



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Εντοπισμός τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών ενώσεων σε
υδάτινα συστήματα και φωτοκαταλυτική μελέτη
διάσπασής τους**

Συγγραφέας

ΒΑΡΒΑΡΑ ΛΑΖΑΡΟΥ

AM: 20679070

Επιβλέπων : Ιωάννης Παπαδάς, Επίκουρος Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ, 2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ
ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Εντοπισμός τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών ενώσεων σε
υδάτινα συστήματα και φωτοκαταλυτική μελέτη
διάσπασής τους**

Συγγραφέας

ΒΑΡΒΑΡΑ ΛΑΖΑΡΟΥ

ΑΜ: 20679070

Επιβλέπων : Ιωάννης Παπαδάς, Επίκουρος Καθηγητής

Η εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του ΠΠΣ για την λήψη του πτυχίου της
Κατεύθυνσης Δημόσιας Υγείας
του Τμήματος Δημόσιας και Κοινοτικής Υγείας της
Σχολής Δημόσιας Υγείας,
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

ΑΘΗΝΑ, 2025



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
DEPARTMENT OF PUBLIC AND
COMMUNITY HEALTH**

Thesis

**Detection of tricyclic antidepressant compounds in water systems
and photocatalytic study of their
decomposition**

Student name and surname:

VARVARA LAZAROU

Registration Number:

20679070

Supervisor name and surname:

Ioannis Papadas, Assistant Professor

Athens, 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

**Εντοπισμός τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών ενώσεων σε υδάτινα συστήματα και
φωτοκαταλυτική μελέτη διάσπασής τους**

Μέλη Επιτροπής Εξέτασης συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Επιτροπή Εξέτασης:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΔΙΟΤΗΤΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	ΠΑΠΑΔΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
2.	ΣΚΑΝΑΒΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3.	ΒΑΣΣΑΛΟΥ ΕΥΔΟΚΙΑ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Λαζάρου Βαρβάρα του Ευαγγέλου, με αριθμό μητρώου 20679070 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Δημόσιας και Κοινοτικής Υγείας, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Πνευματικά δικαιώματα Copyright © Βαρβάρα Λαζάρου, 2025

Η Δηλούσα

ΛΑΖΑΡΟΥ ΒΑΡΒΑΡΑ



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

** Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση και έγκριση του επιβλέποντα, προβλέπεται χρονικός περιορισμός πρόσβασης (embargo) 6-12 μήνες. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):*

[https://www.uniwa.gr/wp-](https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf)

[content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99](https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf)

[9%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf](https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα (TCAs), εμφανίστηκαν στο εμπόριο το 1959 και βασικός τους στόχος ήταν η αντιμετώπιση της Μείζονας Κατάθλιψης (MDD). Η ονομασία οφείλεται στη δομή τους που περιλαμβάνει τρεις δακτυλίους. Η βιοδιαθεσιμότητα τους στο σώμα, φτάνει το μέγιστο έως 50%, ενώ τα γονίδια *CYP2D6* και *CYP2C19* επηρεάζουν σημαντικά την ανταπόκριση των ασθενών. Επιπλέον έχουν ποικίλες χρήσεις τόσο για ασθένειες, αλλά και παρουσιάζουν αποτελεσματικότητα κατά διαφόρων ειδών μυκήτων όπως τα *Candida* spp, βακτηρίων και ιών όπως ο EBOV και ο SARS-CoV-2. Η χρήση τους, αυξάνεται κατά 10% ανά έτος οπότε το πρόβλημα ρύπανσης του περιβάλλοντος γίνεται όλο και πιο σοβαρότερο. Όταν εισέρχονται στις Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων, πολλές φορές, ύστερα από την ολοκλήρωση όλων των διαδικασιών, τα TCA εξακολουθούν να βρίσκονται στο επεξεργασμένο νερό. Επιπρόσθετα εμφανίζονται σε πολλά είδη μικροοργανισμών και ζώων που διαβιούν σε γλυκά νερά και στις θάλασσες προκαλώντας τους σοβαρές επιπτώσεις. Έτσι οι μέθοδοι εντοπισμού και απομάκρυνσης κρίνονται απαραίτητοι. Ο εντοπισμός τους στο νερό μπορεί να γίνει με τη χρήση φασμοτοφωτομετρίας και τελικά η απομάκρυνση τους να γίνει με τη χρήση της φωτοκατάλυσης. Οι κατηγορίες φωτοκαταλυτών που χρησιμοποιήθηκαν για τη φωτοκατάλυση της αμιτριπυλίνης, είναι τα Οξειδία μετάλλων (MOx) όπως διοξειδία του τιτανίου, του ψευδαργύρου και των προσμείξεων τους, καθώς και το γραφένιο και διάφορων προσμείξεων του. Για την ιμιπραμίνη, χρησιμοποιήθηκε μια από τις νέες κατηγορίες φωτοκαταλυτών οι κβαντικές κουκίδες γραφενίου (GQDs). Η ακτινοβολία, το pH και ο χρόνος ακτινοβολήσης επηρέασαν σημαντικά τα αποτελέσματα των πειραμάτων.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας, είναι αναδείξει τη σημαντικότητα των συγκεκριμένων φαρμάκων στη σύγχρονη εποχή, αλλά και να ευαισθητοποιήσει σε θέματα σχετικά με τη ρύπανση του περιβάλλοντος και την υπερκατανάλωση τους και τελικά να προτείνει τρόπους απομάκρυνσης από τους υδάτινους πόρους. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε σε παγκόσμιες επιστημονικές βιβλιοθήκες, όπως το Google Scholar και το Scopus.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά, Μείζονα Κατάθλιψη, Χρήσεις Εκτός Ετικέτας, Υδάτινα συστήματα, Περιβαλλοντική Ρύπανση, Φασματοφωτομετρία UV-Vis, Φωτοκατάλυση

ABSTRACT

Tricyclic antidepressant drugs (TCAs) appeared on the market in 1959, with their primary purpose being the treatment of Major Depressive Disorder (MDD). The name is derived from their chemical structure, which includes three rings. Their bioavailability in the body reaches a maximum of to 50%, while the genes *CYP2D6* and *CYP2C19* significantly affect patient response. In addition, they have a variety of uses for both diseases, but also show effectiveness against various types of fungi such as *Candida* spp, bacteria and viruses such as EBOV and SARS-CoV-2. Their use is increasing by 10% per year, so the problem of environmental pollution is becoming more and more serious. When they enter the Wastewater Treatment Plants, many times, after all procedures have been completed, TCAs are still in the treated water. Moreover, they occur in many species of microorganisms and animals living in fresh waters and seas, causing them serious effects. Therefore the methods of detection and removal are necessary. Their detection in water can be achieved using spectrophotometry and finally their removal can be done using photocatalysis. The categories of photocatalysts used for the photocatalysis of amitriptyline are metal oxides (MO_x) such as titanium, zinc and their impurities, as well as graphene and its various impurities. For imipramine, one of the new categories of photocatalysts, graphene quantum dots (GQDs), was used. Radiation, pH and exposure time significantly influenced the experimental results.

The purpose of this thesis is to highlight the importance of these medicines in modern times, but also to raise awareness on issues related to environmental pollution and overconsumption and ultimately propose methods for their removal from water resources. The literature review was conducted in global scientific libraries, such as Google Scholar and Scopus.

KEYWORDS

Tricyclic Antidepressants, Major Depression, Off-Label Uses, Water Systems, Environmental Pollution, UV-VIS Spectrophotometry, Photocatalysis

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	8
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	9
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	12
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	12
1.1.1 ΔΟΜΗ ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	12
1.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ	13
1.3 Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΟΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	13
1.3.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑ	14
1.4 ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΧΡΗΣΕΙΣ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	19
1.4.1 ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΧΡΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ.....	19
1.4.2 ΧΡΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΜΥΚΗΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ	21
1.4.3 ΧΡΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΙΩΝ	26
1.4.4 ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΧΡΗΣΕΙΣ ΣΤΑ ΖΩΑ	31
1.5 Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΣΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ	34
1.5.1 ΤΣΑ & ΜΑΟΙ.....	34
1.5.2 ΤΣΑ, SSRIs & SNRIs.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ	36
2.1 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΩΝ ΤΣΑ ΣΤΑ ΛΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΑ ΥΔΑΤΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ	36
2.1.1 Η ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥΣ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΛΥΜΑΤΩΝ	36
2.1.2 ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥΣ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΗΣ	37
2.1.3 ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥΣ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΕΚΤΟΣ ΕΥΡΩΠΗΣ	40
2.2 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΩΝ ΤΣΑ ΣΕ ΖΩΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΕΔΑΦΟΣ-ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ	41
2.2.1 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΟΥΣ ΣΕ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΚΑΙ ΖΩΑ	41
2.2.2 ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΕΔΑΦΟΣ ΚΑΙ ΣΕ ΦΥΤΑ.....	46

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΤΣΑ	49
3.1 ΟΡΙΣΜΟΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ-ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΑ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ.....	49
3.2 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ UV-VIS	51
3.2.1 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ UV-VIS ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ ΤΩΝ ΤΣΑ	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΩΝ ΤΣΑ.....	53
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗ	53
4.1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ.....	53
4.2 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗΣ.....	55
4.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ	55
4.4 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗΣ	57
4.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	58
4.6 ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΜΙΤΡΙΠΤΥΛΙΝΗΣ (ΑΜΙ)	60
4.6.1 ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΤΙΤΑΝΙΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΣΜΕΙΞΕΙΣ ΤΟΥ	61
4.6.2 ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΣΜΕΙΞΕΙΣ ΤΟΥ	68
4.6.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΞΕΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΤΙΤΑΝΙΟΥ ΜΕ ΤΑ ΟΞΕΙΔΙΑ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ	69
4.6.4 ΓΡΑΦΕΝΙΟ ΚΑΙ ΠΡΟΣΜΕΙΞΕΙΣ ΤΟΥ	71
4.7 ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΜΠΡΑΜΙΝΗΣ (ΙΜΙ).....	72
4.7.1 ΚΒΑΝΤΙΚΕΣ ΚΟΥΚΙΔΕΣ ΓΡΑΦΕΝΙΟΥ (GQDs)	72
4.8 ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	74
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	76
5.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	76
5.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	77
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	79

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.

Φωτοκαταλυτική Μελέτη Διάσπασης Αμιτριπυλίνης με διοξείδια του τιτανίου και των προσμείξεων τους.....66

Πίνακας 2.

Φωτοκαταλυτική Μελέτη Διάσπασης Αμιτριπυλίνης με οξείδια του ψευδαργύρου και των προσμείξεων τους.....70

Πίνακας 3.

Φωτοκαταλυτική Μελέτη Διάσπασης Αμιτριπυλίνης με γραφένιο και πρόσμειξης του.....72

Πίνακας 4.

Φωτοκαταλυτική Μελέτη Διάσπασης Ιμιπραμίνης με κβαντικές κουκίδες γραφενίου.....74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ο τρόπος διαχείρισης και αντιμετώπισης της μείζονας κατάθλιψης ή αλλιώς κλινικής κατάθλιψης (MDD) γίνεται αρκετά συχνά με τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Μια από αυτές τις κατηγορίες είναι εκείνη των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (Tricyclic antidepressants, TCAs). Οι συγκεκριμένες χημικές ουσίες κάνουν αναστολή της επαναπρόσληψης των νευροδιαβιβαστών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τον πόνο, την προσοχή και τη διάθεση όπως η νορεπινεφρίνη και η σεροτονίνη. Έχουν γίνει στο παρελθόν πολλές κλινικές μελέτες σχετικά με το πόσο ασφαλή και αποτελεσματικά είναι. Τα TCA είναι συνήθως η δεύτερη επιλογή αντιμετώπισης της MDD, καθώς πρώτη αποτελούν οι Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs). Αυτή η διαφορά που τις κατατάσσει στη δεύτερη θέση, δεν έγκειται τόσο στην αποτελεσματικότητα τους αλλά σε παρενέργειες που προκαλούν.

Πρώτη φορά εμφανίστηκαν στο εμπόριο το 1959 για τον ίδιο σκοπό που προορίζονται και σήμερα. Η μιπραμίνη ήταν το πρώτο TCA που κυκλοφόρησε. Αρχικά πίστευαν πως ήταν κατάλληλο για την καταστολή ψυχωτικών επεισοδίων, ωστόσο κατανόησαν πως ήταν καταλληλότερο για την κατάθλιψη. Στη συνέχεια ο FDA (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων) επέτρεψε την κυκλοφορία και άλλων ουσιών για την αντιμετώπιση της MDD, όπως η νοτριπτυλίνη, η αμιτριπτυλίνη, η προτριπτυλίνη, η δοξεπίνη, η δεσιπραμίνη, η τριμιπραμίνη και η αμοξαπίνη μέχρι το 1979.

