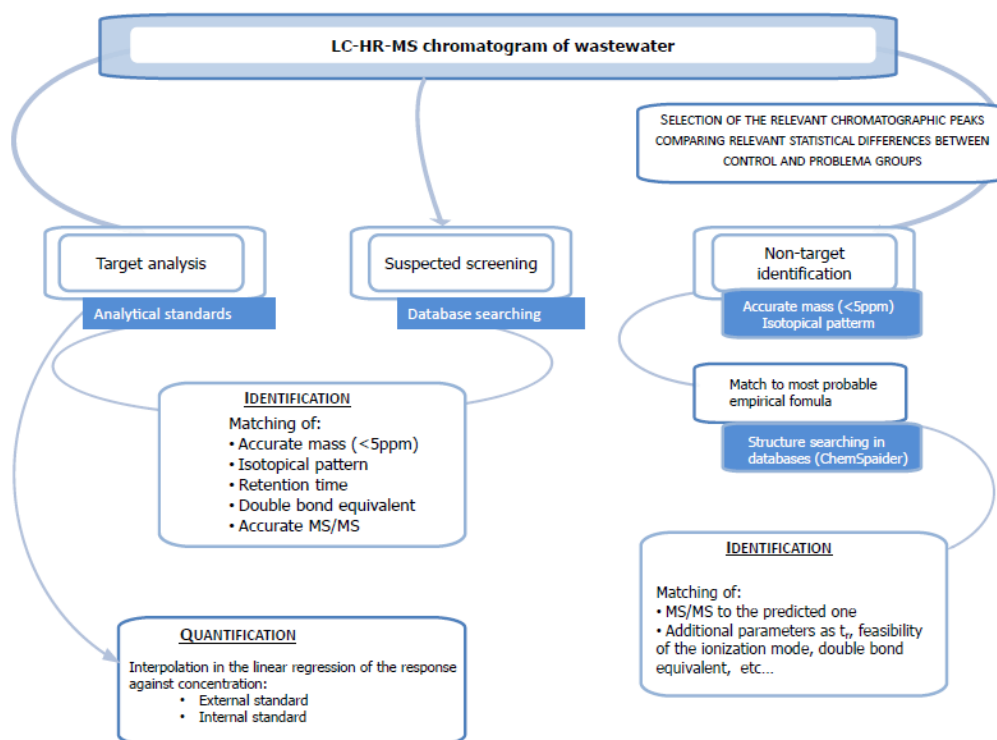
- Μικρό δυναμικό εύρος σε ποσοτικούς προσδιορισμούς.
- Υψηλές απαιτήσεις κενού. (39), (40), (41)

2.2.3 Φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας (High Resolution Mass Spectrometry, HRMS)

Η φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας χρησιμοποιείται ευρέως στην επιδημιολογία λυμάτων. Εφαρμόζεται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου δεν είναι γνωστά στοιχεία μεταβολισμού, έκκρισης και σταθερότητας των προς μελέτη ουσιών, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση των νέων ψυχοδραστικών ουσιών. (14) Ο κατάλογος αυτών των ουσιών, όπως αναφέρθηκε στο πρώτο κεφάλαιο, μεγαλώνει κάθε χρόνο. Έτσι κρίνεται απαραίτητο να μπορούν να ανιχνευτούν τέτοιες ουσίες σε δείγματα αποβλήτων ακόμα και αν δεν υπάρχουν διαθέσιμα πρότυπα. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιείται ύποπτη ή μη στοχευμένη σάρωση για τέτοιες ουσίες στα δείγματα. Μέσω της ύποπτης σάρωσης δημιουργείται πρόσφορο έδαφος για ανίχνευση ουσιών, βιοδεικτών που δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί, προϊόντων μεταβολισμού αλλά και προϊόντων αποικοδόμησης.

Η φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας παρέχει εξαιρετική ακρίβεια μάζας (<5 ppm) με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται διάκριση μεταξύ ουσιών στόχων και άλλων ουσιών που είναι ισόβαρες με αυτές που μελετώνται. Στην Εικόνα 24 παρουσιάζονται οι διαφορετικές λειτουργίες που παρέχει η φασματομετρία μαζών υψηλής ανάλυσης, η ταυτοποίηση με στοχευμένη και ύποπτη σάρωση, η ποσοτικοποίηση που παρέχει η στοχευμένη σάρωση αλλά και η δυνατότητα της μη στοχευμένης ταυτοποίησης ουσιών. (42)

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ



Εικόνα 24. Σχηματική απεικόνιση των λειτουργιών της φασματομετρίας μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας. (42)

Η χρήση του HRMS για διάφορα μόρια και για τα προϊόντα μετατροπής τους έχει επεκταθεί και σε άλλους τομείς (π.χ μεταβολομική, ανακάλυψη φαρμάκων, ιατροδικαστική). Παρ' όλα αυτά, η αξιοπιστία σε αυτές τις ταυτοποιήσεις μέσω του HRMS διαφέρει μεταξύ ερευνών και πραγματικότητας, καθώς δεν είναι πάντα δυνατό να γίνει η σύνθεση κάθε ουσίας ή η επιβεβαίωσή της μέσω συμπληρωματικών μεθόδων (για παράδειγμα μέσω του NMR). Για τον λόγο αυτό προτείνονται κάποια επίπεδα εμπιστοσύνης. Τα επίπεδα εμπιστοσύνης είναι 5. Το σύστημα αυτό δεν δημιουργήθηκε για να αντικαταστήσει τα έγγραφα καθοδήγησης αλλά μπορεί να καλύψει τις νέες δυνατότητες στις αναλύσεις που βασίζονται στο HRMS. Τα επίπεδα εμπιστοσύνης δημοσιεύτηκαν από το Metabolomics Standards Initiative (MSI).

ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ 1

Η επιβεβαίωση της δομής αντιπροσωπεύει την ιδανική περίπτωση όπου η προτεινόμενη δομή επιβεβαιώνεται μέσω κατάλληλων μετρήσεων ενός προτύπου αναφοράς μέσω MS, MS/MS και αντιστοίχισης των χρόνων συγκράτησης. Αν είναι δυνατό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μια ορθογώνια μέθοδος (δίνει για την ίδια παράμετρο άλλη επιβεβαιωτική πληροφορία).

ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ 2

Η πιθανή δομή υποδηλώνει ότι είναι δυνατό να προταθεί μια ακριβής δομή χρησιμοποιώντας διαφορετικά στοιχεία. Διακρίνεται σε επίπεδο 2α και 2β. Για το επίπεδο 2α η επιβεβαίωση γίνεται μέσω των βιβλιοθηκών μαζών. Χρειάζεται προσοχή όταν γίνεται η σύγκριση των φασμάτων που έχουν καταγραφεί με διαφορετικές παραμέτρους (ανάλυση, ενέργεια συγκρούσεως, ιοντισμός, επίπεδο MS) για να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα της συσχέτισης, ενώ παράλληλα τα κριτήρια της απόφασης πρέπει να παρουσιάζονται πλήρως. Για το επίπεδο 2β παρουσιάζονται κάποια διαγνωστικά τα οποία αντιπροσωπεύουν την περίπτωση ότι δεν υπάρχει κάποια άλλη δομή που να ταιριάζει με την πειραματική πληροφορία αλλά δεν υπάρχει κάποιο πρότυπο ή κάποια πληροφορία από τη βιβλιογραφία που να μπορεί να το επιβεβαιώσει. Τα στοιχεία μπορεί να περιλαμβάνουν κάποια διαγνωστικά θραύσματα με MS-MS ή/και την συμπεριφορά ιοντισμού όπως και πληροφορίες για τη μητρική ένωση και το γενικότερο πειραματικό πλαίσιο.

ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ 3

Υπάρχουν κάποιες υποψήφιες δομές οι οποίες όμως περιγράφουν μια γκρι ζώνη όπου υπάρχουν στοιχεία για πιθανές δομές αλλά όχι σαφείς πληροφορίες για μια συγκεκριμένη δομή (π.χ ισομέρια θέσης). Ωστόσο υπάρχουν και βάσεις δεδομένων όπου προτείνονται τα πιθανά θραύσματα (insilico fragmentation) από τη δομή της ουσίας και άλλες πληροφορίες όπως είναι η συμπεριφορά στη συγκράτηση.

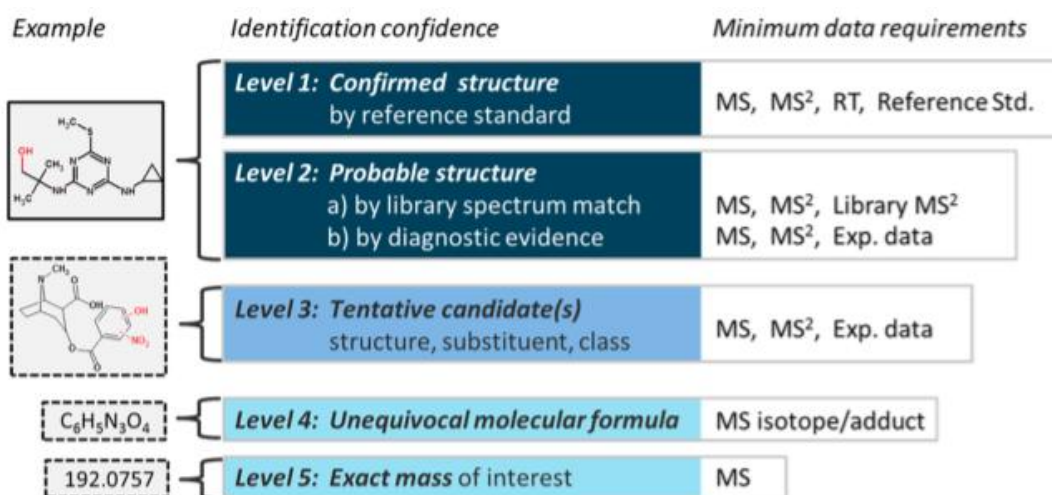
ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ 4

Σε αυτό το επίπεδο εμπιστοσύνης δεν υπάρχει κάποια προτεινόμενη ή πιθανή δομή παρά μόνο ο χημικός τύπος. Η πληροφορία αυτή είναι σημαντική και πρέπει να παρουσιάζεται γιατί μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μελλοντικές έρευνες.

ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ 5

Σε αυτό το επίπεδο εμπιστοσύνης η πληροφορία είναι η ακριβής μάζα (m/z). Μετράται η ακριβής μάζα σε ένα δείγμα και παρ'όλο που μπορεί να αποτελεί αντικείμενο για περαιτέρω μελέτη, οι πληροφορίες είναι ελλιπείς και δεν μπορεί να εξαχθεί ούτε ο χημικός τύπος του μορίου. Στο επίπεδο 5 δεν μπορούν να υπάρξουν ξεκάθαρες πληροφορίες ούτε για τη δομή ούτε για τον χημικό τύπο. Όμως μπορεί να αποθηκευτεί ένα φάσμα MS/MS για το επίπεδο 5 ως άγνωστο. Επίσης μπορεί να γίνουν μετρήσεις και σε λευκό δείγμα για να επιβεβαιωθεί ότι το περιεχόμενο δεν προέρχεται από την προετοιμασία του δείγματος. (43)

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

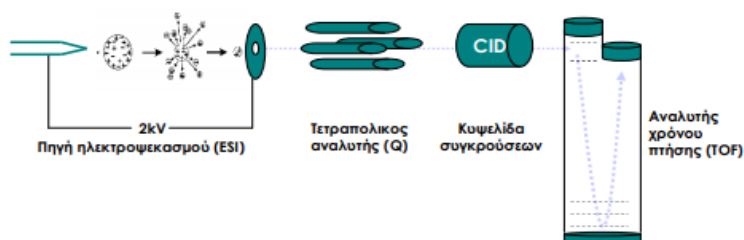


Εικόνα 25. Σχηματική απεικόνιση των επιπέδων εμπιστοσύνης. (43)

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε ο υβριδικός αναλυτής Τετραπόλου-Χρόνου πτήσης ο οποίος αναλύεται στη συνέχεια. Στα δεδομένα που αποκτήθηκαν πραγματοποιήθηκε ύποπτη σάρωση όπως θα παρουσιαστεί εκτενώς σε επόμενο κεφάλαιο.

Υβριδικός Αναλυτής Τετραπόλου-Χρόνου πτήσης (Q-TOF): Ο συγκεκριμένος αναλυτής μαζών αποτελεί ένα υβρίδιο τετραπολικού αναλυτή και αναλυτή χρόνου πτήσης. Η αρχή λειτουργίας του κάθε αναλυτή έχει αναλυθεί εκτενώς στο προηγούμενο υποκεφάλαιο. Ο συνδυασμός των δυο αναλυτών αυξάνει σημαντικά την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων ειδικά στην περίπτωση σύνθετων δειγμάτων. Ο συγκεκριμένος αναλυτής μαζών χαρακτηρίζεται από υψηλή διακριτική ικανότητα ($m/\Delta m \approx 10.000-20.000$ με μέγιστο 40.000). Επίσης πολύ σημαντική είναι και η ακρίβεια μάζας που παρέχει σε συνδυασμό με την υψηλή ευαισθησία. Στην Εικόνα 26 απεικονίζεται ένας τέτοιος αναλυτής μαζών. (44)

Υβριδικός Q-TOF αναλυτής

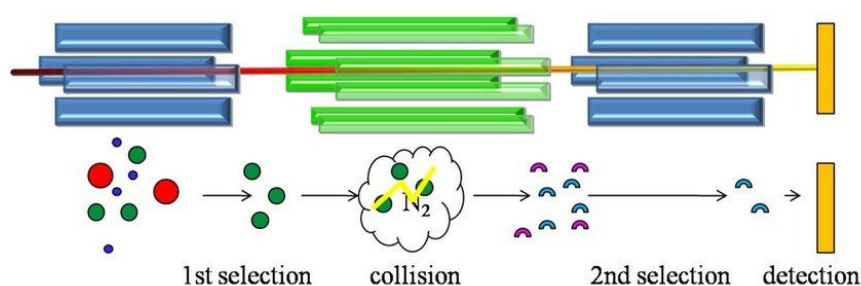


Εικόνα 26. Σχηματική απεικόνιση του αναλυτή Q-TOF. (101)

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

2.2.4 Συζευγμένη (δίδυμη) Φασματομετρία μαζών (Tandem Mass Spectrometry, MS/MS)

Η ανάγκη για αυξημένη ευαισθησία και εκλεκτικότητα στις αναλύσεις οδήγησε στην ανάπτυξη της συζευγμένης φασματομετρίας μαζών και συγκεκριμένα στην παρούσα εργασία μελετάται η δίδυμη φασματομετρία μαζών. Η πολυπλοκότητα των δειγμάτων, η μικρή θραυσματοποίηση σε συνθήκες ESI, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως επιλύθηκε και προβλήματα ξεπεράστηκαν. Το πιο συνηθισμένο και διαδεδομένο όργανο είναι το τριπλό τετράπολο στο οποίο έχουμε τρεις τετραπολικούς αναλυτές στη σειρά όπως φαίνεται στην Εικόνα 27.



Εικόνα 27. Σχηματική απεικόνιση του τριπλού τετραπόλου στη δίδυμη φασματομετρία μαζών (MS/MS). (100)

Η βασικότερη λειτουργία του τριπλού τετραπόλου είναι όταν το ενδιάμεσο τετράπολο, λειτουργεί ως κυψελίδα συγκρούσεων (Collision Cell) σε λειτουργία “RF-only”, όπου τα ιόντα συγκρούονται με περίσσεια αδρανούς αερίου και παράγουν προϊόντα ιόντα (product ions). Πιο αναλυτικά το πρώτο τετράπολο λειτουργεί ως φίλτρο μαζών και αφήνει μόνο την επιλεγμένη μάζα (πρόδρομο ιόν, precursor ion) να εισέλθει στο δεύτερο τετράπολο όπου βομβαρδίζεται με άτομα αδρανούς αερίου και τα προϊόντα διαχωρίζονται στο τρίτο τετράπολο. Η λειτουργία αυτή λέγεται σάρωση προϊόντων ιόντων (product ion scanning).

Υπάρχουν πέντε ακόμα λειτουργίες του τριπλού τετραπόλου:

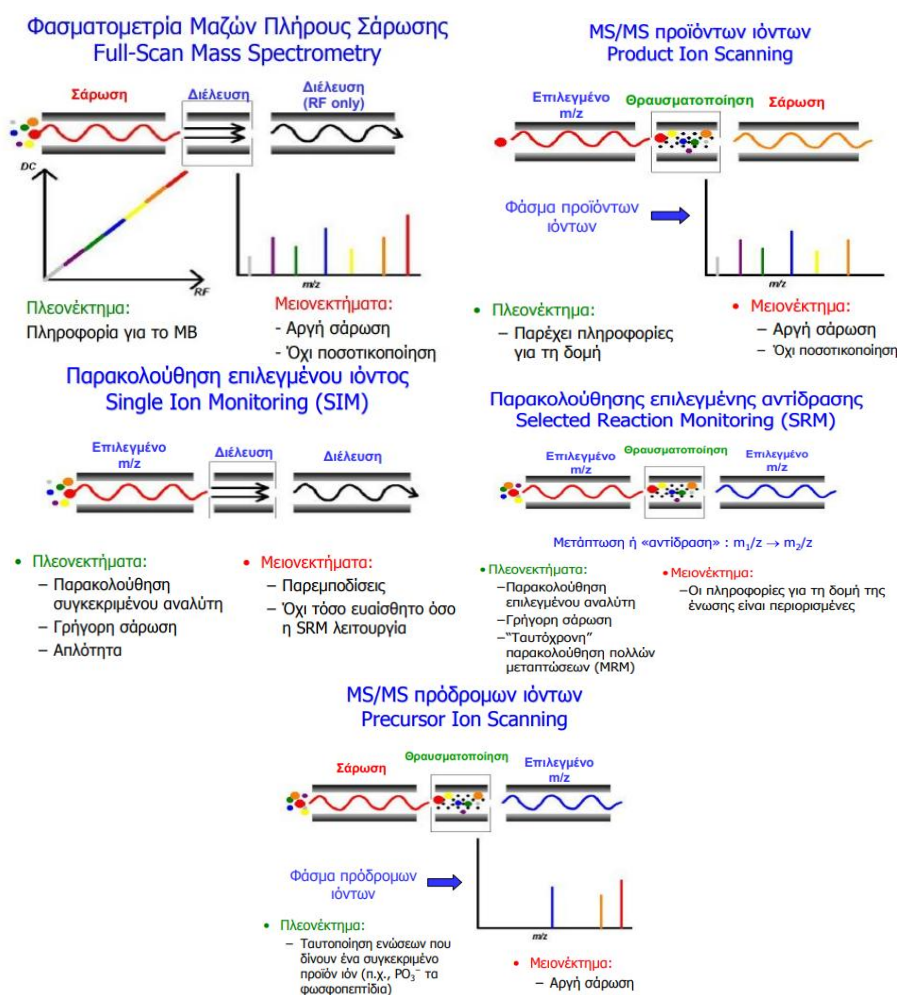
- Πλήρης σάρωση (Full scan MS). Είναι η πιο απλή λειτουργία του MS. Στο πρώτο τετράπολο γίνεται σάρωση μαζών m/z σε επιλεγμένο εύρος φάσματος. Από το δεύτερο και τρίτο περνάνε διαδοχικά όλα τα ιόντα.
- Παρακολούθηση επιλεγμένου ιόντος (Single Ion Monitoring, SIM). Στη συγκεκριμένη λειτουργία, γίνεται επιλογή στο πρώτο τετράπολο ενός m/z , το οποίο περνάει από το δεύτερο και τρίτο προς τον ανιχνευτή.
- Παρακολούθηση επιλεγμένης αντίδρασης (Selected Reaction Monitoring, SRM). Επιλεγμένο m/z περνάει από το πρώτο τετράπολο, γίνεται θραυσματοποίηση σε προϊόντα ιόντα στο δεύτερο, και ξανά γίνεται επιλογή συγκεκριμένο m/z στο τρίτο.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Είναι επίσης δυνατή η παρακολούθηση πολλών επιλεγμένων αντιδράσεων (Multiple Reaction Monitoring, MRM).

- Σάρωση πρόδρομων ιόντων (Precursor Ion Scanning). Στο πρώτο τετράπολο γίνεται σάρωση ολόκληρου του φάσματος μαζών m/z , στο δεύτερο θραυσματοποίηση και στο τρίτο επιλογή ενός συγκεκριμένου m/z .
- Σάρωση για ουδέτερη απώλεια (Neutral Loss Scan). Αυτή η λειτουργία είναι λίγο πιο περίπλοκη. Το πρώτο και το τρίτο τετράπολο σαρώνουν ταυτόχρονα όλο το φάσμα μαζών, αλλά λειτουργούν πάντα με συγκεκριμένη διαφορά μάζας. Στο δεύτερο τετράπολο γίνεται θραυσματοποίηση, όπου δημιουργείται ένα ιόν και ένα ουδέτερο μόριο. Αυτό που φτάνει στον ανιχνευτή είναι ιόντα από ενώσεις που χάνουν το ίδιο ουδέτερο μόριο. (18), (40)

Στην Εικόνα 28 φαίνονται οι λειτουργίες του τριπλού τετραπόλου με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα.



Εικόνα 28. Σχηματική απεικόνιση λειτουργιών τριπλού τετραπόλου. (101)

Στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 4) συνοψίζονται όλοι οι τρόποι λειτουργίας με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα που παρουσιάζουν.

2. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Πίνακας 4. Συνοπτική παρουσίαση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των λειτουργιών MS/MS. (40), (101)

Λειτουργία MS /MS	Q1	Q2	Q3	Πλεονεκτήματα-Χρήση	Μειονεκτήματα
Full Scan	Σάρωση	-	-	Πληροφορίες για M.B.	Αργή σάρωση Όχι ποσοτικοποίηση
SIM	Επιλογή m/z	-	-	Παρακολούθηση συγκεκριμένου αναλύτη Ποσοτικοποίηση	Παρεμβодίες
Product Ion Scanning	Επιλογή m/z	Θραυσματοποίηση	Σάρωση	Πληροφορίες για Δομή	Αργή σάρωση Όχι ποσοτικοποίηση
SRM	Επιλογή m/z	Θραυσματοποίηση	Επιλογή m/z	Παρακολούθηση συγκεκριμένου αναλύτη Γρήγορη σάρωση Δυνατότητα MRM	Περιορισμένες πληροφορίες δομής
Precursor Ion Scanning	Σάρωση	Θραυσματοποίηση	Επιλογή m/z	Ταυτοποίηση ενώσεων με συγκεκριμένο προϊόν	Αργή σάρωση, πληροφορίες δομής
Neutral Loss Scan	Σάρωση	Θραυσματοποίηση	Σάρωση	Ταυτοποίηση ενώσεων με συγκεκριμένο μόριο	Αργή σάρωση, πληροφορίες δομής

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο πραγματοποιείται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μελετώνται έρευνες που πραγματοποιούνται σε όλη την Ευρώπη. Η επιδημιολογία λυμάτων έχει φέρει στο φως σημαντικά στοιχεία για την κατανάλωση παράνομων, φαρμακευτικών και ψυχοδραστικών ουσιών σε παγκόσμιο επίπεδο. Το χημικό αυτό εργαλείο, παρέχει σε πραγματικό χρόνο δεδομένα κατανάλωσης για όλες τις κατηγορίες ουσιών λαμβάνοντας υπόψη τα κοινωνικά και οικονομικά δεδομένα της εκάστοτε χώρας που μελετάται. Η παρουσίαση των μοτίβων κατανάλωσης σε πραγματικό χρόνο έχει κατορθώσει να ενισχύσει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, ενώ όπως θα δούμε παρακάτω η λίστα των ουσιών που μελετώνται έχει αυξηθεί σημαντικά και αναμένεται να αυξάνεται συνεχώς.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί με την επιδημιολογία λυμάτων μπορούν να ποσοτικοποιηθούν συγκεντρώσεις για οποιοδήποτε ουσία χρησιμοποιεί ο άνθρωπος. Οτιδήποτε τρώγεται, πίνεται, απορροφάται από το δέρμα, εισπνέεται δύναται να βρεθεί στα απόβλητα και να εκτιμηθούν οι ποσότητες και κυρίως η κατανάλωσή τους από τον προς μελέτη πληθυσμό. Μελετώντας, λοιπόν τις εισροές σε μια μονάδα επεξεργασίας λυμάτων και με τη χρήση κατάλληλων εξισώσεων υπολογίζεται η χρήση ή κατάχρηση ουσιών σε επίπεδο πληθυσμού. Όμως, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1 πλέον χρησιμοποιούνται βιοδείκτες και για την εκτίμηση του μεγέθους ενός πληθυσμού πέραν των ουσιών που υποδηλώνουν τις συνήθειες και την κατάσταση της υγείας.

Επιπλέον με την μελέτη των εκροών από μια μονάδα επεξεργασίας αποβλήτων, δίνεται η δυνατότητα προσδιορισμού ουσιών που δεν απομακρύνονται πλήρως με τις διεργασίες που πραγματοποιούνται στις μονάδες επεξεργασίας των αποβλήτων αλλά και η μελέτη της τοξικότητάς τους.

Αξίζει να αναφερθεί ότι ένας πολύ μεγάλος αριθμός ερευνών, στοχεύει στην εκτίμηση της χρήσης παράνομων ουσιών και όχι σε τόσο μεγάλη κλίμακα φαρμακευτικών ουσιών. (45), (46) Επιπλέον γίνεται προσπάθεια να συνδεθεί η συγκέντρωση των φαρμακευτικών ουσιών με τις συνταγογραφήσεις σε κάθε χώρα. (45) Η βιβλιογραφία για την χρήση φαρμακευτικών ουσιών είναι πιο περιορισμένη επομένως υπάρχει πρόσφορο έδαφος για μελέτη στον συγκεκριμένο τομέα.

Η εκτίμηση της χρήσης παράνομων ουσιών προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Daughton το 2001 (47) αποτέλεσε ένα πολύτιμο εργαλείο για τις αρμόδιες αρχές ώστε να εντοπίσουν αλλά και να ελέγξουν τα παράνομα εργαστήρια που παράγουν ναρκωτικά. Αυτό διότι μέσα από αυτή την έρευνα αλλά και την πορεία που ακολουθείται από τους ερευνητές μπορεί να ταυτοποιηθεί το μοτίβο κατανάλωσης τόσο γεωγραφικά όσο και χρονικά. Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτή η μέθοδος παρέχει δεδομένα για την κατανάλωση σε πραγματικό χρόνο με μη παρεμβατικά μέσα, γρήγορα και ακριβή, συγκρινόμενη με τις συνήθειες μεθόδους που χρησιμοποιούνται από τα προγράμματα παρακολούθησης των ναρκωτικών.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οι επαγωγικοί υπολογισμοί (προς τα πίσω) για την κατανάλωση των ναρκωτικών χρησιμοποιώντας τα ταυτοποιημένα κατάλοιπα ναρκωτικών σε εισροές αποβλήτων είναι αξιόπιστοι και ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα. Εν αντιθέσει, οι συγκεντρώσεις που μετρήθηκαν στα επιφανειακά ύδατα και στις εκροές των αποβλήτων πρέπει να διορθώνονται ώστε να συμπεριληφθούν οι φυσικές διαδικασίες μετατροπής όπως η μικροβιακή μετατροπή αλλά και η διάσπαση λόγω φωτός, η έκταση της απομάκρυνσης κατά τις διεργασίες που πραγματοποιούνται στα ύδατα των αποβλήτων.

Τα επίπεδα των παράνομων ουσιών που συναντώνται στις εισροές των αποβλήτων (μητρικές ουσίες ή και μεταβολίτες) κανονικοποιούνται με βάση τον πληθυσμό που εξυπηρετεί η κάθε μονάδα επεξεργασίας λυμάτων, από την ταχύτητα εισαγωγής στη μονάδα και διορθώνονται από ένα παράγοντα ο οποίος λαμβάνει υπόψη τα δεδομένα για τη μεταβολική έκκριση της κάθε ουσίας και την αναλογία μοριακών μαζών μεταξύ του ενεργού μητρικού μορίου που καταναλώθηκε και του υπολείμματος του ναρκωτικού.

Το ιδανικό υπόλειμμα ναρκωτικής ουσίας για την εκτίμηση της χρήσης τους πρέπει να είναι σταθερό στο νερό των λυμάτων και να αποτελεί ένα από τα βασικά και μοναδικά προϊόντα απέκκρισης ενός συγκεκριμένου και ενεργού ναρκωτικού (γενικότερα ουσίας κατάχρησης). (48)

Στη συνέχεια θα παρατεθούν πληροφορίες για όλα τα στάδια που έχουν ακολουθηθεί από διάφορες ερευνητικές ομάδες, από τη συλλογή των δειγμάτων μέχρι και την ανάλυσή τους.

Στις περισσότερες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε παγκόσμιο επίπεδο συλλέγονται σύνθετα εικοσιτετράωρα δείγματα από εισροές και εκροές σε μονάδες επεξεργασίας λυμάτων (48), (49), (50), (51), (52)

Όσον αφορά την προκατεργασία δειγμάτων, χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο η εκχύλιση στερεάς φάσης (SPE) τόσο για τα ναρκωτικά όσο και για τις φαρμακευτικές ουσίες.

Η SPE μπορεί να συνδεθεί on-line με LC-MS ως πλήρως αυτοματοποιημένη αναλυτική μέθοδος. Η on-line SPE πλεονεκτεί ως προς την off-line SPE (χαμηλές απαιτήσεις όγκου δείγματος, εξοικονόμηση χρόνου, υψηλή απόδοση και μικρή επεξεργασία δειγμάτων) που οδηγούν σε βελτιωμένη αναπαραγωγικότητα, ακρίβεια και ευαισθησία της αναλυτικής μεθόδου.

Ο όγκος προσυγκέντρωσης στις διάφορες μεθόδους SPE ποικίλλει από 5 mL στην on-line SPE μέχρι 1 L στην off-line SPE, που οδηγούν σε παράγοντες συγκέντρωσης με εύρος 200-5000.

Οι ερευνητές έχουν καταγράψει τις ανακτήσεις σε διαφορετικούς τύπους μήτρας νερού. Οι εκχυλίσεις από ύδατα αποβλήτων παρέχουν χαμηλότερες ανακτήσεις από το πόσιμο νερό, επιφανειακά ύδατα και υπόγεια ύδατα καθώς οι αναλύτες επηρεάζονται περισσότερο από τη μήτρα. Ωστόσο, οι χαμηλές ανακτήσεις διορθώνονται προσθέτοντας δευτεριομένες ενώσεις ως πρότυπα ελέγχου.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ενέσεις μεγάλου όγκου (Large- Volume injection, LVI) χρησιμοποιούνται ως τεχνικές προσυγκέντρωσης από τον Chiaia (53). Αυτή η τεχνική απαιτεί τον μικρότερο όγκο δείγματος (1.8 mL) σε σχέση με όσες αναφέρθηκαν ως αποτέλεσμα της διαδικασίας on-line SPE που χαρακτηρίζεται από υψηλή απόδοση, βελτιωμένη ευαισθησία και πιστότητα ενώ η επεξεργασία του δείγματος είναι ελάχιστη. Οι ανακτήσεις των αναλυτών στόχων με την LVI είχαν εύρος (60-150%) παρόμοια με αυτές που αναφέρονται με μεθόδους που βασίζονται στην SPE.

Όσον αφορά τις χρωματογραφικές συνθήκες, οι χρησιμοποιούμενες στήλες ποικίλλουν σε είδος και διαστάσεις όπως θα δούμε στον Πίνακα που ακολουθεί και η επιλογή εξαρτάται από τις ουσίες που πρόκειται να διαχωριστούν. Ως κινητές φάσεις χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο ACN (Ακετονιτρίλιο), MeOH (Μεθανόλη) και νερό ενώ σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται κάποιο αμμωνιακό άλας αλλά και φορμικό ή αιθανικό οξύ.

Στο κομμάτι της φασματομετρίας μαζών κυρίαρχο όργανο είναι το τριπλό τετράπολο (QQQ) και ο τρόπος λειτουργίας στις περισσότερες έρευνες είναι το SRM (Selected Reaction Monitoring). Η πηγή ιοντισμού που επιλέγεται είναι ο ηλεκτροψεκασμός (ESI) θετικός, αρνητικός ή και τα δυο ανάλογα με τους αναλύτες που μελετώνται στην εκάστοτε έρευνα.

Οι ακόλουθοι Πίνακες περιλαμβάνουν ανασκόπηση των συνθηκών SPE, της χρωματογραφίας και της φασματομετρίας μαζών από διάφορες ερευνητικές ομάδες ανάλογα με τους αναλύτες που θέλουν να προσδιορίσουν και τη μήτρα που αυτοί βρίσκονται. Περιλαμβάνονται βιοδείκτες που δείχνουν την κατάσταση υγείας ενός πληθυσμού, τις συνήθειες και τον τρόπο ζωής αλλά και βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για να εκτιμηθεί το μέγεθος ενός πληθυσμού που μελετάται.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πίνακας 5. Παρουσίαση των ερευνητικών ομάδων, των βιοδεικτών που μελετώνται και των συνθηκών της εκχύλισης στερεάς φάσης (SPE).

ΠΗΓΗ	ΜΗΤΡΑ	ΑΝΑΛΥΤΕΣ	ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ	ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ
T.L. Johnes-Lep et al, 2004 (54)	Απόβλητα	MA, MDMA	Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS)	δεν αναφέρεται
Daniela Hummel et al, 2006 (55)	Απόβλητα Επιφανειακά ύδατα Πόσιμο νερό Υπόγεια ύδατα	BE, MOR, MA	SPE (Oasis HLB, 200 mg)	29-77 70-86 25-87 71-92
Sara Castiglioni et al, 2006 (56) and Ettore Zuccato et al, 2006 (57)	Εισροές Αποβλήτων Εκροές Αποβλήτων Επιφανειακά ύδατα	5 ALC 5 Κοκαΐνοειδή, Οπιοειδή	SPE (Oasis-MCX, 200mg)	51-112 61-119 69-105
Maria Huerta-Fontela et al, 2007 (58)	Απόβλητα Επιφανειακά ύδατα	5 ALC 2 κοκαΐνοειδή LSD	SPE (Oasis HLB, 200 mg)	70-101 75-99
Jonathan Bones et al, 2007 (59)	Απόβλητα Επιφανειακά ύδατα	3 Οπιοειδή 3 Κοκαΐνοειδή MDMA LSD	SPE (Strata-XC, 200mg)	4-65
M. Rosa Boleda et al, 2007, (60)	Απόβλητα Επιφανειακά ύδατα	6 οπιοειδή 2 κανναβινοειδή	SPE (Oasis HLB, 200 mg)	42-96 44-99
Cristina Postigo et al, 2008 (61)	Απόβλητα	3 ALC 3 κοκαΐνοειδή LSD και 2 μεταβολίτες 3 κανναβινοειδή	On-line SPE (PLRPs και Oasis HLB, 10 x 2 mm)	8-121 (HPLC) 5-59 (Εισροές αποβλήτων)
Adriana Gheorghie et al, 2008 (62)	Απόβλητα Επιφανειακά ύδατα	3 κοκαΐνοειδή (CO, BE, EME)	SPE (Oasis HLB, 500 mg)	73-96
Cristina Postigo et al, 2010 (63) David R. Baker et al 2011 (64)	Απόβλητα Επιφανειακά ύδατα	AM CO BE	SPE (Oasis MCX, 60 mg)	90-107 (Mili-Q) 70-131 (Επιφανειακά ύδατα)
A. Chiaia, 2008 (53)	Απόβλητα	4 κοκαΐνοειδή MA 6 ALC LSD και 1 μεταβολίτης	Large volume injection (LVI)	60-150
E.Archer et al, 2018 (65)	Εισροές Αποβλήτων	3 κοκαΐνοειδή (CO, BE, CE) MDMA HMMA AM MA	SPE (Oasis HLB, 60 mg)	δεν αναφέρεται
Lubertus Bijlsma et al, 2016 (66)	Εισροές Αποβλήτων	AM MA MDMA 2 κοκαΐνοειδή (CO, BE) THC-COOH 6-MAM Κεταμίνη	SPE (Oasis HLB, 60 mg)	δεν αναφέρεται
G.F. Birch et al, 2015 (67)	Θαλασσινό νερό	59 φαρμακευτικές ουσίες 38 παρασιτοκτόνα 3 προϊόντα προσωπικής υγιεινής	αυτόματη SPE (Strata-X Polymeric Reversed Phase, 200mg)	δεν αναφέρεται
Ana Causanilles et al, 2017 (49)	Εισροές Αποβλήτων Εκροές Αποβλήτων	2 κοκαΐνοειδή (CO, BE) 2 κανναβινοειδή (THC- COOH, OH-THC) COD MOR 19 φαρμακευτικές ουσίες 3 γλυκαντικά 1 διεγερτικό (CAF)	SPE (Oasis HLB, 150mg)	δεν αναφέρεται
Edward Archer et al, (2017) (68)	Εισροές Αποβλήτων Εκροές Αποβλήτων	90 Ενδοκρινικοί μολυσματικοί παράγοντες	SPE (Oasis HLB, 60 mg)	δεν αναφέρεται

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Bilel Moslah et al, 2018 (50)	Απόβλητα	12 φαρμακευτικές ουσίες AM MDMA MA 2 κοκαΐνοειδή (CO, BE)	SPE (Oasis HLB, 60 mg) για τις φαρμακευτικές ουσίες SPE (Oasis MCX, 60 mg) για τα ναρκωτικά	δεν αναφέρεται
Ivan Senta et al, 2015 (69)	Εισροές Αποβλήτων	Caffeine Paraxanthine, 1-methylxanthine, 7-methylxanthin	SPE Oasis HLB	δεν αναφέρεται
Foon Yin Lai et al, 2015, (70)	Εισροές Αποβλήτων	Atenolol, Codeine, Caffeine, Hydrochlorthiazide, Acesulfame, Salicylic acid, Carbamazepine, Cotinine -3- hydroxycotinine, Naproxen	SPE Oasis MCX	δεν αναφέρεται
O'Brien JW, 2014, (71)	Εισροές Αποβλήτων	Acesulfame, Atenolol, Caffeine, Carbamazepine, Furosemide, Gabapentine, Hydrochlorothiazide, Ibuprofen, Iopromide Naproxen, Norfloxacin, Paracetamol, Salicylic acid	SPE Oasis MCX	δεν αναφέρεται
F.Y. Lai et al, 2011, (72)	Εισροές Αποβλήτων	Atenolol, Codeine, Caffeine, Hydrochlorthiazide, Acesulfame, Salicylic acid, Carbamazepine, Naproxen	SPE Oasis MCX 150 mg	δεν αναφέρεται
C. Chen et al, 2014 (73)	Απόβλητα	Cortisol, Androstenedione	SPE Oasis MCX, XRDAH; 500 mg	δεν αναφέρεται
J.A. Baz-Lomba et al, 2016, (74) J.H.P. van Wel et al, (75)	Εισροές Αποβλήτων	Nicotine, Cotinine, 3-OH cotinine	SPE Oasis HLB disk (47 mm) SPE Oasis HLB	δεν αναφέρεται
Bijlsma L et al, 2016, (76) Bijlsma L et al, 2014, (77)	Εισροές Αποβλήτων Εισροές και Εκροές Αποβλήτων	cocainics, amphetamines, cannabinoids	Oasis MCX (150 mg) Oasis HLB (60 mg)	73-124
Nefau T, et al, 2013, (78)	Εισροές Αποβλήτων	cocainics amphetamines, opioids, cannabinoids	Oasis HLB (500 mg)	23-93
Baker DR, et al, 2011, (79) Baker DR, et al, 2012, (80)	Εισροές και Εκροές Αποβλήτων	stimulants, opioids, benzodiazepines, antidepressants, anesthetics, stimulants, hallucinogens	Oasis MCX (60 mg), Oasis HLB (60 mg), Isolute ENV+ (100 mg) Isolute HXC (200 mg), Chromabond C18ec (200 mg), Supelclean ENVI-carb (250mg)	δεν αναφέρεται
L. Ferrando-Climent et al, 2016, (81)	Εισροές Αποβλήτων	Citalopram, Inositol, Megestrol, Atrazanzavir, Viridiflorine, Medroxyprogesterone, lomeprol, lepamidol	SPE HLB DISK 47 mm	54-139 heroin: 3 caffeine, nicotine: 36-37
E. Fattore, et al, 2016, (82)	Εισροές Αποβλήτων	Salbutamol	SPE Oasis MCX	-
Rapp-Wright H, et al, 2017, (83)	Εισροές Αποβλήτων	nitroamines, peroxides, nitroaromatics	Oasis HLB (200 mg)	77 – 124
Fontanals N, et al, 2017, (84)	Εισροές Αποβλήτων	13 cathinones	Oasis WCX (500 mg), Oasis MCX (500 mg)	61-99
<p>MA: Μεθαμφεταμίνη, MDMA: Μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη, CO: Κοκαΐνη, BE: Βενζοϊλοεργονίνη, MOR: Μορφίνη, AM: Αμφεταμίνη, LSD: διαβουλαμίδιο του λιασεργικού οξέος, EME: Μεθυλεστέρας της εκγονίνης, ALC: Διεγερτικά τύπου αμφεταμίνης, CE: κοκαΐθυλένιο, CAF: Καφεΐνη, HMMA: 4-υδροξυ-3 μεθοξυ-μεθαμφεταμίνη, THC-COOH: 11-νορ-9-καρβοξυ-Δ9- τετραδροκαναβινόλη, OH-THC: 11-υδροξυ τετραδροκαναβινόλη COD: Κωδεΐνη, 6-MAM: 6-Μονοακετυλμορφίνη</p>				

Πίνακας 6. Παρουσίαση των χρωματογραφικών συνθηκών που χρησιμοποιεί η κάθε ερευνητική ομάδα.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΠΗΓΗ	LC (Χρωματογραφική στήλη)	LC (Κινητή φάση)
T.L. Johns-Lep et al., 2004 (54)	Restek Allure C18 (150 x 3.2 mm, 5 μm)	0.4 μl/min A: H ₂ O/MeOH/CH ₃ COOH (99:1:0.1)-1 mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ B: MeOH/H ₂ O/CH ₃ COOH (98:2:0.1)-1 mM NH ₄ CH ₃ CO ₂
Daniela Hummel et al., 2006 (55)	Synergi Polar-RP (150 x 3 mm, 4 μm)	500 μl/min A: ACN B: H ₂ O/10 mM NH ₄ HCO ₂ pH = 4
Sara Castiglioni et al., 2006 (56) Ettore Zuccato et al., 2006 (57)	X-Terra MS C18 (100 x 2.1 mm, 3.5 μm)	200 μl/min A1: H ₂ O/0.05% CH ₃ COOH A2: H ₂ O/0.05% TEA B: ACN
Maria Huerta-Fontela et al., 2007 (58)	Acquity BEH C18 (100 x 2.1 mm, 1.7 μm)	500 μl/min A: ACN B: H ₂ O-30 mM NH ₄ HCO ₂ pH = 3.5
Jonathan Bones et al., 2007 (59)	Phenomenex Onyx monolithic C18 (200 x 3 mm)	0.98 mm/sec A: H ₂ O- 5 mM NH ₄ HCO ₂ pH = 4.5 B: MeOH
M. Rosa Boleda et al., 2007, (60)	Acquity BEH C18 (100 x 2.1 mm, 1.7 μm)	400 μl/min A: MeOH B: H ₂ O-50 mM NH ₄ HCO ₂ pH = 3.8
Cristina Postigo et al., 2008 (61)	Purospher Star RP-18 (125 x 2.0 mm, 5 μm)	300 μl/min A: H ₂ O B: ACN
Adriana Gheorghe et al., 2008 (62)	RPLC: Zorbax Extended C18 (2.1 x 50 mm, 3.5 μm) HILIC: Zorbax Rx-SIL (2.1 x 150 mm, 5 μm)	250 μl/min A: H ₂ O/ACN (98:2)- 10 mM NH ₄ HCO ₂ (pH 3) B: ACN
Cristina Postigo et al., 2010 (63) David R.Baker et al., 2011 (64)	Acquity BEH C18 (100 x 1 mm, 1.7 μm)	70 μl/min A: H ₂ O /MeOH/CH ₃ COOH (94.5:5:0.5) (pH 2.8) B: MeOH/CH ₃ COOH (99.5:0.5) (pH 3.2)
A. Chiaia, 2008 (53)	Atlantis T3 C18 (150 x 4.6 mm, 5 μm)	500 μl/min A: H ₂ O / MeOH /CH ₃ COOH (94.9:5:0.1) B: ACN
E.Archer et al., 2018 (65)	CHIRALPAK CBH HPLC column (5 μm particle size, L x I.D. 10 cm x 2.0 mm) Chiral-CBH guard column (10 x 2.0 mm, 5 μm particle size)	0.1 mL/min ισοκρατική έκλυση 1 mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ /MeOH (85:15)
Lubertus Bijlsma et al., 2016 (66)	UPLC BEH C18 (δεν αναφέρονται διαστάσεις)	MeOH/H ₂ O -5 mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ , 0.01% HCOOH)
G.F. Birch et al., 2015 (67)	Phenomenex Luna C18 column (3 μm x 150 x 2.0 mm)	0.3 mL/min A: 1% ACN in HPLC grade H ₂ O-0.1% HCOOH B: 95% ACN in HPLC grade H ₂ O-0.1 HCOOH
Ana Causanilles et al., 2017 (49)	XBridge C18 (2.1 x 150 mm, 3.5 μm particle size)	10 μL/min βαθμιδωτή έκλυση A: H ₂ O- 0.05% HCOOH B: MeOH-0.05% HCOOH
Edward Archer et al., (2017) (68)	BEH C18 column (150 x 1.0 mm, particle size – 1.7 μm)	0.04 mL/min (ESI-) A: H ₂ O/MeOH (80:20)- 1 mM NH ₄ HCO ₂ B: H ₂ O/MeOH (5:95)- 1 mM NH ₄ HCO ₂ 0.04 mL/min (ESI+) A: H ₂ O/MeOH (80:20)- 5 mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ B: MeOH- 5mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ (βαθμιδωτή έκλυση)
Bilel Moslah et al., 2018 (50)	BEH C18 column (2.1 x 50 mm, particle size 1.7 μm)	δεν αναφέρεται
Ivan Senta et al., 2015 (69)	X-Terra C18 (100 x 1 mm, 3 mm)	0.07 mL/min A:H ₂ O 5 mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ B: ACN βαθμιδωτή έκλυση
Foon Yin Lai et al., 2015, (70)	Kinetics C18 (100 x 3 mm, 2.6 mm)	A: H ₂ O- 0.1% HCOOH B: ACN-0.1% HCOOH βαθμιδωτή έκλυση
O'Brien JW, 2014, (71)	Luna C-18 (2) (150 x 3 mm, 3 mm, 100 Å)	A: H ₂ O- 0.1% HCOOH B: ACN-0.1% HCOOH βαθμιδωτή έκλυση
F.Y. Lai et al., 2011, (72)	Kinetics C18 (100 x 3 mm, 2.6 mm)	0.7 mL/min A: H ₂ O- 0.1% HCOOH B: ACN-0.1% HCOOH βαθμιδωτή έκλυση
C. Chen et al., 2014 (73)	ZORBAX Eclipse XDB-C18 (50 x 4.6 mm, 1.8 mm)	0.5 mL/min A: H ₂ O- 0.1% HCOOH B: MeOH
J.A. Baz-Lomba et al., 2016, (74) J.H.P. van Wel et al., (75)	X-Terra C18 (100 x 1 mm, 3 mm)	0.07 mL/min A: H ₂ O- 5mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ B: ACN-5mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ βαθμιδωτή έκλυση
Bijlsma Let al., 2016, (76) Bijlsma Let al., 2014, (77)	UPLC BEH C18 (1.7 m x 1 mm x 150 mm)	A: H ₂ O- 0.01% HCOOH -5mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ B: MeOH βαθμιδωτή έκλυση
Nefau T, et al., 2013, (78)	Xbridge Phenyl (3.5 mm, 3 mm x 150 mm)	0.4 mL/min A: ACN B: Ρυθμιστικό διάλυμα HCOOH , 5 Mm βαθμιδωτή έκλυση

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Baker DR, et all, 2011, (79) Baker DR, et all, 2012, (80)	UPLC BEH C18 (1.7 m x 1 mm x 150 mm)	0.04 mL/min A: 79.7%H ₂ O, 20%MeOH, 0.3%CH ₃ COOH B: 99.7%MeOH, 0.3%CH ₃ COOH
L. Ferrando-Climent et all, 2016, (81)	Acquity BEH C18 column (150 mm x 2,1 mm i.d. 1,7 mm)	0.4 mL/min A: H ₂ O- 0.1% HCOOH B: ACN βαθμιδωτή έκλυση
E. Fattore, et all, 2016, (82)	Luna C8(2) (50 x 2 mm, 3 mm)	0.2 mL/min A: H ₂ O- 0.1% HCOOH B: ACN βαθμιδωτή έκλυση
Rapp-Wright H, et all, 2017, (83)	ACE C18-AR column (150 x 2.1 mm, 3 μm)	0.15 mL/min A: H ₂ O/MeOH, 8 mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ , 90:10 B: H ₂ O/MeOH, 8 mM NH ₄ CH ₃ CO ₂ , 10:90 βαθμιδωτή έκλυση
Fontanals N, et all, 2017, (84)	Acquity UPLC HSS T3 (100 x 2.1 mm, 1.8 m)	400 L/min A: H ₂ O -0.1% HCOOH B: ACN-0.1% HCOOH βαθμιδωτή έκλυση

Πίνακας 7. Παρουσίαση των ερευνητικών ομάδων, των οργάνων φασματομετρίας μαζών που χρησιμοποιούνται και του τρόπου λειτουργίας του κάθε οργάνου.