1.1.1 ΔΟΜΗ ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η ονομασία αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, προκύπτει λόγω των τριών δακτυλίων που εμφανίζονται στη στεροδομή των συγκεκριμένων χημικών ουσιών. Πιο αναλυτικά εκτός από τους τρεις δακτυλίους εμφανίζεται συνδεδεμένη μαζί τους και μια τριτοταγή ή δευτεροταγή αμίνη. (Moraczewski & Aedma, 2022) Πιο συγκεκριμένο παράδειγμα σχετικά με τη δομή, στο μόριο της αμιτριπτυλίνης, εμφανίζεται μια καρβοξυλική ομάδα, στον C-5, ενώ υπάρχει ένας διπλός δεσμός εξωκυκλικά όπου έχει υποκατασταθεί με μια αλυσίδα N πλευρικά, τη N-διμεθυλ-1-προπαναμίνη. (Soni et al., 2013) Οι ενώσεις που έχουν την τριτοταγή δομή είναι η μιπραμίνη, η δοξεπίνη, η κλομιπραμίνη, η τριμιπραμίνη και η αμιτριπτυλίνη. Ενώ αυτές που έχουν τη δευτεροταγή είναι η νοτριπτυλίνη, η δεσιπραμίνη και η προτριπτυλίνη. Οι τριτοταγείς είναι κυρίως υπεύθυνες για την αναστολή

επαναπρόσληψης του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη, ενώ οι δευτεροταγείς ευθύνονται κυρίως για την αναστολή επαναπρόσληψης του νευροδιαβιβαστή νορεπινεφρίνη.

1.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος χορήγησης τους, είναι δια του στόματος με τις μορφές των καψουλών, των δισκίων και των διαλυμάτων. Στην αγορά κυκλοφορούν σε εμποτισμένα επιθέματα για το δέρμα αλλά και σε κρέμες όπως συμβαίνει στην περίπτωση της δοξεπίνης και της ιμιπραμίνης. Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί και ενδοφλέβια όπως συμβαίνει με την κλομιπραμίνη.

Σχετικά με τη φαρμακοκινητική, μετά τη χορήγηση, γίνεται η απορρόφηση, όπου η βιοδιαθεσιμότητα τους δηλαδή η τελική ποσότητα του φαρμάκου που φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος, ανέρχεται σε μέγιστο ποσοστό έως 50%. Στη συνέχεια κατανέμονται όπου λόγω της λιπόφιλης φύσης τους, καταλήγουν σ' ολόκληρο το σώμα, με στόχο να φτάσουν στο νευρικό σύστημα και να επηρεάσουν τους νευροδιαβιβαστές. Έπειτα μεταβολίζονται στο ήπαρ. Τελικό στάδιο είναι η αποβολή που γίνεται μέσω των νεφρών. Η διάρκεια που χρειάζεται για να διασπαστεί η μισή ποσότητα των TCA (ημίσεια ζωή) δεν είναι ίδια για όλες τις χημικές ουσίες. Κατά μέσο όρο ξεκινά από 10 ώρες και μπορεί να φτάσει έως στις 50. Στα λύματα μόνο το 5% της ποσότητας που έχει εισαχθεί στον οργανισμό αποβάλλεται αδιάλυτη χωρίς κάποια μεταβολή, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό είναι οι μεταβολίτες αυτών. (Moraczewski & Aedma, 2022)

Επί παραδείγματι η αμιτριπτυλίνη και η νοτριπτυλίνη στο σώμα υφίστανται βενζυλική υδροξυλίωση. Οι μεταβολίτες που τελικά προκύπτουν από την υδροξυλίωση γίνονται συζυγή γλυκουρονιδίου όπου στη συνέχεια απομακρύνονται μέσω των ούρων. Η δημιουργία των μεταβολιτών, πραγματοποιείται από το ένζυμο *CYP2D6*. Έτσι αντίστοιχα η αμιτριπτυλίνη γίνεται 10-υδροξαμιτριπτυλίνη, ενώ η νοτριπτυλίνη γίνεται 10-υδροξυνοτριπτυλίνη. Η απομεθειλίωση τους, γίνεται με δυο ένζυμα. Το *CYP3A4* όταν η ποσότητα τους είναι σημαντική στον οργανισμό, ενώ όταν βρίσκεται σε μικρές συγκεντρώσεις η κατάλυση τους γίνεται από το *CYP2C19*. (Li et al., 2013)

1.3 Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΟΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Είναι γνωστό πως πολλά άτομα δεν μπορούν να ανταποκριθούν στις θεραπείες με τα αντικαταθλιπτικά. Έτσι μια βασική στρατηγική που εφαρμόζουν είναι η αύξηση της δόσης σταδιακά. Μερικές έρευνες υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με TCA, σε μικρές και μεσαίες ποσότητες του φαρμάκου, επιδρούν σημαντικά και αποτελούν μια “υπερκρίσιμη πρακτική”. Άλλες με βάση τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, προτείνουν ότι η καλύτερη αποτελεσματικότητα εμφανίζεται σε υψηλότερες δόσεις. Οπότε δεν υπάρχει σαφής εξήγηση

εάν η ποσότητα αλλάζει τη δραστηριότητα της και επιφέρει παρενέργειες, ενώ δεν ξεπερνιέται το όριο ασφαλείας.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε, τα αποτελέσματα που προέκυψαν είναι αβέβαια, ενώ εμφανίζουν μια μικρή σχέση μεταξύ δόσης και απόκρισης. Παρόμοια και για τις παρενέργειες προέκυψε πως με την αύξηση της ποσότητας, ενδεχομένως να υπάρχει μια μικρή αύξηση των παρενεργειών, χωρίς ωστόσο να υπάρχει σημαντικό στατιστικά αποτέλεσμα. Δόσεις σε τιμές από 75 mg έως 100 mg, ξεπερνούν κατά πολύ την επίδραση των εικονικών φαρμάκων, ενώ δόσεις σε τιμές από 30 mg έως 70 mg μπορούν να εμφανίσουν αντικαταθλιπτική δράση με ουσιαστικά αποτελέσματα. (Baethge et al., 2022)

1.3.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑ

Η κατάλληλη και πιο αποτελεσματική ποσότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, διαφέρει από άτομο σε άτομο. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό, είναι οι παρατηρούμενες διαφορές στη φαρμακοκινητική αλλά και στα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη θεραπεία, τα οποία επηρεάζονται άμεσα από τις γενετικές παραλλαγές του του *CYP2D6* και/ή του *CYP2C19*. Άλλες πιθανές κλινικές μεταβλητές που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, συσχετίζονται με το κόστος και το πόσο μπορεί ένας γονότυπος να ανταποκριθεί στη θεραπεία.

Το γονίδιο *CYP2D6*, εμφανίζει μεγάλο πολυμορφισμό. Πιο ειδικά έχουν βρεθεί περισσότερες από 100 παραλλαγές του καθώς και υποπαραλλαγές, που βασίζονται στα αλληλόμορφα γονίδια, όπου διαφέρουν από εθνότητα σε εθνότητα. Οι τρεις βασικές κατηγορίες των αλληλομόρφων σ' αυτό το γονίδιο είναι οι ομάδες, με φυσιολογική λειτουργία, με μειωμένη λειτουργία και η κατηγορία με καμία λειτουργία. Το παραπάνω γονίδιο υπόκειται σε διαγραφές και σε διπλασιασμούς και έτσι η βιβλιογραφία πολλές φορές μπορεί να αναφέρεται και σε αριθμό αντιγράφων.

Όταν το αντικαταθλιπτικό είναι τριτοταγής αμίνη, ο μεταβολισμός τους γίνεται κατά βάση από το *CYP2C19* σε δεσμεθυλ-μεταβολίτες όπου ονομάζονται επίσης ως δευτεροταγείς αμίνες, όπως συμβαίνει και με τη νορτριπτυλίνη. Πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που οι δεσμεθυλο-μεταβολίτες (π.χ. νορτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη) φτιάχνονται από τα μητρικά φάρμακα όπως η αμιτριπτυλίνη και ιμιπραμίνη, δεν εμφανίζουν τα ίδια κλινικά χαρακτηριστικά με τις ουσίες από τις οποίες δημιουργήθηκαν. Ωστόσο είτε είναι τριτοταγής είτε δευτεροταγής, ο μεταβολισμός τους πραγματοποιείται από το *CYP2D6* σε υδροξυ-μεταβολίτες που καθίστανται λιγότερο ενεργοί. Το *CYP2C19* επηρεάζει και διαμορφώνει την αναλογία των διαφορετικών αμινών στο πλάσμα του αίματος. Η κάθαρση τους γίνεται και με τη συμβολή των δυο γονιδίων, ωστόσο περισσότερο ρόλο έχει το *CYP2D6* στη διαδικασία. Ενώ η συνολική συγκέντρωση της νορτριπτυλίνης και της αμιτριπτυλίνης, μπορεί να μην αλλάξουν είτε για έναν φτωχό είτε για έναν εξαιρετικά γρήγορο μεταβολιστή του *CYP2C19*, υπάρχουν κάποιες πιθανότητες σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπου μπορεί να εμφανιστεί ανισορροπία, μεταξύ νοραδρενεργικής και σεροτονινεργικής επίδρασης και έτσι να

επηρεαστεί η κλινική εικόνα και απόκριση καθώς και να παρουσιαστεί τοξικότητα. Η αναστολή επαναπρόσληψης σεροτονίνης παρουσιάζεται εντονότερη σε ασθενείς με μεταβολισμό φτωχό στο *CYP2C19*. Αυτό οφείλεται γεγονός ότι προκαλείται μειωμένη μετατροπή των μητρικών φαρμάκων, δηλαδή των τριτοταγών αμινών και των μεταβολιτών τους αντίστοιχα.

Υπάρχουν ασθενείς που έχουν την προδιάθεση άρα και μεγάλη πιθανότητα, η θεραπεία τους να αποτύχει ή ακόμα και προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες στο σώμα τους. Το συγκεκριμένο γεγονός προκαλείται λόγω γενετικής διαφοροποίησης κατά την κάθαρση του αντικαταθλιπτικού που μεταβάλλει το *CYP2D6* ή στο *CYP2C19* που διαμορφώνει την αναλογία του μητρικού τρικυκλικού ως προς τους μεταβολίτες αυτών. Συχνές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν προβλήματα στην καρδία, στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Και οι δυο κατηγορίες αμινών με τους μεταβολίτες, δημιουργούν ξεχωριστά και διαφορετικά προφίλ παρενεργειών.

Οι γονότυποι των *CYP2D6* και *CYP2C19* συνδέονται με επιβεβαιωμένα στοιχεία με τη φαινοτυπική μεταβλητότητα στις παρενέργειες των τρικυκλικών και στη φαρμακοκινητική. Οι τροποποιήσεις στη φαρμακοθεραπεία, για άτομα που έχουν γενετικές παραλλαγές στα συγκεκριμένα γονίδια και πάσχουν από κατάθλιψη, με σκοπό την καλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των ουσιών, θα μπορούσε να βελτιώσει τόσο την κλινική εικόνα, όσο και να μειώσει σημαντικά την αποτυχία της προηγούμενης θεραπείας. Ένα σύστημα βαθμολόγησης που να εντοπίζει τις γονοτυπικές αλλαγές των παραπάνω γονιδίων με τη φαινοτυπική μεταβλητότητα στην απόκριση των φαρμακευτικών ουσιών όπως της αμιτριπτυλίνης και νορτριπτυλίνης παρέχει σημαντικά στοιχεία για να μπορέσει να διορθωθεί η θεραπεία με τον κατάλληλο τρόπο. Θεωρείται πιο αποτελεσματικό από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με στόχο να δοθούν οι σωστότερες συστάσεις και η κατάλληλη δόση του φαρμάκου. Οι σημαντικά γρήγοροι και οι φτωχοί μεταβολίτες του *CYP2D6* και του *CYP2C19* μπορεί να προκαλούν τρικυκλικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος που να βρίσκονται εκτός των ορίων της συνιστώμενης θεραπείας. Η συγκέντρωση των τρικυκλικών στο πλάσμα του αίματος, είναι προγνωστικός παράγοντας, τόσο για την τοξικότητα, όσο και για την αποτελεσματικότητα. Κάποια επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν πως υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ ανταπόκρισης και γονότυπου, συγκριτικά με τη συσχέτιση του πλάσματος και των συγκεντρώσεων του γονότυπου. Έτσι προέκυψε μια νέα οδηγία η “Οδηγία Κοινοπραξίας Εφαρμογής Κλινικής Φαρμακογενετικής (CPIC®) για γονότυπους *CYP2D6* και *CYP2C19* και δοσολογία τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών” όπου για την κατάλληλη ποσότητα λαμβάνει υπόψιν τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου που παρατηρούνται στο πλάσμα ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του γονότυπου / φαινότυπου αλλά και τα κλινικά αποτελέσματα.