ΠΗΓΗ	MS (Αναλυτής, Πηγή Ιοντισμού)	MS (Λειτουργία)
T.L. Johns-Lep et all, 2004 (54)	ITMS (ESI +)	CID (Collision Induced dissociation)
Daniela Hummel et all, 2006 (55)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Sara Castiglioni et all, 2006 (56) and Ettore Zuccato et all, 2006 (57)	QqQ (ESI +/-)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Maria Huerta-Fontela et all, 2007 (58)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Jonathan Bones et all, 2007 (59)	ITMS (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
M. Rosa Boleda et all, 2007, (60)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Cristina Postigo et all, 2008 (61)	QLIT (ESI +/-)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Adriana Gheorghe et all, 2008 (62)	ITMS (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Cristina Postigo et all, 2010 (63) David R.Baker et all 2011 (64)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
A. Chiaia, 2008 (53)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
E.Archer et all, 2018 (65)	QqQ (ESI +/-)	MRM (Multiple Reaction Monitoring)
Lubertus Bijlsma et all, 2016 (66)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
G.F. Birch et all, 2015 (67)	Qtrap (ESI +/-)	MRM (Multiple Reaction Monitoring)
Ana Causanilles et all, 2017 (49)	LTQ (HESI)	Full Scan PIS (Product Ion Scan)
Edward Archer et all, (2017) (68)	QqQ (ESI +/-)	MRM (Multiple Reaction Monitoring)
Bilel Moslah et all, 2018 (50)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Ivan Senta et all, 2015 (69)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Foon Yin Lai et all, 2015, (70)	QqQ (ESI +/-)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
O'Brien JW, 2014, (71)	QqQ (ESI +/-)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
F.Y. Lai et all, 2011, (72)	QqQ (ESI +/-)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
C. Chen et all, 2014 (73)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
J.A. Baz-Lomba et all, 2016, (74) J.H.P. van Wel et all, (75)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Bijlsma L et all, 2016, (76) Bijlsma L et all, 2014, (77)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Nefau T, et all, 2013, (78)	QqQ (ESI +/-)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Baker DR, et all, 2011, (79) Baker DR, et all, 2012, (80)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
L. Ferrando-Climent et all, 2016, (81)	QqTOF ESI (+)	LE: Low Energy mode HE: High Energy mode
E. Fattore, et all, 2016, (82)	QqQ (ESI +)	SRM (Selected Reaction Monitoring)
Rapp-Wright H, et all, 2017, (83)	Q-Orbitrap (APCI +/-)	Full Scan
Fontanals N, et all, 2017, (84)	Orbitrap (HESI +)	Full Scan
<p>QqQ: Τριπλό Τετράπολο (Triple Quadrupole) QqTOF: Τετράπολο-Τετράπολο-Αναλυτής χρόνου πτήσης (Quadrupole-quadrupole-Time of flight) ITMS: Παγίδα Ιόντων (Ion trap mass spectrometer) QLIT: Τετράπολο- γραμμική Παγίδα Ιόντων (Hybrid quadrupole-linear ion trap) ESI: Ηλεκτροψεκασμός (Electrospray Ionization) APCI: Χημικός Ιοντισμός σε Ατμοσφαιρική Πίεση (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) HESI: Θερμαινόμενος Ηλεκτροψεκασμός (Heated Ion Electrospray Ionization) LTQ: Παγίδα Ιόντων-Μετασχηματισμού Fourier (Linear Ion Trap, Orbitrap System) Qtrap: Τετράπολο-Παγίδα Ιόντων (Quadrupole, Ion trap)</p>		

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ευρεία εφαρμογή μη στοχευμένης και ύποπτης σάρωσης σε δείγματα εισροών αλλά και εκροών από μονάδες επεξεργασίας λυμάτων αλλά και σε φυσικούς αποδέκτες σε όλον τον κόσμο. Η φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό αναδυόμενων ρύπων (85), νέων ψυχοδραστικών ουσιών (86), παράνομων ουσιών (87). Επιπλέον μελετώνται σε βάθος τόσο τα πλεονεκτήματα όσο και τα μειονεκτήματα των μεθόδων. Δεδομένου ότι απαντώνται πολλές ισοβαρείς ενώσεις στα δείγματα αλλά και σε πολλές περιπτώσεις πραγματοποιείται συνέκλουση των ουσιών που μελετώνται, ο διαχωρισμός αλλά και η ταυτοποίηση είναι αρκετά δύσκολη. (88) Κρίσιμο σημείο είναι η κατασκευή βάσεων δεδομένων για την ύποπτη σάρωση που πραγματοποιείται και η χρήση κατάλληλων προγραμμάτων για να δοθούν αξιόπιστα αποτελέσματα.

4. ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί συνέχεια μιας έρευνας που ξεκίνησε το 2010 με την είσοδο της Ελλάδας στο μνημόνιο και τον Μηχανισμό Οικονομικής στήριξης. Κάθε χρόνο από το 2010 έως και σήμερα συλλέγονται δείγματα από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων στην Ψυττάλεια που αποτελεί το μεγαλύτερο κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της χώρας. Με την ανάλυση των εισροών από το κέντρο επεξεργασίας των λυμάτων μελετάται η διακύμανση των ποσοτήτων διαφόρων κλάσεων φαρμακευτικών αλλά και νόμιμων και παράνομων ψυχοδραστικών ουσιών. Με αυτόν τον τρόπο και με υπολογισμούς προς τα πίσω παρέχεται σε πραγματικό χρόνο η κατανάλωση ουσιών από τον πληθυσμό της Αττικής, η οποία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την κοινωνική και οικονομική κατάσταση της χώρας κάθε χρονική περίοδο που αυτή μελετάται.

Η λίστα των βιοδεικτών που μελετώνται αποτελείται σήμερα από 181 ουσίες που προέρχονται από διαφορετικές κλάσεις φαρμάκων και ναρκωτικών και προσδιορίζονται ταυτόχρονα στα δείγματα εισροών. Η διακύμανση τους από χρονιά σε χρονιά υποδηλώνει την κοινωνική και οικονομική κρίση που βιώνει η χώρα ήδη από το 2010 με τις ναρκωτικές ουσίες και τα φάρμακα για την αντιμετώπιση στρεσογόνων καταστάσεων αλλά και της κατάθλιψης να αυξάνονται σε περιόδους ύφεσης, οικονομικής αστάθειας και περιορισμένων δαπανών υγείας. Η κατακόρυφη αύξηση της ανεργίας ενίσχυσε σε σημαντικό βαθμό την κατανάλωση τέτοιων ουσιών επιδεικνύοντας την έντονη επίδραση της εργασιακής αβεβαιότητας στον πληθυσμό της Αθήνας. (6) Η οικονομική κρίση συνεπάγεται μείωση των δαπανών για την υγεία όπως έχει μελετηθεί και ταυτοποιηθεί όλα αυτά τα χρόνια. (89) Σε πολλές περιπτώσεις η κατάσταση της υγείας στη χώρα μας χαρακτηρίζεται ως «τραγωδία» και σε σύγκριση με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες (Φιλανδία και Ισλανδία) βρίσκεται σε πολύ χαμηλά έως και απογοητευτικά επίπεδα. (90)

Λαμβάνοντας υπόψη όσα αναφέρθηκαν σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να ταυτοποιηθούν και να ποσοτικοποιηθούν οι ουσίες στις εισροές της μονάδας επεξεργασίας λυμάτων στην Ψυττάλεια και με τη χρήση κατάλληλων εξισώσεων να υπολογιστεί προς τα πίσω η κατανάλωσή τους από τον πληθυσμό σε πραγματικό χρόνο. Με αυτόν τον τρόπο θα παρουσιαστούν οι συνήθειες και η κατάσταση της υγείας του πληθυσμού της Αθήνας σε σύγκριση με τις προηγούμενες χρονιές. Τα αποτελέσματα που θα παρατεθούν αφορούν τις χρονιές 2018-2019 και παρουσιάζουν το μοτίβο κατανάλωσης και πώς αυτό έχει επηρεαστεί από χρονιά σε χρονιά, ποιες ουσίες καταναλώνονται περισσότερο, πώς επηρεάζουν την κατανάλωση οι αλλαγές στη συνταγογράφηση φαρμάκων αλλά και πώς η γενικευμένη κρίση έχει επηρεάσει την κατανάλωση ναρκωτικών ουσιών στη χώρα.

Επιπλέον έχει δημιουργηθεί μια λίστα ύποπτων ουσιών (Suspect List), με φαρμακευτικές ουσίες που κυκλοφορούν και συνταγογραφούνται στη χώρα, από το Εθνικό Συνταγολόγιο. Όλες οι ουσίες που απαντώνται στη λίστα προέρχονται από κατηγορίες φαρμάκων που μελετώνται ήδη στην έρευνα, αλλά δεν εξετάστηκαν στην στοχευμένη σάρωση που πραγματοποιήθηκε μέσω LC-MS/MS. Σκοπός αυτής της λίστας και της ύποπτης σάρωσης στα ακατέργαστα δείγματα των λυμάτων είναι να δοθεί μια πλήρης εικόνα για την κατανάλωση φαρμακευτικών ουσιών αλλά και πως κάθε ουσία από την λίστα ύποπτων ουσιών μπορεί να επηρεάσει το μέσο όρο κάθε κλάσης που μελετάται με τη στοχευμένη

4. ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

σάρωση. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να αποδοθεί μια σαφής και πλήρης εικόνα για το ποιες είναι οι τάσεις κατανάλωσης στα φάρμακα, ποιες δραστικές επικρατούν και αν αλλάζουν αυτές οι τάσεις χρονιά με τη χρονιά.

Για να πραγματοποιηθούν όσα αναφέρθηκαν συλλέχθηκαν εικοσιτετράωρα σύνθετα δείγματα και ακολουθώντας την κατάλληλη προκατεργασία, που θα αναφερθεί σε επόμενο κεφάλαιο, αναλύθηκαν με την τεχνική υγροχρωματογραφία-φασματομετρία μαζών, με τεχνολογία τριπλού τετραπόλου (LC-MS/MS) με θετικό και αρνητικό ηλεκτροψεκασμό (ESI). Επιπλέον τα δείγματα αναλύθηκαν και με υγροχρωματογραφία-φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας (LC-HRMS), τεχνολογίας Q-TOF με θετικό και αρνητικό ηλεκτροψεκασμό (ESI).

Μια τέτοια μελέτη σε αυτό το βαθμό, είναι αρκετά δύσκολη και περίπλοκη. Ο μεγάλος αριθμός των ουσιών που μελετώνται με ευρύ φάσμα πολικότητας, η επίδραση της μήτρας λόγω της περιπλοκότητας των υγρών αστικών λυμάτων που μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του σήματος με την τεχνική LC-MS/MS με ESI, ο επαμφοτερίζων χαρακτήρας και τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ενώσεων που μελετώνται αλλά και τα πολλαπλά και διαφορετικά επίπεδα συγκεντρώσεων των προς μελέτη ουσιών στα απόβλητα είναι μερικά προβλήματα που πρέπει να ξεπεραστούν.

Η κατάλληλη προκατεργασία των δειγμάτων για επαρκή καθαρισμό και προσυγκέντρωσή τους, η χρήση δευτεριωμένων αναλυτών ως εσωτερικά πρότυπα και οι κατάλληλες συνθήκες τόσο της υγροχρωματογραφίας όσο και της φασματομετρίας μαζών, παρέχουν τη δυνατότητα για απόκτηση αξιόπιστων αποτελεσμάτων για τους αναλύτες που μελετώνται.

Τα δείγματα που μελετήθηκαν προέρχονται όπως αναφέρθηκε από την Ψυττάλεια σε μια δειγματοληψία που πραγματοποιήθηκε για 7 διαδοχικές μέρες τον Μάρτιο του 2018 και τον Μάρτιο του 2019. Η επιλογή του μήνα δεν είναι τυχαία. Ο Μάρτιος επιλέχθηκε γιατί θεωρείται μια περίοδος αρκετά ουδέτερη για ασθένειες ή εποχιακές γρίπες σε αντίθεση με τους χειμερινούς μήνες και επιπλέον οι μέρες που πραγματοποιήθηκε η δειγματοληψία δεν περιλαμβάνουν κάποια γιορτή ή επίσημη αργία. Είναι πολύ σημαντικό η περίοδος δειγματοληψίας να επιλέγεται με κατάλληλο τρόπο ανάλογα με το σκοπό της έρευνας ώστε να εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Συνοψίζοντας οι στόχοι της παρούσας έρευνας είναι:

- Να προσδιοριστούν οι ποσότητες των 181 ουσιών που μελετήθηκαν στα δείγματα που συλλέχτηκαν τις δυο χρονιές από το ΚΕΛΨ.
- Να υπολογιστεί προς τα πίσω η κατανάλωσή τους από τον πληθυσμό και να διαπιστωθεί το μοτίβο κατανάλωσης και πώς αυτό αλλάζει χρόνο με τον χρόνο για κάθε κατηγορία που μελετάται.
- Να επεκταθεί η λίστα των ουσιών που μελετώνται στα αστικά λύματα και να περιληφθούν και άλλες ουσίες για κάθε κατηγορία ώστε να δοθεί μια πλήρης και αξιόπιστη εικόνα για την κατάσταση της υγείας και τις συνήθειες των ανθρώπων της χώρας.

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

5.1 Σύστημα υγροχρωματογραφίας με ανιχνευτή φασματομετρίας μαζών Τριπλό Τετράπολο (LC-MS/MS, LC-QQQ)

Το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη για την ανίχνευση των 181 ουσιών στα απόβλητα ήταν το Thermo UHPLC Accela με πηγή ιοντισμού ηλεκτροψεκασμό (Thermo Ion Max) το οποίο αποτελείται από τα εξής μέρη (Εικόνα 29):

1. Φασματόμετρο μαζών με τρία τετράπολα (triple stage quadrupole analyzer) TSQ Quantum Access
2. Αντλία υγροχρωματογραφίας υπερ-υψηλής απόδοσης Accela Pump UHPLC, δύο εμβόλων και δυνατότητας βαθμιδωτής έκλουσης τεσσάρων διαλυτών
3. Αυτόματος δειγματολήπτης: Accella Auto sampler με ενσωματωμένο θερμοστάτη στηλών
4. Γεννήτρια Αζώτου Peak Scientific
5. Οβίδα αργού
6. UPS τύπου GXT2, ισχύς 6 KVA
7. Ηλεκτρονικό υπολογιστή Dell
8. Λογισμικό καταγραφής και διαχείρισης δεδομένων: Xcalibur Data System (2.0 SR2, TSQ14, SUR1, LCquan 2.5, XReport 1.0)

Ο χρωματογραφικός διαχωρισμός πραγματοποιήθηκε σε αναλυτική στήλη Atlantis T3 C18 (Waters, USA) διαστάσεων 100 mm x 2.1 mm, 3 μm. Τα χρωματογραφήματα διήρκεσαν 45 λεπτά, η ταχύτητα ροής της κινητής φάσης ήταν 100 μl/min και εφαρμόστηκε πρόγραμμα βαθμιδωτής έκλουσης.



Εικόνα 29. Υγροχρωματογραφικό σύστημα με ανιχνευτή φασματομετρίας μαζών με τριπλό τετράπολο (LC-MS/MS) της Thermo Scientific Quantum.

5.2 Σύστημα υγροχρωματογραφίας με ανιχνευτή φασματομετρίας μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας τετράπολο-αναλυτής χρόνου πτήσης Q-TOF (LC-HRMS)

Το όργανο που χρησιμοποιήθηκε για τη μη στοχευμένη σάρωση είναι ένα σύστημα UHPLC/QTOF-MS (Εικόνα 30). Τα μέρη από τα οποία αποτελείται το συγκεκριμένο όργανο είναι:

- Μια συσκευή υγροχρωματογραφίας υπερ-υψηλής απόδοσης UHPLC με αντλία HPG-3400 (Dionex UltiMate 3000 RSLC, Thermo Fisher Scientific, Dreieich, Germany)
- Αυτόματο δειγματολήπτη
- Ράφι για τους διαλύτες της κινητής φάσης
- Αντλία δυο εμβόλων και δυνατότητα βαθμιδωτής έκλουσης δυο διαλυτών
- Φούρνος για τη στήλη που συνδέεται με τον αναλυτή μαζών Q-TOF-MS (Maxis Impact, Bruker Daltonics, Bremen, Germany)
- Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε ένας ηλεκτρονικός υπολογιστής και λογισμικό Bruker Data Analysis 4.3.

Η στήλη που χρησιμοποιήθηκε για τον χρωματογραφικό διαχωρισμό είναι Acclaim RSLC C18 διαστάσεων 2.1 × 100 mm, 2.2 μm από τη Thermo Fisher Scientific (Dreieich, Germany) και μια προστήλη με το ίδιο πληρωτικό υλικό, ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm (VanGuard Pre-Column, Waters Ireland), θερμοστατούμενη στους 30 °C.



Εικόνα 30. Σύστημα υγροχρωματογραφίας συζευγμένο με φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας τετραπόλου-αναλυτή χρόνου πτήσης (Q-ToF).

5.3 Εργαστηριακός εξοπλισμός

Συσκευές:

1. Συσκευή διήθησης διαλυτών κινητής φάσης και δειγμάτων (Millipore, XX, 15.4705)



Εικόνα 31. Συσκευή διήθησης διαλυτών κινητής φάσης και δειγμάτων.

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

2. Συσκευή παραγωγής υπερκάθολου νερού ειδικής αντίστασης 18.2 MΩ/cm (Millipore Direct-Q, UV)
3. Διακριβωμένος αναλυτικός ζυγός τεσσάρων δεκαδικών ψηφίων (Sartorius Basic)



Εικόνα 32. Διακριβωμένος αναλυτικός ζυγός τεσσάρων δεκαδικών ψηφίων.

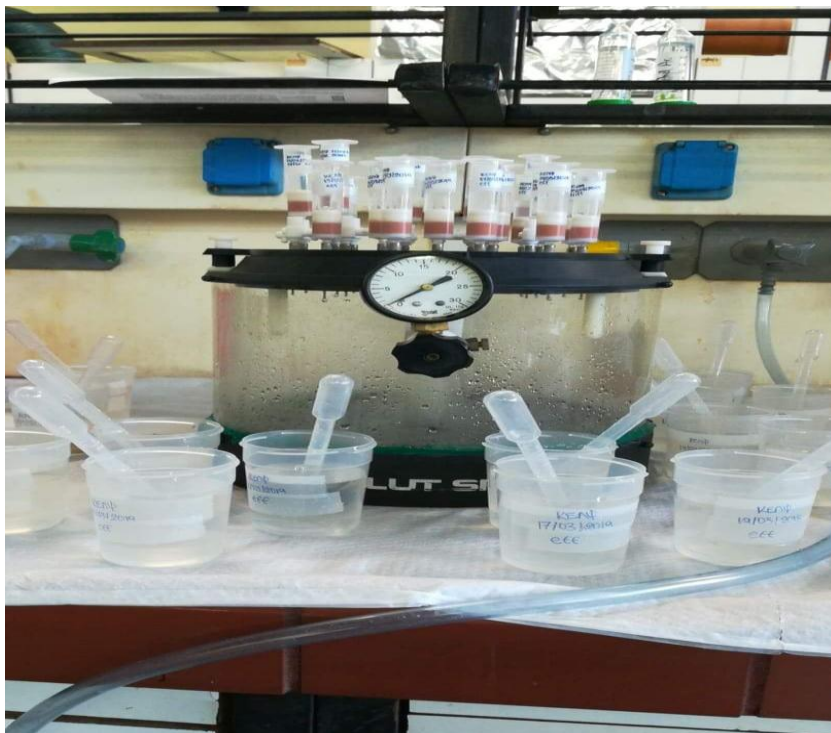
4. Συσκευή Ανάδευσης (Vortex mixer-Stuart)



Εικόνα 33. Συσκευή Ανάδευσης.

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

5. Συσκευή για εκχύλιση στερεάς φάσης (Vac-Velp Scientifica)



Εικόνα 34. Συσκευή για εκχύλιση στερεάς φάσης.

6. Πεχάμετρο (MQ30d, HACH)
7. Θερμαινόμενη πλάκα με υποδοχείς δοκιμαστικών σωλήνων για εξάτμιση (BIOBLOCK, Scientific, BAIN A, SEC 86207)



Εικόνα 35. Συσκευή για εξάτμιση δειγμάτων.

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

8. Γεννήτρια αζώτου για εξάτμιση δειγμάτων (Alliance)



Εικόνα 36. Γεννήτρια αζώτου.

Χρησιμοποιήθηκαν επίσης:

- Φίλτρα για τη διήθηση κινητής φάσης, RC 0.45 μm (Whatman)
- Φίλτρα για τη διήθηση των δειγμάτων, Millipore Glass fibre 0.7 μm
- Φίλτρα σύριγγας για τα ανασυσταμένα δείγματα, RC Membrane filters 0.22 μm

Τα γυαλικά που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

- Ογκομετρικές φιάλες των 50, 100, 250, 500 mL
- Ποτήρια ζέσης των 50, 250 mL
- Ογκομετρικοί κύλινδροι των 50, 100 mL
- Σιφώνια των 3, 4 mL
- Δοκιμαστικοί σωλήνες των 10 mL
- Vials των 1.5 mL (GRACEALLTECH) με προτρυπημένα καπάκια
- Inserts των 250 μL (Macherey-Nagel, Germany)

Επιπλέον:

- Πλαστικά μπουκάλια του 1.5 L, στα οποία πραγματοποιήθηκε η δειγματοληψία και η φύλαξη των δειγμάτων
- Πλαστικοί αποστειρωμένοι ουροσυλλέκτες των 150 mL (Sterile A, Deltalab, Barcelona)
- Στηλάκια άδεια για την εκχύλιση στερεάς φάσης (6 mL, SUPELCO)
- Frits, για τον διαχωρισμό των υποστρωμάτων στα στηλάκια της εκχύλισης στερεάς φάσης (Polyethylene, Supelco)
- Πλαστικά erpendorf των 2 mL
- Πλαστικές πιπέτες Pasteur
- Πλαστικές σύριγγες με έμβολο
- Πλαστικά tips για τις πιπέτες

Τέλος χρησιμοποιήθηκαν πιπέτες μεταβλητού όγκου 1-10 μL , 10-100 μL , 100-1000 μL (Gilson) 10-100 μL , 100-1000 μL (Transferpette) για τον εμβολιασμό των δειγμάτων.

5.4 Αντιδραστήρια-Διαλύτες

Τα πληρωτικά υλικά Strata-X-AW (weak anion exchanger) και Strata-X-CW (weak cation exchanger) αγοράστηκαν από τη Phenomenex U.S ενώ το Oasis-HLB (30 micro-M) από τη Waters AG, U.S και το Isolete ENV+ από τη Biotage στην Uppsala. Όλα τα πληρωτικά υλικά χρησιμοποιήθηκαν κατά την εκχύλιση στερεάς φάσης των δειγμάτων.

Το διάλυμα αμμωνίας 25% που χρησιμοποιήθηκε στην εκχύλιση στερεάς φάσης αγοράστηκε από την Panreac (Quimicusa, Barcelona), το ethyl acetate LC-MS 99.9% βαθμός καθαρότητας, που χρησιμοποιήθηκε επίσης σαν συστατικό των διαλυμάτων έκλουσης στην εκχύλιση στερεάς φάσης αγοράστηκε από την Lichrosolv. Το φορμικό οξύ (formic acid, FA) HPLC 98% βαθμός καθαρότητας, αγοράστηκε από την Sigma Aldrich (Fluka, Germany) και η μεθανόλη (methanol, MeOH) LC-MS, 99% βαθμός καθαρότητας, από τη Merck.

Το ακετονιτρίλιο (acetonitrile, ACN) και η μεθανόλη (methanol, MeOH) που χρησιμοποιήθηκαν ως διαλύτες κινητής φάσης κατά την ανάλυση LC-MS/MS με τεχνολογία τριπλού τετραπόλου (LC-MS, υψηλός βαθμός καθαρότητας) αγοράστηκαν από τη Merck. Το νερό (ultrapure H₂O) που χρησιμοποιήθηκε ήταν από συσκευή παραγωγής υπερκίθου νερού ειδικής αντίστασης 18.2 MΩ/cm και το φορμικό αμμώνιο (ammonium formate) αγοράστηκε από τη Sigma Aldrich (Fluka, Germany).

Όλοι οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση LC-QTOF-MS είναι υψηλού βαθμού καθαρότητας (LC-MS) όπως και στην ανάλυση με το τριπλό τετράπολο. Το αιθανικό αμμώνιο (ammonium acetate) αγοράστηκε από τη Fluka (Buchs, Switzerland).

Όλοι οι διαλύτες και τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν λόγω της πιθανούς επιβλαβούς δράσης τους στην υγεία διαχειρίστηκαν με κατάλληλο τρόπο, ώστε η έκθεση σε αυτά τα χημικά να είναι περιορισμένη. Τα πτητικά αντιδραστήρια και οι διαλύτες διαχειρίστηκαν σε απαγωγούς και τηρήθηκαν όλοι οι κανόνες ασφαλείας που προβλέπονται για τα χημικά εργαστήρια.

5.5 Πρότυπες ουσίες και πρότυπα διαλύματα

Για κάθε ουσία που επιχειρείται να προσδιοριστεί χρησιμοποιήθηκαν πρότυπες ουσίες και παρασκευάστηκαν πρότυπα διαλύματα και μείγματα αυτών με ζύγιση κατάλληλης ποσότητας στερεών προτύπων και αραιώσης με μεθανόλη. Τα διαλύματα προτύπων που χρησιμοποιήθηκαν είναι μεθανολικά. Όλα τα διαλύματα φυλάσσονταν στην κατάψυξη στους -20 ° C και διαχειρίζονταν με κατάλληλο τρόπο σύμφωνα με τις οδηγίες του προμηθευτή. Οι ουσίες που προσδιορίστηκαν προέρχονται από διαφορετικές κλάσεις φαρμακευτικών προϊόντων (αναλγητικά, αναισθητικά, αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά, αντιυπερτασικά, αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες, αντιψυχωσικά, κατά του έλκους, βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες, βρογχοδιασταλτικά, διουρητικά, υπνωτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, στεροειδή, συμπαθομιμητικά, αντικαταθληπτικά), αλλά και ναρκωτικών (διεγερτικά τύπου αμφεταμίνης, κοκαΐνη και μεταβολίτες, κανναβινοειδή, LSD και μεταβολίτες, οπιούχα-οπιοειδή), των οποίων οι χημικοί τύποι και οι φυσικοχημικές ιδιότητες φαίνονται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2.

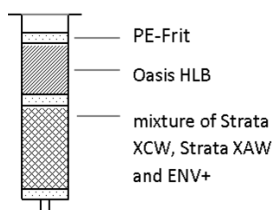
5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Όλες οι πρότυπες ουσίες παραλήφθηκαν από τη Sigma-Aldrich και την LGC Promochem με εξαίρεση τη sulfaclozine (αντιβιοτικό, σουλφοναμίδες) τη sulfadoxine (αντιβιοτικό, σουλφοναμίδες) που παραλήφθηκαν από το National Laboratory of Residue Analysis of Food of Animal Origin (Greece) και την lamotrigine (αντιεπιληπτικό) που παραλήφθηκε από Sigma Aldrich Chemie GmbH.

Χρησιμοποιήθηκαν ως εσωτερικά πρότυπα δευτεριωμένοι αναλύτες για να ελεγχθεί η επίδοση του οργάνου. Οι δευτεριωμένες ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν είναι Clozapine-D4, Cocaine-D3, Codeine-D3, Diazepam-D5, EDDP-D3, EME-D3, Ketamine-D4, LSD-D3, MDA-D5, MDMA-D5, Morphine-D3, THC-D3 και THCA-D3, και παραλήφθηκαν από την LGC Promochem (Molsheim, France).

5.6 Προετοιμασία δειγμάτων για ανάλυση LC-QqQ-MS και LC-QTOF-MS

Μετά από τη δειγματοληψία 1.5 L ακατέργαστων και κατεργασμένων αποβλήτων, παραλαμβάνονται 100 mL από τα δείγματα και διηθούνται με φίλτρα γυάλινων ινών (GFF, μέγεθος πόρων 0.7 μm) χρησιμοποιώντας συσκευή διήθησης υπό κενό. Κατόπιν, πραγματοποιείται ρύθμιση του pH στα δείγματα στο 6.5 (± 0.2) με σταγόνες φορμικού οξέος 0.1 M και προστίθεται ένα μίξ εσωτερικών προτύπων (Internal Standards, IS) σε κάθε δείγμα. Η εκχύλιση στερεάς φάσης (Solid Phase Extraction, SPE), πραγματοποιείται με ένα μίξ πληρωτικών υλικών ως υπόστρωμα, το οποίο αποτελείται από Oasis HLB (200 mg) και ένα μίξ από Strata-X-AW (weak anion exchanger), Strata-X-CW (weak cation exchanger) και Isolute ENV+ (σε συνολική ποσότητα 350 mg). Η προκατεργασία αυτή πραγματοποιείται με σκοπό τον καθαρισμό των δειγμάτων αλλά και για προσυγκέντρωση. Η πλήρωση στα στηλάκια φαίνεται στην Εικόνα 37. Για την ενεργοποίηση χρησιμοποιούνται 3 mL μεθανόλης (Methanol, MeOH) και 3 mL νερό (water, H₂O). Στη συνέχεια, το κάθε δείγμα φορτώνεται στα στηλάκια (10 mL/min) σε συσκευή SPE με τη βοήθεια κενού. Αφού περάσουν τα 100 mL του δείγματος τα στηλάκια ξηραίνονται για μισή έως μια ώρα. Η έκλυση των αναλυτών από το υπόστρωμα πραγματοποιείται με ένα βασικό διάλυμα που αποτελείται από 4 mL ethyl acetate/methanol (50/50 v/v) με 2% ammonia hydroxide (v/v) και στη συνέχεια το δεύτερο εκλουστικό μέσο είναι ένα όξινο διάλυμα που αποτελείται από 2 mL ethyl acetate/methanol (50/50, v/v) με 1.7% formic acid (v/v). Τα εκχυλίσματα εξατμίζονται σε κατάλληλη συσκευή εξάτμισης με άζωτο μέχρι ξηρού και στη συνέχεια πραγματοποιείται ανασύσταση σε τελικό όγκο 500 μL (MeOH/Milli-Q Water, 50/50 v/v). Τέλος τα ανασυσταμένα δείγματα φιλτράρονται με φίλτρα μεμβράνης 0.22 μm RC με τη χρήση σύριγγας και τοποθετούνται σε vials των 1.5 mL τα οποία περιέχουν inserts των 150 μL .



Εικόνα 37. Πληρωτικά υλικά στα στηλάκια SPE.

Πλήρωση στα στηλάκια

Σε άδεια στηλάκια (6 mL, SUPELCO), τοποθετείται ένα frit (Polyethylene, SUPELCO), προστίθεται το μείγμα (συνολικά 350 mg) που αποτελείται από 100 mg Strata-X-AW, 100 mg Strata-X-CW, 150 mg Isolute ENV+, από πάνω

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

τοποθετείται ένα ακόμα frit και το τελευταίο στρώμα αποτελείται από 200 mg Oasis HLB. Τέλος τοποθετείται ένα ακόμα frit πάνω από το τελευταίο πληρωτικό υλικό.

Δείγματα αποβλήτων, εμβολιασμένα δείγματα (spike samples), δείγματα μήτρας (matrix-match samples) και πρότυπα δείγματα (standard solutions):

- ❖ 7 δείγματα εισροών αποβλήτων από το ΚΕΛΨ (13/03/2019-19/03/2019)
- ❖ 7 δείγματα εκροών αποβλήτων από το ΚΕΛΨ (13/03/2019-19/03/2019)
- ❖ 7 δείγματα εισροών αποβλήτων από το ΚΕΛΨ (14/03/2018-20/03/2018)
- ❖ 7 δείγματα εκροών αποβλήτων από το ΚΕΛΨ (14/03/2018-20/03/2018)
- ❖ Spike δείγμα εισροών 50 ppb (μήτρα: δείγμα εισροών 13/03/2019 ΚΕΛΨ)
- ❖ Spike δείγμα εισροών 50 ppb (μήτρα: δείγμα εισροών 14/03/2018 ΚΕΛΨ)
- ❖ Spike δείγμα εισροών 150 ppb (μήτρα: δείγμα εισροών 13/03/2019 ΚΕΛΨ)
- ❖ Spike δείγμα εισροών 250 ppb (μήτρα: δείγμα εισροών 14/03/2018 ΚΕΛΨ)
- ❖ Spike δείγμα εκροών 50 ppb (μήτρα: δείγμα εκροών 13/03/2019 ΚΕΛΨ)
- ❖ Spike δείγμα εκροών 50 ppb (μήτρα: δείγμα εκροών 14/03/2018 ΚΕΛΨ)
- ❖ Λευκό δείγμα (Procedural blank, Milli-Q)
- ❖ Matrix-Match δείγμα 50 ppb (μήτρα: δείγμα εισροών 13/03/2019 ΚΕΛΨ)
- ❖ Matrix-Match δείγμα 50 ppb (μήτρα: δείγμα εισροών 14/03/2018 ΚΕΛΨ)
- ❖ Matrix-Match δείγμα 50 ppb (μήτρα: δείγμα εκροών 13/03/2019 ΚΕΛΨ)
- ❖ Matrix-Match δείγμα 50 ppb (μήτρα: δείγμα εκροών 14/03/2018 ΚΕΛΨ)
- ❖ Πρότυπο δείγμα 50 ppb
- ❖ Πρότυπο δείγμα 150 ppb
- ❖ Πρότυπο δείγμα 200 ppb

Προετοιμασία διαλυμάτων έκλουσης:

1. Σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL: 3.00 mL NH₃, 47.15 mL ethyl acetate, 50mL MeOH (MeOH:Ethyl Acetate 1:1 2%NH₃)
2. Σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL: : 4.00 mL FA, 48 mL ethyl acetate, 48 mL MeOH (MeOH:Ethyl Acetate 1:1 1.7%FA)

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Αποτελέσματα από υγροχρωματογραφία συζευγμένη με δίδυμη φασματομετρία μαζών, τεχνολογίας τριπλού τετραπόλου (LC-MS/MS)

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον ταυτόχρονο προσδιορισμό διαφορετικών κλάσεων φαρμακευτικών ενώσεων αλλά και ναρκωτικών ουσιών, είναι επικυρωμένη και αξιολογείται ετησίως με συμμετοχή σε κατάλληλο πρόγραμμα Διεργαστηριακών Συγκρίσεων (Interlaboratory Comparison) και Δοκιμών Ικανότητας (Proficiency Testing). Μέσω αυτής της συμμετοχής και στα πλαίσια του ελέγχου ποιότητας αξιολογείται η μέθοδος από το εργαστήριο που την έχει αναπτύξει, έτσι ώστε να ελέγχεται η επίδοση και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Τα εργαστήρια τα οποία συμμετέχουν σε τέτοια σχήματα αξιολογούνται με την απόδοση του z_{score} , το οποίο αποτελεί την ποσοτικοποίηση της επίδοσης του κάθε εργαστηρίου. Το z_{score} υπολογίζεται από τον ακόλουθο τύπο:

$$z_{score} = \frac{(x - X)}{\sigma}$$

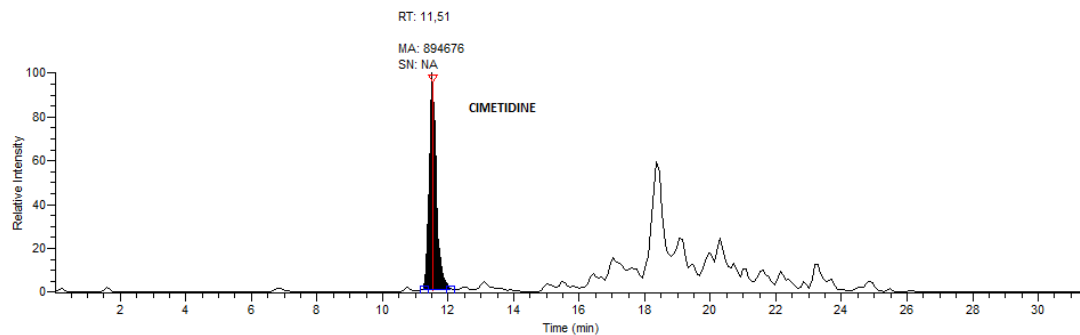
Όπου x είναι η πειραματικώς ευρεσθείσα τιμή, X είναι η υπάρχουσα μέση τιμή των εργαστηρίων που συμμετέχουν και σ είναι η τυπική απόκλιση όλων των εργαστηρίων. Όταν το $z_{score} > 3$ συνεπάγεται μη αξιόπιστη μέθοδος, για $2 < z_{score} < 3$ συνεπάγεται μέτρια επίδοση του εργαστηρίου και για $z_{score} < 2$ η χρησιμοποιούμενη μέθοδος χαρακτηρίζεται αξιόπιστη. (102)

Όπως κάθε χρόνο, έτσι και φέτος η μέθοδος αξιολογήθηκε και κρίθηκε αξιόπιστη, όμως τα αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται καθώς δεν αποτελούν αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

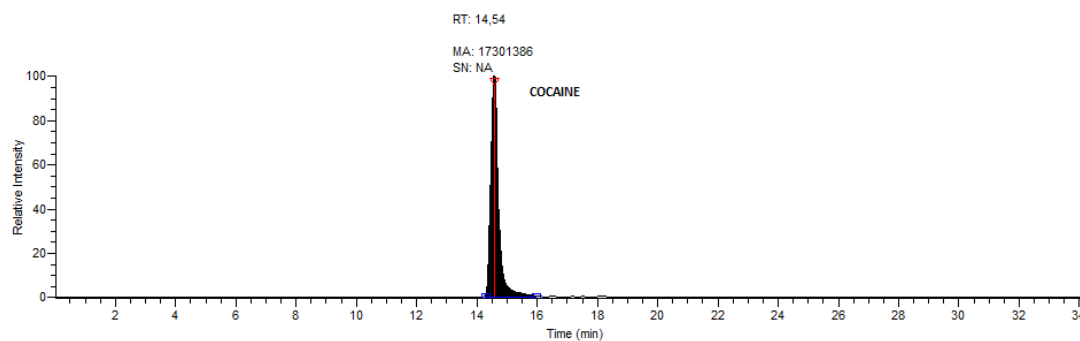
Μετά την ανάλυση με υγροχρωματογραφία συζευγμένη με δίδυμη φασματομετρία μαζών, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Thermo LCquan για την ολοκλήρωση των κορυφών. Στην Εικόνα 38 παρουσιάζονται ενδεικτικά χρωματογραφήματα για κάποιες από τις ενώσεις που προσδιορίστηκαν καθώς και οι χρόνοι έκλουσης αυτών των ουσιών.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

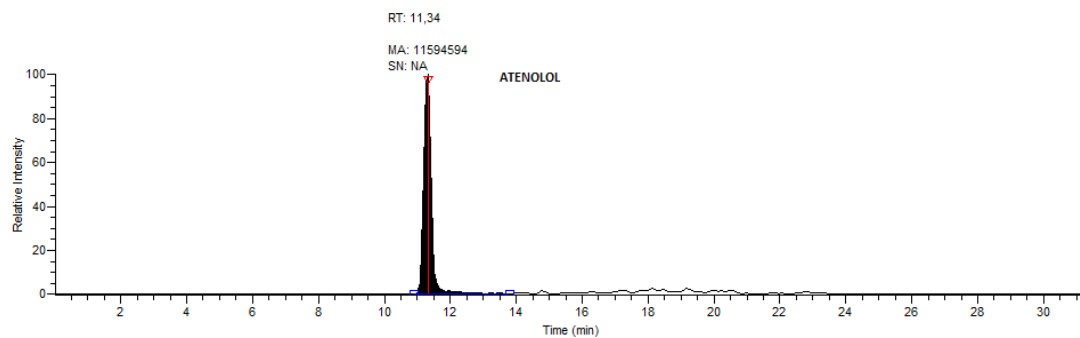
IN_14_03_2018 - m/z= 159,10 SM: 5 RT: 0,01 - 31,51 NL: 6,07E4
F: + c ESI SRM ms2 253,100 [158,900-159,300]



IN_15_03_2018 - m/z= 182,00 SM: 5 RT: 0,01 - 34,54 NL: 9,58E5
F: + c ESI SRM ms2 304,200 [181,800-182,200]



IN_14_03_2018 - m/z= 145,00 SM: 5 RT: 0,01 - 31,34 NL: 6,87E5
F: + c ESI SRM ms2 267,200 [144,800-145,200]



Εικόνα 38. Χρωματογραφήματα των ουσιών cimetidine, cocaine και atenolol, με τη χρήση του λογισμικού Thermo LCquan.