Οι γονιδιακές συστάσεις δοσολογίας για το *CYP2D6* που παρουσιάζουν χαμηλότερες αρχικές δόσεις χρησιμοποιούνται για παθήσεις όπως ο νευροπαθητικός πόνος. Ωστόσο για τη θεραπεία της κατάθλιψης για την αμιτριπτυλίνη και τη νορτριπτυλίνη, χρειάζεται υψηλότερη αρχική ποσότητα. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της αρχικής δόσης των δυο αυτών αντικαταθλιπτικών όταν τα άτομα έχουν προγνωστικό γονότυπο για φυσιολογικό

μεταβολισμού του συγκεκριμένου γονιδίου. Μπορεί η ποσότητα έναρξης να μειωθεί κατά 25% για ενδιάμεσους μεταβολιστές του *CYP2D6*.

Οι υπερταχείς μεταβολιστές του *CYP2D6* παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας, στη θεραπεία με την αμιτριπτυλίνη και τη νορτριπτυλίνη λόγω των υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων στο αίμα τους και έτσι επιλέγεται άλλη κατηγορία φαρμάκων. Υπάρχουν τεκμηριωμένες περιπτώσεις που επειδή είναι υπερταχείς μεταβολιστές του γονιδίου χρειάζονται μεγάλες ποσότητες νορτριπτυλίνης για να εμφανιστεί ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μεγάλης συγκέντρωσης του υδροξυ-μεταβολίτη νορτριπτυλίνης στο πλάσμα του αίματος, αυξάνοντας σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης καρδιοτοξικότητας. Έτσι εάν ο ασθενής παρουσιάζει υπερταχύ μεταβολισμό του *CYP2D6* προτιμάται να επιλέγεται άλλη κατηγορία φαρμάκων ή εάν είναι απαραίτητη η συγκεκριμένη, να υπάρχει στενή παρακολούθηση του θεραπευόμενου. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί ασθενής με φτωχό μεταβολισμό του *CYP2D6* έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με κάποιον άλλο ασθενή που έχει υπεραχύ μεταβολισμό, καθώς παραμένει μεγαλύτερη συγκέντρωση των TCA, στο αίμα του για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οπότε και σ' αυτή την περίπτωση προτείνεται η αλλαγή της κατηγορίας του φαρμάκου ή εάν είναι απαραίτητη θα πρέπει η συνήθης δόση να μειωθεί κατά 50% και το άτομο να παρακολουθείται στενά.

Σχετικά με τις συστάσεις της δοσολογίας για το γονίδιο *CYP2C19*, όσοι ασθενείς έχουν φυσιολογικούς και ενδιάμεσους μεταβολισμούς για το γονίδιο, τότε η αρχική δόση για την αμιτριπτυλίνη που προτείνεται είναι η συνηθισμένη. Αναμένεται από τα άτομα με ενδιάμεσο μεταβολισμό για το συγκεκριμένο γονίδιο, να εμφανίσουν μια μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων της αμιτριπτυλίνης προς τη νορτριπτυλίνη στο πλάσμα, που παρ' όλα αυτά τα δεδομένα δεν υποστηρίζουν πως θα πρέπει να υπάρχει αλλαγή της αρχικής δόσης.

Όταν τα άτομα καταναλώνουν την αμιτριπτυλίνη και είναι είτε ταχείς είτε υπερταχείς μεταβολιστές του *CYP2C19* υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να έχουν τελικά χαμηλές συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού στο αίμα τους, δημιουργώντας τελικά ανισορροπία, μεταξύ του μητρικού αντικαταθλιπτικού και των μεταβολιτών τους και έτσι δεν προκύπτουν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Το αλληλόμορφο γονίδιο *CYP2C19*17* έδειξε θετική συσχέτιση με υψηλές συγκεντρώσεις της νορτριπτυλίνης αυξάνοντας τα αρνητικά αποτελέσματα, ανεξάρτητα από το γεγονός πως το άθροισμα των συγκεντρώσεων της αμιτριπτυλίνης και της νορτριπτυλίνης δεν διέφερε από τα φυσιολογικά επίπεδα. Για άτομα που αναγκάζονται να τους χορηγείται αμιτριπτυλίνη, με βάση τη φαρμακοκινητική και εάν είναι γρήγοροι ή υπερταχείς μεταβολιστές για το γονίδιο πιθανότατα να υπάρχει ανάγκη αύξησης της δόσης και φυσικά ιατρική παρακολούθηση.

Όσα άτομα είναι χαμηλοί μεταβολιστές για το γονίδιο *CYP2C19* είναι αναμενόμενο η αναλογία των συγκεντρώσεων αμιτριπτυλίνης προς νορτριπτυλίνη στο πλάσμα του αίματος να είναι μεγαλύτερη. Οι υψηλές και αλλά και οι ακόμη ελαφρώς αυξημένες συγκεντρώσεις αμιτριπτυλίνης στο αίμα, αυξάνουν τις πιθανότητες για την εμφάνιση ανεπιθύμητων επεισοδίων. Αυτό που προτείνεται είναι μείωση της καθημερινής δόσης κατά 50% από την αρχική δόση σε συνδυασμό με παρακολούθηση του ασθενή.

Η συγκεκριμένη οδηγία δεν έχει επεκταθεί σ' άλλα TCA πέρα της αμιτριπυλίνης και της νορτριπυλίνης, ωστόσο θα ήταν πιθανό να συμβεί για τη δοξερίνη, την κλομιπραμίνη, τη δεσιπραμίνη, την μιπραμίνη και την τριμιπραμίνη καθώς έχουν συγκρίσιμες φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Όποτε μια τέτοια ενέργεια με βάση τα γονίδια, για τα υπόλοιπα φάρμακα είναι ιδιάζουσας σημασίας για το μέλλον.

Κάποιοι άνθρωποι μπορεί να έχουν συνδυασμό των αλληλόμορφων γονιδίων *CYP2D6* και *CYP2C19* και αυτό να προκαλέσει αθροιστικά αποτελέσματα στη φαρμακοκινητική τους. Ωστόσο σε τέτοιες περιπτώσεις τα δεδομένα είναι λίγα σχετικά με τις αρχικές δόσεις. Άτομα τα οποία είχαν έστω και ένα αλληλόμορφο *CYP2D6* το οποίο δεν λειτουργούσε και δυο αλληλόμορφα φυσιολογικής λειτουργίας *CYP2C19* παρουσίαζαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν παρενέργειες όταν τους χορηγήθηκε αμιτριπυλίνη, σε σχέση με άτομα που είχαν έστω ένα αλληλόμορφο αλληλόμορφο *CYP2C19* το οποίο δεν λειτουργούσε και δυο αλληλόμορφα φυσιολογικής λειτουργίας *CYP2D6* όπου είχαν μικρότερες πιθανότητες για την εμφάνιση κινδύνου. Η στενή παρακολούθηση του ασθενή γίνεται σε περιπτώσεις όπου ο ίδιος έχει με *CYP2D6* πτωχό, ενδιάμεσο ή υπερταχύ, μεταβολισμό σε συνδυασμό με *CYP2C19* φτωχό, ενδιάμεσο, γρήγορο, ή εξαιρετικά γρήγορο μεταβολισμό.

Η αμιτριπυλίνη χρησιμοποιείται σε χαμηλότερη δόση όταν η περίπτωση αφορά νευροπαθητικό πόνο σε σύγκριση όταν το περιστατικό αφορά τη μείζονα κατάθλιψη. Επί παραδείγματι η ημερήσια δόση που μπορεί να συνταγογραφηθεί στα παιδιά είναι 0,1 mg/kg/ημέρα, ενώ στους ενήλικες είναι τα 25 mg για το συγκεκριμένο είδος πόνου. Λόγω ότι η δόση είναι μικρότερη, είναι λιγότερο πιθανό, οι φτωχοί αλλά και οι ενδιάμεσοι μεταβολιστές του *CYP2D6* ή του *CYP2C19* να τους προκληθούν παρενέργειες εξαιτίας της υπερθεραπευτικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα τους. Έτσι δεν υπάρχουν συστάσεις για αλλαγή της αρχικής δόσης σε φτωχούς ή σε ενδιάμεσους μεταβολιστές σε λιγότερη ποσότητα, ωστόσο θα πρέπει οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για παρενέργειες.

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για το εάν πρέπει να υπάρξουν συστάσεις χαμηλότερης δόσης σε όσους ασθενείς έχουν το *CYP2C19*17* για το συγκεκριμένο είδος πόνου. Το ίδιο πράγμα ισχύει και για όσους ανθρώπους είναι υπερταχείς μεταβολιστές του *CYP2D6*. Με βάση την παρατήρηση της φαρμακοκινητικής άτομα τα οποία πάσχουν από κατάθλιψη και είναι υπερταχείς μεταβολιστές του *CYP2D6* υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες να αποτύχουν οι θεραπείες με αμιτριπυλίνη για τον πόνο καθώς υπάρχουν μικρότερες συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού στο αίμα τους και έτσι θα ήταν προτιμότερη η επιλογή άλλης θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε άτομα που έχουν συνδυαστικές διαφορές για τα *CYP2D6* και *CYP2C19* ιδίως όταν το ένα είναι φτωχός και το άλλο εξαιρετικά ταχύς και το αντίστροφο.

Επίσης δεν υπάρχουν πολλές μελέτες για τα παιδιά σχετικά με τον πόνο και αντιμετώπιση με TCA, με βάση τις διαφορές στους γονότυπους. Ενώ το *CYP2D6* είναι πλήρως λειτουργικό στην πρώιμη παιδική ηλικία και έχει ωριμάσει, υπάρχει πιθανότητα το *CYP2C19* να έχει αυξημένη δραστηριότητα σε σχέση με τους ενήλικες. Έτσι χρειάζονται

περισσότερες μελέτες γονιδιωματικής οντογένεσης, για να μπορέσει να υπάρξει μια ασφαλής σύσταση.

Η αλληλεπίδραση των φαρμάκων είναι πολύ σημαντική για την έκβαση της θεραπείας. Για κάποιους ασθενείς με ψυχιατρικά προβλήματα είναι αναγκαίο να γίνεται συνδυασμός φαρμάκων και αυτό όχι μόνο επηρεάζει τη θεραπεία όπως αναφέρθηκε αλλά και μπορεί να αλλάξει στις συγκεντρώσεις των τρικυκλικών στο πλάσμα και να προκαλέσει παρενέργειες. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι περίπου το 20% των ασθενών με κατάθλιψη μπορούν να αποκτήσουν με την πάροδο του χρόνου φτωχό μεταβολισμό στο *CYP2D6*. Ένα πιο αναλυτικό παράδειγμα αναφέρεται όταν ένας ασθενής που λαμβάνει αμιτριπτυλίνη και έναν ισχυρό αναστολέα του *CYP2D6* π.χ. η φλουοξετίνη μπορεί να εμφανιστούν τεράστιες αυξήσεις της συγκέντρωσης του τρικυκλικού στο αίμα του. Προτείνεται πως ασθενείς που έχουν ισχυρούς αναστολείς του *CYP2D6* θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και οι ασθενείς με ανεπαρκή μεταβολισμό του *CYP2D6*. Άλλα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τη δόση του TCA είναι η μειωμένη νεφρική λειτουργία, η ηπατική νόσος και η ηλικία.

Άλλοι μεταβολικοί οδοί περιλαμβάνουν ένζυμα του κυτοχρώματος P450 μαζί με τα γονίδια *CYP3A4* και *CYP1A2* που μεταβολίζουν τα συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά σε μικρότερο βαθμό. Προς το παρόν δεν υπάρχουν οδηγίες για τη δοσολογία σ' άλλα γονίδια.

Ένας προβληματισμός που έγκειται είναι το γεγονός ότι οι εμπορικά διαθέσιμες δοκιμές για τους γονοτύπους δεν εντοπίζουν σπάνιες περιπτώσεις ή *de novo* παραλλαγές. Συμπληρωματικά κάποια αλληλόμορφα γονίδια δεν μπορούν να χαρακτηριστούν εύκολα με αποτελέσματα γενετικών δοκιμών, με μεγάλη πιθανότητα αβεβαιότητας πρόβλεψης του φαινότυπου. Τα αποτελέσματα του γονότυπου είναι πιο αξιόπιστα όταν γίνεται η διαδικασία από σύγχρονα και πιο εξειδικευμένα κλινικά εργαστήρια ενώ ωστόσο πάντα υπάρχει πιθανότητα να υπάρξει σφάλμα. Πιθανά σφάλματα όπως η πρόβλεψη του φαινότυπου, ο προσδιορισμός του γονότυπου σε συνδυασμό με μια σπάνια παραλλαγή στο γονιδίωμα, η οποία ενδεχομένως δεν έχει εντοπιστεί, θα μπορούσαν να προκαλέσουν ισόβιες επιπτώσεις κατά τη φαρμακευτική θεραπεία.

Η κατάλληλη προφύλαξη πριν την έναρξη των τρικυκλικών σ' έναν ασθενή είναι η εφαρμογή δοσομέτρησης λαμβάνοντας υπόψιν τον γονότυπο του κάθε ατόμου. Το να πραγματοποιήσει ο θεραπευόμενος φαρμακογενετικό τεστ μετά από λίγους μήνες από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής είναι συχνά λιγότερο χρήσιμη για κάποιες περιπτώσεις επειδή η δόση του φαρμάκου μπορεί να είναι ήδη προσαρμοσμένη στο πλάσμα, στην ανταπόκριση του ασθενούς και να έχει δημιουργήσει παρενέργειες. Όπως και οι διαγνωστικές έτσι και οι γενετικές εξετάσεις είναι πολύ σημαντικές πριν την έναρξη. Η σωστή ποσότητα όχι μόνο προλαμβάνει την υγεία του ασθενή δίνοντας του το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, αλλά και μειώνει τη συγκέντρωση των φαρμάκων που καταλήγουν στους περιβαλλοντικούς αποδέκτες δημιουργώντας ευνοϊκότερες συνθήκες για τη χλωρίδα και την πανίδα, χωρίς τα αποτελέσματα της υπερκατανάλωσης και της αλόγιστης χρήσης. (Hicks et al., 2017)

1.4 ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΧΡΗΣΕΙΣ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

1.4.1. ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΧΡΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Ωστόσο η διαδεδομένη χρήση τους ως αντικαταθλιπτικά φάρμακα, δεν είναι η μοναδική. Γενικότερα, κάποιες από τις έγκυρες χρήσεις τους με την αποδοχή του FDA είναι η αντιμετώπιση του OCD, δηλαδή της διαταραχής του ψυχαναγκασμού. (Moraczewski & Aedma, 2022) Άλλη εγκεκριμένη χρήση είναι η θεραπεία των διαταραχών άγχους. Ωστόσο χρησιμοποιείται πολύ συχνά για τις λεγόμενες λειτουργίες εκτός ετικέτας (off label), δηλαδή για χρήσεις που προτείνει η παγκόσμια έγκυρη βιβλιογραφία και όχι ο FDA.

Για την ημικρανία, την κεφαλαλγία, και τον πονοκέφαλο έχει μελετηθεί κυρίως η αμιτριπτυλίνη. Σε δοκιμές που έγιναν με εικονικά φάρμακα, το συγκεκριμένο TCA, ήταν πιο αποτελεσματικό συγκριτικά με άλλα όπως τα SSRIs. Αντίθετα σε μελέτες head-to-head, τα SSRIs, θεωρήθηκαν αποτελεσματικότερα σε σχέση με την αμιτριπτυλίνη. Πλέον χρησιμοποιείται προληπτικά για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων σε συνδυασμό με την κατάθλιψη. (Schneider et al., 2019) Πιο συγκεκριμένα η θεραπεία της ημικρανίας με TCA μείωνε την ένταση του πονοκεφάλου τουλάχιστον στο μισό, σε σχέση με το εικονικό. (Xu et al., 2017)

Στο σωματοαισθητικό σύστημα συχνά εμφανίζονται πόνοι είτε εξαιτίας κάποιου μετεγχειρητικού επεισοδίου, είτε πολυνευροπάθειας, είτε ακόμη λόγω μεθερπητικής νευραλγίας. Όλοι αυτοί οι πόνοι ονομάζονται νευροπαθητικοί. Σ' αυτούς συμπεριλαμβάνονται και τα άλγη από τραυματισμούς του νωτιαίου μυελού, της πολλαπλής σκλήρυνσης και το άλγος μετά από κάποιο εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τα παραπάνω περιστατικά οδήγησαν τα TCA να είναι η επιλογή πρώτης γραμμής αντιμετώπισης των νευροπαθητικών πόνων, με βασικό πρωταγωνιστή την αμιτριπτυλίνη σε ποσότητες από 25mg το λιγότερο και 150mg το ανώτερο. Σημαντικό αποτελεί το γεγονός πως δεν είναι όλα αποτελεσματικά όπως η νοτριπτυλίνη και η δεσιπραμίνη.

Επιπλέον εμφανίζουν αποτελεσματικότητα και στις οσφυαλγίες. Σε κλινικές δοκιμές που έγιναν με εικονικά φάρμακα και με SSRIs, η μαπροτιλίνης (τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό ως δευτεροταγής αμίνη) βρέθηκε πολύ πιο ισχυρή σχετικά με την καταπραϋντική της δράση. Πρόσφατες μελέτες του 2018, υποστηρίζουν πως η ελάχιστη δόση για την μείωση του πόνου είναι 25mg αμιτριπτυλίνης, χωρίς να έχει σημαντικές παρενέργειες. Ακόμη προτείνονται σε ασθενείς με αναπηρία.

Πολλαπλά οφέλη, φέρεται πως παρέχουν σε ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο της ινομυαλγίας. Μερικά από αυτά είναι μείωση της κούρασης, μείωση της εμφάνισης των πόνων, προσφέροντας ευκαμψία και μείωση της σωματικής ευαισθησίας, βελτίωση του ύπνου. Ωστόσο δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά στη θεραπεία ατόμων που πάσχουν χρόνια και αποτελούν σοβαρές περιπτώσεις εκδήλωσης της νόσου.

Ακόμη βοηθούν στα προβλήματα του πεπτικού και γαστρεντερικού συστήματος. Είναι συχνό να χρησιμοποιούνται για σύνδρομα όπως αυτό του ευερέθιστου εντέρου αλλά και σε φλεγμονές όπως η ελκώδης κολίτιδα με βασικές ουσίες την αμιτριπτυλίνη και τη νορτριπτυλίνη. Μια επιπλέον δράση, είναι η προληπτική κατά των κυκλικών εμετικών επεισοδίων και η μείωση των φαινομένων δυσπεψίας.

Σχετικά με το ουρογεννητικό σύστημα και τα πυελικά προβλήματα, η νορτριπτυλίνη και η αμιτριπτυλίνη είναι μια συχνή επιλογή. Η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει από τα 10 mg και να καταλήξει στα 100 mg. Με ημερήσια δόση τα 50 mg, η αμιτριπτυλίνη αντιμετωπίζει το άλγος στην ουροδόχο κύστη και τη φλεγμονώδη ενδιάμεση κυστίτιδα. Σε διαφορετική έρευνα προέκυψε ότι γυναίκες που είχαν χρόνια πρόβλημα με την πύελο τους, μετά από την αγωγή 8 εβδομάδων με μιπραμίνη και νορτριπτυλίνη είχαν θεραπευτεί.

Ορισμένα τρικυκλικά όπως η μαπροτιλίνη, η δοξεπίνη και η αμιτριπτυλίνη είναι κατάλληλα για την αντιμετώπιση των προβλημάτων της απνίας. Με ποσοστό 82%, σύμβαλε στην αύξηση του αισθήματος της υπνηλίας από ένα εικονικό φάρμακο βοηθώντας και ποιοτικά αλλά και ποσοτικά τη διαδικασία του ύπνου. Για ανθρώπους που αντιμετωπίζουν την κατάθλιψη και απνίες, συνίσταται η δόση από 10 έως 25 mg.

Άλλα ψυχιατρικά ζητήματα που είναι ικανά να θεραπεύσουν είναι η ψυχογενής βουλιμία, το μετατραυματικό στρες, οι κρίσεις πανικού και η παιδική νυχτερινή ενούρηση. (Schneider et al., 2019)

Μια ακόμη ιδιότητα τους, είναι η αντιμετώπιση των συμβάντων του χρόνιου κνησμού για ασθενείς που δεν μπόρεσαν να θεραπευτούν από τα συνηθισμένα φάρμακα πρώτης γραμμής. Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα παραδείγματα, αποτελούν η αμιτριπτυλίνη, η δοξεπίνη και η τριμιπραμίνη. Πέρα από τη δράση που έχουν για τους νευροδιαβιβαστές, παρουσιάζουν αντισταμινικούς μηχανισμούς. Ένας πιθανός λόγος που συμβαίνει αυτό είναι η μείωση που προκαλούν στη ροή των ιόντων στο περιφερικό νευρικό σύστημα, δημιουργώντας ελάττωση του πόνου σε συνδυασμό με τη μείωση των συναισθημάτων δυσφορίας που τους προκαλεί η κατάσταση τους. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τη δοσολογία και με τα είδη του χρόνιου κνησμού που μπορούν να αντιμετωπιστούν. (Boozalis et al., 2021)

Τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί στοιχεία πως τα συγκεκριμένα φάρμακα είναι ικανά να προσφέρουν αντικαρκινικές ιδιότητες. Πέρα από την ιδιότητα τους να μειώνουν το νευροπαθητικό άλγος τόσο για τα ίδια τα κακοήθη νεοπλάσματα, όσο και για τη χημειοθεραπεία, μπορούν να κατευθύνουν μέσω μοριακών σημάτων τη θεραπεία και τελικά να υπάρξουν ωφέλημα αποτελέσματα άμεσα. Ο τρόπος που το κάνουν είναι με την παρεμπόδιση των οδών που επιλέγουν τα καρκινικά κύτταρα να δημιουργούν μεταστάσεις και να αναπτύσσονται. Φέρεται επίσης, πως δεν έχουν την παρενέργεια να αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης νέων νεοπλασμάτων στον οργανισμό του ασθενή. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες, καθώς είναι προφανές, πως δεν είναι κατάλληλα για όλα τα είδη και τις μορφές της ασθένειας. (Asensi-Cantó et al., 2022)

1.4.2 ΧΡΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΜΥΚΗΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ

Candida albicans και *Candida spp.*

Η *Candida albicans* είναι μια ζύμη που βρίσκεται στο γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου. Άτομα τα οποία είναι σε ανοσοκαταστολή, μπορεί εύκολα ο μύκητας να διαπεράσει τις προστατευτικές μεμβράνες του ξενιστή, να αναπτυχθεί στα εσωτερικά όργανα και να προκαλέσει πολλές απειλητικές λοιμώξεις. Συμπληρωματικά μπορεί να γίνει ευκαιριακά παθογόνο για υγιής οργανισμούς εξαιτίας της ιδιότητας του να δημιουργεί βιοφίλμ σε στερεές επιφάνειες όπως διάφορες ιατρικές συσκευές που έχουν εμφυτευτεί ή επιφάνειες και ιατρικά εργαλεία, όπου τελικά δημιουργούν τις νοσοκομειακές λοιμώξεις. Ο σχηματισμός του βιοφίλμ γίνεται σε διαφορετικά στάδια με τη βοήθεια των βασικών μεταγραφικών παραγόντων (TFs). Έτσι ερευνώνται νέα φάρμακα που προσπαθούν να αντιμετωπίσουν το συγκεκριμένο φαινόμενο. Οπότε λόγω των αντιμικροβιακών ιδιοτήτων της αμιτριπυλίνης αποφάσισαν να κάνουν πειράματα και με άλλα τρικυκλικά δηλαδή την ιμιπραμίνη, τη δοσεξίνη και τη νορτριπυλίνη.

Η μελέτη ανέπτυξε το στέλεχος *C. albicans* SC5314 όπου στη συνέχεια το εμβολίασε σε μέσο που περιείχε την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση για κάθε φάρμακο. Η έκφραση του βιοφίλμ έγινε στην επιφάνεια κυττάρων που αναπτύχθηκαν για δύο μέρες. Έπειτα, το ενζυμικό μίγμα S9 που δημιουργήθηκε κατά τη διάρκεια της επώασης, περιείχε εκτός των ενζύμων τα κύτταρα του μύκητα και βιοφίλμ, όπου και τελικά προστέθηκε σε πλάκες καλλιέργειας σε συγκέντρωση $0,02 \cdot 10^{-3}$ mg/L για να μπορέσει να συγκριθεί με άλλα κύτταρα που αναπτύχθηκαν σε μέσο με το φάρμακο αλλά δεν είχαν το ενζυμικό μίγμα S9. Ο χρόνος που παρέμειναν στις πλάκες καλλιέργειας ήταν για 48 ώρες επώασης.

Σχετικά με τα αποτελέσματα, η ιμιπραμίνη, η δοξεπίνη και η νορτριπυλίνη σταμάτησαν την κυτταρική ανάπτυξη και για τους ζυμομύκητες αλλά και για όλα τα είδη πλακτονικών κυττάρων με διαφορετική αποτελεσματικότητα ωστόσο. Το MIC₉₉ το οποίο αναφέρεται στην ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση στην οποία το 99% της ανάπτυξης των πλακτονικών κυττάρων αναστέλλεται από μια συγκεκριμένη ένωση ή φάρμακο, στη συγκεκριμένη περίπτωση τα TCA, έδειξαν πως τα βακτηριακά κύτταρα ήταν από τέσσερις έως 40 φορές λιγότερο ευαίσθητα στη συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία σε σχέση με τα κύτταρα της ζύμης. Η ιμιπραμίνη και η νορτριπυλίνη φάνηκαν ότι είναι οι πιο αποτελεσματικές για τον ζυμομύκητα.