Αφού πραγματοποιήθηκε η ολοκλήρωση των κορυφών για όλες τις προς μελέτη ουσίες, λαμβάνοντας υπόψη τους χρόνους έκλουσης των προτύπων, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή των αποτελεσμάτων στο excel. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούνται φύλλα εργασίας για κάθε ουσία που περιλαμβάνουν το όνομα του δείγματος, το όνομα της ένωσης που προσδιορίζεται και το εμβαδό των κορυφών για κάθε δείγμα (Εικόνα 39).

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1	Component Name	Curve Index	18	Component Name			
2	CODEINE		19	CODEINE 2018			
3			20				
4			21				
5	FileName	Area	RT	22	Sample Name	Area	RT
6	STD_50PPB	3211058,49	11,9838	23	MIX_ALL_std_50ppb	2228182	12,08
7	STD_150PPB	8051036,79	11,8935	24	MIX_ALL_std_200ppb	5996744	11,81
8	procedural_blank_(Milli-Q)	0,00	11,8007	25	procedural_blank_(Milli-Q)		0 NA
9	IN_KELPS_13_03_2019	420836,59	11,9766	26	IN_14_03_2018	1.368.646	11,81
10	IN_KELPS_14_03_2019	527535,42	12,0677	27	IN_15_03_2018	1.409.471	11,99
11	IN_KELPS_15_03_2019	508047,69	12,1551	28	IN_16_03_2018	1.311.351	12,16
12	IN_KELPS_16_03_2019	731929,67	12,2433	29	IN_17_03_2018	1.214.776	12,16
13	IN_KELPS_17_03_2019	653779,30	12,3253	30	IN_18_03_2018	1.314.423	12,25
14	IN_KELPS_18_03_2019	563703,26	12,1566	31	IN_19_03_2018	1.253.522	12,25
15	IN_KELPS_19_03_2019	1023145,64	12,2393	32	IN_20_03_2018	1.388.937	12,25
16	IN_KELPS_Spike_50ppb_MATRI	1743210,17	12,2375	33	IN_Spike_50ppb_MATRIX_IN_14_03	2584346	12,26
17	IN_KEPS_Spike_150ppb_MATRI	3055745,68	12,0771	34	IN_Spike_250ppb_MATRIX_IN_14_03	6866242	12,16
18	MM_KEPS_50ppb_MATRIX_MW	1297254,09	12,2459	35	IN_MM_50ppb_MATRIX_IN_14_03	3236065	12,07
19	EFF_KELPS_13_03_2019	695304,34	11,9820	36	EFF_14_03_2018	1.004.024	11,98
20	EFF_KELPS_14_03_2019	729517,05	11,9718	37	EFF_15_03_2018	882.331	11,99
21	EFF_KELPS_15_03_2019	785788,92	11,9760	38	EFF_16_03_2018	1.063.308	11,9
22	EFF_KELPS_16_03_2019	601258,49	11,9874	39	EFF_17_03_2018	1.076.912	11,9
23	EFF_KELPS_17_03_2019	734597,14	11,9825	40	EFF_18_03_2018	1.153.680	11,81
24	EFF_KELPS_18_03_2019	1133200,04	11,9835	41	EFF_19_03_2018	639.871	11,81
25	EFF_KELPS_19_03_2019	813758,31	11,9814	42	EFF_20_03_2018	1.016.908	11,82
26	EFF_Spike_50ppb_MATRIX_EW	1616745,05	11,9754	43	EFF_Spike_50ppb_MATRIX_EFF_14_03	2206084	11,82
27	MM_KEPS_50ppb_MATRIX_EW	1660570,93	12,1566	44	EFF_MM_50ppb_MATRIX_EFF_14_03	2245828	11,81
				45	EFF_Spike_250ppb_MATRIX_EFF_14_03	8151221	11,81

Εικόνα 39. Φύλλο excel για την ουσία codeine, μετά από την εξαγωγή των αποτελεσμάτων από το Thermo LCquan για το 2019 (αριστερά) και το 2018 (δεξιά).

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο αλλά όπως γίνεται αντιληπτό και από το φύλλο excel της Εικόνας 39, αναλύθηκαν πρότυπα σε δυο διαφορετικές συγκεντρώσεις 50 και 150 ppb, εισροές και εκροές αποβλήτων 7 συνεχόμενων ημερών από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της Ψυτάλλεια (13/03-19/03), εμβολιασμένα δείγματα δυο διαφορετικών συγκεντρώσεων για τις εισροές 50 και 150 ppb με μήτρα το δείγμα από τις 13/03/2019 και ένα δείγμα matrix match συγκέντρωσης 50 ppb. Τα εσωτερικά πρότυπα που χρησιμοποιήθηκαν, δεν καλύπτουν τον αριθμό όλων των ουσιών που προσδιορίζονται, επομένως δε χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση, αλλά για να ελεγχθεί η επίδοση του οργάνου. Αυτό διότι από χρονιά σε χρονιά υπάρχουν διαφοροποιήσεις. Επιπλέον λόγω της ισχυρής επίδρασης μήτρας το δείγμα matrix match χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των ανακτήσεων. Η ποσοτικοποίηση πραγματοποιήθηκε με τα εμβολιασμένα δείγματα ώστε τα αποτελέσματα να είναι πιο αξιόπιστα.

Αντίστοιχα για το 2018 η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε από τις 14/03/2018 έως 20/03/2019. Η μήτρα για τα εμβολιασμένα δείγματα ήταν από τις 14/03/2018 τόσο για τις εισροές όσο και για τις εκροές. Η μόνη διαφοροποίηση είναι οι συγκεντρώσεις των εμβολιασμένων δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν για την ποσοτικοποίηση και είναι 50 και 250 ppb. Και το 2018 χρησιμοποιήθηκαν δείγματα matrix match 50 ppb.

Επίσης, πολύ σημαντικός παράγοντας είναι και η μόλυνση εκ μεταφοράς (carry over). Πρέπει να ελέγχεται ότι δεν υπάρχει επίδραση στο σήμα ενός δείγματος από προηγούμενα δείγματα. Αυτό ελέγχεται με την εισαγωγή ενός λευκού δείγματος, που δεν περιέχει τους αναλύτες, αμέσως μετά από το πρότυπο, όπως φαίνεται στο παράδειγμα με την codeine. Παρατηρείται ότι το εμβολίο της κορυφής του λευκού δείγματος είναι μηδέν, όπως ισχύει και για όλες τις ουσίες, εκτός από το παράδειγμα που αναφέρεται.

Η ποσοτικοποίηση των ουσιών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των εμβολιασμένων δειγμάτων όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Για να βρεθεί η ποσότητα που εμβολιάστηκε, αφαιρέθηκε από το εμβαδό του εμβολιασμένου δείγματος το εμβαδό του μητρικού υλικού που χρησιμοποιήθηκε για να γίνει ο εμβολιασμός, δηλαδή αυτό από τις 13/03 και 14/03 αντίστοιχα. Ο τύπος που χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση είναι ο ακόλουθος:

$$\text{Sample (ng/L)} = \frac{\text{Area (Y/03)}}{\text{Area Spike} - \text{Area X/03}} \times C_{\text{spike}} \times 5$$

Η συγκεκριμένη εξίσωση χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση τόσο το 2018 όσο και το 2019. Το Sample (ng/L), αφορά τη συγκέντρωση της εκάστοτε ουσίας στο δείγμα που μελετάται, το Area (Y/03) αναφέρεται στο εμβαδό του δείγματος της κάθε μέρας που λήφθηκαν δείγματα, το Area Spike αφορά το εμβαδόν κορυφής του κοντινότερου στο προς μελέτη δείγμα Spike, το Area X/03 είναι το εμβαδό κορυφής του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε ως μήτρα για το εμβολιασμένο (14/03 για το 2018 και 13/03 για το 2019), C_{spike} είναι η συγκέντρωση του κοντινότερου στο δείγμα εμβολιασμένου δείγματος δηλαδή των 50 ή 250 ppb για το 2018 και των 50 ή 150 ppb για το 2019. Τέλος, 5 είναι ο παράγοντας προσυγκέντρωσης ίδιος και για τις δυο χρονιές.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται δυο συγκεντρωτικοί Πίνακες (8,9) για όλες τις ουσίες για τις χρονιές 2018-2019. Οι Πίνακες αυτοί περιλαμβάνουν τις συγκεντρώσεις (ng/L) των φαρμακευτικών και ναρκωτικών ουσιών που μελετήθηκαν, το όριο ανίχνευσης (Limit of Detection, LOD) για την κάθε ουσία και τις ροές από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της Ψυτάλλεια για κάθε μέρα (Q , m³/day).

Πίνακας 8. Συγκεντρώσεις και όριο ανίχνευσης όλων των ουσιών για κάθε μέρα δειγματοληψίας και ροές από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της Ψυτάλλεια (2018).

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2018 Analytes	LOD (ng L ⁻¹)	In										Out									
		14/3/2018	15/3/2018	16/3/2018	17/3/2018	18/3/2018	19/3/2018	20/3/2018	14/3/2018	15/3/2018	16/3/2018	17/3/2018	18/3/2018	19/3/2018	20/3/2018						
Q (m ³ day ⁻¹)		731.300	727.488	712.200	734.200	706.200	834.300	730.700	731.300	727.488	712.200	734.200	706.200	834.300	730.700						
6MAM	3,30	4,75	0,00	0,00	0,00	12,11	10,42	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00						
7AMINE-FLUNITRAZEPAM	7,00	3,50	3,50	38,60	52,25	34,49	59,29	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50						
8OH-MIRTAZAPINE	6,50	87,29	86,59	75,55	52,03	71,09	54,77	84,51	25,75	24,45	24,86	16,46	32,41	19,52	24,65						
9OH-RISPERIDONE	1,70	5,47	2,88	9,53	8,56	13,39	3,33	9,97	19,32	7,91	10,12	14,98	9,93	5,99	12,96						
ALPRAZOLAM	0,50	5,89	5,93	3,63	5,10	5,33	6,47	3,21	10,87	13,71	7,68	12,03	15,57	10,23	6,48						
AMISULPRIDE	0,50	5214,65	4928,39	4226,15	3465,35	4075,79	3512,36	3489,53	4937,02	4044,51	4827,77	5252,83	4747,49	5269,63	4195,96						
AMOXICILLIN	0,70	1242,50	1095,91	902,19	649,90	582,20	518,38	583,39	22,69	0,35	11,15	12,46	17,40	9,67	31,70						
AMITRIPTYLINE	0,70	280,79	197,68	163,38	102,94	131,82	80,34	66,21	46,08	81,62	67,47	73,09	80,49	55,40	68,85						
AMPHETAMINE	2,50	44,62	25,94	50,29	56,19	51,85	49,16	23,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00						
AMPICILLIN	40,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00						
ATENOLOL	6,20	3229,20	3076,67	3222,67	2883,65	4079,25	3049,61	3321,39	647,10	633,89	565,86	662,06	550,41	539,56	446,78						
ATORVASTATIN	4,50	1238,93	885,25	1107,59	760,85	561,74	675,73	597,64	81,12	44,19	28,92	79,75	10,48	33,23	42,02						
AZITHROMYCIN	19,30	1142,68	1320,75	1802,56	1418,00	1189,49	1258,77	1092,92	1116,92	1670,96	1631,46	1562,25	1289,44	1313,97	978,36						
BENZOYLECGONINE	3,30	270,55	212,73	146,19	348,87	405,38	226,11	253,82	9,91	12,45	12,99	10,41	5,99	6,39	5,06						
BETAMETHASONE	30,40	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20						
BROMAZEPAM	2,70	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	7,15	3,70	1,35	1,35	8,36	1,35						
BUPRENORPHINE	3,60	1,80	8,55	1,80	38,02	30,73	33,23	36,22	1,80	30,32	11,56	12,71	60,63	32,89	29,83						
CAFFEINE	7,00	34258,59	26372,93	28197,59	29908,89	30339,86	27411,14	26086,41	61,41	14,18	38,26	18,44	16,96	28,07	198,36						
CANNABIDIOL	2,80	1,40	1,40	17,01	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40						
CARBAMAZEPINE	1,10	729,73	578,04	522,75	566,40	578,13	784,64	900,81	737,11	803,28	987,61	1001,51	903,60	797,99	845,61						
CATHINE	2,80	285,11	206,28	196,96	140,94	253,38	218,20	210,98	1,40	1,40	6,02	8,30	1,40	1,40	15,75						
CEFACIOL	3,80	1,90	11,71	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	19,23						
CEFADROXIL	8,30	4,15	4,15	43,88	4,15	31,01	4,15	147,85	4,15	21,11	4,15	11,69	30,75	4,15	4,15						
CEFALEXINE	7,50	3,75	3,75	31,57	3,75	32,35	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75						
CEFAZOLINE	4,40	14,87	10,81	41,04	32,84	15,35	4,97	5,84	23,12	20,97	2,20	2,20	33,90	23,23	2,20						
CHLORDIAZEPOXIDE	1,50	7,14	0,75	0,75	0,75	0,75	4,30	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75						
CHLORPROMAZINE	3,60	109,17	23,91	22,89	12,11	11,88	5,49	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80						
CHLORTETRACYCLINE	7,40	49,77	29,51	33,66	3,70	16,79	8,98	9,72	3,70	13,89	3,70	3,70	3,70	35,61	3,70						
CIMETIDINE	15,10	64,58	36,77	36,12	35,30	35,77	30,66	41,91	7,55	18,69	15,62	7,55	7,55	17,92	23,96						
CIPROFLOXACIN	5,40	1030,36	1619,97	1229,00	5606,82	833,69	1884,63	1762,13	487,24	846,64	695,26	142,93	142,33	412,75	228,16						
CITALOPRAM	0,20	962,54	774,21	740,93	728,02	724,23	570,12	567,88	622,32	588,22	565,61	608,40	701,77	612,16	559,32						
CLARITHROMYCIN	1,90	1475,28	759,24	777,85	879,04	716,22	595,77	711,58	334,34	557,65	444,99	508,35	401,04	515,51	583,13						
CLOBAZAM	3,40	3,67	1,70	3,45	10,09	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	3,51	1,70	3,66	1,70						
CLOMIPRAMINE	2,10	42,47	36,19	39,21	41,68	45,82	21,37	23,26	6,79	9,88	9,12	3,67	9,87	6,35	8,21						
CLONAZEPAM	5,30	85,96	39,24	27,31	2,65	204,80	87,63	55,93	58,19	160,76	2,65	2,65	2,65	2,65	2,65						
CLORPROMAZINE	2,10	112,44	30,73	22,23	13,45	12,20	5,82	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05						
CLOXACILLIN	10,00	1130,85	1006,46	1186,74	588,81	389,50	1200,97	617,95	5,00	24,70	5,00	47,26	5,00	23,20	10,79						
CLOZAPINE	2,10	94,09	81,20	79,60	71,08	54,93	60,86	54,02	86,36	100,64	79,13	75,92	92,43	81,27	79,74						
COCAINE	1,50	97,36	90,39	97,98	119,56	126,72	71,91	92,81	0,85	1,13	0,73	0,96	1,49	1,05	0,84						
CODEINE	4,50	281,45	289,85	269,67	249,81	270,30	257,78	285,62	208,81	183,50	221,14	223,97	239,94	133,08	211,49						
CORTISOLE	21,40	50,28	55,28	91,89	25,58	75,23	37,43	116,89	10,70	10,70	10,70	10,70	10,70	10,70	10,70						
CORTISONE	10,00	66,16	62,90	115,51	50,55	34,14	41,38	56,29	12,91	5,00	5,00	5,00	10,75	12,07	14,37						
DIAZEPAM	1,10	26,09	4,90	2,81	0,55	0,55	0,55	1,73	15,19	11,96	5,65	4,75	3,39	0,55	0,55						
DICLOFENAC	21,00	6661,49	7105,06	6536,91	7591,10	5798,20	6124,71	4926,04	7014,51	6367,08	5532,40	7930,81	6232,59	6829,57	6409,69						
DICLOXACILLIN	34,90	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45						
DIFLOXACIN	9,90	10,76	4,95	4,95	10,73	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95						
DILTIAZEM	10,1	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05						
DOXEPINE	1,60	12,71	14,26	19,60	21,46	16,96	33,90	29,20	23,35	20,93	18,56	24,24	0,80	0,80	0,80						
DOXYCYCLINE	14,90	741,06	593,44	569,27	458,71	500,79	531,34	545,76	150,25	152,06	142,38	228,89	190,86	183,44	129,06						
DULOXETINE	0,10	0,05	0,05	4,62	0,05	0,05	0,05	4,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05						
EDDP	2,10	46,71	43,17	41,12	48,82	40,72	20,56	35,65	48,23	58,71	63,99	44,59	45,83	58,34	62,21						
EME	1,40	177,39	365,02	216,18	330,15	192,75	165,35	102,53	164,05	124,52	145,74	133,59	89,57	167,65	107,99						
ENFLOXACIN	7,40	24,30	8,57	3,70	3,70	13,80	3,70	12,60	3,70	3,70	7,74	3,70	3,70	8,03	7,42						
EPHEDRINE	10,30	1020,95	962,34	1166,16	1037,74	948,02	1107,13	1296,42	37,71	34,65	22,79	30,47	27,08	20,97	28,17						
ERYTHROMYCIN	5,20	250,55	86,11	660,86	806,41	618,29	524,53	507,30	540,49	695,14	455,76	381,28	544,73	315,90	493,56						
FENTANYL	1,40	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70						
FLUMEQUINE	2,50	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25						
FLUNITRAZEPAM	24,50	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25						
FLUOXETINE	1,60	10,24	0,80	0,80	0,80	0,80	32,66	24,99	0,80	0,80	10,38	47,38	10,00	14,99	25,32						
GABAPENTINE	3,20	5889,72	6436,83	4965,29	4615,83	4602,31	3516,14	3821,88	968,70	1801,57	874,40	669,56	2135,63	1130,37	692,87						
HALOPERIDOL	2,70	15,75	19,53	11,05	8,25	17,74	7,02	20,03	14,65	13,53	17,17	13,38	14,56	15,74	16,78						
HEROIN	3,70	1,85	47,56	40,86	56,08	1,85	1,85	1,85	15,37	1,85	1,85	1,85	26,58	1,85	18,26						
IMIPRAMINE	1,10	1,69	1,71	0,55	0,55	0,55	1,27	1,33	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	2,19	1,45						
KETAMINE	3,00	11,59	6,55	10,95	6,67	8,24	4,83	1,78	7,75	11,59	7,83	7,76	11,07	5,52	6,96						
KETOPROFEN	3,80	489,82	536,91	302,85	410,56	298,62	270,34	327,41	46,80	71,91	84,93	77,64	61,35	46,35	62,12						
LACOSAMIDE	15,40	181,32	193,46	136,88	155,38	173,83	141,01	129,77	108,14	154,35	129,85	148,23	93,78	94,15	134,52						
LAMOTRIGINE	12,20	382,68	414,62	297,62	229,28	229,03	243,04	325,81	893,15	891,68	737,90	790,89	775,62	904,25	614,85						
LEVETIRACETAM	4,40	4323,77	3858,47	4144,42	4161,35	4414,83	3687,78	4078,58	48,46	71,44	63,43	478,11	44,67	55,66	87,00						
LIDOCAINE	2,90	543,41	643,54	589,27	370,41	210,64	616,98	557,86	714,98	732,83	650,74	621,08	498,86	448,18	589,36						
LINCOMYCIN	5,90	16,57	17,65	29,86	14,97	9,00	17,54	14,02	11,99	17,69	11,00	14,55	10,95	10,24	12,64						
LORAZEPAM	3,80	262,08	181,63	141,59	106,34	158,02															

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

NALORPHINE	5,70	220,44	79,40	94,12	140,38	36,09	52,91	64,85	170,07	53,55	154,71	236,30	57,59	15,18	114,19
NIFLUMIC ACID	5,30	331,00	450,39	510,41	317,17	365,84	345,92	375,29	405,38	423,28	338,71	279,17	438,89	269,76	343,46
NITRAZEPAM	6,40	6,45	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	7,01	7,44	3,20
NORBUPRENORPHINE	21,40	1891,36	2189,30	1404,21	1116,00	1261,30	820,87	1066,88	979,20	1418,02	788,15	422,96	1433,42	690,45	430,95
NORCLOZAPINE	1,50	29,28	28,48	30,85	24,77	31,50	20,01	21,83	43,60	33,02	30,42	25,87	38,59	39,60	35,63
NORDIAZEPAM	5,40	7,61	12,99	2,70	8,08	11,38	8,11	2,70	9,06	9,64	7,67	11,39	8,81	10,08	8,66
NOREPHEDRINE	5,10	52,97	125,39	233,05	283,50	47,77	302,62	224,26	150,37	77,08	87,61	39,39	47,28	62,50	79,24
NORFENTANYL	1,40	10,71	19,50	18,77	11,54	11,21	7,89	8,08	8,96	8,47	9,84	7,62	18,39	11,57	5,74
NORFLOXACIN	7,40	120,06	81,45	51,51	76,43	152,98	46,96	62,09	3,70	63,79	8,78	45,54	64,47	47,38	12,22
NORKETAMINE	0,90	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
NORMIRTAZAPINE	2,30	282,12	204,69	175,08	184,55	228,68	140,15	186,47	183,16	195,22	168,98	175,42	226,95	238,24	142,57
NOROLANZAPINE	8,60	4,30	543,61	334,49	747,95	473,96	387,99	559,92	81,68	695,05	179,77	495,44	163,42	686,76	153,56
NORSERTRALINE	0,70	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	21,00	0,35	9,67	16,81	8,23	8,46	5,21	0,35
NORTRIPTYLIN	1,00	8,59	4,25	6,38	4,66	0,50	2,52	3,43	6,38	10,88	10,62	8,97	9,71	12,50	14,44
NORVENLAFAXINE	0,30	545,81	476,53	512,55	394,82	413,06	368,52	348,53	573,33	494,39	461,20	571,57	526,20	488,26	391,99
OFLOXACIN	1,70	228,07	333,77	146,04	271,57	48,85	203,64	333,57	230,28	317,22	319,11	138,47	162,56	257,07	137,19
OLANZAPINE	1,30	35,23	50,53	19,53	49,37	50,21	1,76	33,16	5,37	2,69	0,65	0,65	10,59	3,40	1,78
OMEPRAZOLE	1,10	1517,07	543,60	509,18	534,07	353,81	130,75	367,90	91,81	79,56	65,21	65,56	105,06	74,47	68,11
OXACILLIN	1,90	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
OXAZEPAM	1,30	295,65	192,65	149,47	127,60	114,82	133,52	155,12	72,13	67,28	87,73	124,37	176,69	150,52	178,13
OXCARBAZEPINE	4,70	630,80	763,01	283,28	237,00	530,85	37,15	278,35	140,72	2,35	53,78	44,00	60,67	957,37	136,50
OXOLINIC ACID	2,40	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
OXYCODONE	1,50	0,75	0,75	0,75	0,75	5,86	0,75	14,16	0,75	0,75	0,75	12,15	7,38	15,74	13,04
OXYTETRACYCLINE	7,00	12,20	8,67	8,60	7,94	7,47	3,50	3,50	7,33	7,83	3,50	8,64	11,61	9,60	3,50
PARACETAMOL	22,60	253633,09	207120,76	233204,25	215427,82	232583,56	177963,40	196730,30	11,30	11,30	11,30	11,30	11,30	11,30	11,30
PAROXETINE	10,10	12,87	5,05	10,49	17,87	16,45	15,43	22,85	5,05	5,05	11,25	10,17	5,05	5,05	5,05
PREGABALIN	25,00	1766,05	2233,67	1659,40	1425,45	1696,00	1324,68	954,07	38,76	68,09	12,50	27,80	12,50	45,75	38,33
PRIMIDONE	7,00	135,16	62,07	100,79	117,37	112,66	66,33	81,50	140,91	153,69	188,12	130,37	149,55	143,15	112,18
PROGESTERON	8,20	716,03	707,84	491,93	645,22	298,81	427,55	49,21	4,10	4,10	19,59	4,10	17,98	4,10	10,30
PROPANOLOL	0,00	135,08	497,01	216,32	184,48	105,64	139,95	190,85	206,48	154,26	203,56	191,06	188,25	150,75	202,53
QUETIAPINE	0,50	277,03	257,71	346,38	240,57	199,82	181,42	204,99	177,46	68,59	42,66	39,44	25,87	9,40	14,07
RANITIDINE	7,70	5501,25	4743,28	4515,25	3847,74	5175,51	3362,18	4274,69	376,57	400,35	431,95	449,11	335,69	280,19	328,22
REMIFENTANIL	4,90	19,20	18,65	2,45	2,45	8,83	17,41	2,45	5,58	5,34	2,45	5,83	8,78	13,44	18,16
RISPERIDONE	0,30	0,75	0,47	0,40	0,40	0,15	0,64	0,66	2,81	1,05	1,20	1,01	0,86	0,86	1,16
RIVASTIGMINE	2,20	778,14	895,26	729,09	872,93	381,62	949,95	832,52	801,32	1042,92	1060,62	965,91	610,58	783,20	926,67
RONIDAZOL	1,10	5,06	5,25	1,26	10,74	6,32	1,57	2,99	4,47	11,66	1,63	0,55	4,83	1,97	2,99
SARAFLOXACIN	1,90	17,45	7,01	3,95	2,10	3,97	0,95	2,89	5,83	2,88	0,95	1,93	7,69	1,94	3,08
SERTRALINE	5,40	83,95	59,97	77,54	72,00	100,56	64,29	73,53	36,81	53,95	46,50	52,50	75,68	48,97	56,29
SIMVASTATIN	27,80	29,15	13,90	67,63	29,62	13,90	94,29	48,86	13,90	13,90	13,90	13,90	13,90	13,90	13,90
SULFACHLOROPYRIDAZINE	19,00	22,64	9,50	9,50	9,50	9,50	9,50	9,50	9,50	9,50	9,50	9,50	20,67	23,48	20,59
SULFACLOZINE	21,60	63,04	10,80	10,80	10,80	112,00	66,14	79,14	25,95	51,33	10,80	10,80	10,80	10,80	10,80
SULFADIAZINE	14,00	192,98	422,54	172,59	345,25	402,47	195,12	338,38	2665,65	221,03	2037,99	231,39	342,23	1298,93	1570,24
SULFADIMETHOXINE	10,10	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05
SULFADIMIDINE	12,20	13,84	22,31	23,96	12,67	14,16	21,40	23,35	13,29	13,23	12,30	6,10	6,10	6,10	12,85
SULFADOXINE	18,90	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45	9,45
SULFAGUANIDINE	8,60	9,20	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	9,93
SULFAMERAZINE	11,00	5,50	16,29	5,50	30,88	5,50	5,50	11,90	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50
SULFAMETHIZOLE	22,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00
SULFAMETHOXAZOLE	15,70	629,73	616,30	515,97	438,93	537,81	611,31	401,72	223,02	267,86	285,57	265,95	303,54	216,64	259,33
SULFAMETHOXYPYRIDAZINE	6,60	3,30	8,22	3,30	3,30	3,30	3,30	7,60	8,04	7,33	3,30	3,30	3,30	3,30	3,30
SULFAMONOMETHOXINE	7,70	3,85	8,49	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	8,04	3,85	8,28	3,85	3,85	7,98	3,85
SULFAMOXOLE	17,30	22,58	18,99	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65
SULFAPYRIDINE	9,60	281,46	84,65	75,47	53,22	46,25	56,35	54,30	31,02	37,29	24,06	20,02	19,77	18,23	26,96
SULFAQUINOXALINE	1,60	0,80	8,03	7,18	0,80	8,45	0,80	0,80	1,85	2,49	1,81	1,66	0,80	0,80	6,23
SULFATHIAZOLE	18,30	29,81	24,77	9,15	19,38	9,15	19,18	19,18	9,15	9,15	9,15	9,15	9,15	9,15	9,15
SULFISOXAZOLE	13,80	14,98	6,90	42,05	20,02	31,63	13,97	6,90	15,15	6,90	6,90	6,90	6,90	15,68	16,74
SULPIRIDE	0,85	255,47	177,78	223,15	188,70	138,50	140,46	130,52	158,58	184,98	193,44	220,68	191,33	204,09	151,29
TEMAZEPAM	1,30	11,90	36,26	20,39	15,37	15,77	13,39	10,53	17,24	18,52	22,70	21,90	17,77	16,75	13,07
TETRACYCLINE	23,00	48,32	31,52	45,65	66,44	23,51	27,00	58,56	43,79	11,50	11,50	11,50	11,50	23,95	11,50
TETRAZEPAM	3,90	10,68	49,02	74,61	1,95	32,33	77,59	11,28	73,78	56,65	10,17	23,60	13,88	13,21	1,95
THC	70,80	1131,31	1022,35	695,69	1108,30	1074,68	1143,29	1190,36	561,36	350,65	420,89	520,46	236,76	388,89	302,29
THCA	13,60	248,75	385,74	272,62	219,66	257,48	175,49	42,02	37,90	115,51	21,45	39,60	113,46	16,49	16,49
THEOPHYLINE	5,50	13071,25	10687,73	11432,62	11245,25	13927,40	11268,55	13369,34	104,66	73,87	94,82	83,42	89,08	120,77	133,19
TIAGABINE	2,40	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
TIAMULLIN	9,80	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90
TOPIRAMATE	21,30	28,44	42,42	116,29	23,42	107,63	59,15	116,29	88,90	53,91	40,33	119,64	50,08	52,21	30,70
TRAMADOL	6,20	544,26	473,89	507,61	390,15	411,72	365,55	348,78	566,73	491,59	458,52	567,04	523,22	484,91	389,45
TRIAMETERENE	4,30	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15
TRIMETHOPRIM	1,70	413,75	447,54	343,32	378,11	295,23	332,43	327,71	1089,41	609,33	499,31	592,62	469,56	530,61	482,84
TYLOSIN	28,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
VALSARTAN	8,90	71144,71	64778,21	70572,74	53989,51	44463,65	45400,35	44881,24	6488,14	4285,46	5498,05	4208,51	3101,12	4588,79	4833,77
VENLAFAXINE	0,80	1138,60	1181,76	1001,37	970,73	1049,03	1065,23	704,73	1368,28	1441,00	1274,23	1365,58	1520,73	1358,40	1327,02
VIGABARIN	0,50	9633,56	10185,89	10490,58	10009,68	9173,81	9894,05	10284,17	215,13	125,40	124,09	62,14	73,98	106,61	46,56
ZOPICLONE	2,80	41,35	1,40	1,40	1,40	16,89	13,19	53,39	1,40	1,40	39,84	1,40	20,20	19,67	1,40
ZOPIDEM	0,50	3,23	2,98												

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 9. Συγκεντρώσεις και όριο ανίχνευσης όλων των ουσιών για κάθε μέρα δειγματοληψίας και ροές από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της Ψυτάλλεια (2019).

Analytes	2019 LOD (ng L ⁻¹)	In								Out							
		13/3/2019	14/3/2019	15/3/2019	16/3/2019	17/3/2019	18/3/2019	19/3/2019	13/3/2019	14/3/2019	15/3/2019	16/3/2019	17/3/2019	18/3/2019	19/3/2019		
Q (m ³ day ⁻¹)		769.300	1.011.200	764.700	778.900	742.800	749.500	747.700	769.300	1.011.200	764.700	778.900	742.800	749.500	747.700		
METFORMIN	5,50	210,71	141,53	187,74	2,75	363,92	637,27	163,54	2,75	409,99	328,89	565,55	2,75	2,75	667,35		
EME	1,40	0,70	0,70	1,68	0,70	0,70	1,69	0,70	0,70	0,70	0,70	2,01	0,70	0,70	0,70		
VIGABARIN	0,50	10491,26	15840,35	12948,68	15694,83	20248,04	21398,47	19219,26	188,45	363,32	597,32	301,70	781,34	4,90	4641,10		
SULFAGUANIDINE	8,60	27,12	29,44	20,13	49,57	73,47	52,14	31,54	9,76	4,30	10,72	4,30	9,55	4,30	4,30		
MORPHINE	3,60	84,67	191,91	5,87	253,82	340,63	243,43	261,73	60,20	140,63	103,99	105,34	105,90	134,08	156,08		
NOREPHEDRINE	5,10	2,55	162,86	92,21	158,72	192,26	257,80	389,47	191,24	270,57	228,70	156,17	94,18	246,24	227,39		
CATHINE	2,80	296,40	267,69	290,26	461,73	571,13	542,01	698,81	89,57	57,09	83,37	14,74	35,66	82,40	110,03		
ATENOLOL	6,20	1320,41	2199,08	1205,93	2188,58	2209,62	2371,65	3444,77	988,05	1013,87	842,68	689,76	1203,92	1256,07	825,61		
RANITIDINE	7,70	1423,31	1940,76	925,47	1956,96	1897,37	1431,71	2052,91	1087,64	1291,82	1421,54	725,23	1570,93	2116,91	1767,73		
CIMETIDINE	15,10	19,44	7,55	7,55	22,23	26,20	7,55	29,57	7,55	7,55	7,55	7,55	15,11	7,55	7,55		
EPHEDRINE	10,30	429,26	924,07	456,52	789,19	969,38	798,67	1061,73	73,57	89,40	93,96	55,26	132,41	94,89	180,59		
CODINE	4,50	120,04	150,48	144,92	208,78	186,49	160,80	291,85	180,08	197,93	213,20	163,13	193,31	307,45	220,78		
SULPIRIDE	0,85	144,18	220,70	225,41	305,25	338,99	289,44	434,83	405,63	426,80	444,11	281,41	483,15	556,86	444,93		
CEFDROXIL	8,30	4,15	34,03	4,15	10,64	52,09	19,20	29,90	20,94	19,64	28,11	16,45	33,10	25,89	33,30		
OXYCODONE	1,50	33,40	16,17	9,68	17,13	3,98	0,75	15,08	6,19	9,31	23,69	12,95	20,28	9,63	6,96		
OLANZAPINE	1,30	29,91	0,65	36,92	4,09	24,69	0,65	27,47	17,58	0,65	0,65	42,71	7,45	40,44	92,04		
AMPHETAMINE	2,50	21,16	33,71	16,06	29,99	10,67	55,11	45,64	3,73	1,25	1,25	3,91	3,67	2,79	5,80		
PARACETAMOL	22,60	1250,85	2268,74	1475,79	2765,86	3663,38	2672,64	2822,94	109,78	106,78	114,14	74,95	83,14	135,43	1795,11		
LINCOSYMIN	5,90	7,33	9,40	6,56	10,37	2,95	11,16	26,17	11,75	11,16	7,34	6,90	2,95	8,33	11,87		
MA	1,80	35,31	64,77	39,04	46,37	73,63	60,69	75,80	18,43	22,62	10,99	7,43	12,74	12,22	8,93		
MDA	2,40	22,36	28,97	44,43	109,81	126,43	14,69	186,16	42,98	23,41	44,07	12,45	15,01	81,35	27,41		
TRIMETHOPRIM	1,70	187,36	198,03	177,20	262,99	181,43	198,74	359,20	104,99	136,72	134,01	84,22	149,36	216,70	369,40		
MDMA	1,50	16,26	22,85	16,10	33,75	51,39	34,73	35,02	17,66	22,63	15,97	13,17	35,58	39,31	26,85		
LSD-OH	15,50	44,39	90,74	26,16	107,28	71,96	29,77	138,76	7,75	164,39	69,77	67,74	7,75	88,40	91,43		
MARBOFLOXACIN	5,10	6,15	2,55	2,55	5,98	2,55	5,98	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55		
SULFADIAZINE	14,00	173,42	76,62	98,91	161,28	73,08	66,03	96,34	50,88	53,69	41,95	69,44	128,55	46,71	48,29		
LIDOCAINE	2,90	123,33	324,38	149,39	1,45	103,30	184,59	357,29	103,35	132,57	179,08	101,57	130,83	135,28	111,18		
RONIDAZOL	1,10	4,70	8,12	8,61	11,62	5,16	15,92	3,18	6,72	9,52	10,98	4,46	4,47	5,73	6,48		
MDEA	3,30	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65		
METRONIDAZOLE	2,40	373,31	796,93	560,70	343,79	370,30	437,74	248,00	194,24	183,53	192,85	123,46	196,83	246,02	190,03		
OFLOXACIN	1,70	189,17	71,15	125,06	144,50	52,15	598,99	7,37	11,35	59,95	39,29	28,75	18,01	56,45	26,45		
SULFATHIAZOLE	18,30	26,13	9,15	9,15	9,15	9,15	9,15	32,42	9,15	9,15	9,15	9,15	9,15	9,15	9,15		
8OH-MIRTAZAPINE	6,50	835,76	719,16	686,19	978,66	954,65	716,29	893,86	845,16	1181,01	1069,32	618,60	2861,21	1082,74	1641,46		
NORFLOXACIN	7,40	643,13	169,80	105,26	332,48	3,70	213,49	318,55	3,70	3,70	18,84	3,70	8,84	11,26	3,70		
AMSLUPRIDE	0,50	1315,10	2386,55	1801,71	1924,20	2167,30	2449,25	3055,12	4455,89	5029,45	4450,05	2780,70	5317,36	6223,44	4290,90		
KETAMINE	3,00	1,50	10,17	3,27	5,75	4,63	1,50	10,16	3,37	1,50	3,72	1,50	5,16	5,91	4,52		
LEVETIRACETAM	4,40	1990,97	3456,48	2127,57	3236,72	4171,31	3593,46	4656,32	111,53	88,11	113,87	95,46	103,77	92,25	504,59		
NORKETAMINE	0,90	0,45	68,29	25,20	47,74	20,31	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45		
SULFAPYRIDINE	9,60	44,24	51,22	19,63	45,16	52,66	23,64	63,54	18,87	24,60	24,53	16,09	46,12	33,94	23,28		
CIPROFLOXACIN	5,40	2745,88	686,25	2250,41	2969,13	1383,36	4002,53	1939,21	389,82	1512,70	579,37	375,55	162,76	934,93	108,35		
NORFENTANYL	1,40	6,55	9,33	8,42	7,91	12,77	7,12	13,35	10,46	10,21	10,87	8,93	26,27	21,19	12,64		
ENROFLOXACIN	7,40	11,43	14,48	3,70	7,71	3,70	16,62	7,71	3,70	3,70	3,70	3,70	3,70	3,70	3,70		
TRIAMETERENE	4,30	5,35	7,29	2,15	7,93	6,29	2,15	11,56	4,58	6,02	5,44	8,30	7,14	7,46	4,60		
HEROIN	3,70	28,52	88,92	26,33	1,85	14,32	223,52	40,15	7,14	83,70	1,85	12,77	1,85	38,99	49,39		
CEFALEXINE	7,50	3,75	14,15	3,75	49,41	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	11,91	3,75	3,75		
NORVENLAFAXINE	0,30	176,91	348,36	236,92	380,05	411,73	396,60	726,62	258,36	342,19	356,35	235,51	404,64	576,09	419,31		
TRAMADOL	6,20	330,42	665,32	440,80	709,83	786,89	740,74	1357,15	258,36	342,19	356,35	235,51	404,64	576,09	419,31		
MEPHEDRONE	2,50	13,19	12,07	7,09	14,56	21,11	20,36	14,09	1,25	1,25	10,53	5,65	23,00	17,59	1,25		
COCAINE	1,50	38,17	67,03	43,94	88,38	109,77	77,55	100,97	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	4,20		
METROPOLOL	53,90	811,00	1962,03	1053,11	1457,19	1922,24	1753,82	2588,61	275,54	307,28	274,20	170,33	400,32	397,37	311,93		
SULFAMERAZINE	11,00	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50		
DIFLOXACIN	9,90	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	13,68	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95		
SARAFLOXACIN	1,90	28,75	11,75	8,91	18,77	24,42	22,21	19,53	5,46	10,04	15,72	5,24	5,96	8,17	12,93		
RIVASTIGMINE	2,20	484,50	1105,46	499,68	1035,39	882,40	1278,79	1636,41	1253,37	1747,60	1771,78	1024,55	1795,29	2178,58	1884,56		
AMPICILLIN	40,00	20,00	20,00	331,93	433,53	485,28	81,48	55,81	54,59	220,02	1016,96	216,36	490,43	301,79	303,79		
CEFAZOLIN	3,80	21,99	20,48	31,58	50,08	37,42	45,31	51,00	12,92	4,36	4,23	1,90	1,90	25,04	19,62		
THEOPHYLLINE	5,50	4028,38	6160,70	4713,13	4344,59	5980,15	5344,88	3887,96	70,01	92,32	90,38	74,77	152,47	147,63	413,72		
MIRTAZAPINE	1,30	130,88	161,21	157,29	188,14	154,71	123,61	227,03	75,37	82,08	107,29	40,44	66,02	111,26	95,43		
PREGABALIN	25,00	748,42	930,51	510,25	1024,70	1113,05	1267,73	1248,25	371,31	280,36	212,24	128,92	284,32	295,07	755,34		
TETRACYCLINE	23,00	55,19	48,90	39,37	41,28	32,34	58,22	64,38	11,50	11,50	11,50	11,50	11,50	11,50	11,50		
SULFISOXAZOLE	13,80	93,94	80,69	32,53	63,06	59,89	61,34	60,46	18,50	22,93	14,91	6,90	20,97	15,42	31,88		
LAMOTRIGINE	12,20	442,50	536,91	214,12	378,84	407,65	406,80	595,47	308,84	409,92	371,08	199,26	568,59	671,83	512,23		
NALORPHINE	5,70	41,01	38,67	127,45	128,78	273,01	79,22	90,36	319,09	152,50	387,36	263,50	184,90	375,05	107,58		

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

CLOZAPINE	2,10	262,83	82,84	163,34	88,50	1,05	1,05	69,71	102,30	131,50	130,34	55,90	124,13	151,41	95,89
DOXEPINE	1,60	16,80	21,27	26,55	24,33	15,56	45,51	25,26	33,08	54,20	23,60	55,28	31,15	61,26	23,63
QUETIAPINE	0,50	606,36	542,41	613,67	591,05	418,68	387,01	608,25	149,19	181,18	186,26	55,17	165,10	257,62	185,89
BUPRENORPHINE	3,60	56,84	70,57	126,38	62,52	69,48	104,53	78,38	41,04	50,23	51,55	67,09	85,44	98,32	11,82
HALOPERIDOL	2,70	11,04	18,89	23,55	8,30	16,73	12,67	14,98	6,77	11,92	7,18	3,99	15,14	12,35	7,14
TETRAZEPAM	3,90	1,95	1,95	7,91	1,95	1,95	1,95	55,55	1,95	1,95	53,76	1,95	14,41	52,79	32,21
SULFAMONOMETHOXINE	7,70	10,51	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85	3,85
7AMINE-FLUNITRAZEPAM	7,00	40,16	92,73	43,33	46,93	3,50	41,50	41,72	3,50	30,61	3,50	11,43	28,17	39,74	35,53
FRIMIDONE	7,00	55,84	58,79	47,76	102,90	68,87	69,80	76,76	101,74	138,89	98,21	100,84	124,40	136,97	129,88
LACOSAMIDE	15,40	59,82	162,27	99,63	160,11	127,01	127,03	171,92	95,49	116,49	100,03	69,43	150,13	181,04	188,48
TIAMULLIN	9,80	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90
PAROXETINE	10,10	5,05	5,05	5,05	13,78	5,05	5,05	5,05	5,05	20,03	21,01	13,01	17,32	27,54	12,05
SULFACLOZINE	21,60	30,73	115,52	60,26	43,81	68,90	228,41	50,74	35,80	10,80	10,80	10,80	10,80	10,80	22,25
SULFADIMETHOXINE	10,10	5,05	14,02	5,05	5,05	11,98	5,05	13,77	14,79	10,53	18,21	5,05	18,01	22,39	5,05
MIDAZOLAM	2,00	7,78	5,95	7,77	8,32	13,92	10,93	10,65	6,79	5,81	7,54	4,48	7,52	7,73	5,14
IMIPRAMINE	1,10	1,27	1,81	0,55	0,55	0,55	2,01	0,55	0,55	2,11	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
TYLOSIN	28,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
METHADONE	3,10	16,15	21,66	21,05	20,57	17,30	19,16	30,17	18,15	16,14	24,19	13,55	21,44	29,69	24,80
ERYTHROMYCIN	5,20	84,58	7,62	10,55	96,01	44,94	13,95	48,42	376,78	426,40	458,34	234,91	363,75	125,59	312,27
CEFAZOLINE	4,40	27,78	113,08	39,95	80,17	34,78	44,40	64,37	11,69	50,54	10,53	25,06	37,23	41,86	15,49
DOXYCYCLINE	14,90	176,90	358,45	207,75	231,55	341,95	213,17	176,20	122,07	107,00	160,36	95,76	237,41	211,71	226,68
AMTRIPTYLINE	0,70	119,64	107,23	109,17	112,40	67,48	69,20	80,12	79,13	71,71	84,19	25,24	82,51	83,42	57,85
SULFAQUINOXALINE	1,60	9,30	0,80	0,80	1,74	12,15	3,42	2,51	0,80	4,45	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
NORTRIPTYLINE	1,00	6,53	6,85	7,80	5,05	6,58	4,21	8,97	11,50	13,42	9,60	3,70	10,23	7,95	5,76
DILTIAZEM	10,10	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05
FLUOXETINE	1,60	37,53	56,19	48,63	31,94	64,63	27,02	25,69	14,60	21,83	23,11	9,52	24,41	28,72	19,82
NORLANZAPINE	8,60	4,30	535,18	4,30	4,30	182,91	550,77	4,30	4,30	366,29	4,30	4,30	134,49	4,30	4,30
SERTRALINE	5,40	114,41	79,87	123,93	95,38	68,03	115,66	88,05	89,99	83,08	95,74	52,40	94,75	73,30	71,49
CHLORPROMAZINE	3,60	1,80	6,53	1,80	4,79	1,80	6,92	1,80	1,80	4,09	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
CLORPROMAZINE	2,10	2,74	6,32	1,05	4,57	1,05	6,66	3,10	2,13	4,34	1,05	2,54	3,52	1,05	1,05
TOPIRAMATE	21,30	137,76	104,39	327,71	250,70	357,43	278,85	408,17	215,18	312,07	220,04	239,15	140,27	97,83	99,27
NORSERTRALINE	0,70	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
CLOMIPRAMINE	2,10	18,78	29,20	27,43	38,91	38,84	29,34	33,00	8,60	7,06	8,16	4,81	6,86	7,59	6,74
OMEPRAZOLE	1,10	129,73	376,33	223,28	198,32	137,49	106,35	162,23	36,83	42,05	57,92	31,05	38,20	38,23	52,35
CLARITHROMYCIN	1,90	277,51	542,81	415,36	569,48	473,81	433,15	627,15	305,64	397,71	429,48	338,05	389,01	571,93	336,53
AZITHROMYCIN	19,30	473,90	1301,38	789,08	1292,66	1210,30	1148,91	1736,24	62,06	60,56	86,27	49,58	52,84	115,92	84,96
OXCARBAZEPINE	4,70	177,01	253,23	202,25	296,09	370,68	271,58	372,93	428,32	453,29	501,87	373,19	550,04	694,18	637,90
DULOXETINE	0,10	0,05	0,25	0,05	2,93	0,44	0,05	0,05	3,26	7,91	1,70	1,28	0,97	0,62	0,05
TIAGABINE	2,40	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
CHLORDIAZEPOXIDE	1,50	3,70	7,59	5,21	4,70	1,65	6,91	2,89	3,75	2,17	2,23	2,01	0,75	0,75	4,13
BROMAZEPAM	2,70	35,76	11,53	3,38	7,04	1,35	6,03	4,59	1,35	24,50	13,11	9,31	9,18	12,37	20,59
CORTISONE	10,00	15,72	12,65	14,86	18,79	5,00	19,31	13,72	5,00	59,31	24,96	27,43	29,69	5,00	51,70
CARBAMAZEPINE	1,10	132,35	373,98	195,91	254,90	268,14	489,80	340,24	182,76	190,71	186,18	129,76	261,39	330,12	227,21
FLUMEQUINE	2,50	28,51	23,19	24,11	22,32	21,18	21,50	17,19	29,63	24,94	17,82	23,99	27,38	28,79	26,60
OXOLINIC ACID	2,40	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
NITRAZEPAM	6,40	3,20	10,49	3,20	3,20	3,20	10,71	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20
FLUNITRAZEPAM	24,50	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25
CLONAZEPAM	5,30	2,65	2,65	2,65	59,34	75,72	2,65	175,25	2,65	2,65	129,41	59,19	112,24	338,95	67,32
CORTISOLE	21,40	155,73	46,99	95,77	117,05	30,96	59,88	106,88	106,38	190,53	134,76	107,16	141,24	51,05	54,49
GLOBAZAM	3,40	1,70	3,89	5,58	5,97	5,85	8,54	6,54	7,57	5,09	7,59	1,70	4,77	14,91	11,12
LORAZEPAM	3,80	122,13	180,68	172,54	115,21	119,68	114,07	138,43	140,37	137,04	122,13	83,93	159,06	183,47	133,76
ALPRAZOLAM	0,50	11,22	19,61	11,87	16,67	14,23	19,91	18,72	8,25	11,12	9,40	6,01	13,86	15,07	12,41
OXAZEPAM	1,30	97,05	84,96	78,40	93,28	76,60	88,98	60,06	91,07	152,16	150,63	102,22	142,02	185,12	103,50
TEMAZEPAM	1,30	26,07	33,19	23,78	26,72	23,76	16,55	22,20	16,86	19,67	16,33	8,53	19,45	25,87	20,04
KETOPROFEN	3,80	207,90	447,72	228,24	202,99	243,56	253,35	317,72	137,34	93,05	112,47	70,94	58,03	108,15	147,06
MEDAZEPAM	15,50	7,75	7,75	7,75	46,57	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75
NORDIAZEPAM	5,40	2,70	14,61	2,70	7,11	2,70	5,64	8,36	6,67	8,42	7,04	6,18	8,67	18,96	14,54
BETAMETHASONE	30,40	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20	15,20
GABAPENTINE	3,20	487,50	1167,40	507,15	887,31	978,19	1135,54	1338,90	394,86	518,71	545,02	459,81	734,07	732,83	568,21
DIAZEPAM	1,10	2,76	5,75	0,55	4,73	1,72	5,26	4,89	0,55	4,58	5,44	5,38	5,92	7,16	3,50
ATORVASTATIN	4,50	708,85	866,37	508,90	427,05	433,14	572,41	539,04	8,64	15,40	14,38	8,61	9,63	28,93	33,67
GMAM	3,30	25,36	4,06	19,86	54,10	1,65	1,65	5,64	8,81	15,05	3,64	1,65	14,72	1,65	8,87
OXACILLIN	1,90	25,72	3,56	20,66	24,60	2,93	0,95	6,10	0,95	16,04	0,95	7,59	0,95	3,24	9,27
VALSARTAN	8,90	30081,12	88880,61	50772,82	66460,43	54897,21	66491,99	50086,94	80274,39	57069,20	106615,04	58088,12	171255,81	133514,59	191382,74
CLOXACILLIN	10,00	309,34	951,58	573,73	499,14	953,89	651,46	567,95	32,05	18,76	30,98	30,37	45,81	33,75	119,34
PIDEM	0,50	1,70	1,12	1,52	1,61	2,25	1,46	2,29	2,53	2,72	3,00	1,69	4,07	4,10	2,90
DICLOFENAC	21,00	912,97	1383,98	1699,06	2169,88	1491,87	1102,74	1467,35	804,40	781,91	918,75	481,56	511,51	1246,13	751,35
PROGESTERON	8,20	229,51	745,50	625,48	571,01	545,37	598,56	676,50	4,10	4,10	8,39	4,10	4,10	42,23	27,64
DICLOXACILLIN	34,90	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45
NIFLUMIC ACID	5,30	239,84	179,25	229,83	173,46	156,18	159,97	175,10	317,24	483,39	504,28	210,04	431,58	540,15	265,60
CANNAABIDIOL	2,80	8,13	1,40	6,30	1,40	28,14	7,67	1,40	48,03	19,44	47,40	6,50	10,74	9,44	23,77
THCA	13,60	168,21	60,55	327,44	142,83	240,62	340,78	246,73	55,69	74,74	73,59	17,91	25,37	116,77	6,80
SIMVASTATIN	27,80	93,89	60,32	108,07	35,01	61,47	51,68	151,12	13,90	13,90	13,90	40,12	13,90	13,90	13,90
AMOXICILLIN	0,70	1173,10	1168,70	1301,66	945,47	568,99	437,32	923,77	37,91	14,28	41,47	23,53	41,26	0,35	52,45
THC	70,80	311,83	782,26	316,60	712,65	944,84	448,40	1002,08	212,11	214,63	238,16	215,29	164,57	346,28	277,31
METHYLPREDISOLONE	18,60														

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Προκειμένου να μελετηθεί η κατανάλωση των εξεταζόμενων ουσιών από τον πληθυσμό, χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα των εισροών. Αυτό διότι με υπολογισμούς προς τα πίσω, όπως θα δούμε παρακάτω, δύναται να υπολογιστεί η ποσότητα των φαρμακευτικών και ναρκωτικών ουσιών που καταναλώνει ο πληθυσμός της Αθήνας και επομένως ο τρόπος ζωής και η κατάσταση υγείας του. Αντίθετα οι εκροές από τις μονάδες επεξεργασίας λυμάτων δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αυτόν τον σκοπό. Τα δείγματα των εκροών προκύπτουν μετά από επεξεργασία των εισροών με αποτέλεσμα ένα ποσοστό των ουσιών να έχει απομακρυνθεί. Έτσι τα αποτελέσματα για την κατανάλωση θα εμπεριείχαν σφάλμα και επομένως θα ήταν μη αξιόπιστα.

Επιπλέον, μελετήθηκαν και βρέθηκαν ο αριθμός των δειγμάτων στα οποία η συγκέντρωση της εκάστοτε ουσίας είναι πάνω από το όριο ανίχνευσης, η μέση συγκέντρωση κάθε ουσίας, η ενδιάμεση τιμή κάθε ουσίας καθώς και η μέγιστη και ελάχιστη τιμή συγκέντρωσης της κάθε ουσίας. Στους Πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 10, Πίνακας 11) παρατίθενται τα προαναφερθέντα στοιχεία για το 2018 και 2019 αντίστοιχα. Επίσης τα αποτελέσματα αυτά αφορούν μόνο τις εισροές από τις δυο χρονιές, καθώς το αντικείμενο της παρούσας εργασίας επικεντρώνεται στους προς τα πίσω υπολογισμούς για την εύρεση της κατανάλωσης από τις εισροές και όχι τις εκροές.

Πίνακας 10. Όρια ανίχνευσης, μέσος όρος, ενδιάμεση τιμή, αριθμός δειγμάτων στα οποία η συγκέντρωση κάθε ουσίας είναι πάνω από το όριο ανίχνευσης για το 2018.

2018				IN		
ANALYTE	LOD	[N]>LOD ^a	mean	median	min	max
6MAM	3,30	3,00	3,90	0,00	0,00	12,11
7AMINE-FLUNITRAZEPAM	7,00	4,00	27,88	34,49	<LOD	59,29
8OH-MIRTAZAPINE	6,50	7,00	73,12	75,55	52,03	87,29
9OH-RISPERIDONE	1,70	7	7,59	8,56	2,88	13,39
ALPRAZOLAM	0,50	7	5,08	5,33	3,21	6,47
AMISULPRIDE	0,50	7	4130,32	4075,79	3465,35	5214,65
AMOXICILLIN	0,70	7	796,35	649,90	518,38	1242,50
AMITRIPTYLINE	0,70	7	146,17	131,82	66,21	280,79
AMPHETAMINE	2,50	7	43,13	49,16	23,85	56,19
AMPICILLIN	40,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
ATENOLOL	6,20	7,00	3266,06	3222,67	2883,65	4079,25
ATORVASTATIN	4,50	7,00	832,53	760,85	561,74	1238,93
AZITHROMYCIN	19,30	7,00	1317,88	1258,77	1092,92	1802,56
BENZOYLECGONINE	3,30	7,00	266,24	253,82	146,19	405,38
BETAMETHASONE	30,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
BROMAZEPAM	2,70	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
BUPRENORPHINE	3,60	5,00	21,48	30,73	<LOD	38,02
CAFFEINE	7,00	7,00	28939,34	28197,59	26086,41	34258,59
CANNABIDIOL	2,80	1,00	3,63	<LOD	<LOD	17,01
CARBAMAZEPINE	1,10	7,00	665,78	578,13	522,75	900,81
CATHINE	2,80	7,00	215,98	210,98	140,94	285,11
CEFACLOR	3,80	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	11,71

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

CEFADROXIL	8,30	3,00	34,19	<LOD	<LOD	147,85
CEFALEXINE	7,50	2,00	11,81	<LOD	<LOD	32,35
CEFAZOLINE	4,40	7,00	17,96	14,87	4,97	41,04
CHLORDIAZEPOXIDE	1,50	2,00	2,17	<LOD	<LOD	7,14
CHLORPROMAZINE	3,60	6,00	26,75	12,11	<LOD	109,17
CHLORTETRACYCLINE	7,40	6,00	21,73	16,79	<LOD	49,77
CIMETIDINE	15,10	7,00	40,16	36,12	30,66	64,58
CIPROFLOXACIN	5,40	7,00	1995,23	1619,97	833,69	5606,82
CITALOPRAM	0,20	7,00	723,99	728,02	567,88	962,54
CLARITHROMYCIN	1,90	7,00	845,00	759,24	595,77	1475,28
CLOBAZAM	3,40	3,00	3,43	<LOD	<LOD	10,09
CLOMIPRAMINE	2,10	7,00	35,72	39,21	21,37	45,82
CLONAZEPAM	5,30	6,00	71,93	55,93	<LOD	204,80
CLORPROMAZINE	2,10	6,00	28,28	13,45	<LOD	112,44
CLOXACILLIN	10,00	7,00	874,47	1006,46	389,50	1200,97
CLOZAPINE	2,10	7,00	70,82	71,08	54,02	94,09
COCAINE	1,50	7,00	99,53	97,36	71,91	126,72
CODEINE	4,50	7,00	272,07	270,30	249,81	289,85
CORTISOLE	21,40	7,00	64,65	55,28	25,58	116,89
CORTISONE	10,00	7,00	60,99	56,29	34,14	115,51
DIAZEPAM	1,10	4,00	5,31	1,73	<LOD	26,09
DICLOFENAC	21,00	7,00	6391,93	6536,91	4926,04	7591,10
DICLOXACILLIN	34,90	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
DIFLOXACIN	9,90	2,00	<LOD	<LOD	<LOD	10,76
DILTIAZEM	10,1	0	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
DOXEPINE	1,60	7,00	21,15	19,60	12,71	33,90
DOXYCYCLINE	14,90	7,00	562,91	545,76	458,71	741,06
DULOXETINE	0,10	2	1	<LOD	<LOD	5
EDDP	2,10	7,00	39,54	41,12	20,56	48,82
EME	1,40	7,00	221,34	192,75	102,53	365,02
ENROFLOXACIN	7,40	4,00	10,05	8,57	<LOD	24,30
EPHEDRINE	10,30	7,00	1076,97	1037,74	948,02	1296,42
ERYTHROMYCIN	5,20	7,00	493,44	524,53	86,11	806,41
FENTANYL	1,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
FLUMEQUINE	2,50	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
FLUNITRAZEPAM	24,50	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
FLUOXETINE	1,60	4,00	14,14	10,24	<LOD	32,66
GABAPENTINE	3,20	7,00	4835,43	4615,83	3516,14	6436,83
HALOPERIDOL	2,70	7,00	14,20	15,75	7,02	20,03
HEROIN	3,70	3,00	21,70	<LOD	<LOD	56,08
IMIPRAMINE	1,10	4,00	<LOD	1,27	<LOD	1,71
KETAMINE	3,00	6,00	7,23	6,67	1,78	11,59
KETOPROFEN	3,80	7,00	376,65	327,41	270,34	536,91
LACOSAMIDE	15,40	7,00	158,81	155,38	129,77	193,46

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

LAMOTRIGINE	12,20	7,00	303,15	297,62	229,03	414,62
LEVETIRACETAM	4,40	7,00	4095,60	4144,42	3687,78	4414,83
LIDOCAINE	2,90	7,00	504,59	557,86	210,64	643,54
LINCOMYCIN	5,90	7,00	17,09	16,57	9,00	29,86
LORAZEPAM	3,80	7,00	157,13	141,59	106,34	262,08
LSD	2,30	3,00	<LOD	<LOD	<LOD	3,67
LSD-OH	15,50	3,00	31,88	<LOD	<LOD	77,63
MA	1,80	7,00	31,98	32,24	27,74	34,90
MARBOFLOXACIN	5,10	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
MDA	2,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
MDEA	3,30	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
MDMA	1,50	7,00	23,42	17,44	11,35	52,66
MEDAZEPAM	15,50	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
MEPHEDRONE	2,50	6,00	5,04	4,99	1,53	7,61
METFORMIN	5,50	7,00	10345,00	10476,42	9573,59	10832,14
METHADONE	3,10	7,00	26,29	24,82	17,15	33,48
METHYLPREDISOLONE	18,60	7,00	150,63	154,29	125,65	183,40
METRONIDAZOLE	18,60	7,00	150,63	154,29	125,65	183,40
METOPROLOL	53,90	7,00	1215,66	1198,24	820,13	1533,84
MIDAZOLAM	2,00	7,00	3,70	2,36	2,14	7,62
MINOCYCLINE	12,00	4,00	115,63	89,38	<LOD	380,73
MIRTAZAPINE	1,30	7,00	100,97	95,31	88,85	120,90
MORPHINE	3,60	5,00	265,29	359,39	<LOD	436,19
NALORPHINE	5,70	7,00	98,31	79,40	36,09	220,44
NIFLUMIC ACID	5,30	7,00	385,14	365,84	317,17	510,41
NITRAZEPAM	6,40	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	6,45
NORBUPRENORPHINE	21,40	7,00	1392,85	1261,30	820,87	2189,30
NORCLOZAPINE	1,50	7,00	26,68	28,48	20,01	31,50
NORDIAZEPAM	5,40	5,00	7,65	8,08	<LOD	12,99
NOREPHEDRINE	5,10	7,00	181,37	224,26	47,77	302,62
NORFENTANYL	1,40	7,00	12,53	11,21	7,89	19,50
NORFLOXACIN	7,40	7,00	84,50	76,43	46,96	152,98
NORKETAMINE	0,90	0	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
NORMIRTAZAPINE	2,30	7,00	200,25	186,47	140,15	282,12
NOROLANZAPINE	8,60	6,00	436,03	473,96	<LOD	747,95
NORSERTRALINE	0,70	1,00	3,30	<LOD	<LOD	21,00
NORTRIPTYLINE	1,00	6,00	4,33	4,25	<LOD	8,59
NORVENLAFAXINE	0,30	7,00	437,12	413,06	348,53	545,81
OFLOXACIN	1,70	7,00	223,64	228,07	48,85	333,77
OLANZAPINE	1,30	7,00	34,25	35,23	1,76	50,53
OMEPRAZOLE	1,10	7,00	565,20	509,18	130,75	1517,07
OXACILLIN	1,90	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
OXAZEPAM	1,30	7,00	166,97	149,47	114,82	295,65
OXCARBAZEPINE	4,70	7,00	394,35	283,28	37,15	763,01

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

OXOLINIC ACID	2,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
OXYCODONE	1,50	2,00	3,40	<LOD	<LOD	14,16
OXYTETRACYCLINE	7,00	5,00	7,41	7,94	<LOD	12,20
PARACETAMOL	22,60	7,00	216666,17	215427,82	177963,40	253633,09
PAROXETINE	10,10	6,00	14,43	15,43	<LOD	22,85
PREGABALIN	25,00	7,00	1579,90	1659,40	954,07	2233,67
PRIMIDONE	7,00	7,00	96,55	100,79	62,07	135,16
PROGESTERON	8,20	7,00	476,66	491,93	49,21	716,03
PROPANOLOL	0,00	7,00	209,90	184,48	105,64	497,01
QUETIAPINE	0,50	7,00	243,99	240,57	181,42	346,38
RANITIDINE	7,70	7,00	4488,56	4515,25	3362,18	5501,25
REMIFENTANIL	4,90	4,00	10,21	8,83	<LOD	19,20
RISPERIDONE	0,30	6,00	0,50	0,47	<LOD	0,75
RIVASTIGMINE	2,20	7,00	777,07	832,52	381,62	949,95
RONIDAZOL	1,10	7,00	4,74	5,06	1,26	10,74
SARAFLOXACIN	1,90	6,00	5,47	3,95	<LOD	17,45
SERTRALINE	5,40	7,00	75,98	73,53	59,97	100,56
SIMVASTATIN	27,80	5,00	42,48	29,62	<LOD	94,29
SULFACHLOROPYRIDAZINE	19,00	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	22,64
SULFACLOZINE	21,60	4,00	50,39	63,04	<LOD	112,00
SULFADIAZINE	14,00	7,00	295,62	338,38	172,59	422,54
SULFADIMETHOXINE	10,10	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
SULFADIMIDINE	12,20	7,00	18,81	21,40	12,67	23,96
SULFADOXINE	18,90	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
SULFAGUANIDINE	8,60	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	9,20
SULFAMERAZINE	11,00	3,00	11,58	<LOD	<LOD	30,88
SULFAMETHIZOLE	22,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
SULFAMETHOXAZOLE	15,70	7,00	535,97	537,81	401,72	629,73
SULFAMETHOXYPYRIDAZINE	6,60	2,00	<LOD	<LOD	<LOD	8,22
SULFAMONOMETHOXINE	7,70	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	8,49
SULFAMOXOLE	17,30	2,00	<LOD	<LOD	<LOD	22,58
SULFAPYRIDINE	9,60	7,00	93,10	56,35	46,25	281,46
SULFAQUINOXALINE	1,60	3,00	3,84	<LOD	<LOD	8,45
SULFATHIAZOLE	18,30	5,00	18,66	19,18	<LOD	29,81
SULFISOXAZOLE	13,80	5,00	19,49	14,98	<LOD	42,05
SULPIRIDE	0,85	7,00	179,23	177,78	130,52	255,47
TEMAZEPAM	1,30	7,00	17,66	15,37	10,53	36,26
TETRACYCLINE	23,00	7,00	43,00	45,65	23,51	66,44
TETRAZEPAM	3,90	6,00	36,78	32,33	<LOD	77,59
THC	70,80	7,00	1052,28	1108,30	695,69	1190,36
THCA	13,60	7,00	254,34	248,75	175,49	385,74
THEOPHYLINE	5,50	7,00	12143,16	11432,62	10687,73	13927,40
TIAGABINE	2,40	0	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
TIAMULLIN	9,80	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

TOPIRAMATE	21,30	7,00	70,52	59,15	23,42	116,29
TRAMADOL	6,20	7,00	434,57	411,72	348,78	544,26
TRIAMETERENE	4,30	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
TRIMETHOPRIM	1,70	7,00	362,58	343,32	295,23	447,54
TYLOSIN	28,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
VALSARTAN	8,90	7,00	56461,49	53989,51	44463,65	71144,71
VENLAFAXINE	0,80	7,00	1015,92	1049,03	704,73	1181,76
VIGABARIN	0,50	7,00	9953,10	10009,68	9173,81	10490,58
ZOPICLONE	2,80	4,00	18,43	13,19	<LOD	53,39
ZOPIDEM	0,50	7,00	3,41	3,21	2,22	5,24
ACETYLOSALICYCLIC ACID	50,00	7,00	3880,76	3671,54	2393,57	5475,09
CHLORAMPHENICOL	5,00	6,00	15,48	15,28	<LOD	25,20
CLOFIBRIC ACID	6,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
DICLOFENAC	21,00	7,00	543,77	530,39	490,69	678,98
FLORFENICOL	1,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
FUROSEMIDE	21,40	7,00	2139,07	2081,66	1972,37	2374,69
GEMFIBROZIL	2,60	7,00	344,00	368,50	70,45	481,81
HYDROCHLOROTHIAZIDE	9,20	7,00	5611,47	5409,16	4821,22	6711,94
IBUPROFEN	15,50	7,00	4898,01	4705,42	4492,06	5391,27
INDAPAMINE	71,50	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
KETOPROFEN	3,80	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
MELOXICAM	6,50	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	8,05
MEMFENAMIC ACID	66,60	7,00	1492,80	1452,63	1226,62	1755,30
NAPROXEN	8,00	7,00	2481,40	2462,09	2074,87	3307,32
NIFLUMIC ACID	5,30	7,00	239,40	252,69	16,80	372,93
PENTOBARBITAL	180,10	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	19,05
PHENOBARBITAL	15,50	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	19,05
PHENYTOIN	104,70	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
SALICYLIC ACID	3,10	7,00	9614,81	9582,93	7829,14	11419,20
THIAMPHENICOL	5,00	3,00	60,24	<LOD	<LOD	157,78
THIOPENTAL	77,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
VALPROIC ACID	17,50	7,00	2626,62	2175,51	698,17	4375,38

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 11. Όρια ανίχνευσης, μέσος όρος, ενδιάμεση τιμή, αριθμός δειγμάτων στα οποία η συγκέντρωση κάθε ουσίας είναι πάνω από το όριο ανίχνευσης για το 2019.

2019				IN		
ANALYTE	LOD	[N]>LOD ^a	mean	median	min	max
METFORMIN	5,50	6,00	243,92	187,74	<LOD	637,27
EME	1,40	2,00	<LOD	<LOD	<LOD	1,69
VIGABARIN	7(1/3)	7,00	16548,70	15840,35	10491,26	21398,47
SULFAGUANIDINE	8,60	7,00	40,49	31,54	20,13	73,47
MORPHINE	3,60	7,00	197,44	243,43	5,87	340,63
NOREPHEDRINE	5,10	6,00	179,41	162,86	<LOD	389,47
CATHINE	2,80	7,00	446,86	461,73	267,69	698,81
ATENOLOL	6,20	7,00	2134,29	2199,08	1205,93	3444,77
RANITIDINE	7,70	7,00	1661,21	1897,37	925,47	2052,91
CIMETIDINE	15,10	4,00	17,16	19,44	<LOD	29,57
EPHEDRINE	10,30	7,00	775,55	798,67	429,26	1061,73
CODEINE	4,50	7,00	180,48	160,80	120,04	291,85
SULPIRIDE	0,85	7,00	279,83	289,44	144,18	434,83
CEFADROXIL	8,30	5,00	22,02	19,20	<LOD	52,09
OXYCODONE	1,50	6,00	13,74	15,08	<LOD	33,40
ZOPIDEM	0,50	7,00	1,71	1,61	1,12	2,29
OLANZAPINE	1,30	5,00	17,77	24,69	<LOD	36,92
AMPHETAMINE	2,50	7,00	30,33	29,99	10,67	55,11
PARACETAMOL	22,60	7,00	2417,17	2672,64	1250,85	3663,38
LINCOMYCIN	5,90	6,00	10,56	9,40	<LOD	26,17
MA	1,80	7,00	56,52	60,69	35,31	75,80
MDA	2,40	7,00	76,12	44,43	14,69	186,16
TRIMETHOPRIM	1,70	7,00	223,56	198,03	177,20	359,20
MDMA	1,50	7,00	30,02	33,75	16,10	51,39
LSD-OH	15,50	7,00	72,72	71,96	26,16	138,76
MARBOFLOXACIN	5,10	2,00	<LOD	<LOD	<LOD	6,15
SULFADIAZINE	14,00	7,00	106,53	96,34	66,03	173,42
LIDOCAINE	2,90	6,00	177,68	149,39	<LOD	357,29
RONIDAZOL	1,10	7,00	8,19	8,12	3,18	15,92
MDEA	3,30	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
METRONIDAZOLE	2,40	7,00	447,25	373,31	248,00	796,93
OFLOXACIN	1,70	7,00	169,77	125,06	7,37	598,99
SULFATHIAZOLE	18,30	2,00	<LOD	<LOD	<LOD	32,42
8OH-MIRTAZAPINE	6,50	7,00	826,37	835,76	686,19	978,66
NORFLOXACIN	7,40	6,00	255,20	213,49	<LOD	643,13
AMISULPRIDE	0,50	7,00	2157,03	2167,30	1315,10	3055,12
KETAMINE	3,00	5,00	5,30	4,63	<LOD	10,17
LEVETIRACETAM	4,40	7,00	3318,98	3456,48	1990,97	4656,32
NORKETAMINE	0,90	4,00	23,27	20,31	<LOD	68,29
SULFAPYRIDINE	9,60	7,00	42,87	45,16	19,63	63,54

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

CIPROFLOXACIN	5,40	7,00	2282,40	2250,41	686,25	4002,53
NORFENTANYL	1,40	7,00	9,35	8,42	6,55	13,35
ENROFLOXACIN	7,40	5,00	9,34	7,71	<LOD	16,62
TRIAMETERENE	4,30	5,00	6,10	6,29	<LOD	11,56
HEROIN	3,70	6,00	60,52	28,52	<LOD	223,52
CEFALEXINE	7,50	2,00	11,76	<LOD	<LOD	49,41
NORVENLAFAXINE	0,30	7,00	382,46	380,05	176,91	726,62
TRAMADOL	6,20	7,00	718,74	709,83	330,42	1357,15
MEPHEDRONE	2,50	7,00	14,64	14,09	7,09	21,11
COCAINE	1,50	7,00	75,12	77,55	38,17	109,77
METROPOLOL	53,90	7,00	1649,71	1753,82	811,00	2588,61
SULFAMERAZINE	11,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
DIFLOXACIN	9,90	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	13,68
SARAFLOXACIN	1,90	7,00	19,19	19,53	8,91	28,75
RIVASTIGMINE	2,20	7,00	988,95	1035,39	484,50	1636,41
AMPICILLIN	40,00	5,00	204,00	81,48	<LOD	485,28
CEFACTOR	3,80	7,00	36,84	37,42	20,48	51,00
THEOPHYLINE	5,50	7,00	4922,83	4713,13	3887,96	6160,70
MIRTAZAPINE	1,30	7,00	163,27	157,29	123,61	227,03
PREGABALIN	25,00	7,00	977,56	1024,70	510,25	1267,73
TETRACYCLINE	23,00	7,00	48,53	48,90	32,34	64,38
SULFISOXAZOLE	13,80	7,00	64,56	61,34	32,53	93,94
LAMOTRIGINE	12,20	7,00	426,04	407,65	214,12	595,47
NALORPHINE	5,70	7,00	111,21	90,36	38,67	273,01
OXYTETRACYCLINE	7,00	6,00	13,89	13,68	<LOD	29,11
9OH-RISPERIDONE	1,70	6,00	9,01	7,33	<LOD	18,07
SULFAMETHIZOLE	22,00	3,00	<LOD	<LOD	<LOD	32,86
MINOCYCLINE	12,00	2,00	21,15	<LOD	<LOD	98,74
LSD	2,30	4,00	3,83	2,97	<LOD	11,45
SULFADIMIDINE	12,20	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
SULFAMETHOXYPYRIDAZINE	6,60	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	13,80
RISPERIDONE	0,30	6,00	4,67	3,45	<LOD	11,96
NORMIRTAZAPINE	2,30	7,00	314,56	334,22	198,86	385,22
CAFFEINE	7,00	7,00	19641,96	19872,31	11746,92	26659,28
FENTANYL	1,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
VENLAFAXINE	0,80	7,00	480,39	448,14	226,13	817,20
SULFAMETHOXAZOLE	15,70	7,00	428,75	460,30	275,58	555,75
SULFACHLOROPYRIDAZINE	19,00	4,00	20,55	25,53	<LOD	32,46
BENZOYLECGONINE	3,30	7,00	262,23	277,87	84,97	406,10
REMIFENTANIL	4,90	5,00	199,81	151,40	<LOD	451,11
NORBUPRENORPHINE	21,40	7,00	759,82	771,60	419,01	1044,73
PROPANOLOL	0,00	6,00	240,16	221,85	0,00	445,57
SULFADOXINE	18,90	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
SULFAMOXAOLE	17,30	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

EDDP	2,10	7,00	20,81	22,43	13,97	27,52
ZOPICLONE	2,80	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
CITALOPRAM	0,20	7,00	442,96	451,65	345,42	527,25
CHLORTETRACYCLINE	7,40	7,00	26,58	23,60	10,74	59,86
NORCLOZAPINE	1,50	4,00	33,78	40,32	<LOD	84,73
CLOZAPINE	2,10	5,00	95,62	82,84	<LOD	262,83
DOXEPINE	1,60	7,00	25,04	24,33	15,56	45,51
QUETIAPINE	0,50	7,00	538,20	591,05	387,01	613,67
BUPRENORPHINE	3,60	7,00	81,24	70,57	56,84	126,38
HALOPERIDOL	2,70	7,00	15,16	14,98	8,30	23,55
TETRAZEPAM	3,90	2,00	10,46	<LOD	<LOD	55,55
SULFAMONOMETHOXINE	7,70	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	10,51
7AMINE-FLUNITRAZEPAM	7,00	6,00	44,27	41,72	<LOD	92,73
PRIMIDONE	7,00	7,00	68,67	68,87	47,76	102,90
LACOSAMIDE	15,40	7,00	129,68	127,03	59,82	171,92
TIAMULLIN	9,80	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PAROXETINE	10,10	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	13,78
SULFACLOZINE	21,60	7,00	85,48	60,26	30,73	228,41
SULFADIMETHOXINE	10,10	3,00	<LOD	<LOD	<LOD	14,02
MIDAZOLAM	2,00	7,00	9,33	8,32	5,95	13,92
IMIPRAMINE	1,10	3,00	<LOD	<LOD	<LOD	2,01
TYLOSIN	28,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
METHADONE	3,10	7,00	20,87	20,57	16,15	30,17
ERYTHROMYCIN	5,20	7,00	43,72	44,94	7,62	96,01
CEFAZOLINE	4,40	7,00	57,79	44,40	27,78	113,08
DOXYCYCLINE	14,90	7,00	243,71	213,17	176,20	358,45
AMITRIPTYLINE	0,70	7,00	95,03	107,23	67,48	119,64
SULFAQUINOXALINE	1,60	5,00	4,39	2,51	<LOD	12,15
NORTRIPTYLINE	1,00	7,00	6,57	6,58	4,21	8,97
DILTIAZEM	10,10	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
FLUOXETINE	1,60	7,00	41,66	37,53	25,69	64,63
NOROLANZAPINE	8,60	3,00	183,72	<LOD	<LOD	550,77
SERTRALINE	5,40	7,00	97,90	95,38	68,03	123,93
CHLORPROMAZINE	3,60	3,00	3,63	<LOD	<LOD	6,92
CLOPRIMAZINE	2,10	5,00	3,64	3,10	<LOD	6,66
TOPIRAMATE	21,30	7,00	266,43	278,85	104,39	408,17
NORSERTRALINE	0,70	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
CLOMIPRAMINE	2,10	7,00	30,79	29,34	18,78	38,91
OMEPRAZOLE	1,10	7,00	190,53	162,23	106,35	376,33
CLARITHROMYCIN	1,90	7,00	477,04	473,81	277,51	627,15
AZITHROMYCIN	19,30	7,00	1136,07	1210,30	473,90	1736,24
OXCARBAZEPINE	4,70	7,00	277,68	271,58	177,01	372,93
DULOXETINE	0,10	3,00	0,55	<LOD	<LOD	2,93
TIAGABINE	2,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

CHLORDIAZEPOXIDE	1,50	7,00	4,66	4,70	1,65	7,59
BROMAZEPAM	2,70	6,00	9,95	6,03	<LOD	35,76
CORTISONE	10,00	6,00	14,29	14,86	<LOD	19,31
CARBAMAZEPINE	1,10	7,00	293,62	268,14	132,35	489,80
FLUMEQUINE	2,50	7,00	22,57	22,32	17,19	28,51
OXOLINIC ACID	2,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
NITRAZEPAM	6,40	2,00	<LOD	<LOD	<LOD	10,71
FLUNITRAZEPAM	24,50	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
CLONAZEPAM	5,30	3,00	45,85	<LOD	<LOD	175,25
CORTISOLE	21,40	7,00	87,61	95,77	30,96	155,73
CLOBAZAM	3,40	6,00	5,44	5,85	<LOD	8,54
LORAZEPAM	3,80	7,00	137,53	122,13	114,07	180,68
ALPRAZOLAM	0,50	7,00	16,03	16,67	11,22	19,91
OXAZEPAM	1,30	7,00	82,76	84,96	60,06	97,05
TEMAZEPAM	1,30	7,00	24,61	23,78	16,55	33,19
KETOPROFEN	3,80	7,00	271,64	243,56	202,99	447,72
MEDAZEPAM	15,50	1,00	<LOD	<LOD	<LOD	46,57
NORDIAZEPAM	5,40	4,00	6,26	5,64	<LOD	14,61
BETAMETHASONE	30,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
GABAPENTINE	3,20	7,00	928,86	978,19	487,50	1338,90
DIAZEPAM	1,10	6,00	3,67	4,73	<LOD	5,75
ATORVASTATIN	4,50	7,00	579,39	539,04	427,05	866,37
6MAM	3,30	5,00	16,05	5,64	<LOD	54,10
OXACILLIN	1,90	6,00	12,07	6,10	<LOD	25,72
VALSARTAN	8,90	7,00	58238,73	54897,21	30081,12	88880,61
CLOXACILLIN	10,00	7,00	643,87	573,73	309,34	953,89
ZOPIDEM	0,50	7,00	1,71	1,61	1,12	2,29
DICLOFENAC	21,00	7,00	1461,12	1467,35	912,97	2169,88
PROGESTERON	8,20	7,00	570,27	598,56	229,51	745,50
DICLOXACILLIN	34,90	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
NIFLUMIC ACID	5,30	7,00	187,66	175,10	156,18	239,84
CANNABIDIOL	2,80	4,00	7,78	6,30	<LOD	28,14
THCA	13,60	7,00	218,17	240,62	60,55	340,78
SIMVASTATIN	27,80	7,00	80,22	61,47	35,01	151,12
AMOXICILLIN	0,70	7,00	931,29	945,47	437,32	1301,66
THC	70,80	7,00	645,52	712,65	311,83	1002,08
METHYLPREDISOLONE	18,60	6,00	448,53	534,94	<LOD	685,99
ACETYLOSALICYCLIC ACID	50,00	6,00	4549,17	4770,01	<LOD	6805,64
CHLORAMPHENICOL	5,00	1,00	12,69	<LOD	<LOD	73,80
CLOFIBRIC ACID	6,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
DICLOFENAC_NEGATIVE	0,50	6,00	285,78	313,00	<LOD	465,56
FLORFENICOL	1,40	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
FUROSEMIDE	21,40	6,00	555,75	565,26	<LOD	903,96
GEMFIBROZIL	2,60	3,00	304,74	<LOD	<LOD	1921,12

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

HYDROCHLOROTHIAZIDE	9,20	7,00	4838,91	4564,84	2032,65	8479,87
IBUPROFEN	15,50	6,00	2609,47	2482,07	<LOD	4837,99
INDAPAMINE	71,50	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
KETOPROFEN_NEGATIVE	3,80	7,00	149,52	148,02	6,28	278,35
MELOXICAM	6,50	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
MEMFENAMIC ACID	66,60	3,00	1727,73	<LOD	<LOD	7448,66
NAPROXEN	8,00	7,00	2257,70	2257,70	890,49	4130,72
NIFLUMIC ACID_NEGATIVE	5,30	4,00	72,89	112,71	<LOD	157,66
PENTOBARBITAL	180,10	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PHENOBARBITAL	15,50	3,00	27,66	<LOD	<LOD	98,30
PHENYTOIN	104,70	5,00	307,74	332,49	<LOD	633,52
SALICYCLIC ACID	3,10	7,00	7935,82	7977,44	5125,25	9785,45
THIAMPHENICOL	5,00	2,00	34,36	<LOD	<LOD	144,16
THIOPENTAL	77,00	0,00	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
VALPROIC ACID	17,50	7,00	2604,93	1790,75	231,86	7757,16

Η εύρεση των συγκεντρώσεων των ουσιών που μελετώνται, αποτελεί το πρώτο βήμα για τον προς τα πίσω υπολογισμό της κατανάλωσης από τον πληθυσμό. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η επιδημιολογία λυμάτων πρέπει να είναι γνωστά φαρμακοκινητικά δεδομένα για τις ουσίες καθώς και το ποσοστό αυτών που εκκρίνονται αμετάβλητες δηλαδή όχι με τη μορφή κάποιου μεταβολίτη τους. Στον Πίνακα 12 περιλαμβάνονται οι φαρμακευτικές ουσίες για τις οποίες υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα καθώς η βιοδιαθεσιμότητα και το ποσοστό που αυτές εκκρίνονται αμετάβλητες. Τέτοια δεδομένα δε χρησιμοποιούνται για τα ναρκωτικά. Ο τρόπος με τον οποίο υπολογίζεται η κατανάλωση των ναρκωτικών θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Πίνακας 12. Παρουσίαση των φαρμακευτικών ουσιών, της βιοδιαθεσιμότητας τους και του ποσοστού που εκκρίνονται αμετάβλητες.

ANALYTE	Bioavailability	Excreted unchanged
Amoxicillin	88,3	60
Atenolol	45	92,5
Atorvastatin	13	2
Azithromycin	37,5	12
Carbamazepine	86,25	2,5
Cefaclor	62,5	72,5
Cimetidine	62,5	60
Ciprofloxacin	72,5	44,85
Citalopram	80	11,75
Clarithromycin	50	25
Clomipramine	50	2
Diclofenac	57,5	1
Doxycycline	100	42,2
Ephedrine	85	75
Ketoprofen	90	75,5
Lamotrigine	98	10

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Levetiracetam	100	66
Lidocaine	32,5	10
Lincomycin	25,5	26,33
Lorazepam	87,5	73,5
Metformin	50,5	100
Metronidazole	88,25	12
Metoprolol	12	5
Mirtazapine	50	25
8-OH mirtazapine	n.a.	42,41
Niflumic Acid	n.a.	40
Norfloxacin	37,5	32,5
Ofloxacin	94	72,5
Omeprazole	49,38	0
Oxazepam	92,8	1
Paracetamol	100	3,75
Paroxetine	100	2
Primidone	100	40
Progesterone	[prolonged absorption, half-life approx 25-50 hours]	5
Propranolol	26	0,5
Ranitidine	56,75	70
Ronidazole	n.a.	n.a.
Sertraline	44	0,2
Simvastatin	5	n.a.
Sulfadiazine (SDZ)	n.a.	44
Sulfamethoxazole (SMTX)	80	21,25
Sulfapyridine (SPD)	92,7	1
Theophylline	100	10
Topiramate	80,5	70
Tramadol	70	30
Trimethoprim	95	44,5
Venlafaxine	42,5	5
Valproic Acid	100	3
Valsartan	24	81
Acetylosalicyclic Acid	82	10
Furosemide	54	85
Gemfibrozil	100	4
Hydrochlorthiadide	66,6	95
Ibuprofen	61	15
Mefenamic Acid	90	6
Naproxen	95	1
Pentobarbital	80	1
Phenobarbital	95	37,5
Phenytoin	85	5
Salicyclic Acid		75

Για τον υπολογισμό των νόμιμων ουσιών χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία που πρότεινε ο Yan με τους συνεργάτες του. Η εξίσωση που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της χρήσης των ουσιών από τα δείγματα εισροών αποβλήτων:

$$U(\text{g day}^{-1}) = \frac{C_{\text{influent}} \times Q \times 10^{-6}}{R_{\text{abs}} \times R_{\text{excreted}} - R_{\text{abs}}} \times \frac{P_T}{P_S}$$

Όπου U είναι η εκτίμηση της χρήσης των ουσιών στόχων σε g/ day, C_{influent} (ng L⁻¹) η μετρούμενη συγκέντρωση στις εισροές, Q (m³ d⁻¹) η ταχύτητα ροής των αποβλήτων που μετρήθηκε κάθε μέρα, R_{excreted} και R_{abs} αναφέρονται στο ποσοστό του μητρικού συστατικού που εκκρίθηκε και η απορρόφηση του φαρμάκου (βιοδιαθεσιμότητα) αντίστοιχα και P_S και P_T αναφέρονται στον πληθυσμό που εξυπηρετείται από το WWTP και το συνολικό πληθυσμό της Αθήνας αντίστοιχα.