Η δημιουργία υφών στη *C. albicans* αποτελεί ένα βασικό χαρακτηριστικό που προκαλεί λοίμωξη επειδή τα κύτταρα του μύκητα εισβάλλουν στα επιθηλιακά κύτταρα. Το FBS είναι απαγωγέας των υφών και το *EFG1* είναι ένα γονίδιο που κωδικοποιεί τον σχηματισμό των υφών και προκαλεί τη δημιουργία ενός παράγοντα μεταγραφής (TF). Εάν γίνει η καταστολή του συγκεκριμένου γονιδίου κατά την πλακτονική φάση τότε τα *Candida spp.* δεν είναι ικανά να σχηματίζουν βιοφίλμ.

Με σκοπό να γίνει έλεγχος εάν η παρουσία των TCA κατά την επώαση μπορούσε να επηρεάσει έκφραση των βασικών ρυθμιστών βιοφίλμ, έγινε μελέτη για την επίδραση τους στο MIC₇₅ δηλαδή σε μια ορισμένη συγκέντρωση. Σ' αυτή την ορισμένη συγκέντρωση για χρόνο επώασης 3 ωρών, άρα σ' ένα σύντομο χρονικό διάστημα, τροποποιείται η έκφραση του γονιδίου του βιοφίλμ, χωρίς να επηρεάζεται η βιωσιμότητα των κυττάρων. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε το AmB (αμφοτερικίνης Β), ένα γνωστό αντιβιοτικό με σκοπό τον έλεγχο των αποτελεσμάτων. Στα πλακτονικά κυττάρια η παρουσία των φαρμάκων μείωσε τη μεταγραφή για το *EFGI* και το *BCRI* αλλά και για το γονίδιο *ALSI* που κωδικοποιεί την εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου, ενώ σε βιοφίλμ που είχε υποστεί την επεξεργασία, η γονιδιακή του έκφραση ήταν εντονότερη σε σχέση με άλλα κύτταρα που δεν είχαν υποβληθεί στη διαδικασία. Ενώ οι εκφράσεις των *ZAPI* ή του *NDT80* (μεταγραφικοί παράγοντες) επηρεάστηκαν ελάχιστα.

Για να μπορέσει να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα των TCA, στην καταστροφή των υφών των μυκήτων, το μέσο όπου αναπτύχθηκαν τα κύτταρα περιείχε έναν επαγωγέα υφών και διαφορετικές ποσότητες των φαρμάκων σε κάθε δείγμα. Τα δείγματα στα οποία δεν έγινε η ανωτέρα επεξεργασία και αναπτύχθηκαν φυσιολογικά η ανάπτυξη των υφών τους ήταν μεγάλη. Από την άλλη πλευρά, δείγματα που επώαστηκαν σε με νορτριπτυλίνη στο MIC₇₅ η ποσότητα των υφών αλλά και η δημιουργία των επιμηκών κυττάρων μειώθηκαν σε σημαντικό βαθμό, ενώ η αναλογία για τους ζυμομύκητες που είχαν στρογγυλό σχήμα παρουσίασε αύξηση. Σε υψηλότερη συγκέντρωση (MIC₉₉), δεν παρατηρήθηκε καθόλου ανάπτυξη υφών ενώ το ποσοστό των νεκρών ζυμών αυξήθηκε.

Αργότερα εξετάστηκε κατά πόσο μπορεί να πραγματοποιηθεί αναστολή στον σχηματισμό των βιοφίλμ των ζυμών. Στο MIC₉₉ μόλις έγινε η κυτταρική προσκόλληση προστέθηκαν είτε AmB ή TCA στο δείγμα. Όταν η διάρκεια της επώασης έφτασε τις 48 ώρες η νορτριπτυλίνη, η δοξεπίνη και η ιμιπραμίνη προκάλεσαν έντονη αναστολή τόσο στην ανάπτυξη των κυττάρων όσο και στη δημιουργία βιοφίλμ με ποσοστό λιγότερο από 0,001% να μπορούν να επιβιώσουν από τη θεραπεία στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Ακόμη και στο MIC₁₀ τα τρικυκλικά κατάφεραν να φτάσουν τον πληθυσμό των βιώσιμων κυττάρων να είναι μικρότερος από 1%. Με το AmB στο MIC₉₉ κατάφερε να επιβιώσει μόνο το 1% ενώ για MIC₁₀ τα κύτταρα που επιβίωσαν ήταν στο 4%. Οπότε τα φάρμακα είχαν καλύτερη αποτελεσματικότητα από το συγκεκριμένο αντιβιοτικό. Μετά τη χρώση XXT, επιβεβαιώθηκε ότι χρειαζόταν περισσότερη συγκέντρωση των χημικών ουσιών για την αναστολή της δημιουργίας του βιοφίλμ. Στα συγκεκριμένα πειράματα μεγαλύτερη επίδραση εμφάνισαν η νορτριπτυλίνη και η δοξεπίνη. Σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις όπως το MIC₁₀ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ του δείγματος που περιείχε το φάρμακο και μεταξύ του δείγματος που δεν είχε όταν χρωματίστηκαν με την ανάλυση XXT.

Μετά τις παραπάνω δοκιμές οι ερευνητές αποφάσισαν να δημιουργήσουν άλλες συνθήκες πειραμάτων για να δουν το ποσό των θανάτων στους μύκητες από τις συγκεκριμένες ενώσεις. Πιο αναλυτικά οι ουσίες χρησιμοποιήθηκαν για 48 ώρες σε κύτταρα που είχαν αναπτύξει βιοφίλμ δυο ημερών. Με βάση τα δεδομένα CFU για τα αντικαταθλιπτικά όσο για MIC₉₉ τόσο και για το MIC₁₀ η αποτελεσματικότητα ήταν σχεδόν 100 φορές μεγαλύτερη από ότι το αντιβιοτικό AmB. Η ανάλυση XXT, έδειξε πως

υπήρχαν πολύ λίγα μεταβολικά ενεργά κύτταρα, ιδίως όταν στα δείγματα υπήρχε νορτριπτυλίνη και δοξεπίνη. Η ικανότητα της ανασταλτικής δράση των κυττάρων με TCA, εντοπίστηκε και σε άλλα είδη *Candida*. Όπως το *C. utilis*, το *C. krusei* και το *C. glabrata*.

Παρατηρήσεις που πραγματοποιήθηκαν με μικροσκόπιο επιβεβαίωσαν τα ευρήματα στα δείγματα. Όταν τα κύτταρα που είχαν προσκολληθεί αναπτύχθηκαν σε υγρό διάλυμα εντοπίστηκε ένας μεγάλος σχηματισμός βιομάζας η οποία αποτελούνταν από πολυπληθείς υφές που ήταν μπερδεμένες. Τελικά εντόπισαν πως εάν είχε δημιουργηθεί βιομάζα από τα κύτταρα και πρόσθεταν σ' αυτά TCA στο MIC₉₉ τότε η βιομάζα καταστρεφόταν και δεν μπορούσε να συνεχιστεί η ανάπτυξη της όπου παρέμειναν ελάχιστα κύτταρα προσκολλημένα και δημιούργησαν στη συνέχεια υφές, ενώ άλλα δημιούργησαν κυτταρικά συσσωματώματα.

Συνεχίζοντας τις μελέτες το επόμενο πείραμα είχε σκοπό να αναλύσει εάν υπάρχει συνέργεια μεταξύ των τρικυκλικών και του AmB που να αύξανε τα ποσοστά θανάτωσης. Τα αποτελέσματα φανέρωσαν πως η νορτριπτυλίνη και η ιμιπραμίνη στη συγκέντρωση MIC₇₅ προκαλούσαν μείωση της αποτελεσματικότητας στη συγκέντρωση MIC₉₉ του AmB, για τουλάχιστον 400 φορές για το *C. albicans*. Συμπληρωματικά και με τα TCA στο MIC₁₀, το συνεργικό αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε με το AmB, ήταν πως το MIC₉₉ για το AmB η αποτελεσματικότητα μειώθηκε για περισσότερες από 30 φορές. Όποιοι άλλοι συνδυασμοί έγιναν, ο δείκτης κλασματικής ανασταλτικής συγκέντρωσης ήταν για όλες τις φορές μικρότερος από 0,5.

Όταν η επώαση των κυττάρων έγινε σε ορό ρυθμισμένο με φωσφορικά (PBS) και σε νορτριπτυλίνη τότε εντοπίστηκε μια γενική διπλάσια μείωση στα κύτταρα με τη μέτρηση OD₆₀₀ (οπτική πυκνότητα στα 600nm) ενώ συνάμα βρέθηκε και τριπλή αύξηση της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη. Τα δείγματα ελέγχου (δείγματα χωρίς το φάρμακο) στη συνέχεια αναλύθηκαν με κυτταρομετρία ροής και το δείγμα παρουσίασε ένα κύριο συμπαγές νέφος, δηλαδή περιλάμβανε 25.000 περιπτώσεις 50 μL (που αντιπροσωπεύει το 86% των συνολικών περιστατικών). Ενώ το δείγμα που εμβολιάστηκε με τη νορτριπτυλίνη το νέφος ενώ αντιπροσώπευε το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού των κυττάρων, ήταν τελικά λιγότερο συμπαγές με συνολικά 9.300 περιστατικά (δηλαδή μόνο το 77% των συνολικών περιστατικών). Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν πως η νορτριπτυλίνη είναι ικανή να λύει τα κύτταρα του μύκητα.

Αυτή η ιδιότητα της νορτριπτυλίνης να καταστέλλει τη δημιουργία του βιοφίλμ, δοκιμάστηκε σε δείγμα που είχε την προσθήκη ηπατικών υγρών με ένζυμα (S9) από ομοιογενοποιημένο ήπαρ στα δείγματα που είχαν επεξεργαστεί. Η προσθήκη αυτή προσφέρει στο μείγμα τον ξενοβιοτικό μεταβολισμό που πραγματοποιείται από το συγκεκριμένο όργανο και αποτελεί την προκαταρκτική διαδικασία σε *in vivo* δοκιμές σε πειραματόζωα. Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν βρέθηκε ότι στο ενζυματικό μείγμα S9, τα τρικυκλικά δεν εμφάνισαν σημαντική μείωση σχετικά με τη δραστηριότητά τους.

Αυτό που προκύπτει τελικά από τα πειράματα είναι ότι η νορτριπτυλίνη είναι η πιο αποτελεσματική από τα υπόλοιπα TCA που δοκιμάστηκαν. Η νορτριπτυλίνη προκαλεί ισχυρή αναστολή στους μηχανισμούς του κύτταρου με αποτέλεσμα να μην μπορούν να αναπτυχθούν αλλά και τελικά να προκαλεί λύση του. Εμφανίζει σταθερότητα κατά τη

διάρκεια των δοκιμών ακόμα και όταν υπάρχει στο διάλυμα το S9. Ακόμη μπορεί να λειτουργήσει συνεργικά με το AmB και να σκοτώσει τον ζυμομύκητα *C. albicans*. Ο συνδυασμός μεταξύ του φαρμάκου και του αντιβιοτικού δημιουργεί νέες πιθανότητες για την παραγωγή νέας χημικής ουσίας που θα μπορούσε να καταπολεμήσει το μύκητα με σκοπό την αποφυγή χρήσης των ισχυρών αντιμυκητιασικών φαρμάκων που χρησιμοποιείται στη σύγχρονη θεραπεία προκαλώντας πολλές παρενέργειες. Ένας ακόμη λόγος που προτείνεται αυτός ο συνδυασμός είναι επειδή υπάρχει προοπτική στο μέλλον για τη μείωση των συγκεκριμένων παρενεργειών αλλά και για το γεγονός της ανάγκης να ξεπεραστεί η αντοχή που έχουν αναπτύξει οι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί στα φάρμακα αντιμετώπισης. Οι τιμές MIC₉₉ για τη νοτριπτυλίνη, δηλαδή αυτές που καταπολεμούν τα *Candida* spp. καλύτερα είναι ίσες με κλινικά αποδεκτές δόσης για την καταπολέμηση της κατάθλιψης.

Ασθενείς οι οποίοι θεραπευόντουσαν από την κατάθλιψη με TCA, οι συγκεντρώσεις της νοτριπτυλίνης στο πλάσμα του αίματος τους ήταν 20 mg/L και 385 mg/L. Ενώ αντίστοιχα τιμές για τη δοξεπίνη και την ιμιπραμίνη ήταν 48–144 mg/L και 192 mg/L όπου αυτά τα δύο μπορεί να προκαλέσουν ξηροστομία, κατακράτηση ούρων, θολή όραση, δυσκοιλιότητα και ταχυκαρδία. Φάνηκε δηλαδή τελικά πως τη λιγότερο τοξικότητα την είχε η νοτριπτυλίνη.

Ως συμπέρασμα προκύπτει μια νέα προοπτική στα συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά με αντιμυκητιακή δράση και θα πρέπει στο μέλλον να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα μέσω από αποτελέσματα με in-vivo μοντέλα και ταυτόχρονη ταυτοποίηση των μικροβιακών παραγόντων που αντιμετωπίζονται με αυτές τις ουσίες. (Caldara & Marmioli, 2018)

Acinetobacter baumannii

Τα αντιβιοτικά είναι χημικές ουσίες οι οποίες είναι απαραίτητες στη σύγχρονη εποχή καθώς χρησιμοποιούνται πολύ κυρίως στους χώρους των νοσοκομείων. Ωστόσο λόγω της υπέρμετρησης χρήσης τους, οι μικροοργανισμοί αποκτούν ανθεκτικότητα και έτσι γίνεται όλο και πιο δύσκολη η διαχείριση των ασθενών ειδικά όταν έχουν αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα. Το *Acinetobacter baumannii* θεωρείται μια από τις μεγαλύτερες απειλές στις Η.Π.Α. αλλά και σε γενικές γραμμές και παγκοσμίως, καθώς παρουσιάζουν μεγάλη αντίσταση στα αντιβιοτικά και απαιτούνται ολοένα και πιο ολιστικές λύσεις.

Τα αντικαταθλιπτικά και πιο συγκεκριμένα τα τρικυκλικά έχουν προταθεί ως λύση αντικατάστασης των αντιβιοτικών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η μακροχρόνια χρήση μη αντιβιοτικών φαρμάκων γι' αυτό το σκοπό μπορεί να επιφέρει την ακατάλληλη συσσώρευση τους στα λύματα αλλά και να επηρεάσει τη μικροχλωρίδα. Ο στόχος της μελέτης ήταν να βρεθεί η επίδραση της αμιτριπτυλίνης σχετικά με την αντοχή των βακτηριών.

Έτσι πριν και μετά την έκθεση των *Acinetobacter baumannii* στην αμιτριπτυλίνη οι τιμές MIC (ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις) των βακτηρίων του πειράματος έναντι

της ιμιπενέμης, της γενταμυκίνης και της σιπροφλοξασίνης εντοπίστηκαν με τη μέθοδο της μικροαραιώσης και ελέγχθηκαν τριπλά. Στην αρχή των πειραμάτων η συγκέντρωση έκθεσης της αμιτριπυλίνης εντοπίστηκαν επίσης με τη δοκιμή MIC. Έτσι χρησιμοποιήθηκαν 40 μl εναιωρήματος των βακτηρίων, ενώ η συγκέντρωση του φαρμάκου ήταν 2,5–5–10 μg ml⁻¹ για 18-24 ώρες.

Η έκθεση των βακτηρίων σε υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου προκάλεσε αντοχή στην ιμιπενέμη για ένα στέλεχος σε κάθε ομάδα μετά το πέρας της 5ης ημέρας. Καθώς οι μέρες πέρασαν στο τέλος της 30ης ημέρας όλα τα βακτήρια που δοκιμάστηκαν εμφάνισαν τελικά αντοχή στην ιμιπενέμη. Επίσης η αντοχή αυξήθηκε για τη γενταμυκίνη μέσω των γονιδίων τους.

Στη συνέχεια ήθελαν στην έρευνα να μελετήσουν την επίδραση που θα είχε η ουσία στα γονίδια αντίστασης και στις τιμές της γονιδιακής έκφρασης. Έτσι σύγκριναν *Acinetobacter baumannii* που είχαν εκτεθεί με βακτήρια μάρτυρες που δεν είχαν εκτεθεί. Τελικά παρατήρησαν ότι μειώθηκαν οι εκφράσεις των γονιδίων (εκτός των *ompA* και *ompW* γονιδίων για το στέλεχος με αριθμό 12) έναντι της σιπροφλοξασίνης ανεξαρτήτως χρόνου. Αυτό συμβαίνει λόγω του ιδιαίτερου μηχανισμού που έχει η συγκεκριμένη κατηγορία αντικαθλιπτικών.

Αξιολογώντας τις τιμές MIC, πριν και μετά την έκθεση βρέθηκε τελικά πως τα βακτήρια ανέπτυξαν αντοχή έως και > 128 φορές σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν εκτεθεί καθόλου. Παρόμοια με βάση την τιμή MIC για τη γενταμυκίνη ο ρυθμός αυξήθηκε από 2-32 φορές συγκριτικά με τη μη έκθεση. Για ορισμένα προκαρυωτικά κύτταρα που εμφάνισαν αύξηση της αντοχής τους για τη σιπροφλοξασίνη έφτασε μέχρι > 128 φορές. Έτσι γενικότερα προέκυψε το συμπέρασμα πως για το *Acinetobacter baumannii* η προσθήκη αμιτριπυλίνης και των συγκεκριμένων αντιβιοτικών αυξάνουν τους αριθμούς MIC, άρα παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίσταση.

Ωστόσο θα πρέπει να γίνουν μελέτες και σ' άλλα στελέχη για να προκύψουν πιο σαφή συμπεράσματα καθώς και να ληφθεί υπόψιν πως η συγκεκριμένη μελέτη είχε σκοπό να δει την επίδραση των φαρμάκων στην αντίσταση των βακτηρίων στα αντιβιοτικά και όχι να προταθεί ως μια νέα λύση μεμονωμένης αντιμετώπισης. (Gurpinar et al., 2022)

Εντερικά παθογόνα και λοιπά βακτήρια

Τα TCA, ως κατηγορία των αντικαθλιπτικών είναι ικανά να σταματούν την ανάπτυξη εντερικών παθογόνων μικροοργανισμών όπως η *E. coli*, η *Giardia lamblia* και η *Yersinia enterocolitica*. Επίσης παρουσιάζουν δράση κατά των πλασμιδίων. Τα πλασμίδια των βακτηρίων είναι εξωχρωμικά στοιχεία που μεταφέρουν γονίδια τα οποία δημιουργούν αντοχή σ' ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά φάρμακα. Τα φάρμακα αυτά έχουν δύο πιθανούς στόχους για την απενεργοποίηση των πλασμιδίων, το ένα είναι το ένζυμο DNA γυράση και το άλλο το αναδιπλασιαζόμενο πλασμικό DNA. Και τα δύο είναι απαραίτητα για τη

διαμόρφωση της δομής του DNA. Με βάση ότι η σύζευξη των βακτηρίων, είναι το βασικό πλεονέκτημα του βακτηριακού γενετικού υλικού, εφόσον η επίδραση σ' αυτό αυξάνει τις πιθανότητες για την αντιμετώπιση των πολυανθεκτικών στελεχών. Ακόμη παρουσίασαν δράση *in vitro* έναντι των *Leishmania spp* και του *Plasmodium falciparum*. (Macedo et al., 2017)

Συμπερασματικά δεν προκαλούν όλα τα τρικυκλικά τα επιθυμητά αποτελέσματα για όλα τα βακτήρια και τους μύκητες. Καθώς κάποια μπορεί να είναι αποτελεσματικά από μόνα τους, ο συνδυασμός τους με αντιβιοτικά επιφέρει χειρότερο αποτέλεσμα και κάνει τη διαδικασία θανάτωσης τους πιο δύσκολη. Επίσης δεν σημαίνει πως είναι ικανά να εξοντώσουν όλα τα είδη βακτηρίων που αφορούν τις νοσοκομειακές λοιμώξεις. Έτσι θα πρέπει να γίνουν ξεχωριστές μελέτες σε κάθε είδους βακτηρίου και μυκήτων σε κατάλληλες και πραγματικές συνθήκες με σκοπό να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός των φαρμάκων και εάν τελικά επιδέχονται κάποια τροποποίηση για να γίνουν αποτελεσματικότερα.

1.4.3 ΧΡΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΙΩΝ

Ιός του Έμπολα (EBOV)

Ο ιός του Έμπολα (EBOV) είναι υπεύθυνος για τη νόσο του Έμπολα που δημιουργεί αιμορραγικό πυρετό με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας περίπου στο 50%. Ο ιός φέρει στην εξωτερική του μεμβράνη μια μεμονωμένη πρωτεΐνη που ονομάζεται GP. Αποτελεί πρωτεΐνη σύντηξης τύπου I και συμβάλει στην προσκόλληση του ιού στα κύτταρα του ξενιστή, βοηθάει την είσοδο στο ενδόσωμα (σχηματισμός που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη) και τη σύντηξη τελικά της μεμβράνης. Ο EBOV αναπτύσσεται και εισέρχεται στα κύτταρα του ξενιστή με τη μακροπινοκύττωση όπου και έπειτα μπορεί να διακριθεί μέσω των πρώιμων και όψιμων ενδοσωμάτων. Όταν ο ιός γίνει όψιμο ενδόσωμα το EBOV GP ενώνεται με τον ενδοκυτταρικό υποδοχέα NPC1 προκαλώντας τη μεταφορά του γονιδιώματος στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του ξενιστή μέσω της σύντηξης μεμβράνης. Επομένως η EBOV GP είναι προφανής στόχος εξόντωσης για αποτελεσματική θεραπεία. Προς το παρόν δεν υπάρχει φάρμακο ή εμβόλιο κατά του νοσήματος. Έτσι για να λυθεί το πρόβλημα όσο το δυνατόν συντομότερα έχουν προταθεί πολλά φάρμακα από τον FDA, για την αντιμετώπιση με δοκιμές που είτε γίνονται με τον EBOV είτε με τον ψευδότυπου ιού. Πολλά από αυτά τα φάρμακα ανατέλλουν την ασθένεια και δεν επιτρέπουν στον ψευδότυπο να εισέλθει στο ευκαρυωτικό κύτταρο. Όμως ο τρόπος που γίνεται η αναστολή είναι σε μεγάλο μέρος του άγνωστος. Με βάση αυτό αποφάσισαν να μελετήσουν την ικανότητα της ιμιπραμίνης και της κλομιπραμίνης απέναντι στον ιό και να παρουσιάσουν κρυσταλλικές δομές που δεσμεύονται κατά τη διάρκεια της απενεργοποίησης.

Η ιμιπραμίνη και η κλομιπραμίνη έχουν αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες πως είναι ικανές να αναστέλλουν τη δράση του ιού και γενικότερα την είσοδο σωματιδίων τύπου

EBOV (VLP) στον ξενιστή. Έτσι τα πειράματα αρχικά επικεντρώθηκαν σχετικά με τη θερμική μετατόπιση με σκοπό να δουν εάν οι ενώσεις αυτές μπορεί να αλλάξουν τη θερμική σταθερότητα της πρωτεΐνης στόχου EBOV GP, αφού η αλλαγή της θερμικής σταθερότητας σημαίνει ότι η αλληλεπίδραση θα είναι άμεση. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε pH ίσο με 5,2 για να είναι κοντά στο pH του όψιμου ενδοσώματος όπου συμβαίνει η σύντηξη αλλά και επειδή σ' αυτό το pH δημιουργήθηκαν κρύσταλλοι της EBOV GP. Από τα αποτελέσματα προέκυψε πως η ιμιπραμίνη και η κλομιπραμίνη μειώνουν και οι δύο τη θερμοκρασία τήξης (T_m) του EBOV GP κατά 2 °C με τη συγκέντρωση τους να βρίσκεται στα 500 μM. Εάν και κάποια άλλα φάρμακα μειώνουν περισσότερο τη θερμοκρασία όπως η τορεμιφένη και το bepridil, σε σύγκριση με άλλη κατηγορία αντικαταθλιπτικών έχει την ίδια μείωση, όπως συμβαίνει με τη σερταλίνη που ανήκει στην κατηγορία των επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Οι σταθερές δέσμευσης για τις τιμές K_d που εμφανίζονται λόγω του προσδιορισμού της θερμικής μετατόπισης είναι 0,12 mM για την κλομιπραμίνη και 0,58 mM για την ιμιπραμίνη.

Για να μπορέσει να προσδιοριστεί η αντικτική δράση των φαρμάκων οι ερευνητές πραγματοποίησαν μια δοκιμασία αναστολής εισόδου κυττάρων. Το ES-FLU είναι ένας πυρήνας του ιού της γρίπης που έχει επαλειφθεί (δηλαδή έχει δημιουργηθεί ψευδότυπος) με τη γλυκοπρωτεΐνη του Έμπολα Ζαΐρ. Η συγκέντρωση των μικρών μορίων που χρειάζεται για τη μείωση της μόλυνσης στο μισό μετρήθηκε τρεις φορές και είναι $10,3 \pm 0,3$ μM για την κλομιπραμίνη και $13,2 \pm 0,3$ μM για την ιμιπραμίνη. Οι τιμές έρχονται σε συμφωνία με τις τιμές που μετρήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε ο μολυσματικός ιός ή άλλος τύπος του EBOV (VLP). Οι δομές του EBOV GP αποτελούνται από δύο μέρη GP1 και GP2 στην κατάσταση της προέγχυσης. Ο δεσμός φαρμάκου-πρωτεΐνης καθιστά τη χημική ουσία σχεδόν ολοκληρωτικά υδρόφιλη.