Οι τιμές για τη χρήση που δημιουργούνται χρησιμοποιώντας τις τυπικές δόσεις και εκφρασμένες σε δόσεις ανά ημέρα, παρουσιάζουν μεγαλύτερη αβεβαιότητα σε σύγκριση με τις τιμές για τη χρήση εκφρασμένες σε γραμμάρια ανά ημέρα. Αυτό συμβαίνει γιατί συνταγογραφούνται πολλαπλάσιες δόσεις φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι τα σχετικά μοτίβο για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών χρόνων είναι ίδια ανεξάρτητα από το αν χρησιμοποιούνται τα φορτία (γραμμάρια ανά ημέρα) ή η κατανάλωση (δόσεις ανά ημέρα).

$$U(\text{doses day}^{-1}) = \frac{U(\text{g day}^{-1})}{D(\text{g doses}^{-1})}$$

Όπου D είναι η τυπική δόση χορηγούμενη από το στόμα.

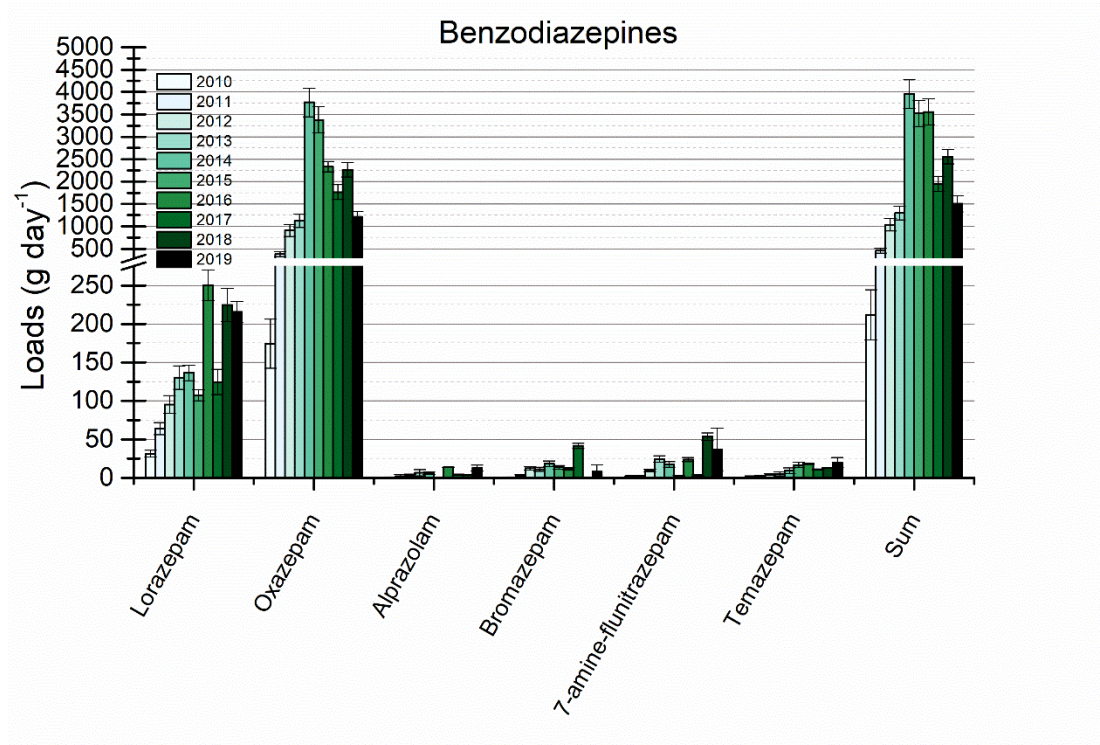
Με αυτόν τον τρόπο υπολογίζεται η κατανάλωση των φαρμακευτικών ουσιών από τον πληθυσμό της Αθήνας. Στη συνέχεια υπολογίστηκε ο μέσος όρος κατανάλωσης για κάθε ουσία καθώς επίσης η τυπική απόκλιση (Standard Deviation, SD) και η σχετική τυπική απόκλιση (Relative Standard Deviation, RSD). Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούνται για την κατασκευή ραβδογραμμάτων που δείχνουν την διακύμανση στην κατανάλωση από χρονιά σε χρονιά.

6.1.1 Εκτίμηση χρήσης φαρμακευτικών ουσιών 2018-2019

Τα ραβδογράμματα για κάθε κλάση φαρμακευτικών ουσιών κατασκευάστηκαν με τη χρήση του προγράμματος OriginPro 9.0. Χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος συγκεντρώσεων από όλες τις ημέρες για κάθε ουσία και η τυπική απόκλιση, που εκφράζει τη διασπορά των τιμών των συγκεντρώσεων από τη μέση τιμή. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται ως εκπρόσωποι για κάθε κλάση, έχουν επιλεγεί με αυστηρά κριτήρια από τότε που ξεκίνησε η έρευνα, δηλαδή από το 2010. Τα ακόλουθα γραφήματα δείχνουν το μοντέλο κατανάλωσης από το 2010 μέχρι και σήμερα, πώς αυτό μεταβάλλεται και πώς διαμορφώνεται ανάλογα με τη χρονιά. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων βασίζεται κατά κύριο λόγο σε κοινωνικές και

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

οικονομικές μεταβολές, που επηρέασαν τον πληθυσμό της πρωτεύουσας λόγω του αυξημένου κόστους ζωής σε σχέση με την επαρχία.



Εικόνα 40. Ραβδόγραμμα για βενζοδιαζεπίνες που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2010-2019.

Βενζοδιαζεπίνες: Οι βενζοδιαζεπίνες αποτελούν κατηγορία φαρμακευτικών ουσιών που χαρακτηρίζονται ως ψυχοδραστικές. Χρησιμοποιούνται ως αγχολυτικά ή υπνωτικά και η κατανάλωσή τους είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την κοινωνική και οικονομική κρίση. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 40, και πιο συγκεκριμένα στο συγκεντρωτικό ραβδόγραμμα (Sum), το 2018 η κατανάλωση κυμαίνεται σε υψηλά ποσοστά $2,558 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ ενώ το 2019 εμφανίζει πτώση στα $1,504 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$. Το ποσοστό μείωσης σε αυτές τις δυο χρονιές είναι 41.2 %.

Πίνακας 13. Πίνακας βενζοδιαζεπινών, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Lorazepam	225	22	215	13
Oxazepam	2262	162	1211	122
Alprazolam	4	0.3	13	4
Bromazepam	1	0.1	8	9
7-amine-flunitrazepam	54	5	37	27
Temazepam	13	0.1	20	7
Sum	2558	164	1504	182

Πιο συγκεκριμένα μελετώντας αναλύτη προς αναλύτη, το lorazepam, ένα αγχολυτικό φάρμακο παρουσιάζει υψηλές τιμές τόσο για το 2018 όσο και για το 2019, δηλαδή $225 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ και $215 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ αντίστοιχα. Η μείωση σε αυτή την περίπτωση είναι

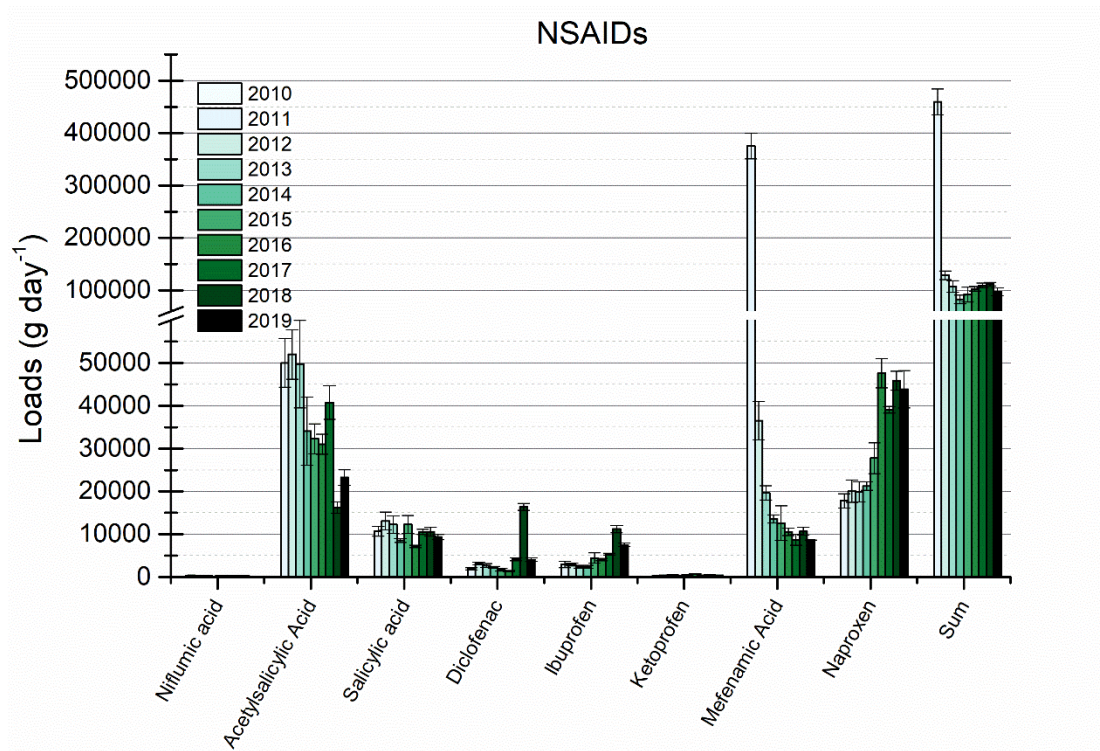
μικρή μόλις στο 4.4%. Αυτά τα υψηλά επίπεδα, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι παρόλο που η χώρα βγήκε από το τρίτο μνημόνιο, ο πληθυσμός της πρωτεύουσας εξακολουθεί να καταναλώνει αγχολυτικά σε υψηλό ποσοστό.

Επιπλέον από την Εικόνα 40 και τον Πίνακα 13, γίνεται αντιληπτό ότι τη μεγαλύτερη κατανάλωση έχει το oxazepam, το οποίο έχει αγχολυτική δράση όπως και το lorazepam. Πιο συγκεκριμένα το 2018 η κατανάλωση για το oxazepam είναι στα 2,262 (g day^{-1}) ενώ για το 2019 είναι 1,211 (g day^{-1}). Η μείωση είναι ιδιαίτερα αισθητή καθώς αγγίζει το 46.5%. Αυτή η μείωση είναι που επηρεάζει και τα συγκεντρωτικά δεδομένου ότι είναι η ουσία με τη μεγαλύτερη μείωση από όλες τις βενζοδιαζεπίνες.

Το alprazolam, έχει αγχολυτική, υπνωτική και μυοχαλαρωτική δράση. Σε γενικές γραμμές τόσο το 2018 όσο και το 2019 κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα, παρουσιάζει ωστόσο αύξηση σε ποσοστό 225%. Οι ποσότητες ωστόσο εξακολουθούν να παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα όπως και τις προηγούμενες χρονιές.

Ένα άλλο αγχολυτικό του οποίου η κατανάλωση αυξήθηκε είναι το bromazepam, όπως η ίδια τάση παρουσιάζεται και στο temazepam, που χρησιμοποιείται στην καταπολέμηση της αϋπνίας. Και στις δυο περιπτώσεις τα επίπεδα κατανάλωσης εξακολουθούν να παραμένουν σε χαμηλό επίπεδο.

Τέλος, το 7-amine-flunitrazepam, παρουσιάζει μείωση 31.5% από το 2018 στο 2019. Η συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία έχει αγχολυτικές και υπνωτικές ιδιότητες. Παρά τη μείωση που παρατηρείται, τις χρονιές 2018 και το 2019 η κατανάλωση βρίσκεται στα υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με προηγούμενες χρονιές.



Εικόνα 41. Ραβδόγραμμα για μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2010-2019.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: Αποτελούν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων με την ευρύτερη κατανάλωση από τον πληθυσμό της Αθήνας. Έχουν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 41, και πιο συγκεκριμένα στο συγκεντρωτικό ραβδόγραμμα (Sum), η κατανάλωση από το 2011-2019 παραμένει σχετικά σταθερή με μικρή διακύμανση. Το 2018 η κατανάλωση είναι $111,784 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ και για το 2019 είναι $97,204 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$. Το ποσοτό μείωσης σε αυτές τις δυο χρονιές που μελετώνται αγγίζει το 13%.

Πίνακας 14. Πίνακας μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Niflumic acid	284	23	149	30
Acetylsalicylic Acid	16240	1300	23241	1848
Salicylic acid	10584	1049	9355	622
Diclofenac	16371	816	4021	394
Ibuprofen	11217	858	7502	381
Ketoprofen	531	24	425	26
Mefenamic Acid	10682	919	8640	5
Naproxen	45874	2200	43872	4360
Sum	111784	3143	97204	7667

Όπως φαίνεται τόσο στην Εικόνα 41 αλλά και στον Πίνακα 14, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του mefenamic acid, γνωστό ως ronstan. Το 2010 που ξεκίνησε η έρευνα, η κατανάλωσή του κυμαινόταν σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα αγγίζοντας περίπου

400,000 (g day⁻¹), ενώ τις επόμενες χρονιές ακολούθησε πτωτική τάση. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε αλλαγές στη συνταγογράφηση όπως παρουσιάστηκε και στην έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2016 (6). Το 2018 η κατανάλωση βρίσκεται σε αρκετά χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με το μέγιστο που παρουσιάστηκε το 2010 και πιο συγκεκριμένα 10,682 (g day⁻¹) ενώ μειώθηκε η κατανάλωση σε ποσοστό 19.1 % το 2019 με 8,640 (g day⁻¹). Εκτός όμως από αλλαγές στη συνταγογράφηση, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), προχώρησε σε ανάκληση όλων των παρτίδων του πόσιμου εναιωρήματος του φαρμάκου. (32) Το γεγονός αυτό υποδηλώνει περαιτέρω μείωση της κατανάλωσης για τα επόμενα χρόνια.

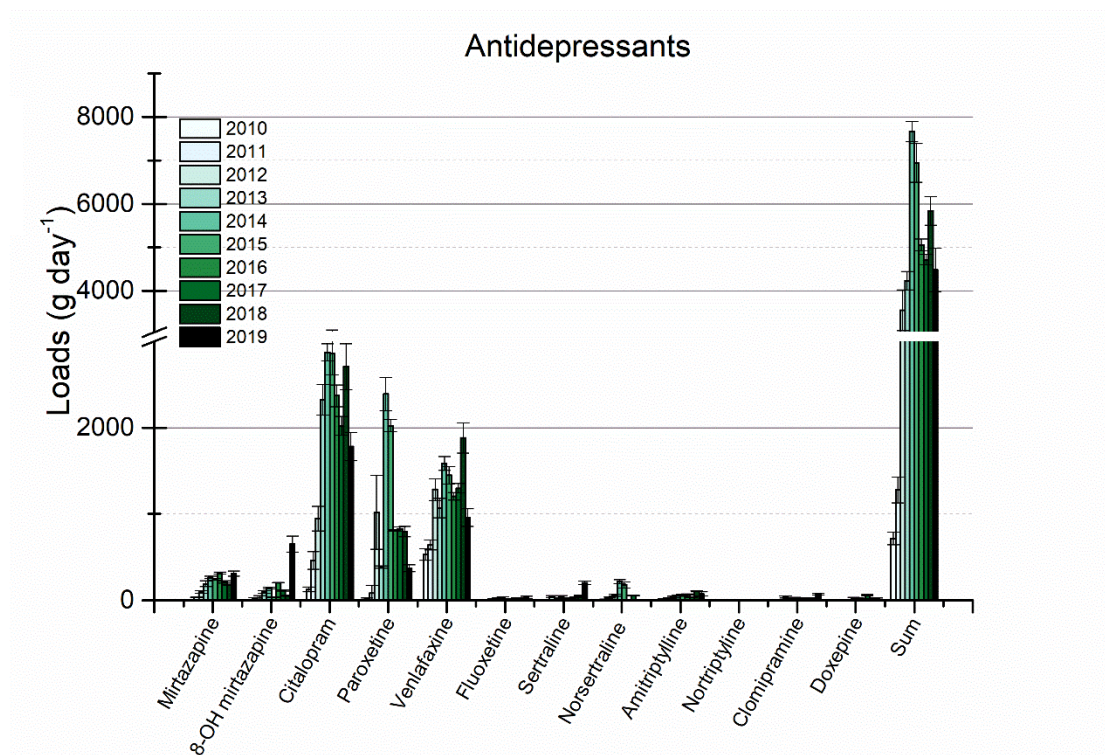
Το acetylsalicylic acid και το paroxen, παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη κατανάλωση σε σχέση με τις υπόλοιπες ουσίες της συγκεκριμένης κατηγορίας. Το acetylsalicylic acid έχει ισχυρή αναλγητική αντιπυρετική αλλά και αντιφλεγμονώδη δράση και τα προηγούμενα χρόνια (2010-2017) η κατανάλωση ήταν σε υψηλά επίπεδα. Όμως για τις χρονιές 2018, 2019 η κατανάλωση εμφανίζεται αρκετά χαμηλότερη σε σχέση με τις προηγούμενες. Το 2018 στα 16,240 (g day⁻¹) και το 2019 στα 23,241(g day⁻¹). Παρατηρείται αύξηση το 2019 κατά 43.1 % σε σχέση με την προηγούμενη χρονιά. Αντίθετα για το paroxen, η τάση είναι αντίστροφη με το 2018 και 2019 να είναι χρονιές με ευρεία κατανάλωση σε σχέση με τις προηγούμενες. Το 2019 ωστόσο παρατηρείται μείωση κατά 4.4 % γεγονός που υποδεικνύει ότι τα δυο τελευταία χρόνια δεν υπάρχει μεγάλη διακύμανση στην κατανάλωση.

Το niflumic acid αλλά και το ketoprofen, είναι ουσίες κατά του άλγους των αρθρώσεων, τα οποία καταναλώνονται σε αρκετά χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους υπόλοιπους εκπροσώπους της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων. Για το niflumic acid παρουσιάζεται μείωση από το 2018 στο 2019 και πιο συγκεκριμένα 47.5% και για το ketoprofen η μείωση αγγίζει περίπου το 20%.

Για το diclofenac μέγιστη κατανάλωση παρατηρείται το 2018 με 16,371 (g day⁻¹). Τα συγκεκριμένα επίπεδα είναι τα υψηλότερα σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη χρονιά που πραγματοποιείται η έρευνα, παρόλο που δεν υπήρξε κάποια αλλαγή στην τιμή ή τη συνταγογράφηση. Το 2019 επιστρέφει σε επίπεδα ανάλογα με του 2017. Αντίστοιχα μέγιστη κατανάλωση παρατηρείται το 2018 και για το ibuprofen, το οποίο αντικαθιστά άλλες ουσίες που συνταγογραφούνταν παλαιότερα ενώ το 2019 παρουσιάζει μείωση 33.1% σε σχέση με το 2018. Όμως εξακολουθεί να είναι σε υψηλότερα επίπεδα από τις προηγούμενες χρονιές.

Το salicylic acid δεν παρουσιάζει κάποιο μοτίβο κατανάλωσης με έντονες διακυμάνσεις. Τα επίπεδα του παραμένουν σχεδόν σταθερά.

Σε γενικές γραμμές, εικάζεται ότι η μείωση της κατανάλωσης σε φάρμακα αυτής της κατηγορίας μπορεί να οφείλεται στη γενικευμένη τάση για ελαχιστοποίηση της κατανάλωσης φαρμάκων σε γενικότερο πλαίσιο, ως τρόπος ζωής του σύγχρονου κόσμου.



Εικόνα 42. Ραβδόγραμμα για αντικαταθλιπτικά που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2010-2019.

Αντικαταθλιπτικά: Η χρήση τέτοιων φαρμάκων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την κοινωνική και οικονομική κρίση καθώς την απογοήτευση και την αστάθεια που βιώνει ο πληθυσμός κατά τη διάρκεια της μνημονιακής πολιτικής και της υπέρμετρης ανεργίας. Το Μάρτιο του 2018 το ποσοστό ανεργίας υπολογίζεται σε 20.2% ενώ το 2019 μειώνεται σε 18.2%. (104) Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων μελετάται όλα τα χρόνια της κρίσης, έτσι ώστε να συνδεθεί η κατάσταση ψυχικής υγείας του πληθυσμού με τις μεταβολές που πραγματοποιούνται στην οικονομία της Ελλάδας και στην κοινωνική ζωή από το 2010 μέχρι σήμερα. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 42 στα συγκεντρωτικά αποτελέσματα (Sum), η κατανάλωση των αντικαταθλιπτικών παρουσιάζει ανοδική τάση από το 2010 με μέγιστη κατανάλωση να εμφανίζεται το 2014 που ακολουθείται από πτώση τα επόμενα χρόνια. Τις χρονιές 2018 και 2019 τα επίπεδα εξακολουθούν να παραμένουν υψηλά $5,839 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ και $4,488 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ αντίστοιχα. Η μείωση που παρατηρήθηκε υπολογίζεται στο 23.1 %, με τα επίπεδα κατανάλωσης να παραμένουν σε υψηλό και ανησυχητικό επίπεδο.

Πίνακας 15. Πίνακας αντικαταθλιπτικών φαρμάκων φαρμάκων, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Mirtazapine	178	7	310	30
8-OH mirtazapine	54	5	653	92
Citalopram	2706	267	1782	164
Paroxetine	798	60	372	40
Venlafaxine	1882	174	959	103
Fluoxetine	11	4	34	14

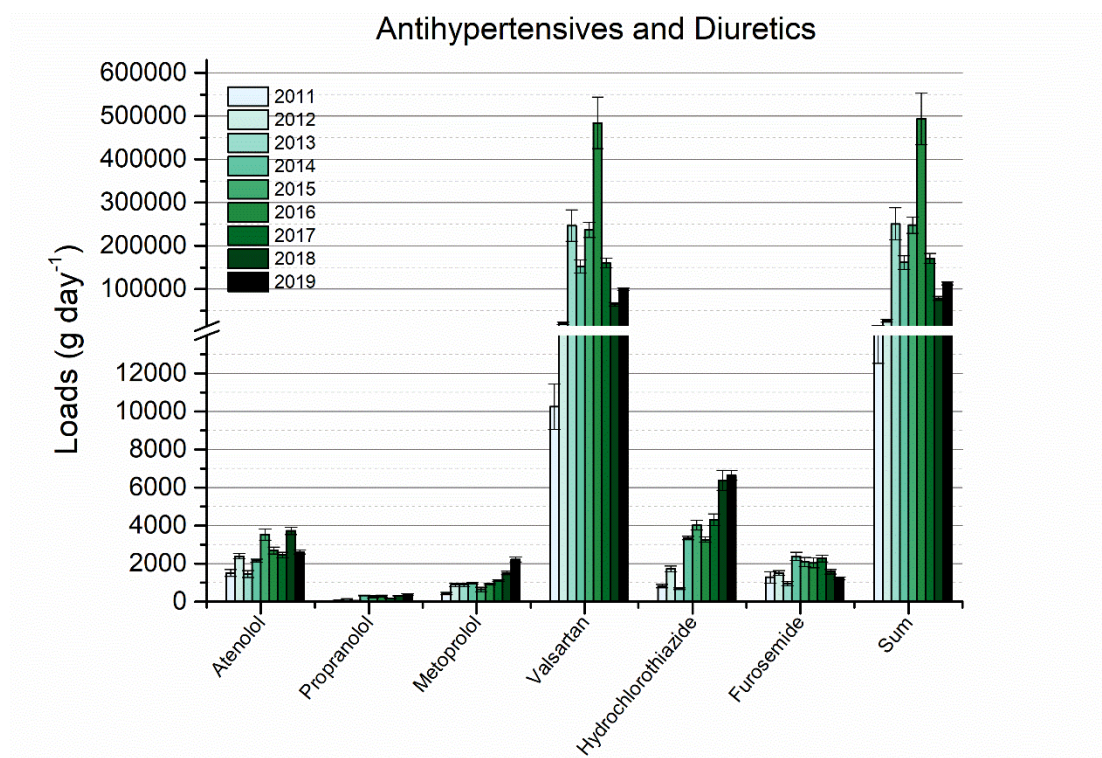
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Sertraline	56	3	206	21
Norsertraline	2	6	0,3	0,03
Amitriptylline	107	6	76	22
Nortriptylline	3	1	5	1
Clomipramine	26	2	71	7
Doxepine	16	2	20	7
Sum	5839	324	4488	502

Σε χαμηλά επίπεδα κυμαίνεται η κατανάλωση στις ουσίες fluoxetine, norsetraline, και nortriptylline, ενώ σε ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα η κατανάλωση για την ουσία doxepine, όπως φαίνεται στον Πίνακα 15. Το fluoxetine αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης τα επίπεδα του οποίου παρουσιάζουν από το 2018 στο 2019 υπέρμετρη αύξηση 209.1% αλλά τα επίπεδα είναι εξαιρετικά χαμηλά για όλες τις χρονιές και δεν επηρεάζει τη συνολική τάση. Το norsetraline, αποτελεί μεταβολίτη του εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης sertraline, που παρουσιάζει μείωση από το 2018 στο 2019. Αύξηση παρουσιάζεται και για την κατανάλωση των ουσιών nortriptylline και doxepine (2018-2019) χωρίς όμως να παρουσιάζουν έντονες αυξητικές ή πτωτικές τάσεις για όλες τις χρονιές που μελετήθηκαν.

Σε χαμηλά επίπεδα εξακολουθεί να παραμένει η κατανάλωση για τις ουσίες amitriptylline και clomipramine, παρά την ελαφριά μείωση και αύξηση αντίστοιχα (2018-2019), όπως φαίνεται στον Πίνακα 15.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι περιπτώσεις των ουσιών 8 OH-mirtazapine και sertraline. Στην πρώτη περίπτωση η αύξηση από το 2018 στο 2019 αγγίζει το 1,109% ενώ στη δεύτερη περίπτωση το 267.9%. Παρόλο που οι αυξήσεις είναι ιδιαίτερα υψηλές, δείχνουν περισσότερο την προτίμηση στην κατανάλωση των συγκεκριμένων ουσιών αυτής της κατηγορίας σε σχέση με άλλες που προτιμούνταν παλαιότερα. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι αυτές οι αυξήσεις συνδέονται με μειώσεις στην κατανάλωση άλλων ουσιών, όπως amitriptylline 29% (2018-2019), citalopram 34.1% (2018-2019), venlafaxine 49% (2018-2019). Επίσης τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τα αντικαταθληπτικά μεταβλήθηκαν ελαφρώς από το 2018 στο 2019, γεγονός που ενισχύει ότι άλλαξε περισσότερο η ποιότητα της κατανάλωσης και όχι η ποσότητα.



Εικόνα 43. Ραβδόγραμμα για αντιυπερτασικά και διουρητικά που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2011-2019.

Αντιυπερτασικά και διουρητικά: Τα αντιυπερτασικά μαζί με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αποτελούν τις δυο κατηγορίες με τη μεγαλύτερη κατανάλωση. Σε πολλές περιπτώσεις καρδιακά προβλήματα και επεισόδια μπορεί να είναι απόρροια άγχους, πίεσης, απογοήτευσης. Επομένως η τάση κατανάλωσης και αυτής της κατηγορίας μπορεί να συνδεθεί με το κοινωνικό γίνεσθαι από το 2010 μέχρι σήμερα. Στην Εικόνα 43 και πιο συγκεκριμένα στο συγκεντρωτικό διάγραμμα (Sum), το μέγιστο συναντάται το 2016 και αυτό λόγω της κατανάλωσης της ουσίας Valsartan. Το 2018 η κατανάλωση είναι μικρότερη από το 2019, $78,556 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ και $112,882 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ αντίστοιχα. Η σημειωθείσα αύξηση υπολογίζεται στο 43.7%.

Πίνακας 16. Πίνακας αντιυπερτασικών και διουρητικών φαρμάκων, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

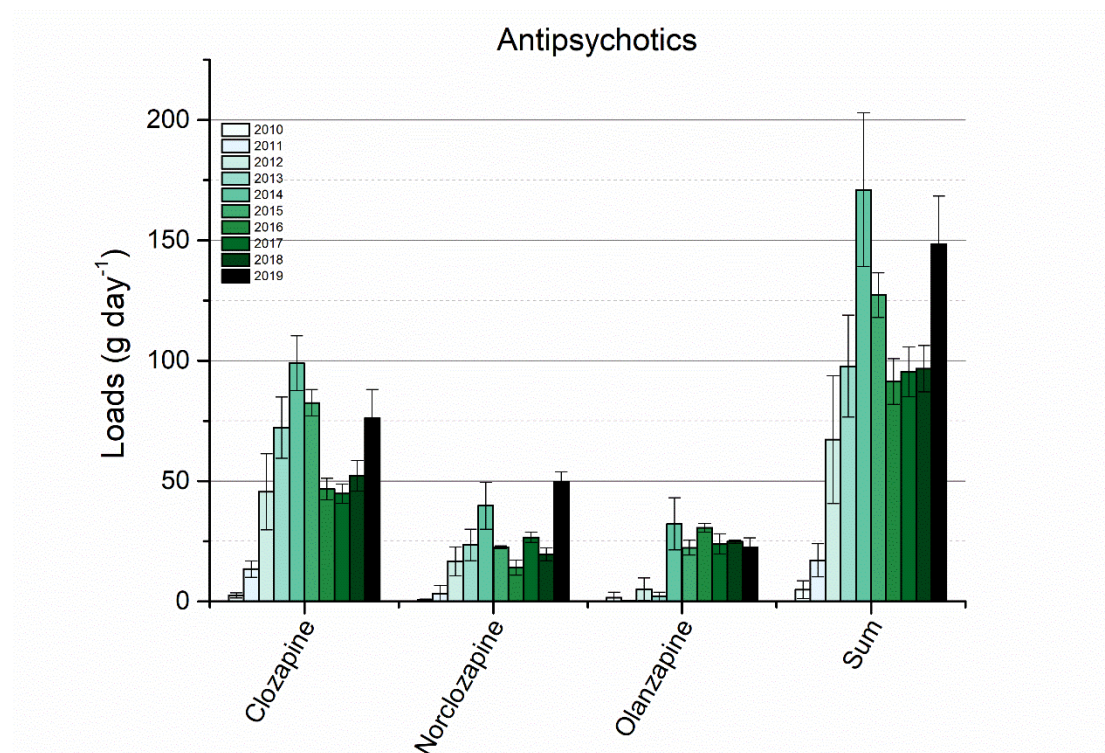
Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Atenolol	3721	183	2617	105
Propranolol	311	24	375	37
Valsartan	65040	3883	99814	2615
Metoprolol	1517	93	2220	135
Hydrochlorothiazide	6387	533	6642	255
Furosemide	1580	116	1214	76
Sum	78556	4833	112882	3223

Όπως γίνεται αντιληπτό και από τον Πίνακα 16, η αύξηση στην κατανάλωση από το 2018 στο 2019, οφείλεται στην αύξηση που σημειώνεται στα 3 από τα 4 εξεταζόμενα αντιυπερτασικά. Το μόνο αντιυπερτασικό που παρουσιάζει μείωση από το 2018 στο 2019 είναι το atenolol 3,721 (g day⁻¹) το 2018 στα 2,617 (g day⁻¹) το 2019. Η μείωση που παρατηρείται είναι 29,7%.

Αυξήσεις (2018-2019) παρατηρήθηκαν για τις ουσίες valsartan 53.5%, propranolol 20.6%, metoprolol 46.3%. Σύμφωνα με τον εθνικό οργανισμό φαρμάκων τα σκευάσματα με δραστικές τα atenolol και valsartan που κυκλοφορούν στην αγορά είναι περισσότερα από αυτά με τις υπόλοιπες ουσίες της κατηγορίας που μελετώνται. (32)

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα χορηγούνται μαζί με τα διουρητικά στην αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης. Το διουρητικό hydrochlorothiazide παρουσιάζει ελαφριά αύξηση στην κατανάλωση το 2019 σε ποσοστό 4%. Γενικά παρατηρείται ότι η κατανάλωση κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα τόσο το 2018 όσο και το 2019 σε σχέση με τις προηγούμενες χρονιές. Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια έχει μεταβληθεί το μοτίβο κατανάλωσης για το συγκεκριμένο διουρητικό με αυξητική τάση από το 2016 μέχρι σήμερα.

Τέλος πτωτική τάση από το 2017 ως το 2019 παρατηρείται για την ουσία furosemide. Αποτελεί ένα ισχυρό διουρητικό, με έντονες διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της έρευνας. Το 2019 η μείωση που σημειώνεται είναι 23.2%.



Εικόνα 44. Ραβδόγραμμα για αντιψυχωσικά που απεικονίζει την κατανάλωση (g day⁻¹) για κάθε ουσία από το 2010-2019.

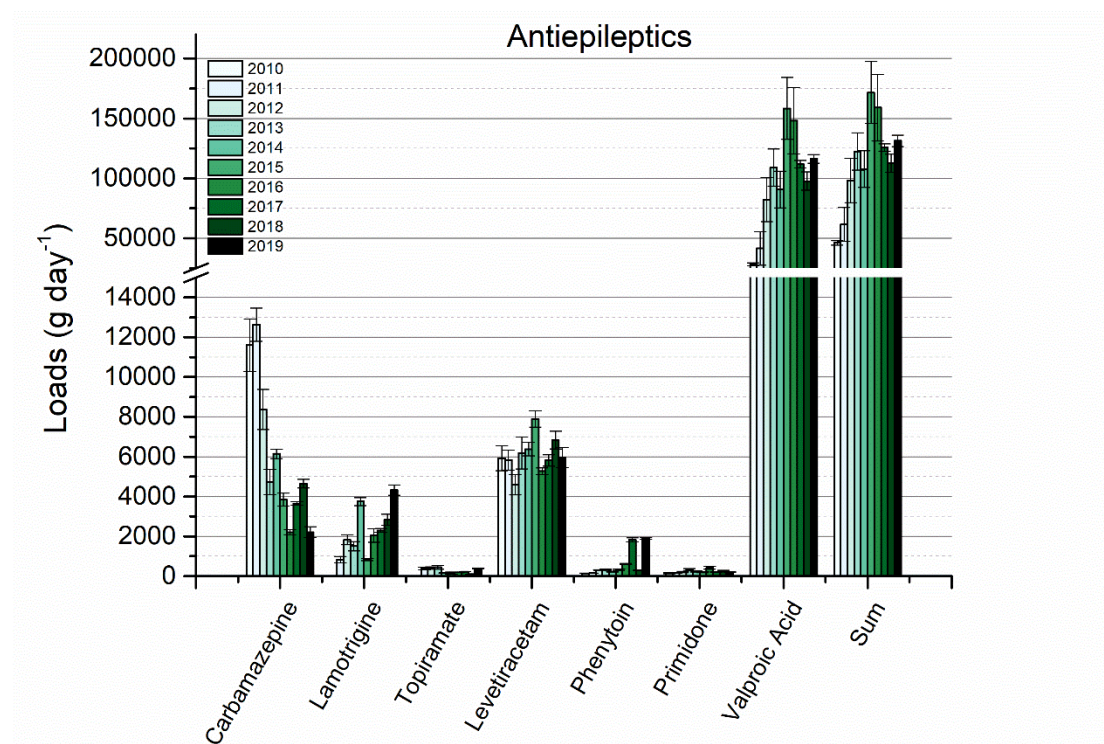
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αντιψυχωσικά: Φάρμακα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι ψυχοδραστικές αυτές ουσίες παρουσιάζουν ανησυχητικά υψηλά επίπεδα το 2019, με κατανάλωση που αγγίζει τα 148 (g day^{-1}) σε σχέση με τα 97 (g day^{-1}) που υπολογίζεται το 2018, όπως φαίνεται στην Εικόνα 44 και πιο συγκεκριμένα στο συγκεντρωτικό διάγραμμα (Sum). Η αύξηση που παρατηρείται υπολογίζεται στο 52.6%, το 2019 σε σχέση με το 2018.

Πίνακας 17. Πίνακας αντιψυχωσικών φαρμάκων, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Clozapine	52	6	76	12
Norclozapine	20	3	50	4
Olanzapine	25	1	23	4
Sum	97	7	148	20

Στον Πίνακα 17 όπως και στο ραβδόγραμμα της Εικόνας 44, είναι εμφανής η αλλαγή στην τάση κατανάλωσης το 2019 σε σχέση με τις τρεις προηγούμενες χρονιές 2016, 2017 και 2018. Οι ουσίες clozapine και norclozapine παρουσιάζουν αύξηση 46.1% και 150% αντίστοιχα. Πτωτική τάση παρατηρείται για την ουσία olanzapine (8%), αλλά δεν είναι ικανή να επηρεάσει τη συνολική ανοδική τάση.



Εικόνα 45. Ραβδόγραμμα για αντιεπιληπτικά που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2010-2019.

Αντιεπιληπτικά: Όπως δηλώνει και το όνομα τους είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, πάθησης του νευρικού συστήματος. Στην Εικόνα 45 και πιο συγκεκριμένα στο συγκεντρωτικό γράφημα (Sum) παρατηρείται αύξηση από το 2018 στο 2019 από 112,722 (g day^{-1}) σε 131,250 (g day^{-1}) δηλαδή 16.4%.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιπλέον, παρατηρείται ότι η ουσία valproic acid είναι αυτή που επηρεάζει περισσότερο τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα με τις ουσίες topiramate και primidone να παραμένουν στα χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τις υπόλοιπες ουσίες της κατηγορίας (Πίνακας 18).

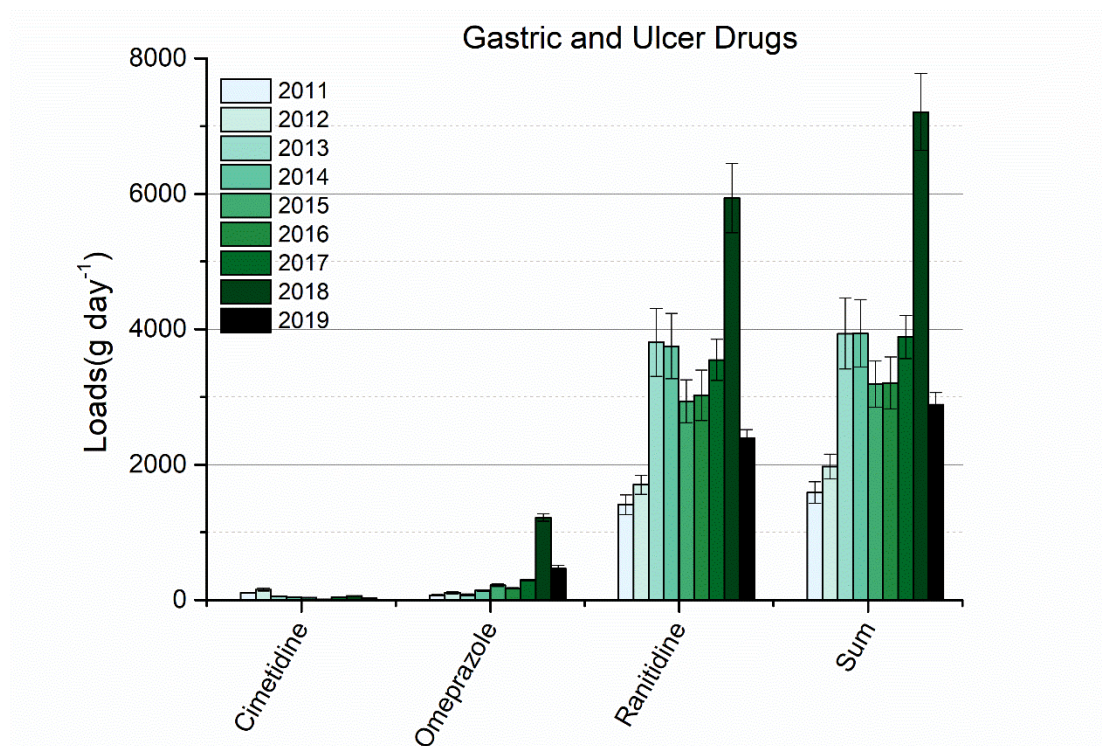
Πίνακας 18. Πίνακας αντιεπιληπτικών φαρμάκων, ποσότητες (g day⁻¹) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Carbamazepine	4643	218	2210	266
Lamotrigine	2827	279	4328	255
Topiramate	102	9	404	21
Levetiracetam	6833	437	5960	509
Phenytoin	300	18	1901	48
Primidone	265	28	203	15
Valproic Acid	97753	7526	116244	3591
Sum	112722	7547	131250	4706

Παρατηρείται ότι για το carbamazepine η κατανάλωση παρουσιάζει πτωτική τάση μετά το 2011. Από το 2018 η μείωση υπολογίζεται στο 52.4% ενώ παράλληλα παρατηρείται αύξηση αντίστοιχου μεγέθους 53.1% για την ουσία lamotrigine.

Αξιοσημείωτη είναι η αύξηση στην κατανάλωση του phenytoin από το 2018 στο 2019, 533.7%. Τα επίπεδα αυτά είναι πλησιέστερα στην κατανάλωση του 2017. Αύξηση παρατηρείται και για την ουσία lamotrigine 53.1 %.

Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας, όπως αναφέρθηκε είναι το valproic acid, ένα παράγωγο λιπαρών οξέων του οποίου η κατανάλωση αυξήθηκε σε ποσοστό 18.9%. Τα συνολικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η αύξηση που παρατηρείται από το 2018 στο 2019 δεν πλησιάζει το μέγιστο που παρατηρήθηκε το 2015, όμως οι τιμές δηλώνουν ότι τα επίπεδα κατανάλωσης είναι αρκετά υψηλά.



Εικόνα 46. Ραβδόγραμμα για φάρμακα κατά του έλκους που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2011-2019.

Φάρμακα κατά του έλκους: Οι στομαχικές διαταραχές έχουν συσχετιστεί αρκετές φορές με στρεσογόνες καταστάσεις. Στην Εικόνα 46 φαίνεται πως η μέγιστη κατανάλωση σημειώνεται το 2018 σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη χρονιά. Πιο συγκεκριμένα η συνολική κατανάλωση για το 2018 αγγίζει τα $7,211 (\text{g day}^{-1})$ ενώ το 2019 πέφτει στα $2,885 (\text{g day}^{-1})$. Η μείωση που παρατηρείται υπολογίζεται σε 60% και κατά κύριο λόγο οφείλεται στην εξαιρετική πτώση που παρατηρείται για τις ουσίες omeprazole και ranitidine.

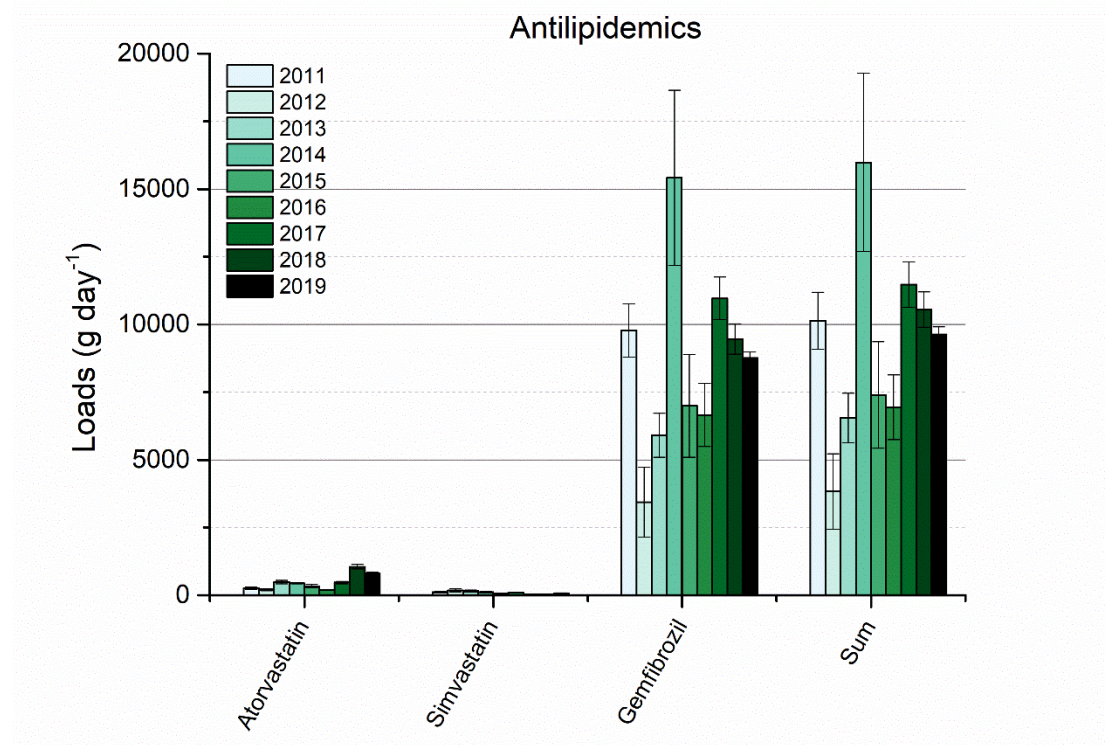
Πίνακας 19. Πίνακας φαρμάκων κατά του έλκους, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Cimetidine	59	4	26	2
Omeprazole	1216	53	467	50
Ranitidine	5935	511	2392	125
Sum	7211	514	2885	178

Όπως διακρίνεται και στον Πίνακα 19, τη μικρότερη κατανάλωση παρουσιάζει η cimetidine, η κατανάλωση της οποίας είναι μειωμένη το 2019 κατά 55.9%. Το omeprazole επίσης παρουσιάζει μείωση για τις δυο χρονιές που μελετώνται σε ποσοστό 61.6%. Μάλιστα τον Μάιο του 2019 ο Εθνικός Οργανισμός φαρμάκων προέβη σε ανάκληση παρτίδας φαρμάκου με δραστική ουσία το omeprazole. (32) Το γεγονός αυτό, ίσως προμηνύει αλλαγές στην κατανάλωσή του μελλοντικά.

Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας είναι η ουσία ranitidine, η οποία βρίσκεται στα υψηλότερα επίπεδα από τις υπόλοιπες ουσίες και μάλιστα για όλες τις χρονιές. Κυκλοφορεί με εμπορική ονομασία Zantac. Το 2018 η κατανάλωση εκτοξεύεται στα $5,935 (\text{g day}^{-1})$,

υψηλότερη από κάθε άλλη χρονιά ενώ το 2019 μειώνεται κατά 59.7%. Τέλος, παρατηρείται ότι το 2019 η κατανάλωση επανέρχεται σε επίπεδα αντίστοιχα με τις υπόλοιπες χρονιές.



Εικόνα 47. Ραβδόγραμμα για αντιλιπιδαιμικά φάρμακα που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2011-2019.

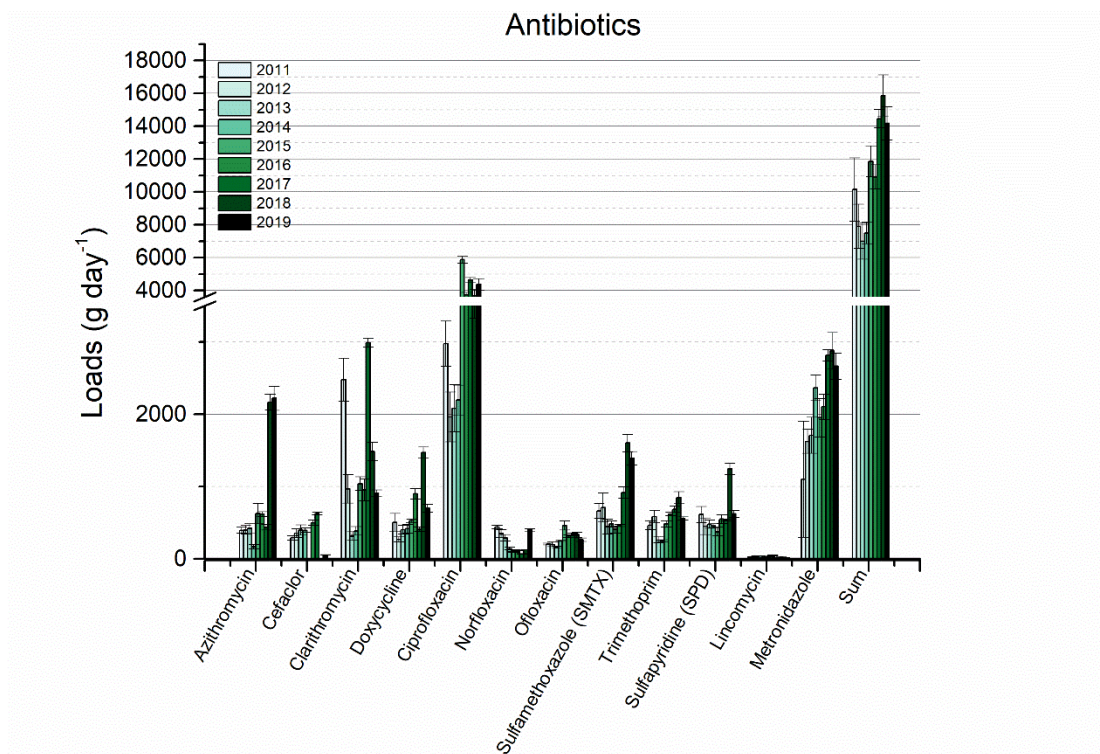
Αντιλιπιδαιμικά: Οι αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για να ρίξουν τα επίπεδα της κακής χοληστερόλης, δηλαδή τη χαμηλής πυκνότητας γνωστή ως LDL. Στο συγκεντρωτικό διάγραμμα (Sum) της Εικόνας 47, παρατηρείται μείωση της κατανάλωσης από το 2018 στο 2019, εξακολουθώντας ωστόσο να παραμένει σε υψηλά επίπεδα. Πιο συγκεκριμένα η κατανάλωση το 2018 είναι στα $10,547 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ και το 2019 παρατηρείται ελαφριά πτώση στα $9,624 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$. Το ποσοστό μείωσης υπολογίζεται σε 8.7%, που δηλώνει ότι το μοτίβο κατανάλωσης για τις προς μελέτη χρονιές δεν μεταβλήθηκε σημαντικά αλλά παραμένει σχεδόν σταθερό.

Πίνακας 20. Πίνακας αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Atorvastatin	1049	82	806	35
Simvastatin	32	7	63	29
Gemfibrozil	9465	561	8756	226
sum	10547	650	9624	290

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 20 αλλά και στην Εικόνα 47, η ουσία της κατηγορίας με τη μεγαλύτερη κατανάλωση είναι το gemfibrozil. Αποτελεί έναν υπολιπιδαιμικό παράγοντα, ευρέως χορηγούμενο για τη ρύθμιση της χοληστερόλης. Η κατανάλωσή του παρουσιάζει μείωση 7.5% από το 2018 στο 2019, εξακολουθώντας να παραμένει σε υψηλά επίπεδα.

Μείωση παρουσιάζει και το atorvastatin, 23.2% από ο 2018 στο 2019 χωρίς όμως να παρατηρούνται μεγάλες διαφοροποιήσεις στο μοτίβο κατανάλωσης από το 2011 μέχρι σήμερα. Αντίθετα, αύξηση παρατηρείται στην κατανάλωση της ουσίας simvastatin σε ποσοστό 96.9% το οποίο δεν επηρεάζει τη γενική τάση καθώς η ουσία αυτή κυμαίνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα για όλες τις χρονιές.



Εικόνα 48. Ραβδόγραμμα για αντιβιοτικά φάρμακα που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2011-2019.

Αντιβιοτικά: Η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τις σύγχρονες κοινωνίες. Στην Ελλάδα, η χρήση έχει χαρακτηριστεί αλόγιστη γεγονός που επαληθεύεται από την Εικόνα 48. Μολονότι γίνεται προσπάθεια για τον περιορισμό της χρήσης τους το 2018 η συνολική κατανάλωση βρίσκεται στα υψηλότερα επίπεδα που σημειώθηκαν ποτέ (Εικόνα 47, Sum) στα $15,863 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$. Για το 2019 η κατανάλωση περιορίζεται ελαφρώς στα $14,177 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$ δηλαδή σε ποσοστό 10.2%. Τα υψηλά αυτά επίπεδα που καταγράφηκαν έρχονται σε συμφωνία με την έξαρση γρίπης που έπληξε την Ελλάδα το 2018 και 2019, οδηγώντας ακόμα και σε θάνατο ένα μέρος του πληθυσμού που νόσησε.

Πίνακας 21. Πίνακας αντιβιοτικών φαρμάκων, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Azithromycin	2167	110	2222	168
Cefaclor	4	0.2	52	5
Clarithromycin	1485	129	911	43
Doxycycline	1471	75	699	52
Ciprofloxacin	3685	358	4376	352

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Norfloxacin	123	4	402	17
Ofloxacin	334	36	264	24
Sulfamethoxazole (SMTX)	1603	122	1391	93
Sulfapyridine (SPD)	1243	80	623	48
Lincomycin	23	2	15	1
Trimethoprim	846	83	558	22
Metronidazole	2878	253	2664	180
Sum	15863	506	14177	1006

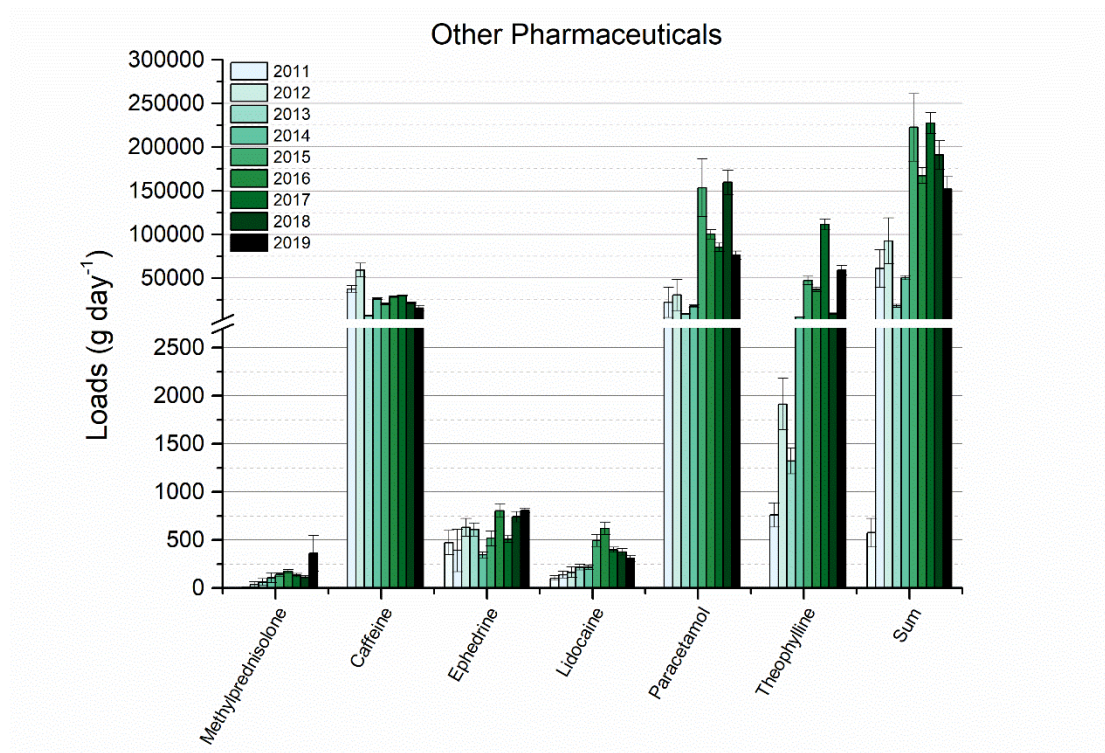
Πιο συγκεκριμένα όπως προκύπτει και από τον Πίνακα 21 η κατανάλωση της κεφαλοσπορίνης cefaclor αυξήθηκε το 2019 σε ποσοστό 1,200%. Αν και η αύξηση που σημειώνεται ξεπερνά το δεκαπλάσιο, δεν μεταβάλλει ανάλογα τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα δεδομένου ότι η κατανάλωση εξακολουθεί να διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα σε σχέση με άλλους εκπροσώπους της κατηγορίας.

Υψηλή κατανάλωση για τις χρονιές 2018-2019, παρουσιάζουν οι ουσίες ciprofloxacin και metronidazole. Ωστόσο η μείωση που παρατηρείται στην κατανάλωση της ουσίας metronidazole το 2019 (7.4%), μπορεί να αποδοθεί στην ανάκληση παρτίδων ενέσιμων προϊόντων που πραγματοποίησε ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων τον Νοέμβριο του 2018. (32) Για την ουσία ciprofloxacin παρατηρείται αύξηση από το 2018 στο 2019 σε ποσοστό 18.7%.

Μείωση παρατηρείται το 2019, στην κατανάλωση των ουσιών clarithromycin και doxycycline σε ποσοστά 38.6% και 52.5% αντίστοιχα. Αντιθέτως, για την ουσία azithromycin η παρατηρηθείσα αύξηση είναι μόλις 2.5%, δηλαδή δεν υπάρχει ουσιαστική μεταβολή στην κατανάλωση.

Για τα σουλφοναμίδια sulfamethoxazole και sulfapyridine το 2018 παρατηρείται το μέγιστο στην κατανάλωση σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη χρονιά. Το 2019 για το sulfamethoxazole η κατανάλωση εξακολουθεί να παραμένει σε υψηλά επίπεδα ενώ για το sulfapyridine επιστρέφει σε αντίστοιχα επίπεδα που σημειώθηκαν τις προηγούμενες χρονιές.

Μέγιστη κατανάλωση το 2019 για το βακτηριοκτόνο norfloxacin με ποσοστό αύξησης από το 2018 που αγγίζει το 226.8%, με εμφανή αλλαγή στο μοτίβο κατανάλωσης σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια. Κάτι τέτοιο δεν παρατηρείται για τις ουσίες trimethoprim και lincomycin καθώς η κατανάλωση για όλα τα χρόνια παραμένει σε σταθερά επίπεδα χωρίς έντονες διακυμάνσεις.



Εικόνα 49. Ραβδόγραμμα διάφορων φαρμάκων που απεικονίζει την κατανάλωση (g day^{-1}) για κάθε ουσία από το 2011-2019.

Άλλα φάρμακα: Στη συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνονται δραστικές ουσίες φαρμάκων με αναλγητική και άλλες δράσεις. Η κατανάλωση κυμαίνεται σε αρκετά υψηλά επίπεδα για όλες τις χρονιές ειδικά από το 2015 έως το 2019. Στο συγκεντρωτικό γράφημα της Εικόνας 49 (Sum) είναι εμφανής η μείωση από το 2018 στο 2019 ($191,125 \text{ g day}^{-1}$ σε $151,941 \text{ g day}^{-1}$, δηλαδή 20.5%). Συνολικά όμως τόσο το 2018 όσο και το 2019 η κατανάλωση παραμένει σε υψηλά επίπεδα.

Πίνακας 22. Πίνακας διάφορων φαρμάκων, ποσότητες (g day^{-1}) και τυπικές αποκλίσεις για το 2018 και 2019.

Analyte	2018 (g/day)	SD 2018	2019 (g/day)	SD 2019
Methylprednisolone	112	15	359	187
Caffeine	21377	1165	15421	3386
Ephedrine	742	54	807	25
Lidocaine	375	33	308	29
Paracetamol	159556	14084	76044	4796
Theophylline	8963	823	59002	5709
Sum	191125	16174	151941	14132

Όπως προκύπτει από τον Πίνακα 22, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση της ουσίας paracetamol τόσο για το 2018 όσο για το 2019. Πιο συγκεκριμένα το 2018 παρατηρείται η μέγιστη κατανάλωση με $21,377 \text{ (g day}^{-1}\text{)}$, ενώ το 2019 μειώνεται σε

ποσοστό 27,9%. Λόγω του ότι η τιμή του συγκεκριμένου μη συνταγογραφούμενου αναλγητικού ακολουθεί αυξητικές τάσεις στην αγορά η μείωση στην κατανάλωση το 2019 αιτιολογείται ως συνέπεια της αυξημένης τιμής. (32) Επίσης σε πολλές περιπτώσεις μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη με παρόμοια δράση προτιμώνται περισσότερο.

Κατακόρυφη αύξηση παρατηρείται το 2019 για το κορτικοστεροειδές με δερματολογική χρήση, methylprednisolone. Η αύξηση από το 2018 υπολογίζεται σε 220.5%. Ωστόσο, δεν επηρεάζει τη συνολική κατανάλωση της κατηγορίας καθώς τα επίπεδα είναι πολύ χαμηλά σε σχέση με τις υπόλοιπες ουσίες.

Η ουσία caffeine, αποτελεί ένα διεγερτικό που προσλαμβάνεται με την κατανάλωση του καφέ αλλά και άλλων ροφημάτων. Εκτός όμως από αυτό, αποτελεί και φαρμακευτική ουσία με δράση στο νευρικό σύστημα. Η κατανάλωση παραμένει σε υψηλά επίπεδα για όλες τις χρονιές ενώ το μοτίβο κατανάλωσης δεν μεταβάλλεται ιδιαίτερα το 2018 και το 2019. Η ουσία theophylline αποτελεί μεταβολίτη της caffeine αλλά χρησιμοποιείται και σε φαρμακευτικά σκευάσματα για το αναπνευστικό σύστημα. Το 2019 εμφανίζεται κατακόρυφη αύξηση σε ποσοστό 558.3% σε σχέση με την προηγούμενη χρονιά. Η επιβάρυνση της ατμόσφαιρας με αλλεργιογόνους παράγοντες αλλά και η μεταβολή του κλίματος μπορούν να αιτιολογήσουν τέτοιες αυξήσεις.

Η κατανάλωση για την lidocaine, ουσία με αναισθητική κυρίως δράση, δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες μεταβολές για τις χρονιές 2018 και 2019 όπως αντίστοιχα και η ephedrine. Η τελευταία ουσία είναι συμπαθομιμητική και ανήκει στις μη κατεχολαμίνες. Παρά τη μικρή αύξηση το 2019 το μοτίβο παραμένει σχετικά σταθερό.

6.1.2 Εκτίμηση χρήσης ναρκωτικών ουσιών 2018-2019

Στον Πίνακα 23, παρουσιάζονται τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η χρήση των ναρκωτικών από τον πληθυσμό της Αθήνας. Όπως και στις φαρμακευτικές ουσίες έτσι και στα ναρκωτικά, χρησιμοποιήθηκαν οι εισροές των λυμάτων από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της Ψυττάλεια και πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί προς τα πίσω. Κρίσιμο σημείο είναι η επιλογή των κατάλληλων βιοδεικτών για τον υπολογισμό της κατανάλωσης των παράνομων ουσιών. Προκειμένου να γίνει σωστή επιλογή, βρέθηκαν οι κύριοι μεταβολίτες για την κάθε ουσία και αξιοποιήθηκαν ώστε να υπολογιστεί σωστά η κατανάλωση. Σε περίπτωση που κάτι τέτοιο δε λαμβάνεται υπόψη και μελετάται μόνο η μητρική ουσία τότε περιλαμβάνεται και η ποσότητα της απευθείας απόθεσης στα λύματα δηλαδή χωρίς να έχει καταναλωθεί. Κάτι τέτοιο θα οδηγούσε σε εσφαλμένα αποτελέσματα για την κατανάλωση.

Επιπλέον για τους παρακάτω υπολογισμούς έγινε η παραδοχή ότι ο πληθυσμός που εξυπηρετείται από το κέντρο επεξεργασίας λυμάτων της Ψυττάλεια είναι περίπου 4,000,000. Ο αριθμός αυτός προκύπτει από το γεγονός ότι η μέση παροχή εισερχόμενων λυμάτων και τις δυο χρονιές είναι περίπου 740,000 m³ και την υπόθεση ότι κάθε άτομο απορρίπτει περίπου 0.2 m³ λυμάτων.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 23. Δεδομένα για τον υπολογισμό της χρήσης των ναρκωτικών στην Αττική.

Ουσία	Ένωση -Στόχος	Ποσοστό (%) της ουσίας που απεκκρίνεται ως την ένωση - στόχο	Συντελεστής Μετατροπής
Κοκαΐνη (COC)	BEGC	45	2,33
Ηρωΐνη (HER)	Μορφίνη	42	3,1
Αμφεταμίνη	Αμφεταμίνη	30	3,3
MDMA (ecstasy)	MDMA	65	1,5
THC (κάνναβη)	THCA	0,6	152
Μεθαδόνη	EDDP	3-25	3,6
Κωδεΐνη	Κωδεΐνη	70	1,4
Μεθαμφεταμίνη	Μεθαμφεταμίνη	43	2,3

Ο συντελεστής μετατροπής για κάθε ουσία υπολογίζεται από τον τύπο:

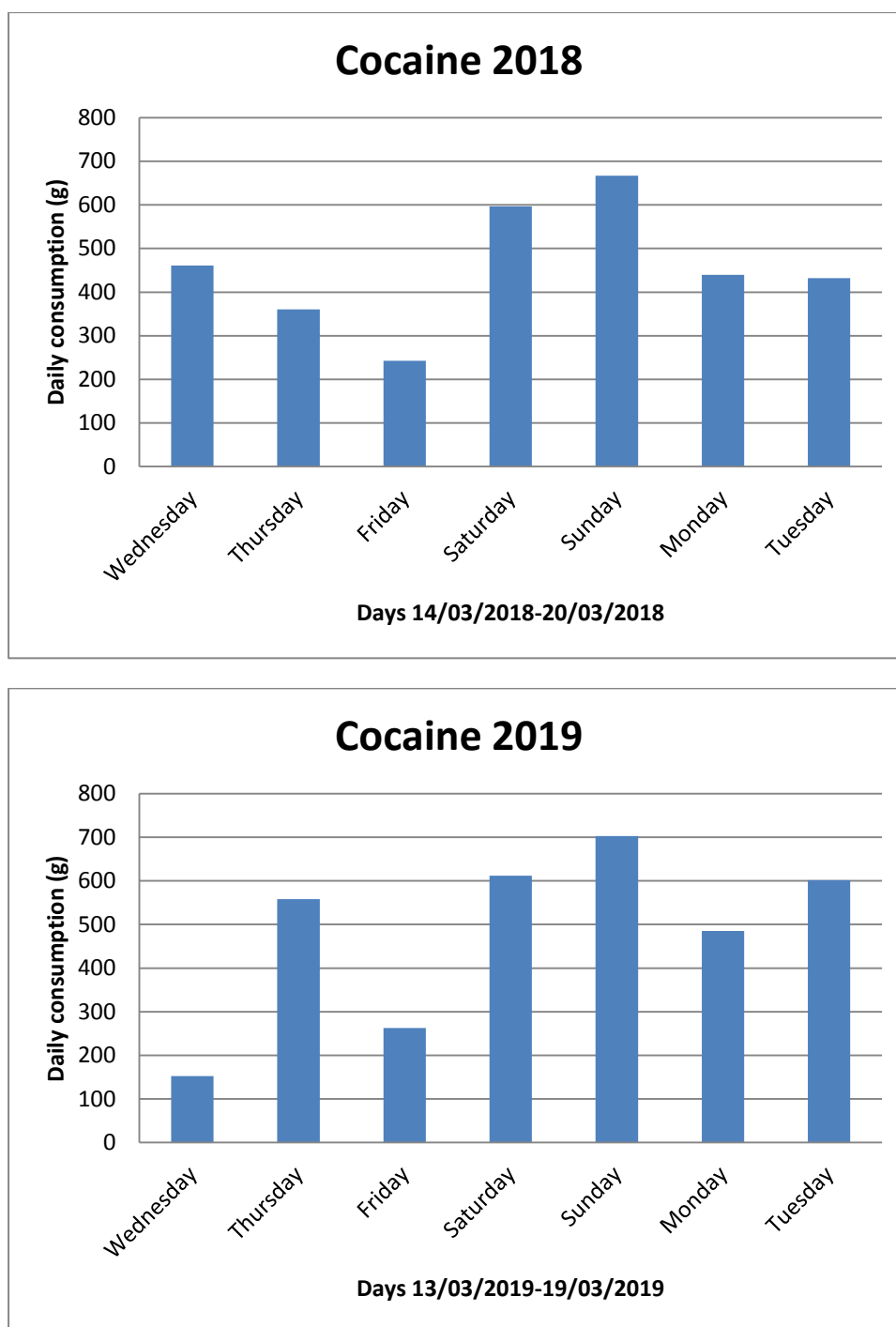
$$\text{Συντελεστής Μετατροπής } X \text{ ουσίας} = \left(\frac{1}{\text{ποσοστό έκκρισης σε ένωση-στόχο} / 100} \right) \times \left(\frac{\text{MB ουσίας}}{\text{MB ένωση-στόχο}} \right)$$

Η ποσότητα (g) ανά ημέρα (day) για κάθε ουσία υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\left(\frac{\text{g}}{\text{day}} \right) X \text{ ουσίας} = \left[\text{Ροή} \left(\frac{\text{m}^3}{\text{day}} \right) \times \left(\text{μέση συγκέντρωση ένωσης - στόχου} (\mu\text{g}/\text{m}^3) \right) \right] \times \Sigma. \text{M} / 10^6$$

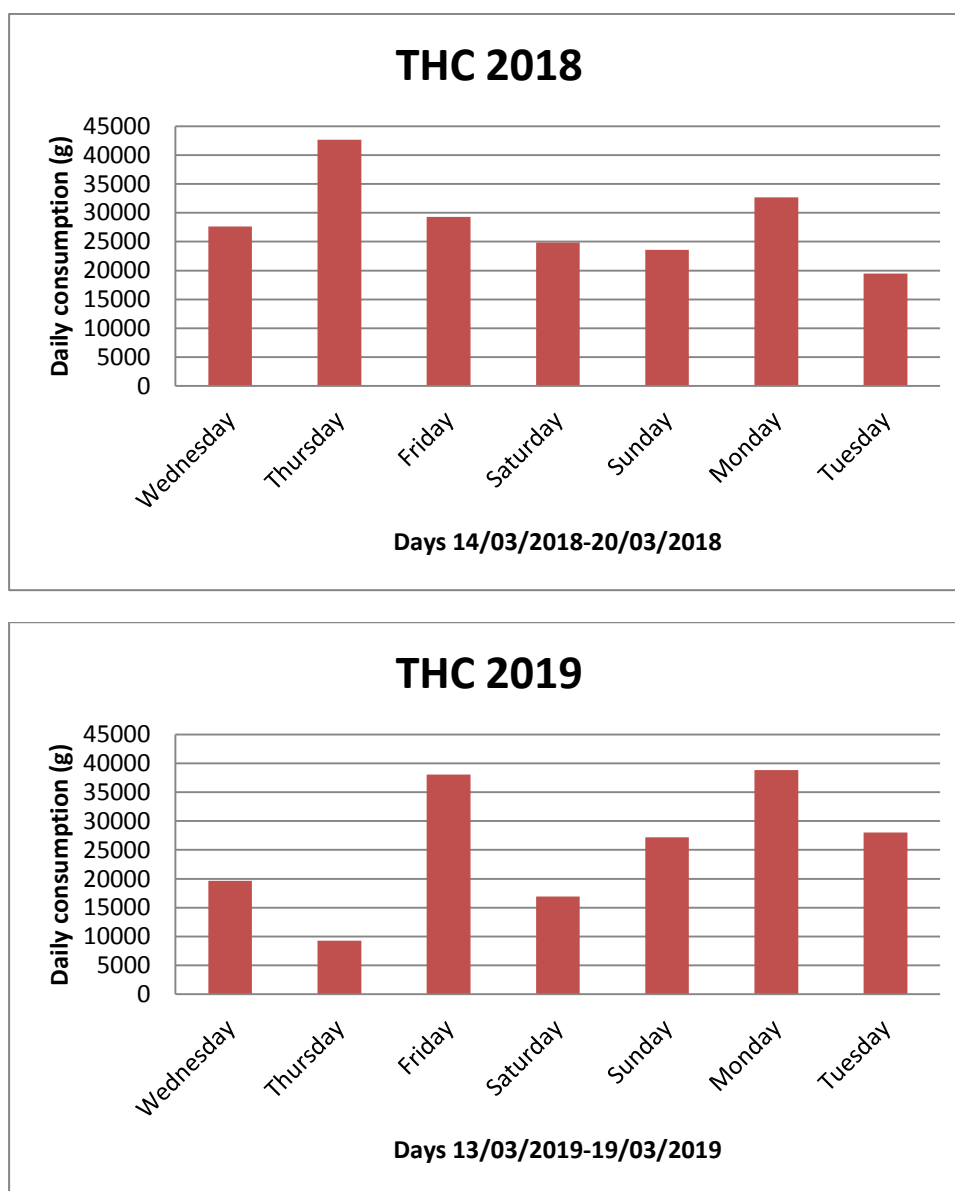
όπου Σ.Μ ο συντελεστής μετατροπής για κάθε ουσία.

Στις εικόνες που ακολουθούν φαίνεται η ημερήσια κατανάλωση σε γραμμάρια (g) για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στον Πίνακα 23 για το 2018 και 2019. Πιο συγκεκριμένα για κάθε μέρα που λήφθηκε δείγμα (14/03-20/03 για το 2018 και 13/03-19/03 για το 2019), οι ράβδοι δείχνουν την ποσότητα που καταναλώθηκε και πως αυτή διαμορφώνεται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας.



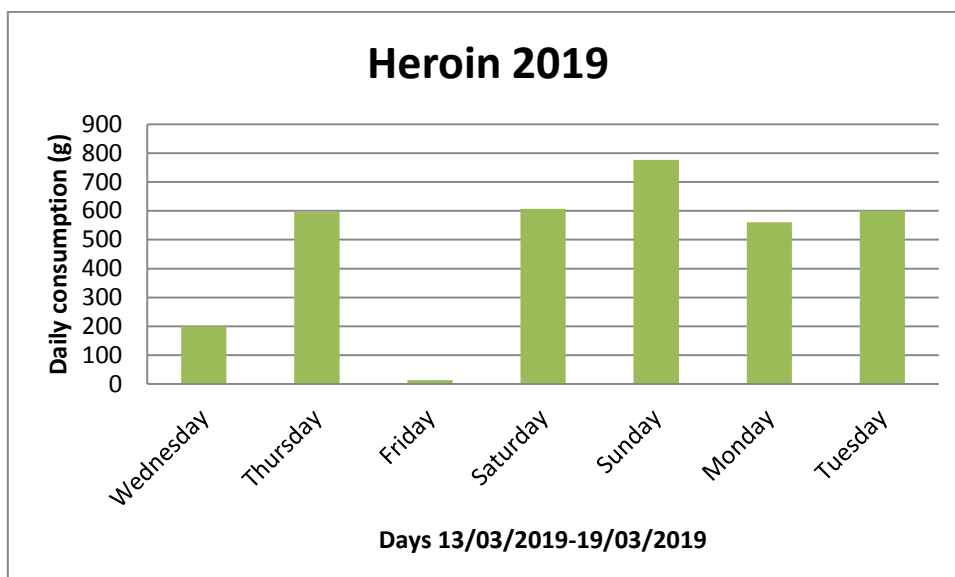
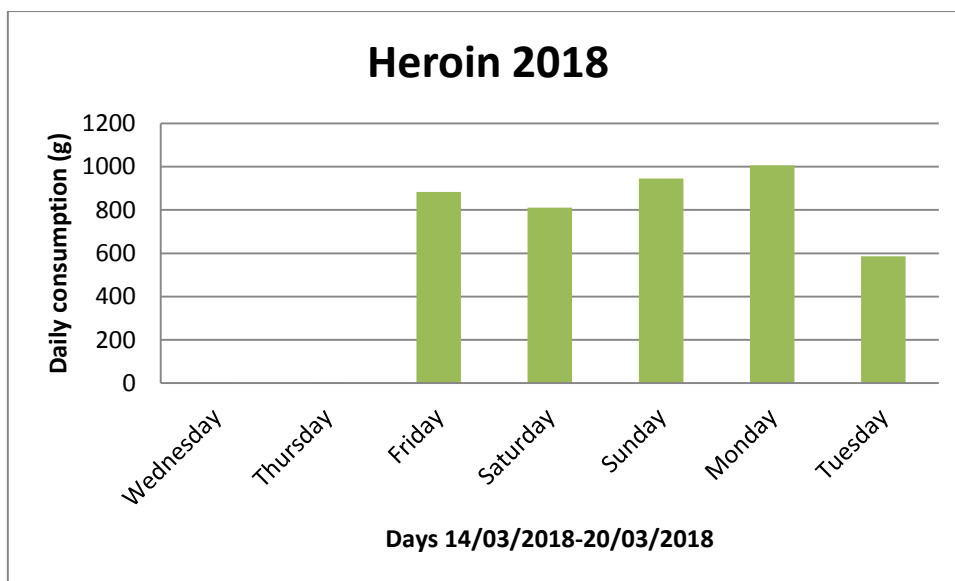
Εικόνα 50. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την ουσία cocaine και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.

Κοκαΐνη: Από την Εικόνα 50 παρατηρείται ότι και τις δυο χρονιές μεγαλύτερη κατανάλωση σημειώνεται τα Σαββατοκύριακα γεγονός που επιβεβαιώνει τον ψυχαγωγικό χαρακτήρα που παρουσιάζει η χρήση των ναρκωτικών. Τα Σαββατοκύριακα και ειδικά την Κυριακή που οι περισσότεροι άνθρωποι δε δουλεύουν η κατανάλωση είναι αυξημένη. Μάλιστα κατά μέσο όρο η κατανάλωση το 2019 (482 g/day) είναι μεγαλύτερη από το 2018 (457 g/day) σε ποσοστό 5.5%.



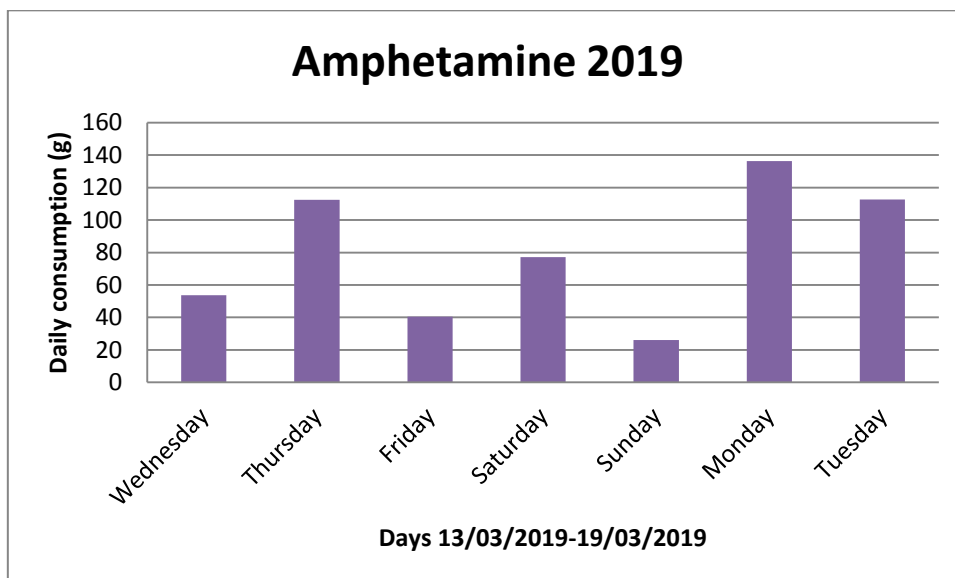
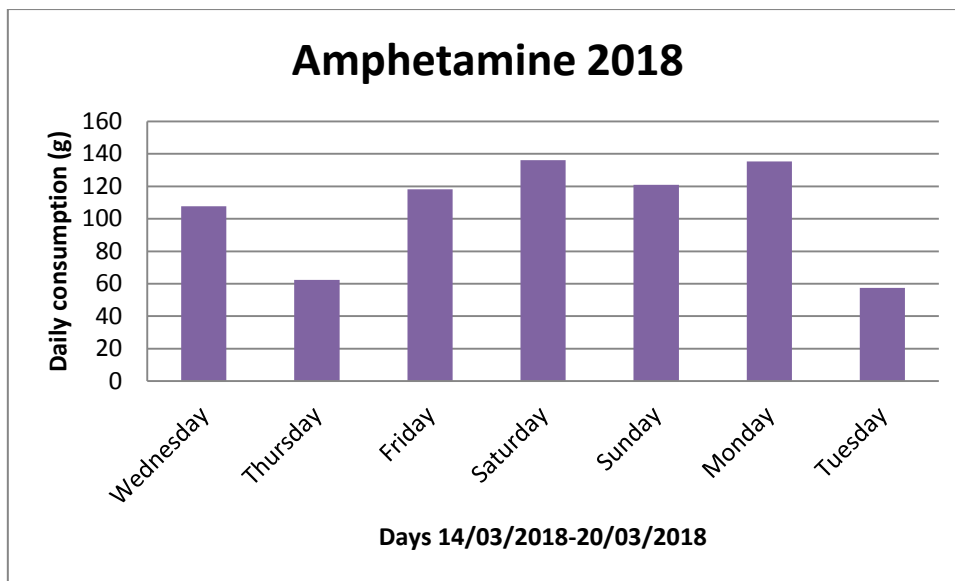
Εικόνα 51. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την κάνναβη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.

Κάνναβη: Η κάνναβη αποτελεί το ναρκωτικό με τη μεγαλύτερη κατανάλωση από όλα όσα μελετώνται. Όπως γίνεται αντιληπτό από την Εικόνα 51 δεν παρατηρείται αύξηση στην κατανάλωση κατά το Σαββατοκύριακο αλλά όλη την εβδομάδα κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα. Επιπλέον από τον Πίνακα 24 φαίνεται ότι το ποσοστό του πληθυσμού που κάνει χρήση είναι στο 5.72% και 5.01% για το 2018 και 2019 αντίστοιχα, δηλαδή υψηλότερο από κάθε άλλο.



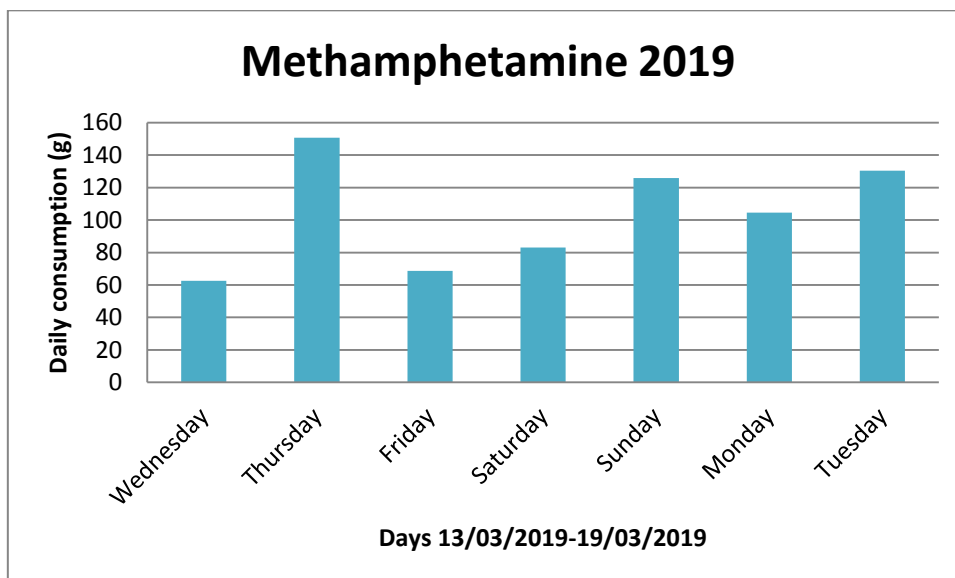
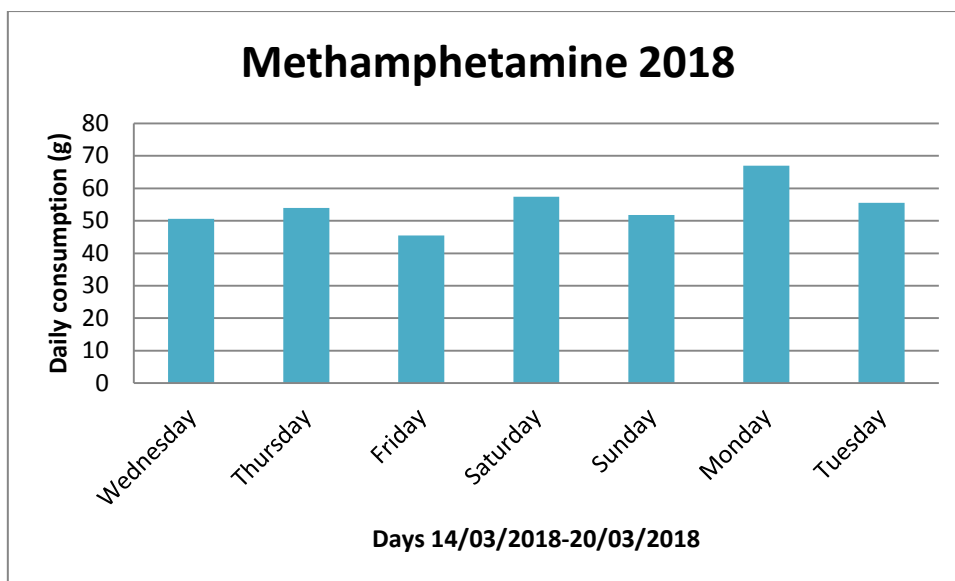
Εικόνα 52. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την ηρωίνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.

Ηρωίνη: Η χρήση της ηρωίνης μπορεί να είναι υπερτιμημένη. Αυτό διότι ένα ποσοστό περίπου 10% πρέπει να αφαιρεθεί δεδομένου ότι προέρχεται από τη μορφίνη που χορηγείται για θεραπευτικούς σκοπούς. Επιπλέον το συγκεκριμένο ποσοστό αποτελεί στατιστικό στοιχείο των Ευρωπαϊκών χωρών και όχι της Αθήνας. Έτσι αν αφαιρεθεί το 10% η μέση κατανάλωση για το 2018 από 605.5 (g/day) υπολογίζεται σε 519 (g/day) και για το 2019 από 479 (g/day) υπολογίζεται σε 418 (g/day). Στην Εικόνα 52 παρουσιάζεται η ολική κατανάλωση. Ένας άλλος παράγοντας που αυξάνει την αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων για την ηρωίνη είναι ότι ένα μέρος της μορφίνης μπορεί να προέρχεται από το μεταβολισμό της κωδεΐνης χωρίς να είναι γνωστό το ακριβές ποσοστό.