Η ιμιπραμίνη χρειάζεται δυο μόρια της για να συνδεθεί με τον ιό, ενώ η κλομιπραμίνη λόγω του μορίου χλωρίου που έχει χρειάζεται μόνο ένα μόριο. Η κλομιπραμίνη εμφανίζει λιγότερες επαφές με την πρωτεΐνη, ωστόσο έχει καλύτερες τιμές K_d και IC50 (μισή μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση) το οποίο είναι ζωτικής σημασίας για να μπορέσει να δεσμευθεί ισχυρά η πρωτεΐνη χρησιμοποιώντας μια δοκιμασία θερμικής μετατόπισης και εμβάπτιση κρυστάλλων και για τα δυο φάρμακα. (Zhao et al., 2018)

SARS-CoV-2

Η νόσος του νέου κορωνοϊού 2019 (COVID-19) που προκάλεσε την παγκόσμια πανδημία, από τον Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο-Κορωνοϊός τύπου 2 (SARS-CoV-2) ξεκίνησε τη μεγάλη διασπορά του το 2019 από τη Γιουχάν της Κίνας. Εάν και εμφανίζει γενικότερα ήπια συμπτώματα, περίπου στο 20% προκαλούσε βαριά συμπτώματα και τελικά μεγάλη θνητότητα. Ο χρόνος που χρειάζεται για να φτιαχτεί ένα αντιικό φάρμακο που διαρκεί από μήνες έως και χρόνια δημιουργεί την ανάγκη για δημιουργία ή χρησιμοποίηση άλλων φαρμάκων, για να προληφθούν οι επιπλοκές της COVID-19. Έτσι είναι πλέον

συνηθισμένο ο πιο ταχύτερος χρόνος να είναι η χρήση φαρμάκων εκτός ετικέτας. Κάποιες από τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της ασθένειας είναι οι ψυχιατρικές διαταραχές.

Πολλές κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούν πολλά φάρμακα για να μπορέσουν να βρουν ποια ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία των συμπτωμάτων με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου. Ένας από τους στόχους που προσπαθούν να αντιμετωπίσουν, είναι η υπερβολική φλεγμονή μετά τη μόλυνση. Όταν επιδεινώνεται η κατάσταση των ασθενών η αιτία για την κατάσταση τους, εξηγείται από την απελευθέρωση κυτοκίνης, γνωστή και ως “καταιγίδα κυτοκινών” και την ενισχυμένη ανοσοαπόκριση. Η συγκεκριμένη λοίμωξη δημιουργεί νευρολογική βλάβη και προκαλείται με δύο τρόπους. Είτε άμεσα με εισβολή στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) είτε έμμεσα με τη νευρο-φλεγμονή. Κατά μέσο όρο το 40% των ασθενών, εμφάνισαν νευρολογικά συμπτώματα όπως διέγερση και σύγχυση. Το πιο επικίνδυνο εάν δεν γίνει σωστή πρόγνωση, είναι ότι ο ιός προκαλεί εγκεφαλίτιδα. Η σοβαρότητα της νόσου αφορά την αναπνευστική λειτουργία, τις νευρωτικές και εγκεφαλοαγγειακές βλάβες που οδηγούν σε μακροπρόθεσμες συνέπειες. Περίπου έως και 50% των ασθενών εμφάνισαν ψυχιατρικές διαταραχές ύστερα από την ανάρρωσή τους, ενώ άλλοι άνθρωποι που έχουν προσβληθεί αναπτύσσουν σοβαρή γνωστική εξασθένηση. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει πως οι ψυχιατρικές επιπτώσεις οφείλονται σε φλεγμονές όπως συμβαίνει και με την περίπτωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και τα επίπεδα της κυτοκίνης στον οργανισμό. Είναι έτσι πολύ σημαντικό να βρεθεί μια αντιφλεγμονώδη ουσία που να είναι ικανή να διέλθει μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB), να εισερχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα με επαρκής συγκεντρώσεις ώστε να αποτρέπονται οι ψυχιατρικές επιπτώσεις της μόλυνσης από τον SARS-CoV-2.

Η απορρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης, σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης, όπου ουσιαστικά οδήγησε στην αναζήτηση φαρμάκων με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες όπως τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Τα τρικυκλικά, πέρα από αυτές τις ιδιότητες έχουν την ικανότητα να διέρχονται στο ΚΝΣ με ευκολία. Η κλομιπραμίνη είναι ένα TCA, που δρα με την αναστολή της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης και παρουσιάζει συγκεκριμένη και αναπαραγωγίμη δράση κατά των φλεγμονών κυρίως του ΚΝΣ. Επειδή η δράση του είναι τέτοια κατά των φλεγμονών τόσο για τις κεντρικές όσο και τις περιφερικές, η εγκατάσταση και η παραμονή του στο ΚΝΣ, οι αντικαταθλιπτικές και οι αγχολυτικές ιδιότητες της κλομιπραμίνης, την καθιστούν ως ένα πιθανό φάρμακο που να είναι ικανό να προλαμβάνει ψυχιατρικές ασθένειες που προκύπτουν από την COVID-19, είτε σε ασθενείς με μέτρια ή με βαριά εξέλιξη της νόσου.

Για να μπορέσουν να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα στον εγκέφαλο, θα πρέπει να στοχεύουν τόσο η “καταιγίδα κυτοκινών” όσο και η περιφερική φλεγμονή. Το κεντρικό και περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα, αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και μια έστω ήπια βλάβη στο περιφερικό έχει άμεσες συνέπειες στο κεντρικό. Η κλομιπραμίνη, όπως και η αμιτριπτυλίνη είναι από τις λίγες αντικαταθλιπτικές ενώσεις που παρουσίασε δράση κατά των φλεγμονών σ’ όλες τις έρευνες. Εν μέρει η πρόκληση αυτής της ιδιότητας οφείλεται στην μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα και στους καταρράκτες σηματοδότησης κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον ιό. Πολλές μελέτες *in vitro* κατά τη δεκαετία του 1990 επιβεβαίωσαν αυτά τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου.

Σε μελέτες που προσπάθησαν να καταλάβουν οι ερευνητές τον μηχανισμό της κλομπραμίνης, συλλέξαν δείγμα ανθρώπινου αίματος και μπόρεσαν να αποδείξουν ότι σταματάει η παραγωγή των κυτοκινών και μειώνει την παραγωγή πυρετογόνων (IL-1β και IL-10). Ο λόγος που καταστέλλεται η παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών οφείλεται από την αναστολή που προκαλείται στα T-κύτταρα όταν πολλαπλασιάζονται. Σε πειράματα με αρουραίους με ένεση που τους έγινε στο πόδι με καραγενάνη, μειώνει την εμφάνιση του φλεγμονώδους εξιδρώματος. Η ουσία εμποδίζει τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές να δράσουν όπως η σεροτονίνη, η ισταμίνη και η βραδυκινίνη καθώς επίσης μειώνει τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων. Οι επιστήμονες υποθέτουν πως αυτό οφείλεται στην τρικυκλική δομή τους και την άμεση επίδραση στη μετανάστευση των ουδετερόφιλων. Επιπλέον αυξάνει την εξωκυτταρική παραγωγή σεροτονίνης. Στον άνθρωπο έχει το χαρακτηριστικό, να ρυθμίζει το πως θα λειτουργεί ο ανθρώπινος υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών, όπου αυτό μπορεί να εξηγήσει ως ένα βαθμό τη δράση της. Οπότε η ποσότητα της είναι επαρκής να προσφέρει θεραπεία ώστε να έχει υπάρχει αντιφλεγμονώδης μηχανισμός με δεδομένα που έχουν αποδειχτεί με δοκιμές είτε *in vivo* είτε *in vitro*.

Τα συγκεκριμένα στοιχεία δεν σημαίνει ότι εφαρμόζονται σ' όλα τα αντικαταθλιπτικά και εάν κάποια το κάνουν δεν σημαίνει πως αυτό γίνεται στον ίδιο βαθμό. Το τρικυκλικό εμφανίζει σταθερότητα γι' αυτές τις δράσεις της, όπως ότι μειώνουν σταθερά τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1 β, IL-6 και IFNγ). Επειδή μπορεί να αντιμετωπίζει την περιφερική φλεγμονή θεωρείται ως μια καλή πρόταση για τη μείωση της φλεγμονής για ασθενείς που πάσχουν από την COVID-19 και τελικά μπορέσουν να αποφευχθούν οι εγκεφαλικές επιπτώσεις. Σε έρευνα που έγινε *in vivo* σε αρουραίους, η κλομπραμίνη βρέθηκε σε υψηλή συγκέντρωση στον εγκέφαλο, στους πνεύμονες και στο ήπαρ. Οπότε είναι επίσης χρήσιμο και κατά της φλεγμονής του πνεύμονα.

Όταν ένας άνθρωπος μολύνεται από τον SARS-CoV-2 μπορεί να του προκληθούν άμεσες επιδράσεις στο ΚΝΣ. Στατιστική μελέτη που έγινε στην Κίνα εμφάνισε πως το 40% των ασθενών παρουσίασε κάποιου είδους νευρολογικό σύμπτωμα όπως πονοκέφαλο, ανοσμία και δυσγευσία. Πέρα από αυτά ο SARS-CoV-2 παρουσιάζει και άλλες πιο επικίνδυνες επιπλοκές, όπως η εγκεφαλίτιδα που προκαλεί πολλές φλεγμονές και βλάβες στον εγκέφαλο, καθώς και λοιμώδη τοξική εγκεφαλοπάθεια επειδή ο ασθενής δυσκολεύεται να αναπνεύσει που είναι πιθανόν τελικά να οδηγηθεί σε καταστάσεις υποξίας. Επιπρόσθετα η συγκεκριμένη λοίμωξη προκαλεί ισχαιμικά συμβάντα και εγκεφαλοαγγειακά προβλήματα. Πέρα από αυτές τις επιπτώσεις που είναι βραχυπρόθεσμες, υπάρχουν και οι μακροπρόθεσμες όπως οι ψυχιατρικές διαταραχές.

Κάποιες μελέτες τελικά απέδειξαν πως η κλομπραμίνη είχε αντιφλεγμονώδη δράση και στο ΚΝΣ. Βρέθηκε πως το φάρμακο σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις μειώνει σε μεγάλο βαθμό τα συμπτώματα της αυτοάνοσης νευρίτιδας που δημιουργήθηκε μέσω πειραματικών συνθηκών σε αρουραίους Lewis. Το νόσημα είναι αυτοάνοσο και δημιουργεί μεσολάβηση των T-κυττάρων θετικών CD4 που προκαλεί απομυελίνωση και φλεγμονή. Είναι αντίστοιχα επικαιροποιημένη με το σύνδρομο Guillain-Barre, που αποτελεί ανθρώπινο αυτοάνοσο. Συμπληρωματικά προκαλεί μείωση της παραγωγής IFNγ και μειώνει τον κυτταρικό θάνατο, ελαττώνει τη δημιουργία μικρογλοιακών κύτταρων τα οποία οδηγούν σε φλεγμονές. Τα

μικρογλοία σχετίζονται με νευροτοξικότητα μέσω των νευροτοξικών μεσολαβητών και των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Σε άλλη έρευνα που συμπεριλάμβανε *in vivo* και *in vitro* δοκιμές βρέθηκε πως αναστέλλει την περιοχική που γίνεται ο ολιγομερισμός. Προκαλεί δέσμευση των νουκλεοτιδίων καθώς η περιοχική που γίνεται η αναστολή, είναι πλούσια σε επαναλαμβανόμενη λευκίνη. Η συγκεκριμένη περιοχική περιέχει φλεγμονές όπου με τη διαδικασία της ουσίας εμποδίζεται η εμφάνισή τους. Δεν είναι γνωστό πως το τρικυκλικό επιδρά στους υποδοχείς νικοτίνης στον άνθρωπο, αφού οι συγκεκριμένοι υποδοχείς ρυθμίζουν την απόκριση του οργανισμού στις φλεγμονές, είναι πολύ σημαντικό να βρεθεί εάν υπάρχει κάποιου είδους σύνδεση μεταξύ τους. Ακόμη το σύστημα που έχει σχέση με τη νικοτίνη είναι γνωστό πως επηρεάζει τις ψυχικές διαταραχές και τις γνωστικές λειτουργίες γιατί ρυθμίζει τη νευροπλαστικότητα και την απελευθέρωση κάποιων νευροδιαβιβαστών, καθώς ο SARS-CoV-2 είναι ικανός να αλληλοεπιδράσει με τους υποδοχείς νικοτίνης. Μια από τις πιθανές υποθέσεις που μπορούν να γίνουν είναι πως επειδή αναστέλλεται η δράση του SARS-CoV-2 αποδυναμώνεται και η σχέση μεταξύ του ιού και των υποδοχέων νικοτίνης. Ωστόσο χρειάζονται και άλλες μελέτες για να διευκρινιστεί η σχέση τους. Πρόσφατα το 2017 είχε προταθεί ως ουσία κατά της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας μια φλεγμονώδης νόσος του εγκεφάλου. Πιο αναλυτικά διερεύνησαν την αντιφλεγμονώδη δράση 249 φαρμάκων κατά της τοξικότητας που προκαλεί ο σίδηρος στους ανθρώπινους νευρώνες σε μη φυσιολογική ποσότητα στον οργανισμό. Τελικά κατέληξαν πως ένα από τα φάρμακα που είχαν την καλύτερη δράση ήταν η κλομιπραμίνη. Συμπληρωματικά όταν ήθελαν να ελέγξουν σε πειράματα *in vivo* τη δράση της, κατά της αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας, ανακάλυψαν πως υπήρχαν αντιοξειδωτικά αποτελέσματα, ενεργοποιούνται τα λεμφοκύτταρα, αλλά και μειώνεται η δημιουργία των T-λεμφοκυττάρων ακόμη και σε τυπικές κλινικές δόσεις.