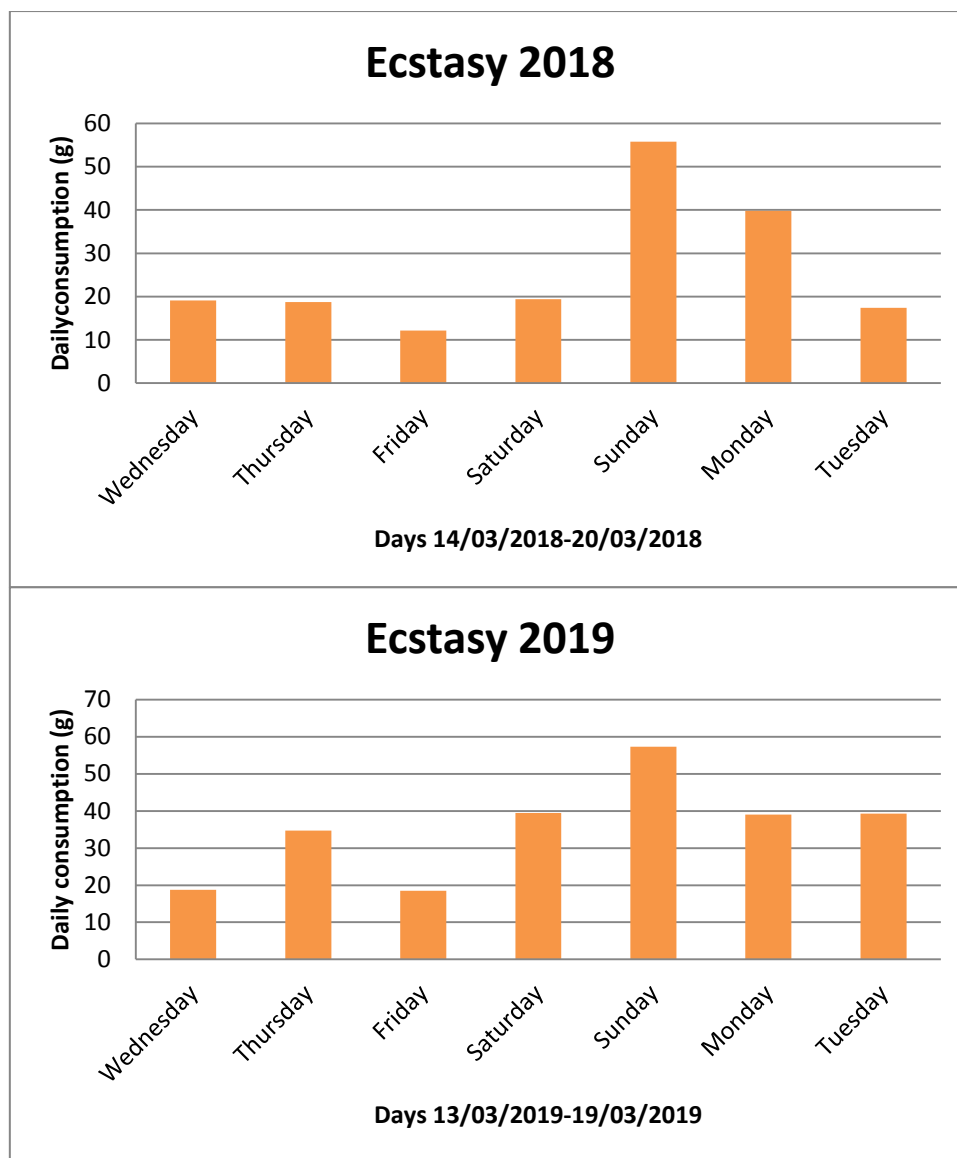
Εικόνα 53. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την αμφεταμίνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.

Αμφεταμίνη: Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο η αμφεταμίνη υπάρχει ως ζεύγος εναντιομερών μορφών, οι οποίες διαφέρουν ως προς την δραστικότητα και το μεταβολισμό. Το (S)-(+), αποτελεί το εναντιομερές που βρίσκεται στις ναρκωτικές ουσίες ενώ το (R)-(-) εναντιομερές απαντάται σε φαρμακευτικές ουσίες και είναι μεταβολίτης συγκεκριμένων φαρμάκων, όπως του selegiline που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Στην παρούσα εργασία δεν έχει γίνει διάκριση των δυο εναντιομερών μορφών συνεπώς τα αποτελέσματα που παρατίθενται αφορούν την ολική κατανάλωση αμφεταμίνης. Μεγαλύτερη μέση κατανάλωση παρατηρείται το 2018 (105 g/day) με εβδομαδιαία κατανάλωση 0.74 kg ενώ το 2019 η μέση κατανάλωση περιορίζεται στα 80 g/day με εβδομαδιαία κατανάλωση 0.56 kg.



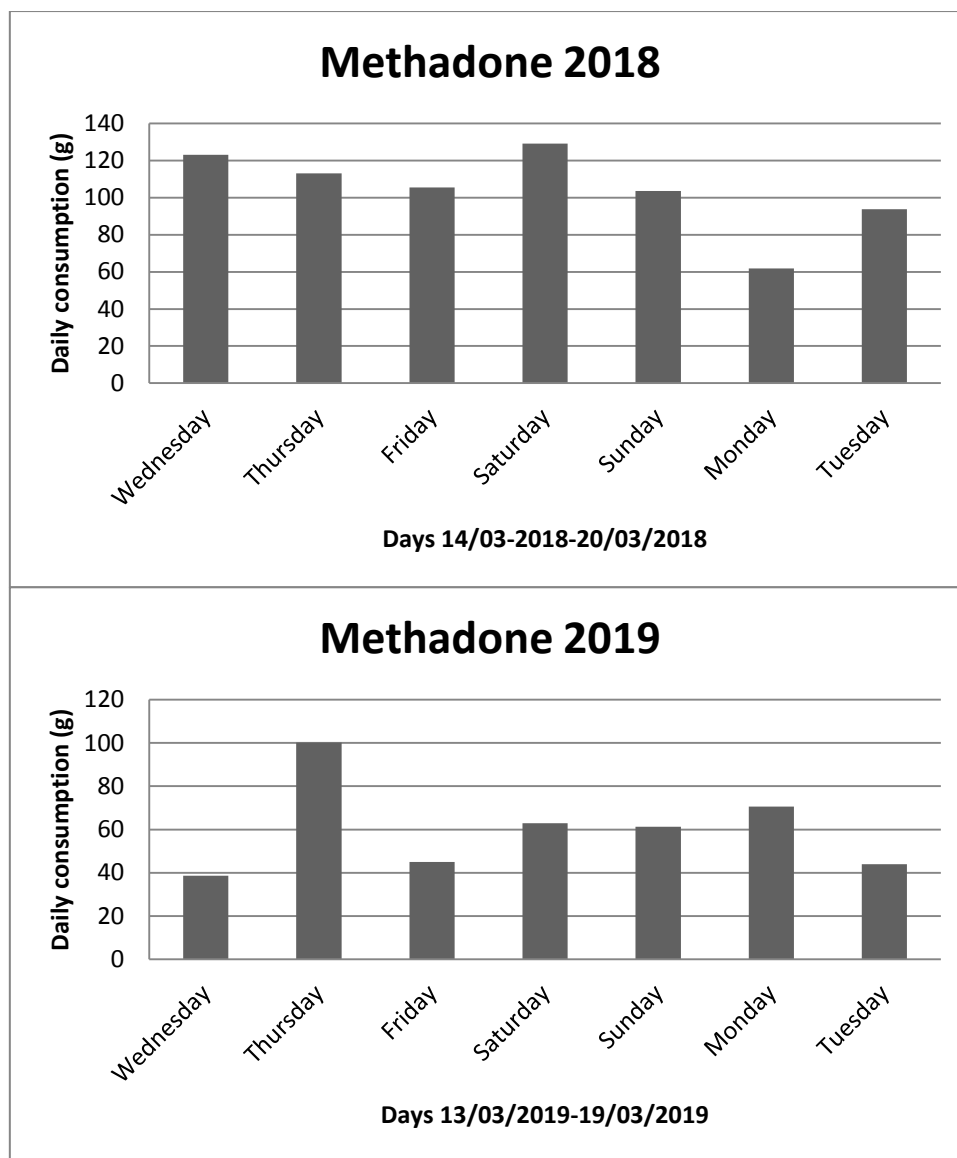
Εικόνα 54. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την μεθαμφεταμίνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.

Μεθαμφεταμίνη: Όπως παρατηρείται από την Εικόνα 54, δεν παρουσιάζεται κάποιο ξεκάθαρο μοτίβο κατανάλωσης όπως παρατηρήθηκε στην περίπτωση της κοκαΐνης. Μεγαλύτερες διακυμάνσεις παρουσιάζονται το 2019 με μέγιστη κατανάλωση την Πέμπτη ενώ για το 2018 η κατανάλωση δεν μεταβάλλεται έντονα μέσα στην εβδομάδα. Η εβδομαδιαία κατανάλωση (kg) που φαίνεται στον Πίνακα 23 δείχνει ότι το 2019 τόσο η ποσότητα όσο και το ποσοστό του πληθυσμού που κάνει χρήση σχεδόν διπλασιάστηκε.



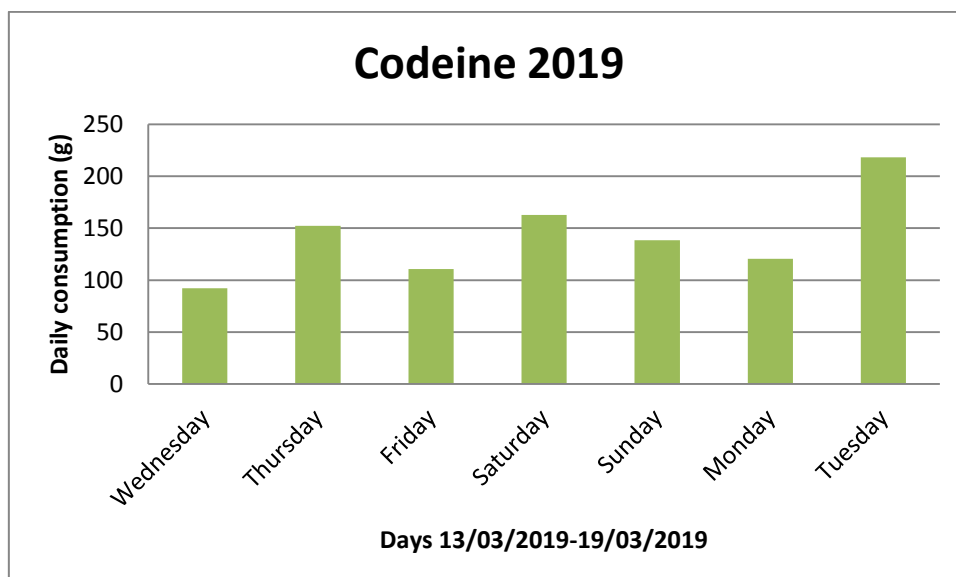
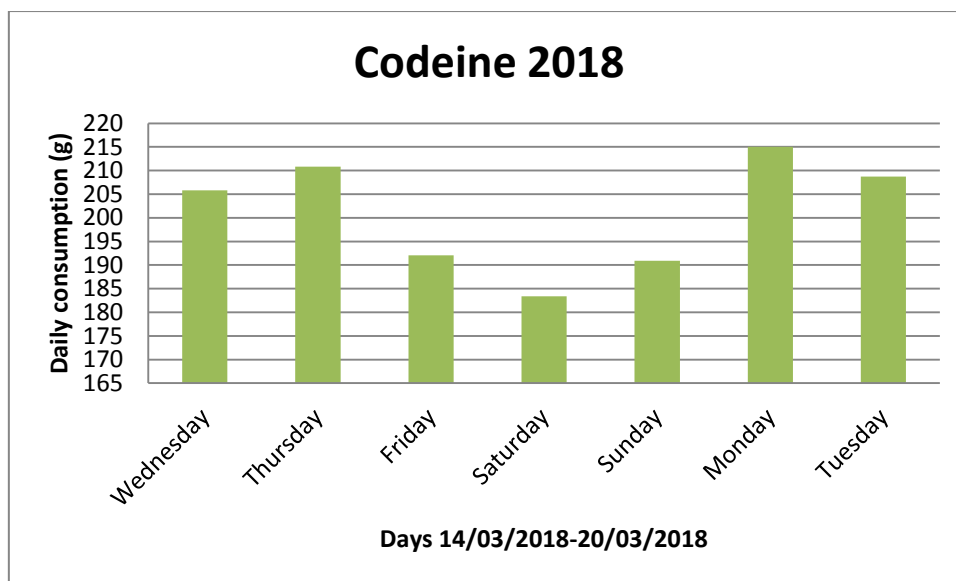
Εικόνα 55. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την έκσταση και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.

Έκσταση: Από την Εικόνα 55 γίνεται εμφανές ότι την Κυριακή η κατανάλωση εκτοξεύεται σε σχέση με τις υπόλοιπες μέρες της εβδομάδας ενισχύοντας την άποψη για τον ψυχαγωγικό χαρακτήρα του ναρκωτικού έκσταση. Μάλιστα για το 2018 η κατανάλωση την Κυριακή είναι περίπου πενταπλάσια από της Παρασκευής που παρατηρείται η ελάχιστη κατανάλωση. Αντίστοιχα και για το 2019 η κατανάλωση την Κυριακή είναι περίπου τριπλάσια από της Παρασκευής που σημειώνεται αντίστοιχα η ελάχιστη κατανάλωση.



Εικόνα 56. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την μεθαδόνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.

Μεθαδόνη: Για την συγκεκριμένη ουσία παρατηρείται ότι το 2018 η κατανάλωση κυμαίνεται σε πιο υψηλά επίπεδα σε σχέση με το 2019. Πιο συγκεκριμένα η μέση κατανάλωση είναι 104 (g/day) ενώ το 2019 η μείωση είναι αισθητή με μέση κατανάλωση στα 60 (g/day).



Εικόνα 57. Ημερήσια κατανάλωση για το 2018 (πάνω) και για το 2019 (κάτω) για την κωδεΐνη και πώς διαμορφώνεται μέσα στην εβδομάδα.

Κωδεΐνη: Και η κωδεΐνη, όπως και η μεθαδόνη δεν παρουσιάζουν συγκεκριμένο μοτίβο κατανάλωσης σε εβδομαδιαία βάση. Αντίθετα η κατανάλωση τόσο τα Σαββατοκύριακα όσο και τις υπόλοιπες μέρες της εβδομάδας δεν παρουσιάζουν έντονες διακυμάνσεις ειδικά για το 2019. Το 2018 η κατανάλωση θυμίζει περισσότερο το μοτίβο που ακολουθείται σε κάποιες φαρμακευτικές ουσίες, δηλαδή αυξημένη τις πρώτες ημέρες της εβδομάδας με πτωτική τάση τα Σαββατοκύριακα.

Πίνακας 24. Εβδομαδιαία κατανάλωση των ναρκωτικών (kg) και ποσοστό του πληθυσμού που κάνει χρήση για το Μάρτιο του 2018 και τον Μάρτιο του 2019.

Compounds	March 2018		March 2019	
	Weekly consumption, kg	Percentage (%) of population under use	Weekly consumption, kg	Percentage (%) of population under use
Cocaine	3,20	0,11	3,37	0,12
Heroin	4,24	0,50	3,35	0,40
Amphetamine	0,74	0,09	0,56	0,07
Methamphetamine	0,38	0,045	0,73	0,086
MDMA (Ecstasy)	0,18	0,007	0,25	0,009
THC (cannabis)	200,17	5,72	177,98	5,09
Methadone	0,73	-	0,42	-
Codeine	1,97	-	1,39	-

6.2 Αποτελέσματα από υγροχρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μαζών με υβριδικό ανιχνευτή τετράπολο-χρόνου πτήσης (LC-QTOF-MS)

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να βρεθεί το μοτίβο κατανάλωσης φαρμακευτικών ουσιών αλλά και η κατάσταση υγείας του πληθυσμού της Αθήνας. Για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο, κρίθηκε σκόπιμο να πραγματοποιηθεί και ύποπτη σάρωση στα δείγματα των εισροών όλων των φαρμακευτικών ουσιών (των κλάσεων που μελετώνται) που χορηγούνται στην Ελλάδα και δεν περιλαμβάνονται στη στοχευμένη σάρωση που περιγράφηκε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο (6.1). Πιο συγκεκριμένα καταγράφησαν όλες οι φαρμακευτικές ουσίες, των προς μελέτη κλάσεων, από το Εθνικό Συνταγολόγιο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων. Η λίστα των ύποπτων ουσιών φαίνεται στον Πίνακα 25.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 25. Λίστα φαρμακευτικών ουσιών για ύποπτη σάρωση στα δείγματα εισροών. (32), (92)

Name	Formula	Monoisotopic Mass	Cas Number	Class
Amikacin	C22H43N5O13	585,2857	37517-28-5	Antibiotics
Aztreonam	C13H17N5O8S2	435,0519	78110-38-0	Antibiotics
Benzathine benzylpenicillin	C48H56N6O8S2	908,3601	2792-46-3	Antibiotics
Cefamandole	C18H18N6O5S2	462,0780	NA	Antibiotics
Cefatrizine	C18H18N6O5S2	462,0780	NA	Antibiotics
Cefditoren	C19H18N6O5S3	506,0501	104145-95-1	Antibiotics
Cefepime	C19H24N6O5S2	480,1250	88040-23-7	Antibiotics
Cefixime	C16H15N5O7S2	453,0413	79350-37-1	Antibiotics
Ceftriaxone	C18H18N8O7S3	554,0461	78384-59-5	Antibiotics
Cefuroxime	C16H16N4O8S	424,0689	NA	Antibiotics
Cefoxitin	C16H17N3O7S2	427,0508	33564-30-6	Antibiotics
Ceforanide	C20H21N7O6S2	519,0995	60925-61-3	Antibiotics
Cefotaxime	C16H17N5O7S2	455,0569	64485-93-4	Antibiotics
Cefprozil	C18H19N3O5S	389,1045	92676-86-3	Antibiotics
Ceftazimide	C22H22N6O7S2	546,0991	NA	Antibiotics
Cilastatin	C16H26N2O5S	358,1562	NA	Antibiotics
Clavulanic acid	C8H9NO5	199,0481	58001-44-8	Antibiotics
Clindamycin	C18H33ClN2O5S	424,1799	18323-44-9	Antibiotics
Colistin	C52H98N16O13	1154,7499	1264-72-8	Antibiotics
Dalfopristine	C34H50N4O9S	690,3299	112362-50-2	Antibiotics
Daptomycin	C72H101N17O26	1619,7104	103060-53-3	Antibiotics
Doripenem	C15H24N4O6S2	420,1137	364622-82-2	Antibiotics
Ertapenem	C22H25N3O7S	475,1413	153832-46-3	Antibiotics
Fusidic Acid	C31H48O6	516,3451	6990-6-3	Antibiotics
Gentamicin	C20H41N5O7	463,3006	52093-21-7	Antibiotics
Imipenem	C12H17N3O4S	299,0940	6623-14-9	Antibiotics
Levofloxacin	C18H20FN3O4	361,1438	100986-85-4	Antibiotics
Linezolid	C16H20FN3O4	337,1438	NA	Antibiotics
Loracarbef	C16H16ClN3O4	349,0829	76470-66-1	Antibiotics
Mecillinam	C15H23N3O3S	325,1460	32887-01-7	Antibiotics
Meropenem	C17H25N3O5S	383,1515	NA	Antibiotics
Midecamycin	C41H67NO15	813,4511	39464-24-9	Antibiotics
Moxifloxacin	C21H24FN3O4	401,1751	NA	Antibiotics
Nalidixic acid	C12H12N2O3	232,0848	NA	Antibiotics
Netilmicin	C21H41N5O7	475,3006	56391-56-1	Antibiotics
Nitrofurantoin	C8H6N4O5	238,0338	67-20-9	Antibiotics
Pefloxacin	C17H20FN3O3	333,1489	70458-92-3	Antibiotics
Piperacillin	C23H27N5O7S	517,1631	61477-96-1	Antibiotics
Pivmecillinam	C21H33N3O5S	439,2141	32886-97-8	Antibiotics
Prulifloxacin	C21H20FN3O6S	461,1057	123447-62-1	Antibiotics
Quinupristin	C53H67N9O10S	1021,4732	120138-50-3	Antibiotics
Rifaximine	C43H51N3O11	785,3524	80621-81-4	Antibiotics
Roxithromycin	C41H76N2O15	836,5246	80214-83-1	Antibiotics
Streptomycin	C21H39N7O12	581,2657	57-92-1	Antibiotics
Sulbactam	C8H11NO5S	233,0358	68373-14-8	Antibiotics
Sulfafurazole	C11H13N3O3S	267,0678	127-69-5	Antibiotics
Sulfametrole	C9H10N4O3S2	286,0194	NA	Antibiotics
Tazobactam	C10H12N4O5S	300,0528	89785-84-2	Antibiotics
Teicoplanin	C88H97Cl2N9O33	1877,5566	91032-36-9	Antibiotics
Telithromycin	C43H65N5O10	811,4731	191114-48-4	Antibiotics
Ticarcillin	C15H16N2O6S2	384,0450	4697-14-7	Antibiotics
Tinidazole	C8H13N3O4S	247,0627	NA	Antibiotics
Tigecycline	C29H39N5O8	585,2799	220620-09-7	Antibiotics
Tobramycin	C18H37N5O9	467,2591	NA	Antibiotics
Spiramycin	C43H74N2O14	842,5140	8025-81-8	Antibiotics
Vancomycin	C66H75Cl2N9O24	1447,4302	1404-93-9	Antibiotics
Agomelatine	C15H17NO2	243,1259	138112-76-2	Antidepressants
Bupropion	C13H18ClNO	239,1077	34841-39-9	Antidepressants
Maprotiline	C20H23N	277,1830	NA	Antidepressants
Moclobemide	C13H17ClN2O2	268,0979	71320-77-9	Antidepressants
Reboxetine	C19H23NO3	313,1678	NA	Antidepressants
Trazodone	C19H22ClN5O	371,1513	25332-39-2	Antidepressants
Vortioxetine	C18H22N2S	298,1504	508233-74-7	Antidepressants
Acetazolamide	C4H6N4O3S2	221,9881	59-66-5	Antiepileptics
Aminobutyric acid	C4H9NO2	103,0633	80-60-4	Antiepileptics
Beclamide	C10H12ClNO	197,0607	501-68-8	Antiepileptics
Brivaracetam	C11H20N2O2	212,1525	357336-20-0	Antiepileptics
Neocitrullamon	C20H21N3O4	367,1532	38964-88-4	Antiepileptics
Carisbamate	C9H10ClNO3	215,0349	NA	Antiepileptics
Chloral Hydrate	C2H3Cl3O2	163,9199	302-17-0	Antiepileptics
Eslicarbazepine	C15H14N2O2	254,1055	29331-92-8	Antiepileptics
Ethadione	C7H11NO3	157,0739	520-77-4	Antiepileptics
Ethosuximide	C7H11NO2	141,0790	77-67-8	Antiepileptics
Ethotoin	C11H12N2O2	204,0899	86-35-1	Antiepileptics
Felbamate	C11H14N2O4	238,0954	25451-15-4	Antiepileptics
Fosphenytoin	C16H15N2O6P	362,0668	NA	Antiepileptics
Mephenytoin	C12H14N2O2	218,1055	50-12-4	Antiepileptics
Mesuximide	C12H13NO2	203,0946	NA	Antiepileptics
Paraldehyde	C6H12O3	132,0786	123-63-7	Antiepileptics

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Paramethadione	C7H11NO3	157,0739	115-67-3	Antiepileptics
Perampanel	C23H15N3O	349,1215	380917-97-5	Antiepileptics
Phenacemide	C9H10N2O2	178,0742	63-98-9	Antiepileptics
Pheneturide	C11H14N2O2	206,1055	90-49-3	Antiepileptics
Phensuximide	C11H11NO2	189,0790	86-34-0	Antiepileptics
Retigabine	C16H18FN3O2	303,1383	NA	Antiepileptics
Rufinamide	C10H8F2N4O	238,0666	106308-44-5	Antiepileptics
Zonisamide	C8H8N2O3S	212,0256	68291-98-5	Antiepileptics
Stiripentol	C14H18O3	234,1256	49763-96-4	Antiepileptics
Sulthiame	C10H14N2O4S2	290,0395	61-56-3	Antiepileptics
Trimethadione	C6H9NO3	143,0582	NA	Antiepileptics
Amlodipine	C20H25ClN2O5	408,1452	88150-42-9	Antihypertensives
Ambrisentan	C22H22N2O4	378,1580	177036-94-1	Antihypertensives
Aliskiren	C30H53N3O6	551,3934	NA	Antihypertensives
Bisoprolol	C18H31NO4	325,2253	66722-44-9	Antihypertensives
Benazepril	C24H28N2O5	424,1998	86541-75-5	Antihypertensives
Betaxolol	C18H29NO3	307,2147	93221-48-8	Antihypertensives
Bosentan	C27H29N5O6S	551,1839	157212-55-0	Antihypertensives
Candesartan	C24H20N6O3	440,1597	145040-37-5	Antihypertensives
Captopril	C9H15NO3S	217,0773	62571-86-2	Antihypertensives
Carvedilol	C24H26N2O4	406,1893	95094-00-1	Antihypertensives
Cilazapril	C22H31N3O5	417,2264	92077-78-6	Antihypertensives
Clonidine	C9H9Cl2N3	229,0174	4205-90-7	Antihypertensives
Doxazosin	C23H25N5O5	451,1856	NA	Antihypertensives
Enalapril	C20H28N2O5	376,1998	NA	Antihypertensives
Eprosartan	C23H24N2O4S	424,1457	133040-01-4	Antihypertensives
Esmolol	C16H25NO4	295,1784	81147-92-4	Antihypertensives
Fosinopril	C30H46NO7P	563,3012	98048-97-6	Antihypertensives
Hydrochlorothiazide	C7H8ClN3O4S2	296,9645	NA	Antihypertensives
Iloprost	C22H32O4	360,2301	73873-87-7	Antihypertensives
Imidapril	C20H27N3O6	405,1900	89396-94-1	Antihypertensives
Irbesartan	C25H28N6O	428,2325	138402-11-6	Antihypertensives
Lercanidipine	C36H41N3O6	611,2995	100427-26-7	Antihypertensives
Lisinopril	C21H31N3O5	405,2264	83915-83-7	Antihypertensives
Losartan	C22H23ClN6O	422,1622	114798-26-4	Antihypertensives
Methyldopa	C10H13NO4	211,0845	NA	Antihypertensives
Moxonidine	C9H12ClN5O	241,0730	75438-57-2	Antihypertensives
Nebivolol	C22H25F2NO4	405,1752	99200-09-6	Antihypertensives
Olmesartan	C24H26N6O3	446,2066	NA	Antihypertensives
Oxprenolol	C15H23NO3	265,1678	NA	Antihypertensives
Perindopril	C19H32N2O5	368,2311	99149-83-4	Antihypertensives
Quinapril (Korec)	C25H30N2O5	438,2155	85441-61-8	Antihypertensives
Ramipril	C23H32N2O5	416,2311	87333-19-5	Antihypertensives
Sitaxentan	C18H15ClN2O6S2	454,0060	NA	Antihypertensives
Telmisartan	C33H30N4O2	514,2369	144701-48-4	Antihypertensives
Terazosin	C19H25N5O4	387,1907	63590-64-7	Antihypertensives
Trandolapril	C24H34N2O5	430,2468	87679-37-6	Antihypertensives
Treprostinil	C23H34O5	390,2406	81846-19-7	Antihypertensives
Zofenopril	C22H23NO4S2	429,1069	75176-37-3	Antihypertensives
Aripiprazole	C23H27Cl2N3O2	447,1480	24-29-3	Antipsychotics
Haloperidol	C21H23ClFNO2	375,1401	52-86-8	Antipsychotics
Levomepromazine	C19H24N2OS	328,1609	60-99-1	Antipsychotics
Mephesisin	C10H14O3	182,0943	59-47-2	Antipsychotics
Paliperidone	C23H27FN4O3	426,2067	130049-85-3	Antipsychotics
Penfluridol	C28H27ClF5NO	523,1701	26864-56-2	Antipsychotics
Periciazine	C21H23N3O5	365,1562	2622-26-6	Antipsychotics
Pimozide	C28H29F2N3O	461,2279	2062-78-4	Antipsychotics
Pipamperone	C21H30FN3O2	375,2322	NA	Antipsychotics
Sertindole	C24H26ClFN4O	440,1779	NA	Antipsychotics
Tiapride	C15H24N2O4S	328,1457	51012-32-9	Antipsychotics
Trifluoperazine	C21H24F3N3S	407,1643	NA	Antipsychotics
Trihexyphenidyl	C20H31NO	301,2406	52-49-3	Antipsychotics
Ziprasidone	C21H21ClN4OS	412,1125	146939-27-7	Antipsychotics
Zuclopentixol	C22H25ClN2OS	400,1376	982-24-1	Antipsychotics
Chlordiazepoxide	C16H14ClN3O	299,0825	58-25-3	Benzodiazepines
Cinolazepam	C18H13ClFN3O2	357,0680	75696-02-5	Benzodiazepines
Estazolam	C16H11ClN4	294,0672	53180-72-6	Benzodiazepines
Triazolam	C17H12Cl2N4	342,0439	28911-01-5	Benzodiazepines
Quazepam	C17H11ClF4N2S	386,0268	36735-22-5	Benzodiazepines
Clorazepate	C16H10ClN2O3	313,0380	NA	Benzodiazepines
Doxefazepam	C17H14ClFN2O3	348,0677	40762-15-0	Benzodiazepines
Loprazolam	C23H21ClN6O3	464,1364	61197-73-7	Benzodiazepines
Brotizolam	C15H10BrClN4S	391,9498	57801-81-7	Benzodiazepines
Lormetazepam	C16H12Cl2N2O2	334,0276	848-75-9	Benzodiazepines
Prazepam	C19H17ClN2O	324,1029	2955-38-6	Benzodiazepines
Famotidine	C8H15N7O2S3	337,0449	NA	Gastric and Ulcer Drugs
Lafutidine	C22H29N3O4S	431,1879	NA	Gastric and Ulcer Drugs
Niperotidine	C20H26N4O5S	434,1624	NA	Gastric and Ulcer Drugs
Nizatidine	C12H21N5O2S2	331,1137	76963-41-2	Gastric and Ulcer Drugs
Roxatidine	C17H26N2O3	306,1943	5444-1-9	Gastric and Ulcer Drugs
Pantoprazole	C16H15F2N3O4S	383,0751	102625-70-7	Gastric and Ulcer Drugs
Indomethacin	C19H16ClNO4	357,0768	53-86-1	Analgesics and anti-inflammatories
Acematacin (anti-inflammatory)	C21H18ClNO6	415,0823	53164-05-9	Analgesics and anti-inflammatories
Budesonide (anti-inflammatory)	C25H34O6	430,2355	51333-22-3	Analgesics and anti-inflammatories

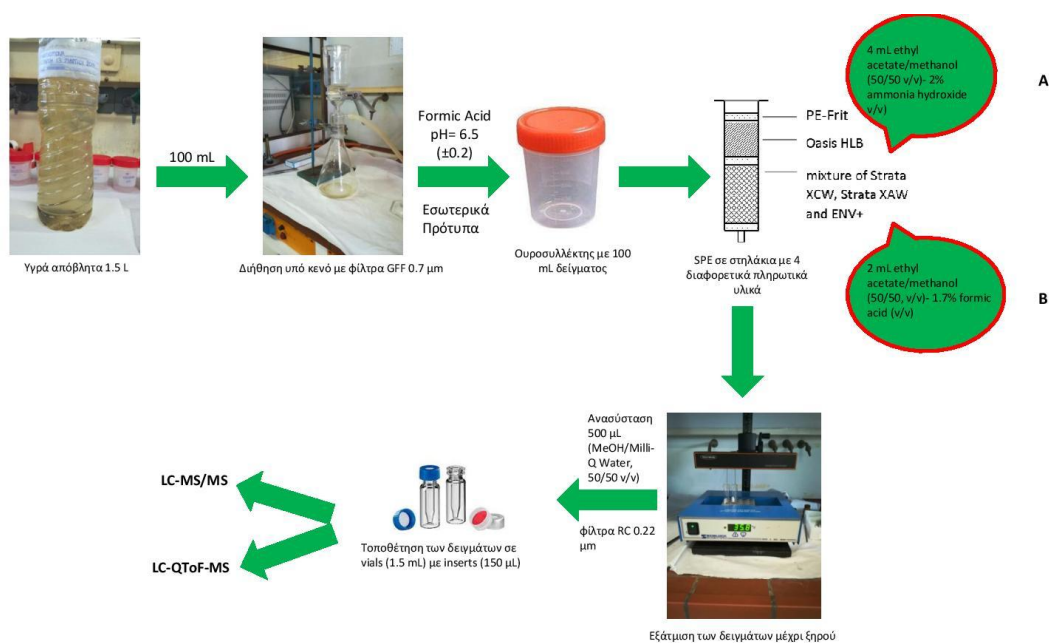
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Fluocinolone Acetonide (anti-inflammatory)	C24H30F2O6	452,2010	67-73-2	Analgesics and anti-inflammatories
Flurbiprofen (NSAID)	C15H13FO2	244,0900	5104-49-4	Analgesics and anti-inflammatories
Eugenol	C10H12O2	164,0837	97-53-0	Analgesics and anti-inflammatories
Ketorolac (NSAID)	C15H13NO3	255,0895	NA	Analgesics and anti-inflammatories
Menthol	C10H20O	156,1514	89-78-1	Analgesics and anti-inflammatories
Sulfasalazine	C18H14N4O5S	398,0685	599-79-1	Analgesics and anti-inflammatories
Thiocolchicoside	C27H33NO10S	563,1825	602-41-5	Analgesics and anti-inflammatories
Ziconotide	C102H172N36O32S7	2637,0983	107452-89-1	Analgesics and anti-inflammatories
Tolfenamic acid	C14H12ClNO2	261,0557	13710-19-5	Analgesics and anti-inflammatories
Piroxicam	C15H13N3O4S	331,0627	36322-90-4	Analgesics and anti-inflammatories
Dexamethasone (anti-inflammatory)	C22H29FO5	392,1999	50-02-2	Cortico-adrenal hormones
Triamcinolone	C21H27FO6	394,1792	124-94-7	Cortico-adrenal hormones
Methylphenobarbital	C13H14N2O3	246,1004	115-38-8	Barbiturates
Allobarbitol	C10H12N2O3	208,0848	NA	Barbiturates
Amobarbital	C11H18N2O3	226,1317	57-43-2	Barbiturates
Aprobarbital	C10H14N2O3	210,1004	77-02-1	Barbiturates
Barbital	C8H12N2O3	184,0848	57-44-3	Barbiturates
Butobarbital	C10H16N2O3	212,1161	77-28-1	Barbiturates
Barbexalone	C22H33N3O3	387,2522	4388-82-3	Barbiturates
Cyclobarbitol	C12H16N2O3	236,1161	52-31-3	Barbiturates
Ethallobarbital	C9H12N2O3	196,0848	2373-84-4	Barbiturates
Hexobarbital	C12H16N2O3	236,1161	56-29-1	Barbiturates
Heptabarbital	C13H18N2O3	250,1317	509-86-4	Barbiturates
Methohexital	C14H18N2O3	262,1317	151-83-7	Barbiturates
Proxibarbal	C10H14N2O4	226,0954	2537-29-3	Barbiturates
Reposal	C14H18N2O3	262,1317	3625-25-0	Barbiturates
Talbutal	C11H16N2O3	224,1161	115-44-6	Barbiturates
Vinylbital	C11H16N2O3	224,1161	2430-49-1	Barbiturates
Vinbarbital	C11H16N2O3	224,1161	125-42-8	Barbiturates
Secobarbital	C12H18N2O3	238,1317	76-73-3	Barbiturates
Metharbital	C9H14N2O3	198,1004	50-11-3	Barbiturates
Cerivastatin	C26H34FN5O	459,2421	143201-11-0	Antilipidemics
Colestipol	C11H28ClN5O	281,1982	26658-42-4	Antilipidemics
Colextran	C11H14O2	178,0994	9015-73-0	Antilipidemics
Fluvastatine	C24H26FN4O	411,1846	93957-54-1	Antilipidemics
Acipimox	C6H6N2O3	154,0378	51037-30-0	Antilipidemics
Bezafibrate	C19H20ClNO4	361,1081	NA	Antilipidemics
Ezetimibe	C24H21F2NO3	409,1489	163222-33-1	Antilipidemics
Lomitapide	C39H37F6N3O2	693,2790	182431-12-5	Antilipidemics
Lovastatin	C24H36O5	404,2563	74133-25-8	Antilipidemics
Probuco	C31H48O2S2	516,3096	23288-49-5	Antilipidemics
Tiadenol	C14H30O2S2	294,1687	6964-20-1	Antilipidemics
Meglutol	C6H10O5	162,0528	NA	Antilipidemics
Policosanol	C28H58O	410,4488	557-61-9	Antilipidemics
Niceritrol	C29H24N4O8	556,1594	5868-05-3	Antilipidemics
Nicotinic acid (Niacin)	C6H5NO2	123,0320	59-67-6	Antilipidemics
Nicofuranose	C30H24N4O10	600,1492	12041-87-1	Antilipidemics
Pitavastatin	C25H24FN4O	421,1689	147511-69-1	Antilipidemics
Simfibrate	C23H26Cl2O6	468,1106	14929-11-4	Antilipidemics
Pravastatin	C23H36O7	424,2461	81093-37-0	Antilipidemics
Ronifibrate	C19H20ClNO5	377,1030	42597-57-9	Antilipidemics
Rosuvastatin	C22H28FN3O6S	481,1683	147098-20-2	Antilipidemics
Escitalopram	C20H21FN2O	324,1638	128196-01-0	SRRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
Fluvoxamine	C15H21F3N2O2	318,1555	NA	SRRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
Zaleplon	C17H15N5O	305,1277	151319-34-5	Hypnotics
Methaqualone	C16H14N2O	250,1106	NA	Hypnotics
Emepromium	C20H28N	282,2222	27892-33-7	Hypnotics
Meprobamate	C9H18N2O4	218,1267	57-53-4	Hypnotics
Clomethiazole	C6H8ClNS	161,0066	533-45-9	Hypnotics
Methylpentynol	C6H10O	98,0732	77-75-8	Hypnotics
Eszopiclone	C17H17ClN6O3	388,1051	43200-80-2	Hypnotics
Chlortalidone	C14H11ClN2O4S	338,0128	NA	Diuretics
Bumetanide	C17H20N2O5S	364,1093	28395-03-1	Diuretics
Amiloride	C6H8ClN7O	229,0479	2016-88-8	Diuretics
Eplerenone	C24H30O6	414,2042	107724-20-9	Diuretics
Spirolactone	C24H32O4S	416,2021	52-01-7	Diuretics
Mannitol	C6H14O6	182,0790	87-78-5	Diuretics
Etomidate	C14H16N2O2	244,1212	15301-65-2	Anesthetics
Propofol	C12H18O	178,1358	NA	Anesthetics
Parecoxib	C19H18N2O4S	370,0987	NA	Anesthetics
Desflurane	C3H2F6O	168,0010	57041-67-5	Anesthetics
Isoflurane	C3H2ClF5O	183,9714	2716-10-1	Anesthetics
Sevoflurane	C4H3F7O	200,0072	28523-86-6	Anesthetics
Dobutamine	C18H23NO3	301,1678	NA	Sympathomimetics
Dopamine	C8H11NO2	153,0790	NA	Sympathomimetics
Epinephrine	C9H13NO3	183,0895	NA	Sympathomimetics
Etilefrine	C10H15NO2	181,1103	709-55-7	Sympathomimetics
Norepinephrine	C8H11NO3	169,0739	NA	Sympathomimetics
Aldosterone	C21H28O5	360,1937	52-39-1	Steroids
Fludrocortisone	C21H29FO5	380,1999	NA	Steroids
Desoxycortone	C21H30O3	330,2195	64-85-7	Steroids
Fluocortolone	C22H29FO4	376,2050	NA	Steroids
Paramethasone	C22H29FO5	392,1999	NA	Steroids
Prednisolone	C21H28O5	360,1937	NA	Steroids

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Prednisone	C21H26O5	358,1780	NA	Steroids
Hydrocortisone	C21H30O5	362,2093	NA	Steroids
Prednylidene	C22H28O5	372,1937	NA	Steroids
Rimexolone	C24H34O3	370,2508	NA	Steroids
Deflazacort	C25H31NO6	441,2151	NA	Steroids
Cloprednol	C21H25ClO5	392,1391	NA	Steroids
Meprednisone	C22H28O5	372,1937	NA	Steroids
Cortivazol	C32H38N2O5	530,2781	NA	Steroids
Diprophylline	C10H14N4O4	254,1015	NA	Brochodilators
Choline	C5H14NO	104,1075	67-48-1	Brochodilators
Proxyphylline	C10H14N4O3	238,1066	NA	Brochodilators
Aminophylline	C16H24N10O4	420,1982	NA	Brochodilators
Etamiphylline	C13H21N5O2	279,1695	NA	Brochodilators
Theobromine	C7H8N4O2	180,0647	NA	Brochodilators
Bamifylline	C20H27N5O3	385,2114	NA	Brochodilators
Acefylline	C9H10N4O4	238,0702	NA	Brochodilators
Bufylline	C11H19N5O3	269,1488	NA	Brochodilators
Doxofylline	C11H14N4O4	266,1015	NA	Brochodilators

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ανάλυση των δειγμάτων με LC-QTOF-MS, η πειραματική πορεία που ακολουθήθηκε είναι ίδια με αυτή για την ανάλυση με LC-MS/MS, η οποία παρουσιάστηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο και αναπαρίσταται και στην Εικόνα 58.



Εικόνα 58. Πειραματική πορεία για την ανάλυση των δειγμάτων από την Ψυτάλεια.

Κατά την ανάλυση με ανιχνευτή Q-TOF-MS, ο τρόπος λειτουργίας του οργάνου για την απόκτηση των αναλυτικών πληροφοριών, καλείται broadband collision-induced dissociation (bbCID, data-independent) ενώ το εύρος m/z είναι 50-1000 Da με ρυθμό σάρωσης 2 Hz. Αυτός ο τρόπος λειτουργίας (Bruker bbCID), παρέχει ταυτόχρονα MS και MS/MS φάσματα καθώς το όργανο λειτουργεί σε δυο διαφορετικά επίπεδα ενέργειας που λαμβάνουν χώρα συγκρούσεις. Πιο συγκεκριμένα στο χαμηλό επίπεδο (4 eV), δημιουργούνται τα MS φάσματα και στο υψηλό επίπεδο (25 eV), πραγματοποιείται θραυσματοποίηση με αποτέλεσμα να παρέχεται MS/MS φάσμα με περισσότερες πληροφορίες.

Εκτός όμως από τον τρόπο λειτουργίας του οργάνου που αναφέρθηκε παραπάνω, κρίνεται σκόπιμο και η απόκτηση δεδομένων με έναν δεύτερο τρόπο λειτουργίας που σε αντίθεση με τον προηγούμενο καλείται data-dependent. Για την απόκτηση των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε μια λίστα μαζών με ακριβείς μάζες πρόδρομων ιόντων επιλεγμένων ουσιών. Σε αυτήν την περίπτωση, η ενέργεια σύγκρουσης έχει προκαθορισμένες τιμές σύμφωνα με τη μάζα και την κατάσταση του φορτίου του κάθε ιόντος. Με τον τρόπο αυτό αποκτώνται MS/MS δεδομένα απαραίτητα για να πραγματοποιηθεί η ύποπτη σάρωση στα δείγματα και να ταυτοποιηθεί όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστα γίνεται η παρουσία ή μη των ουσιών της λίστας του Πίνακα 25.

Κατά την ανάλυση των δειγμάτων, παρασκευαζόταν καθημερινά ένα διάλυμα φορμικού νατρίου για βαθμονόμηση. Το διάλυμα αυτό χρησιμοποιήθηκε για εσωτερική βαθμονόμηση (internal calibration) στην αρχή κάθε χρωματογραφήματος (0.1-0.25 min) το οποίο ενιόταν με σύριγγα.

Το διάλυμα φορμικού νατρίου παρασκευάζεται με προσθήκη 10 mM φορμικού νατρίου σε μείγμα ισοπροπανόλης-νερού (1:1). Οι θεωρητικές ακριβείς μάζες των ιόντων βαθμονόμησης με μοριακό τύπο $\text{Na}(\text{NaCOOH})$ σε εύρος 50-1000 Da χρησιμοποιήθηκαν για βαθμονόμηση.

Μετά την απόκτηση των δεδομένων από το όργανο, τα αποτελέσματα επεξεργάζονται με κατάλληλο τρόπο ώστε να εξαχθούν οι απαραίτητες πληροφορίες. Σε όλα τα αρχεία (bbCID και AutoMS) πραγματοποιείται βαθμονόμηση με τη χρήση του λογισμικού Bruker DataAnalysis 4.3. Έπειτα, γίνεται εξαγωγή ως αρχεία bbCID ή AutoMS ανάλογα με τα δεδομένα από το όργανο. Ο διαχωρισμός αυτός είναι απαραίτητος για να πραγματοποιηθεί η ύποπτη σάρωση με τη χρήση της πλατφόρμας της Norman που καλείται Digital Sample Freezing Platform (DSFP).

Στα αρχεία που έχουν εξαχθεί ως bbCID, γίνεται διαχωρισμός στα δυο ενεργειακά επίπεδα 4 eV και 25 eV με τη χρήση του DSFP τόσο στα δεδομένα από τον θετικό ιοντισμό όσο και σε αυτά από τον αρνητικό. Στη συνέχεια τα δεδομένα αυτά, τα data-dependent αρχεία και η λίστα με τις ύποπτες ουσίες χρησιμοποιούνται στην πλατφόρμα DSFP, συμπληρώνοντας τα κατάλληλα πεδία ώστε να σαρωθούν όλα τα δείγματα εισροών από την Ψυττάλεια και να διαπιστωθεί ποιες από αυτές τις ουσίες απαντώνται στα δείγματα.

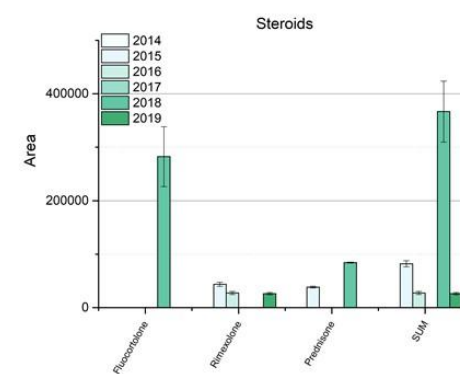
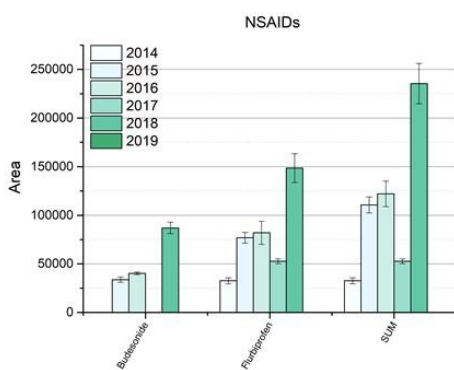
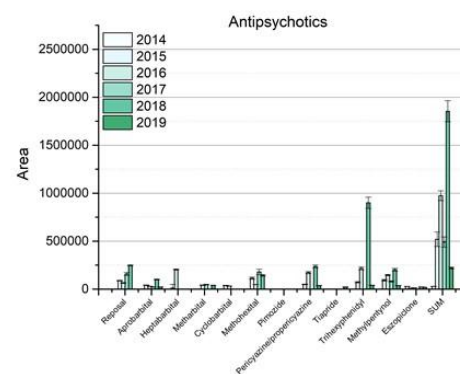
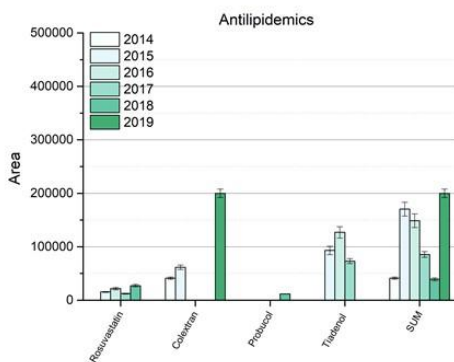
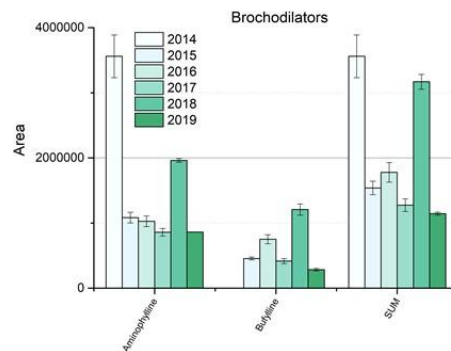
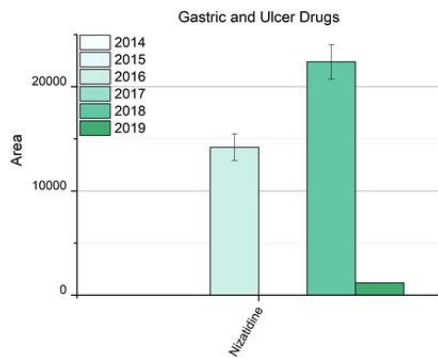
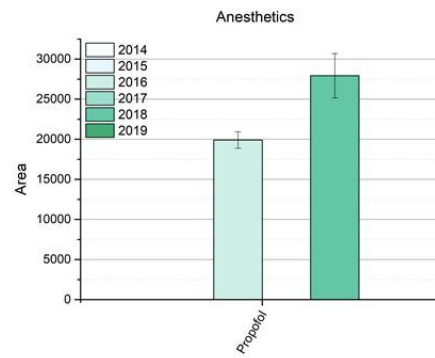
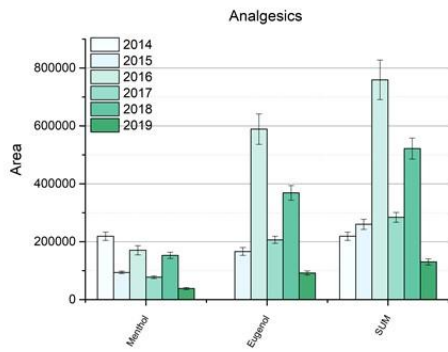
Η ύποπτη σάρωση πραγματοποιήθηκε σε όλα τα δείγματα που συλλέχθηκαν από την Ψυττάλεια από το 2014 μέχρι σήμερα. Με αυτόν τον τρόπο μελετώνται όλες οι

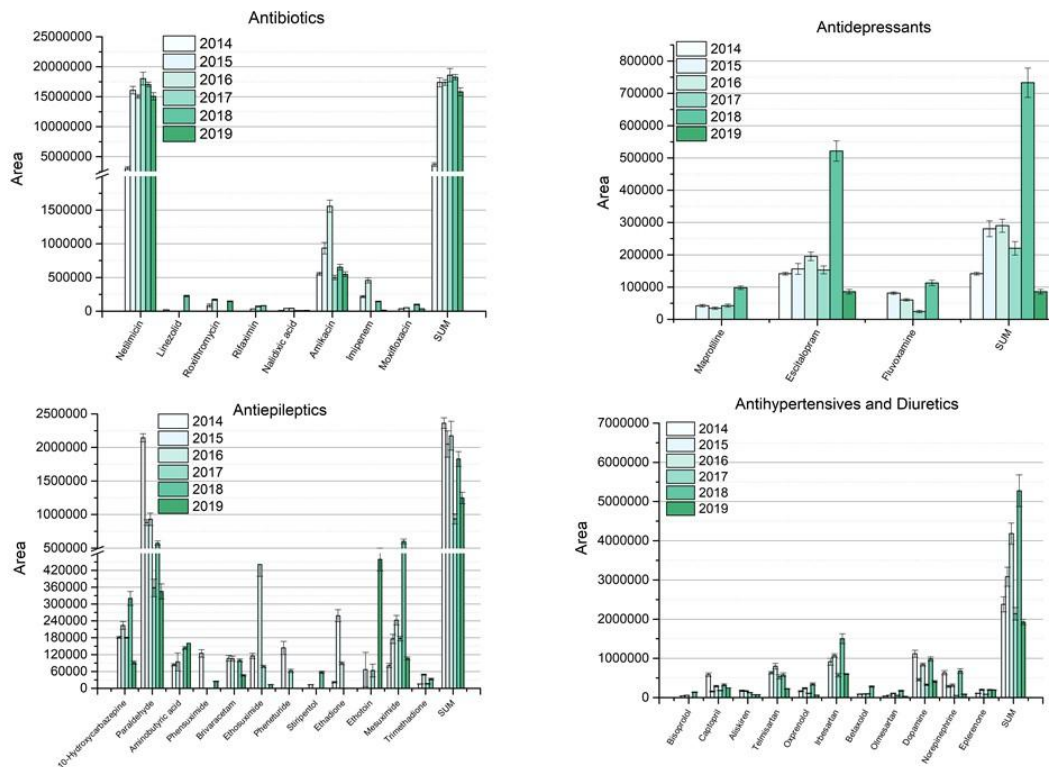
χορηγούμενες στην Ελλάδα φαρμακευτικές ουσίες των κλάσεων που μελετάει η έρευνα. Επιπλέον με την μελέτη των ουσιών για όλες τις χρονιές αναδεικνύεται το μοτίβο κατανάλωσης των φαρμακευτικών ουσιών και πώς αυτό αλλάζει από χρονιά σε χρονιά αφού το κοινωνικό γίνεσθαι και το οικονομικό επίπεδο της χώρας μεταβάλλεται συνεχώς. Στην Εικόνα 59, απεικονίζονται τα ραβδογράμματα για τις ύποπτες ουσίες που ανιχνεύτηκαν στα δείγματα, των κλάσεων που μελετώνται στην παρούσα έρευνα. Τα αποτελέσματα δίνονται από το 2014 μέχρι το 2019 και στον άξονα ψ αποτυπώνεται το εμβαδό των κορυφών ενώ στον άξονα χ τα ονόματα των φαρμακευτικών ουσιών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του αντιβιοτικού netlimicin, όπως φαίνεται στο αντίστοιχο ραβδόγραμμα για όλες τις χρονιές, καθώς καθορίζει και τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα για όλα τα αντιβιοτικά της λίστας με τις ύποπτες ουσίες. Ορισμένες από τις ουσίες, ανιχνεύτηκαν κάποιες χρονιές σε υψηλά επίπεδα ενώ άλλες σε χαμηλότερα ή και καθόλου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα στεροειδή.

Με αυτόν τον τρόπο γίνεται μια πρώτη εκτίμηση για το ποιές ουσίες υπάρχουν στα δείγματα και ποιές όχι. Ένα σημαντικό πρόβλημα που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη είναι η ύπαρξη ισοβαρών ενώσεων με αυτές που μελετώνται αλλά και ουσιών που εκλούνται στον ίδιο χρόνο και δεν είναι οι ουσίες στόχοι της ύποπτης λίστας. Συνεπώς για να αυξηθεί η αξιοπιστία στα αποτελέσματα και να περιοριστεί η αβεβαιότητα πρέπει να γίνει επαλήθευση των αποτελεσμάτων που βρέθηκαν και διασταύρωση της παρουσίας των ουσιών.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ





Εικόνα 59. Ραβδογράμματα με το εμβαδό των κορυφών για τις ουσίες που ανιχνεύτηκαν με ύποπτη σάρωση στα δείγματα εισρών (2014-2019).

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Bruker DataAnalysis 4.3 και μελετήθηκε η παρουσία όλων των ουσιών σε όλα τα δείγματα από το 2014 μέχρι σήμερα. Από τις 266 ουσίες της λίστας βρέθηκαν στα δείγματα 70 ουσίες που απεικονίζονται ομαδοποιημένες στα ραβδογράμματα της Εικόνας 59, ενώ στον Πίνακα 26 παρουσιάζονται οι ουσίες που βρέθηκαν στα δείγματα με τον χρόνο έκλουσής τους.

Πίνακας 26. Φαρμακευτικές ουσίες που βρέθηκαν στα δείγματα (2014-2019) μετά από τη χρήση του DataAnalysis και του DSFP και χρόνος έκλουσής τους.

Compounds	Formula	Retention Time (min.)
Netilmicin	$C_{21}H_{41}N_5O_7$	4,58
Escitalopram	$C_{20}H_{21}FN_2O$	6,25
10-Hydroxycarbazepine	$C_{15}H_{14}N_2O_2$	5,97
Bisoprolol	$C_{18}H_{31}NO_4$	5,93
Aminophylline	$C_7H_8N_4O_2$	3,23
Buflinone	$C_7H_8N_4O_2$	3,66
Dopamine	$C_8H_{11}NO_2$	3,62
captopril	$C_9H_{15}NO_3S$	5,73
norepinephrine	$C_8H_{11}NO_3$	2,05
linezolid	$C_{16}H_{20}FN_3O_4$	5,41
Rosuvastatin	$C_{22}H_{28}FN_3O_6S$	8,26
Carisbamate	$C_9H_{10}ClNO_3$	1,76
aliskiren	$C_{30}H_{53}N_3O_6$	13,37

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Paraldehyde	$C_6H_{12}O_3$	3,04
fluvoxamine	$C_{15}H_{21}F_3N_2O_2$	6,55
Reposal	$C_{14}H_{18}N_2O_3$	4,69
Aminobutyric acid	$C_4H_9NO_2$	1,51
fluocortolone	$C_{22}H_{29}FO_4$	7,59
Menthol	$C_{10}H_{20}O$	7,56
rimexolone	$C_{24}H_{34}O_3$	12,05
phensuximide	$C_{11}H_{11}NO_2$	4,49
methylpentynol	$C_6H_{10}O$	3,52
Brivaracetam	$C_{11}H_{20}N_2O_2$	3,23
Ethosuximide	$C_7H_{11}N_1O_2$	4,00
Telmisartan	$C_{33}H_{30}N_4O_2$	10,49
Roxithromycin	$C_{41}H_{76}N_2O_{15}$	8,98
Colextran	$C_{11}H_{14}O_2$	6,11
clindamycin	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$	6,85
Agomelatin	$C_{15}H_{17}NO_2$	7,99
maprotiline	$C_{20}H_{23}N$	8,31
Rifaximin	$C_{43}H_5N_3O_{11}$	10,05
Oxprenolol	$C_{15}H_{23}NO_3$	3,32
eugenol	$C_{10}H_{12}O_2$	6,06
Pheneturide	$C_{11}H_{14}N_2O_2$	3,09
probucol	$C_{31}H_48O_2S_2$	2,99
stiripentol	$C_{14}H_{18}O_3$	5,12
Irbesartan	$C_{25}H_{28}N_6O$	9,33
pimozide	$C_{28}H_{29}F_2N_3O$	6,76
Budesonide	$C_{25}H_{34}O_6$	9,35
Aprobarbital	$C_{10}H_{14}N_2O_3$	2,89
eplerenone	$C_{24}H_{30}O_6$	10,32
nalidixic acid	$C_{12}H_{12}N_2O_3$	7,76
Tobramycin	$C_{18}H_{37}N_5O_9$	12,33
nizatidine	$C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$	10,97
Eszopiclone	$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$	12,05
amikacin	$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$	4,97
Imipenem	$C_{12}H_{17}N_3O_4S$	9,64
Moxifloxacin	$C_{21}H_{24}FN_3O_4$	4,14
Ethadione	$C_7H_{11}NO_3$	3,39
Ethotoin	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	3,56
mesuximide	$C_{12}H_{13}NO_2$	2,26
betaxolol	$C_{18}H_{29}NO_3$	8,48
heptabarbital	$C_{13}H_{18}N_2O_3$	4,16
Metharbital	$C_9H_{14}N_2O_3$	1,9
Spirolactone	$C_{24}H_{32}O_4S$	7,15
propofol	$C_{12}H_{18}O$	12,34
Rufinamide	$C_{10}H_8F_2N_4O$	7,21
Trimethadione	$C_6H_9NO_3$	2,86

candesartan	$C_{24}H_{20}N_6O_3$	7,94
Olmesartan	$C_{24}H_{26}N_6O_3$	5,88
Pericyazine/propericyazine	$C_{21}H_{23}N_3OS$	4,02
Tiapride	$C_{15}H_{24}N_2O_4S$	13,58
trihexyphenidyl	$C_{20}H_{31}NO$	13,6
Flurbiprofen	$C_{15}H_{13}FO_2$	2,71
Amobarbital	$C_{11}H_{18}N_2O_3$	3,44
cyclobarbital	$C_{12}H_{16}N_2O_3$	3,43
methohexital	$C_{14}H_{18}N_2O_3$	4,53
Tiadenol	$C_{14}H_{30}O_2S_2$	4,87
prednisone	$C_{21}H_{26}O_5$	10,21

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν φανερώνουν την παρουσία των 70 ουσιών στα δείγματα αλλά όχι την κατανάλωσή τους από τον πληθυσμό της Αθήνας. Η εύρεσή τους αποτελεί ένα πρώτο βήμα για να πραγματοποιηθεί στη συνέχεια επιδημιολογία λυμάτων και να υπολογιστεί προς τα πίσω η κατανάλωση αυτών των ουσιών από τον πληθυσμό της Αθήνας.

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί κάτι τέτοιο πρέπει να βρεθούν φαρμακοκινητικά δεδομένα για αυτές τις ουσίες δηλαδή η βιοδιαθεσιμότητα και το ποσοστό που εκκρίνονται αμετάβλητες μετά από τον ανθρώπινο μεταβολισμό. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι απαραίτητα για τον προς τα πίσω υπολογισμό της κατανάλωσης από τον πληθυσμό. Επιπλέον για κάθε ουσία που βρέθηκε πρέπει να αγοραστεί πρότυπο ώστε να γίνει η ποσοτικοποίησή της στα δείγματα των εισροών αποβλήτων. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι πρέπει να ακολουθηθεί η διαδικασία που περιγράφηκε για την ανάλυση των δειγμάτων με τη χρήση LC-MS/MS τεχνολογίας τριπλού τετραπόλου. Έτσι θα δοθεί πλήρης εικόνα για την κατανάλωση των φαρμακευτικών ουσιών στην Αθήνα, την κατάσταση υγείας των κατοίκων της πρωτεύουσας, τις προτιμήσεις και πως αυτές διαμορφώνονται από χρονιά σε χρονιά καθώς και πώς οι διακυμάνσεις της οικονομικής κατάστασης επηρεάζουν τις τάσεις στην κατανάλωση των φαρμάκων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Emma Gracia Lor, Sara Castiglioni, Richard Bade, Frederic Been, Erika Castrignanò, Adrian Covaci, Iria González-Mariño, Evroula Hapeshi, Barbara Kasprzyk-Hordern, Juliet Kinyua, Foon Yin Lai, Thomas Letzel, Luigi Lopardo, Markus R.Meyer, Jake O'Brien, Pedram Ramin, Nikolaos I.Rousis, Axel Rydevik, Lubertus Bijlsma, Measuring biomarkers in wastewater as a new source of epidemiological information: Current state and future perspectives, *Environmental International*, Volume 88, 2017, Pages 131-150.
2. Ort, C., van Nuijs, A.L.N., Berset, J.D., Bijlsma, L., Castiglioni, S., Covaci, A., de Voogt, P., Emke, E., Fatta-Kassinos, D., Griffiths, P., Hernández, F., González-Mariño, I., Grabic, R., Kasprzyk-Hordern, B., Mastroianni, N., Meierjohann, A., Nefau, T., Östman, M., Pico, Y., Racamonde, I., Reid, M., Slobodnik, J., Terzic, S., Thomaidis, N., Thomas, K.V., Spatial differences and temporal changes in illicit drug use in Europe quantified by wastewater analysis, *Addiction*, Volume 109 , Issue 8, 2014, Pages 1338–1352.
3. Thomas, K.V., Bijlsma, L., Castiglioni, S., Covaci, A., Emke, E., Grabic, R., Hernández, F., Karolak, S., Kasprzyk-Hordern, B., Lindberg, R.H., Lopez de Alda, M., Meierjohann, A., Ort, C., Pico, Y., Quintana, J.B., Reid, M., Rieckermann, J., Terzic, S., van Nuijs, A.L.N., de Voogt, P., Comparing illicit drug use in 19 European cities through sewage analysis, *Science of the Total Environment*, Volume 432, 2012, Pages 432–439.
4. Van Nuijs, A.L.N., Castiglioni, S., Tarcomnicu, I., Postigo, C., de Alda, M.L., Neels, H., Zuccato, E., Barcelo, D., Covaci, A., Illicit drug consumption estimations derived from wastewater analysis: a critical review, *Science of the Total Environment*, Volume 409, 2011, Pages 3564–3577.
5. Zuccato, E., Chiabrando, C., Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Estimating community drug abuse by wastewater analysis, *Environmental Health Perspectives*, Volume 116, 2008, Pages 1027–1032.
6. Nikolaos S. Thomaidis, Pablo Gago-Ferrero, Christoph Ort, Niki C. Maragou, Nikiforos A. Alygizakis, Viola L. Borova and Marilena E. Dasenaki, Reflection of Socioeconomic Changes in Wastewater: Licit and Illicit Drug Use Patterns, *Environmental Science & Technology*, Volume 50, Issue 18, 2016, Pages 10065-10072.
7. Pischon T., Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Disease Markers*, Volume 26, 2009, Pages 247–263.
8. Rodríguez-Álvarez, T., Rodil, R., Cela, R., Quintana, J.B., Ion-pair reversed-phase liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight and triple-quadrupole-mass spectrometry determination of ethyl sulfate in wastewater for alcohol consumption tracing, *Journal of Chromatography A*, Volume 1328, 2014, Pages 35–42.
9. Ryu, Y., Barceló, D., Barron, L.P., Bijlsma, L., Castiglioni, S., de Voogt, P., Emke, E., Hernández, F., Lai, F.Y., Lopes, A., de Alda, M.L., Mastroianni, N., Munro, K., O'Brien, J., Ort, C., Plósz, B.G., Reid, M.J., Yargeau, V., Thomas, K.V., Comparative measurement and quantitative risk assessment of alcohol consumption through

- wastewater based epidemiology: an international study in 20 cities. *Science of the Total Environment*, Volume 565, 2016, Pages 977–983.
10. Castiglioni, S., Senta, I., Borsotti, A., Davoli, E., Zuccato, E., A novel approach for monitoring tobacco use in local communities by wastewater analysis. *Tobacco Control*, Volume 24, 2015, Pages 38–42.
 11. Foon Yin Lai, Katerina Lymposi, Frederic Been, Lisa Benaglia, Robin Udrisard, Olivier Delémont, Pierre Esseiva, Nikolaos S. Thomaidis, Adrian Covaci & Alexander L. N. van Nuijs, Levels of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in raw wastewater as an innovative perspective for investigating population-wide exposure to third-hand smoke, *Scientific Reports*, 2018.
 12. Lopes, A., Silva, N., Bronze, M.R., Ferreira, J., Morais, J., Analysis of cocaine and nicotine metabolites in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Cross abuse index patterns on a major community. *Science of the Total Environment*, Volume 487, 2014, Pages 673–680.
 13. Senta, I., Gracia-Lor, E., Borsotti, A., Zuccato, E., Castiglioni, S., Wastewater analysis to monitor use of caffeine and nicotine and evaluation of their metabolites as biomarkers for population size assessment, *Water Research*, Volume 74, 2015, Pages 23–33.
 14. Konstantina Diamanti, Reza Aalizadeh, Nikiforos Alygizakis, Aikaterini Galani, Marie Mardal, Nikolaos S.Thomaidis, Wide-scope target and suspect screening methodologies to investigate the occurrence of new psychoactive substances in influent wastewater from Athens, *Science of The Total Environment*, Volume 685, 2019, Pages 1058-1065.
 15. Kinyua, J., Covaci, A., Maho, W., McCall, A.-K., Neels, H., van Nuijs, A.L.N., Sewage based epidemiology in monitoring the use of new psychoactive substances: validation and application of an analytical method using LC-MS/MS. *Drug Testing and Analysis*, Volume 7, 2015, Pages 812–818.
 16. O'Brien, J.W., Thai, P.K., Brandsma, S.H., Leonards, P.E.G., Ort, C., Mueller, J.F., 2015. Wastewater analysis of Census day samples to investigate per capita input of organophosphorus flame retardants and plasticizers into wastewater, *Chemosphere*, Volume 138, 2015, Pages 328–334.
 17. Ann-Kathrin McCall, Richard Bade, Juliet Kinyua, Foon Yin Lai, Phong K.Thai, Adrian Covaci, Lubertus Bijlsma, Alexander L.N.van Nuijs, Christoph Ort, Critical review on the stability of illicit drugs in sewers and wastewater samples, *Water Research*, Volume 18, 2016, Pages 933-947.
 18. Νικηφόρος Αλυγιζάκης (2013), Προσδιορισμός παρανόμως διακινούμενων ουσιών και των μεταβολιτών τους σε υγρά απόβλητα με LC-MS/MS, Πτυχιακή εργασία, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
 19. Γαληνός, Οδηγός Φαρμάκων, www.galinos.gr, τελευταία επίσκεψη 16/07/2019.
 20. Ηλίας Μιχαλαρέας (2017), Η ιστορία των ναρκωτικών από τη Νεολιθική εποχή στον Καπιταλισμό, www.imerodromos.gr, τελευταία επίσκεψη 16/07/2019.
 21. Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, Ευρωπαϊκή έκθεση για τα ναρκωτικά, 2018.

22. Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, Ευρωπαϊκή έκθεση για τα ναρκωτικά, 2019.
23. Alexander L. N. van Nuijs, Bert Pecceu, Laetitia Theunis, Nathalie Dubois, Corinne Charlier, Philippe G. Jorens, Lieven Bervoets, Ronny Blust, Herman Meulemans, Hugo Neels & Adrian Covaci, Can cocaine use be evaluated through analysis of wastewater? A nation-wide approach conducted in Belgium, *Addiction Methods and Techniques*, 2009, 104, Pages 734-741.
24. Illicit drugs in the environment : Occurrence , Analysis , and Fate Using Mass Spectrometry , S. Castiglioni , Et. Zuccato , R. Fanelli , 2009 , Wiley Series on Mass Spectrometry, (Βιβλίο).
25. Emke, E., Evans, S., Kasprzyk-Hordern, B., de Voogt, P.,. Enantiomer profiling of high loads of amphetamine and MDMA in communal sewage: a Dutch perspective. *Science of the Total Environment*, Volume 487, 2014 Pages 666–672.
26. Castrignanò, E., Lubben, A., Kasprzyk-Hordern, B., Enantiomeric profiling of chiral drug biomarkers in wastewater with the usage of chiral liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry *Journal of Chromatography A*, Volume 1438, 2016, Pages 84–99.
27. Βιόλα Μπόροβα (2012), Ανάπτυξη και Επικύρωση Μεθόδου Προσδιορισμού 71 Ψυχοτρόπων ή Μη Φαρμάκων, Καθώς και Παρανόμως Διακινούμενων Εξαρτησιογόνων Ουσιών και των Μεταβολιτών τους σε Απόβλητα με LC-MS/MS, Διπλωματική εργασία, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
28. Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας www.epipsi.gr, τελευταία επίσκεψη 17/07/2019.
29. Rizzati, V., Briand, O., Guillou, H., Gamet-Payrastre, L., 2016, Effects of pesticide mixtures in human and animal models: an update of the recent literature. *Chemico-Biological Interactions*, Volume 254, 2016, Pages 231–246.
30. Zhang, Z., Sun, L., Hu, Y., Jiao, J., Hu, J., Inverse antagonist activities of parabens on human oestrogen-related receptor γ (ERR γ): in vitro and in silico studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Volume 270, 2013, Pages 16–22.
31. Μιχαήλ Κουππάρης, (2018), Έλεγχος Ποιότητας Φαρμάκων, (Σημειώσεις παραδόσεων), Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Χημική Ανάλυση-Έλεγχος Ποιότητας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
32. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, National Organization for Medicines, www.eof.gr, τελευταία επίσκεψη 16/07/2019.
33. Castiglioni, S., Bijlsma, L., Covaci, A., Emke, E., Hernández, F., Reid, M., Ort, C., Thomas, K.V., Van Nuijs, A.L.N., De Voogt, P., Zuccato, E., Evaluation of uncertainties associated with the determination of community drug use through the measurement of sewage drug biomarkers. *Environmental Science & Technology*, Volume 47, 2013, Pages 1452–1460.
34. Daughton, C.G., Real-time estimation of small-area populations with human biomarkers in sewage. *Science of the Total Environment*, Volume 414, 2012, Pages 6–21.

35. Lloyd R. Snyder and John W. Dolan, High-Performance Gradient Elution: The Practical Application of the Linear -Solvent -Strength Model, Wiley Interscience, 2007 (Βιβλίο).
36. Ειρήνη Παντερή, (2018), Κλινική Φαρμακευτική Ανάλυση, (Σημειώσεις παραδόσεων), Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Φαρμακευτική Ανάλυση-Έλεγχος Ποιότητας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
37. R.E. Majors The Role of Polymers in Solid-Phase Extraction and Sample Preparation, LC-GC North America, 2008, 26, Pages 1074-1090.
38. W.M.A. Niessen, (2006), *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*, Taylor and Francis Group, Third Edition (Βιβλίο).
39. Douglas A. Skoog, F. James Holler, Stanley R. Crouch, (2007), Αρχές Ενόργανης Ανάλυσης, Έκτη Έκδοση, (Βιβλίο).
40. Ειρήνη Παντερή, Μαρία Παρίση-Πούλου, (2015), Σημειώσεις Προχωρημένης Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Φαρμακευτική Ανάλυση-Έλεγχος Ποιότητας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
41. Νικόλαος Θωμαΐδης, (2015), Σύγχρονες Αναλυτικές Τεχνικές, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
42. Maria Jesús Andrés-Costa, Vicente Andreu, Yolanda Picó, Liquid chromatography–mass spectrometry as a tool for wastewater-based epidemiology: Assessing new psychoactive substances and other human biomarkers, Trends in Analytical Chemistry Volume 94, 2017, Pages 21-38.
43. Emma L. Schymanski, Junho Jeon, Rebekka Gulde, Kathrin Fenner, Matthias Ruff, Heinz P. Singer and Juliane Hollender, Identifying Small Molecules via High Resolution Mass Spectrometry: Communicating Confidence, Environmental Science and Technology, 2014, Pages 2097-2098.
44. Ευάγγελος Γκίκας (2018), Σημειώσεις στο μάθημα Φασματοσκοπία, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Φαρμακευτική Ανάλυση-Έλεγχος Ποιότητας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
45. Alexander L. N. van Nuijs, Adrian Covaci, Herman Beyers, Lieven Bervoets, Ronny Blust, Gert Verpooten, Hugo Neels, Philippe G. Jorens, Do concentrations of pharmaceuticals in sewage reflect prescription figures?, Environmental Science and Pollution Research, Volume 22, Issue 12, 2015, Pages 9110-9118.
46. David R. Bakera, Leon Barron, Barbara Kasprzyk-Hordern, Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater analysis. Part A: Chemical analysis and drug use estimates, Science of the Total Environment, Volume 487, 2014, Pages 629-641.
47. Daughton CG. Illicit drugs in municipal sewage: proposed new non-intrusive tool to heighten public awareness of societal use of illicit/abused drugs and their

- potential for ecological consequences. In: Daughton CG, Jones-Lepp T, editors. *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: scientific and regulatory issues*. Washington, D.C.: American Chemical Society; 2001. Pages 348–364.
48. Cristina Postigo, Maria J. Lopez de Alda, Damia Barcelo, Analysis of drugs of abuse and their human metabolites in water by LC-MS2: A non-intrusive tool for drug abuse estimation at the community level, *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 27, No. 11, 2008.
 49. Ana Causanilles, Clemens Ruepert, María Ibanez, Erik Emke, Félix Hernández, Pim de Voogt, Occurrence and fate of illicit drugs and pharmaceuticals in wastewater from two wastewater treatment plants in Costa Rica, *Science of The Total Environment* Volumes 599–600, 2017, Pages 98-107.
 50. Bilel Moslah, Evroula Hapeshi, Amel Jrad, Despo Fatta-Kassinos, Abderrazek Hedhili, Pharmaceuticals and illicit drugs in wastewater samples in north-eastern Tunisia, *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, Volume 25, Issue 19, Pages 18226–18241.
 51. Adam J. Gushgari, Erin M. Driver, Joshua C. Steele, Rolf U. Halden, Tracking narcotics consumption at a Southwestern U.S. university campus by wastewater-based epidemiology, *Journal of Hazardous Materials* Volume 359, 2018, Pages 437-444.
 52. Alexander L.N. van Nuijs, Jean-François Mougel, Isabela Tarcomnicu, Lieven Bervoets, Ronny Blust, Philippe G. Jorens, Hugo Neels, Adrian Covaci, Sewage epidemiology — A real-time approach to estimate the consumption of illicit drugs in Brussels, Belgium, *Environment International* Volume 37, Issue 3, 2011, Pages 612-621.
 53. A. Chiaia, Master Thesis, Spatial and temporal variations of bioavailable polycyclic aromatic hydrocarbons in the lower Willamette River, Oregon State University, Corvallis, Oregon, USA, 2008, Page 89.
 54. T.L. Johnes-Lepp, D.A. Alvarez, J. D. Petty, J. N. Huckins, Polar Organic Chemical Integrative Sampling and Liquid Chromatography–Electrospray/Ion-Trap Mass Spectrometry for Assessing Selected Prescription and Illicit Drugs in Treated Sewage Effluents, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, Volume 47, Issue 4, 2004, Pages 427-439.
 55. Daniela Hummel, Dirk Löffler, Guido Fink and Thomas A. Ternes, Simultaneous Determination of Psychoactive Drugs and Their Metabolites in Aqueous Matrices by Liquid Chromatography Mass Spectrometry, *Environmental Science & Technology*, Volume 40, Issue 23, 2006, Pages 7321-7328.
 56. Sara Castiglioni, Ettore Zuccato, Elisabetta Crisci, Chiara Chiabrando, Roberto Fanelli, Renzo Bagnati, Identification and Measurement of Illicit Drugs and Their Metabolites in Urban Wastewater by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry, *Analytical Chemistry*, Volume 78, Issue 24, 2006, Pages 8421-8429.
 57. Ettore Zuccato, Sara Castiglioni, Renzo Bagnati, Chiara Chiabrando, Paola Grassi, Roberto Fanelli, Identification and Measurement of Illicit Drugs and Their Metabolites in Urban Wastewater by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry, *Analytical Chemistry*, Volume 78, Issue 24, 2006, Pages 8421-8429.

58. Maria Huerta-Fontela, Maria Teresa Galceran, and Francesc Ventura, Ultraperformance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Analysis of Stimulatory Drugs of Abuse in Wastewater and Surface Waters, *Analytical Chemistry*, Volume 79, Issue 10, 2007, Pages 3821-3829.
59. Jonathan Bones, Kevin V. Thomasb and Brett Paull, Using environmental analytical data to estimate levels of community consumption of illicit drugs and abused pharmaceuticals, *Journal of Environmental Monitoring*, Issue 7, 2007, Pages 701-707.
60. M. Rosa Boleda, M. Teresa Galceran, Francesc Ventura, Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, Volume 1175, Issue 1, 2007, Pages 38-48
61. Cristina Postigo, Maria J. Lopez de Alda, and Damià Barceló, Fully Automated Determination in the Low Nanogram per Liter Level of Different Classes of Drugs of Abuse in Sewage Water by On-Line Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography–Electrospray-Tandem Mass Spectrometry, *Analytical Chemistry Volume* 80, Issue 9, 2008, Pages 93123-3134.
62. Adriana Gheorghe, Alexander van Nuijs, Bert Pecceu, Lieven Bervoets, Philippe G. Jorens, Ronny Blust, Hugo Neels, Adrian Covaci, Analysis of cocaine and its principal metabolites in waste and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography–ion trap tandem mass spectrometry, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Volume 391, Issue 4, 2008 Pages 1309–1319.
63. Cristina Postigo, María José López de Alda, Damià Barceló, Drugs of abuse and their metabolites in the Ebro River basin: Occurrence in sewage and surface water, sewage treatment plants removal efficiency, and collective drug usage estimation, *Environment International*, Volume 36, Issue 1, 2010, Pages 75-84.
64. David R.Baker, Barbara Kasprzyk-Hordern, Multi-residue analysis of drugs of abuse in wastewater and surface water by solid-phase extraction and liquid chromatography–positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, Volume 1218, Issue 12, 2011, Pages 1620-1631.
65. E.Archer, E.Castrignanò, Kasprzyk Hordernb, G.M.Wolfaardt, Wastewater-based epidemiology and enantiomeric profiling for drugs of abuse in South African wastewaters, *Science of The Total Environment* Volume 625, 2018, Pages 792-800.
66. Lubertus Bijlsma , Ana M. Botero-Coy, Rolando J. Rincón, Gustavo A. Peñuela, Félix Hernández, Estimation of illicit drug use in the main cities of Colombia by means of urban wastewater analysis, *Science of The Total Environment*, Volume 565, 15, 2016, Pages 984-993.
67. G.F. Birch, D.S. Drage, K. Thompson, G. Eaglesham, J.F. Mueller, Emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, a food additive and pesticides) in waters of Sydney estuary, Australia, *Marine Pollution Bulletin*, Volume 97, Issues 1–2, 2015, Pages 56-66.
68. Edward Archer, Bruce Petrie, Barbara Kasprzyk-Hordern, Gideon M.Wolfaardt, The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine

- disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTW and environmental waters, *Chemosphere*, Volume 174, 2017, Pages 437-446.
69. Senta I., Gracia-Lor E., Borsotti A., Zuccato E., Castiglioni S., Wastewater analysis to monitor use of caffeine and nicotine and evaluation of their metabolites as biomarkers for population size assessment, *Water Research*, Volume 74, 2015, Pages 23-33.
70. Foon Yin Lai, Shalona Anuj, Raimondo Bruno, Steve Carter, Coral Gartner, Wayne Hall, K. Paul Kirkbride, Jochen F. Mueller, Jake W. O'Brien, Jeremy Prichard, Phong K. Thai, Christoph Ort, Systematic and Day-to-Day Effects of Chemical-Derived Population Estimates on Wastewater-Based Drug Epidemiology, *Environmental Science and Technology*, Volume 49, Issue 2, 2015, Pages 999-1008.
71. O'Brien JW, Thai PK, Eaglesham G., Ort C., Scheidegger A., Carter S., Lai FY, Mueller JF, A Model to Estimate the Population Contributing to the Wastewater Using Samples Collected on Census Day, A Model to Estimate the Population Contributing to the Wastewater Using Samples Collected on Census Day, *Environmental Science and Technology*, Volume 48, 2014, Pages 517-525.
72. F.Y. Lai, C. Ort, C. Gartner, S. Carter, J. Prichard, P. Kirkbride, R. Bruno, W. Hall, G. Eaglesham, J.F. Mueller, Refining the estimation of illicit drug consumptions from wastewater analysis: co-analysis of prescription pharmaceuticals and uncertainty assessment, *Water Research*, Volume 45, Issue 15, 2011, Pages 4437-4448.
73. C. Chen, C. Kostakis, J.P. Gerber, B.J. Tschärke, R.J. Irvine, J.M. White, Towards finding a population biomarker for wastewater epidemiology studies, *Science of the Total Environment*, Volume 487, 2014, Pages 621-628.
74. J.A. Baz-Lomba, S. Salvatore, E. Gracia-Lor, R. Bade, S. Castiglioni, E. Castrignano, A. Causanilles, F. Hernandez, B. Kasprzyk-Hordern, J. Kinyua, A. McCall, A. van Nuijs, C. Ort, B.G. Plosz, P. Ramin, M. Reid, N.I. Rousis, Y. Ryu, P. de Voogt, J. Bramness, K. Thomas, Comparison of pharmaceutical, illicit drug, alcohol, nicotine and caffeine levels in wastewater with sale, seizure and consumption data for 8 European cities, *BMC Public Health*, Volume 16, 2016.
75. J.H.P. van Wel, E. Gracia-Lor, A.L.N. van Nuijs, J. Kinyua, S. Salvatore, S. Castiglioni, J.G. Bramness, A. Covaci, G. Van Hal, Investigation of agreement between wastewater-based epidemiology and survey data on alcohol and nicotine use in a community, *Drug Alcohol Dependence*, Volume 162, 2016, Pages 170-175.
76. Bijlsma L, Botero-Coy AM, Rincón RJ, Peñuela GA, Hernández F: Estimation of illicit drug use in the main cities of Colombia by means of urban wastewater analysis. *Science of the Total Environment*, Volume 565, 2016, Pages 984–993,
77. Bijlsma L, Beltrán E, Boix C, Sancho J V, Hernández F: Improvements in analytical methodology for the determination of frequently consumed illicit drugs in urban wastewater, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Volume 406, Issue 17, 2014, Pages 4261–4272.
78. Nefau T, Karolak S, Castillo L, Boireau V, Levi Y: Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water treatment plants and

- map of drug consumption in France, *Science of the Total Environment*, Volume 461-462, 2013, Pages 712–722.
79. Baker DR, Kasprzyk-Hordern B., Multi-residue analysis of drugs of abuse in wastewater and surface water by solid-phase extraction and liquid chromatography–positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* Volume 1218, Issue 12, 2011, Pages 1620–1631.
 80. Baker DR, Ocenaskova V, Kvicalova M, Kasprzyk-Hordern B, Drugs of abuse in wastewater and suspended particulate matter - Further developments in sewage epidemiology. *Environment International*, Volume 48, 2012, Pages 28–38.
 81. L. Ferrando-Climent, M.J. Reid, S. Rodriguez-Mozaz, D. Barcelo, K.V. Thomas, Identification of markers of cancer in urban sewage through the use of a suspect screening approach, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 129, 2016, Pages 571-580.
 82. E. Fattore, E. Davoli, S. Castiglioni, C. Bosetti, A. Re Depaolini, I. Marzona, E. Zuccato, R. Fanelli, Wastewater-based epidemiological evaluation of the effect of air pollution on short-acting beta-agonist consumption for acute asthma treatment, *Environmental Research*, Volume 150, 2016, Pages 106-111.
 83. Rapp-Wright H, McEneff G, Murphy B, Gamble S, Morgan R, Beardah M, Barron L: Suspect screening and quantification of trace organic explosives in wastewater using solid phase extraction and liquid chromatography-high resolution accurate mass spectrometry, *Journal of Hazardous Materials*, Volume 329, 2017, Pages 11–21.
 84. Fontanals N, Marcé RM, Borrull F: Solid-phase extraction followed by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry to determine synthetic cathinones indifferent types of environmental water samples. *Journal of Chromatography A*, Volume 1524, 2017, Pages 66–73.
 85. Pablo Gago-Ferrero, Emma L. Schymanski, Anna A. Bletsou, Reza Aalizadeh, Juliane Hollender, Nikolaos S. Thomaidis, Extended Suspect and Non-Target Strategies to Characterize Emerging Polar Organic Contaminants in Raw Wastewater with LC-HRMS/MS, *Environmental Science & Technology*, Volume 49, Issue 20, 2015, Pages 12333-12341.
 86. J.A. Baz-Lomba, Malcolm J. Reid, Kevin V. Thomas, Target and suspect screening of psychoactive substances in sewagebased samples by UHPLC-QTOF, *Analytica Chimica Acta*, 2016, Pages 1-6.
 87. I. Gonzalez-Marino, J.B. Quintana, I. Rodriguez, M. Gonzalez-Diez, R. Cela, Screening and selective quantification of illicit drugs in wastewater by mixed mode solid-phase extraction and quadrupole-time-of-flight liquid chromatography-mass spectrometry, *Analytical Chemistry*, Volume 84, 2012, Pages 1708-1717.
 88. E. Schymanski, H. Singer, J. Slobodnik, I. Ipolyi, P. Oswald, M. Krauss, T. Schulze, P. Haglund, T. Letzel, S. Grosse, N. Thomaidis, A. Bletsou, C. Zwiener, M. Ibanez, T. Portolés, R. de Boer, M. Reid, M. Onghena, U. Kunkel, W. Schulz, A. Guillon, N. Noyon, G. Leroy, P. Bados, S. Bogialli, D. Stipanicev, P. Rostkowski, J. Hollender, Non-target screening with high-resolution mass spectrometry: critical review using a collaborative trial on water analysis, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Volume 407, 2015, Pages 6237-6255.

89. Georgios A.Kostakis, The burden of disease in Greece, health loss, risk factors, and health financing, 2000–16: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016, *The Lancet Public Health*, Volume 3, Issue 8, 2018, Pages 395-406.
90. Jose A., Tapia Granados, Javier M. Rodriguez, Health, economic crisis, and austerity: A comparison of Greece, Finland and Iceland, *Health Policy*, Volume 119, Issue 7, 2015, Pages 941-953.
91. www.wikipedia.org τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
92. www.chemspider.com τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
93. www.sigmaaldrich.com τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
94. www.separationmethods.com τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
95. www.indiamart.com τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
96. www.directindustry.com τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
97. Bogusław Buszewski, Sylwia Noga, Hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC)- a powerful separation technique, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Volume 402, Issue 1, 2012, Pages 231-247, (Βιβλίο).
98. www.chem.libretexts.org τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
99. Chunyan Hao, Raymond E. March, Timothy R. Croley, Jeffrey C. Smith, Steven P. Rafferty, Electrospray ionization tandem mass spectrometric study of salt cluster ions. Part 1 — Investigations of alkali metal chloride and sodium salt cluster ions, *Journal of mass spectrometry*, Volume 36, 2001, Pages 79-96.
100. www.researchgate.net τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
101. Νικόλαος Θωμαΐδης (2018), Σημειώσεις από το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Χημική Ανάλυση- Έλεγχος Ποιότητας Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
102. Μιχαήλ Κουμπάρης (2018), Σημειώσεις στο Μάθημα Έλεγχος Ποιότητας, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Φαρμακευτική Ανάλυση- Έλεγχος Ποιότητας Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
103. www.drugbank.ca τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.
104. www.kathimerini.gr τελευταία επίσκεψη 2/8/2019.