Με βάση τη χημική δομή της και το γεγονός πως είναι ένα κατιονικό αμφίφιλο φάρμακο, μια πιθανή συσσωρευση της είναι στα λυσόσωματα όπου και τελικά αυξάνει το pH τους και σταματάει την ενεργοποίηση της ικτής πρωτεάσης. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να μπορέσει να επιβεβαιωθεί και να αξιολογηθεί η δράση της κατά την αντιγραφή του ιού και των σχετικών μηχανισμών που εμπλέκονται κατά τη διαδικασία.

Προσοχή πρέπει να δοθεί στις αντιχολινεργικές δράσεις που εμφανίζει, ειδικά σε σχέση με την νόσο COVID-19. Επιπλέον έχει ήδη μελετηθεί σε εθελοντές που δεν είχαν καμία ψυχιατρική ασθένεια και βρέθηκε πως έχει καλή ανεκτικότητα, χωρίς να δημιουργεί αλλαγές στη διάθεση, όπως μανία, σε δόσεις που χρησιμοποιούνται αντίστοιχα για ασθενείς που έχουν κάποια τέτοιου είδους παθολογία.

Οπότε η κλομιπραμίνη είναι ένα πιθανό φάρμακο που έχει τα χαρακτηριστικά να χρησιμοποιηθεί για πρόληψη των εγκεφαλικών βλαβών ιδίως για ψυχιατρικά νοσήματα και διαταραχές που προκαλούνται από τον SARS-CoV-2. Πέρα από το γεγονός πως έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις είναι αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης άρα μπορεί ανταποκριθεί ως ένα βαθμό στη μείωση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης που έχει σχέση με την COVID-19 και τον ιό. (Nobile et al., 2021)

1.4.4 ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΧΡΗΣΕΙΣ ΣΤΑ ΖΩΑ

Σκύλοι

Η κλομπραμίνη θεωρείται το μόνο εγκεκριμένο από την κατηγορία των τρικυκλικών που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κτηνιατρικό φάρμακο μέχρι και σήμερα. (Masson et al., 2024)

Τα σκυλιά πολλές φορές, μπορεί να εμφανίσουν άγχος όταν ο ιδιοκτήτης τους λείπει από τον χώρο στον οποίο βρίσκονται, που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως άγχος αποχωρισμού. Η διάγνωση γίνεται έμμεσα, μέσω της παρατήρησης, όπως η υπερβολική σιελόρροια και η καταστροφή πραγμάτων κατά το χρονικό διάστημα της απουσίας του ιδιοκτήτη. Και άλλα συμπτώματα μπορούν να εντοπιστούν εάν καταγραφεί η συμπεριφορά τους σε βίντεο, όπως είναι η παθητική συμπεριφορά και το λαχάνιασμα.

Σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, η κλομπραμίνη έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση του άγχους του αποχωρισμού στους σκύλους. Ως ένα ισχυρό φάρμακο, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη στερεοτυπική συμπεριφορά τους, καθώς θεραπεύει και άλλες διαταραχές στη συμπεριφορά όπως η επιθετικότητα, το άγχος γενικότερα και τις φοβίες.

Έτσι σε μελέτη που έγινε με μαγνητοσκόπηση το δείγμα περιλάμβανε είκοσι τρία σκυλιά (2 άθικτα και 4 στερωμένα αρσενικά, 4 άθικτα και 14 στερωμένα θηλυκά) ηλικίας από 5 μηνών έως 9 ετών (με μέσο όρο τα τρία έτη) όπου όλα είχαν διαγνωστεί με άγχος αποχωρισμού. Οι ράτσες που έλαβαν μέρος ήταν 2 boxers, 1 Chihuahua, 1 cocker spaniel, 1 miniature pinscher, 1 beagle, 1 Shetland sheepdog, 2 Boston terriers, 1 border collie, 1 whippet, 1 Rhodesian ridgeback, 2 dachshunds και 2 poodles και τα υπόλοιπα 7 ήταν ημίαιμα. Όσοι είχαν ηλικία μικρότερη των 9 ετών εμφάνιζαν το λιγότερο δυο σημάδια της ασθένειας. Όλο το δείγμα υποβλήθηκε σε εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και αποκλείσαν όσοι σκύλοι έπαιρναν άλλα ψυχοδραστικά φάρμακα, εμφάνιζαν μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων, ή κατάσταση της υγείας τους δεν επέτρεπε την κατανάλωση της δραστικής ουσίας. Οι ιδιοκτήτες έπρεπε να συμπληρώσουν και ένα ερωτηματολόγιο σχετικά το κατοικίδιο τους για να ξεκινήσει η έρευνα.

Οι βιντεοκάμερες τοποθετήθηκαν σε όσα μέρη σύχναζε το κατοικίδιο αφήνοντας τους το ελεύθερο να πήγαιναν σε όποιο σημείο του σπιτιού ήθελαν αν το επιθυμούσε ο κάτοχος. Τελικά δεκαπέντε έμειναν ελεύθερα και οκτώ κρατήθηκαν σε κλουβί. Οι κάμερες ήταν ενεργές όλη τη διάρκεια της απουσίας και ο χρόνος που έλειψαν ήταν ανάμεσα από τα 22 έως τα 90 λεπτά.

Οι ιδιοκτήτες έπρεπε να κινηματογραφήσουν τον σκύλο τους πέντε φορές. Η πρώτη ήταν για την επιβεβαίωση της ασθένειας και οι άλλες τέσσερις ήταν μετά από συγκεκριμένες μέρες θεραπείας. Πιο αναλυτικά οι μέρες καταγραφής ήταν η 7η, η 14η, η 28η και η 56η της θεραπείας με το φάρμακο. Η αρχική ποσότητα της κλομπραμίνης ήταν 1 mg/kg για δύο

φορές την ημέρα για την πρώτη εβδομάδα κατανάλωσης της, ενώ από τη δεύτερη εβδομάδα η ποσότητα αυξήθηκε 2 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Εάν δεν υπήρχαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα με κλινική βελτίωση (μείωση του επίμονου γαβγίσματος σε λιγότερο από 15 λεπτά) μετά την 28η μέρα, η δόση αυξανόταν στα 3 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Η δόση δεν αυξήθηκε περισσότερο κατά τη διάρκεια του πειράματος.

Για να επιβεβαιωθεί πως τα αποτελέσματα είναι αληθή, εκπαιδεύτηκαν και ζητήθηκε από τους ιδιοκτήτες να διαβαστεί σωστά η στάση του σώματος τους, για καταστάσεις άγχους και η οδηγία να ζητήσουν από τους σκύλους τους να καθίσουν μετά από κάθε δραστηριότητα (π.χ. για το φαγητό, πριν και μετά τη βόλτα, πριν και μετά αφού μπουν στο σπίτι κλπ). Σκοπός αυτού ήταν να επιβραβευθεί η επιθυμητή συμπεριφορά, αντί να γίνουν προσπάθειες να διορθωθούν οι μη επιθυμητές. Έτσι γινόταν ανταμοιβή των σκύλων όχι λόγω της υπακοής τους, αλλά επειδή με τον συγκεκριμένο τρόπο, ήταν ικανά να ζητήσουν κάτι κατάλληλα. Με την πάροδο του χρόνου, η οδηγία χρησιμοποιήθηκε για να επικοινωνήσουν τα ζώα με τους ανθρώπους ως ένδειξη πως όλα πηγαίνουν καλά. Οι μη επιθυμητές ενέργειες των σκύλων είτε αγνοήθηκαν, είτε διακόπηκαν με επανάληψη των σαφών ενεργειών. Όταν ολοκληρώθηκε αυτή η φάση συνταγογραφήθηκε σ' όλα τα σκυλιά η κλομιπραμίνη.

Σχετικά με τα αποτελέσματα με βάση τα ερωτηματολόγια, το 26% των κατοικίδιων δεν είχαν πρόσβαση σε εξωτερικό χώρο και μπορούσαν να κινηθούν μόνο μέσα στο σπίτι. Το 17,3% είχαν πρόσβαση σε περιφραγμένη αυλή, το 39% έκαναν βόλτες με λουρί ενώ το 8,7% έκαναν βόλτες χωρίς λουρί. Η πλειοψηφία των σκύλων 78,3% ήταν χωρίς κάποιο παιδί ή έφηβο, ενώ το 21,7% ζούσαν με παιδιά εφήβους και άλλους ενήλικες. Ενώ σε ποσοστό 82% αποτελούσαν το μοναδικό κατοικίδιο στο σπίτι.

Για άλλες ενδείξεις άγχους, όπως τρέμουλο στις καταγίδες εντοπίστηκε σε ποσοστό 30%, ενώ άλλα, ενώ βρίσκονταν ο ιδιοκτήτης σπίτι κρυβόντουσαν σε ποσοστό 65%, το 21,7% δάγκωναν δυνατά σημεία του σώματος του και το 13% έγλυφαν κάποιο σημείο του σώματος.

Η συμπεριφορά στα κατοικίδια, όταν ετοιμαζόταν να φύγει ή έφευγε ο ιδιοκτήτης αναφέρθηκε πως σε ποσοστό 87% πως γαύγιζαν έντονα, το 65,2% λαχάνιαζε, το 60,9% κατέστρεφε αντικείμενα στο σπίτι, ενώ το 47,8% κρυβόταν στον χώρο. Με βάση τις απαντήσεις των ερωτηματολογίων οι άνθρωποι αντιλήφθηκαν πως τα προβλήματα άγχους προκλήθηκαν από τον πρώτο μήνα και συνεχιζόντουσαν μέχρι τον 5ο χρόνο. Γαστρεντερικοί εντοπισμοί βρέθηκαν για το 17,4% των σκύλων. Για το 91,3% των σκύλων ακολουθούσαν παντού τους ανθρώπους, ενώ στο ίδιο ποσοστό καταγράφηκαν οι σκύλοι που παρουσίασαν υπερβολική συμπεριφορά χαιρετισμού. Το 38,8% των ιδιοκτητών ήθελαν ως βασικό στόχο να μειώσουν το άγχος των κατοικίδιων τους.

Η ανάλυση του βίντεο είχε στόχο να καταγραφούν οι αλλαγές στη συμπεριφορά κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου κλομιπραμίνη. Τα διαστήματα που δεν φαινόταν τα σκυλιά στην κάμερα, ήταν πολύ μικρά και κρίθηκε αμελητέο. Το πρώτο φιλμ χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση του άγχους και βρέθηκε ότι τα περισσότερα ήταν ενεργά στο περιβάλλον τους είτε με έντονο γαύγισμα, γκρίνια, έντονη κίνηση στον χώρο και ουρλιαχτό με σειρά συχνότητας, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα που ήταν παθητικά. Είκοσι

σκύλοι γαύγιζαν έντονα, δεκαπέντε κατέστρεψαν πράγματα και έντεκα λαχάνιασαν. Η συμπεριφορά περιποίησης και παιχνιδιού ήταν μικρή. Η παθητική συμπεριφορά (χαλάρωση και ύπνος) αυξήθηκε σημαντικά μετά τις πρώτες δόσεις του φαρμάκου, ενώ αντίθετο αποτέλεσμα είχαν το γαύγισμα, το λαχάνιασμα και η γκρίνια. Οι έντονες κινήσεις και το ξύσιμο μειώθηκαν σημαντικά με τις ποσότητες των 0 έως 1 mg/kg.

Προηγούμενες μελέτες είχαν διαφορετικά αποτελέσματα στο κατά πόσο βοηθά το φάρμακο. Ενώ αποδείχθηκε το 1999 πως υπήρχαν θετικά αποτελέσματα κατά τη διάρκεια ανοικτής κλινικής δοκιμής την ίδια χρονιά, αντικρούστηκε με μια τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με εικονικό φάρμακο η οποία υποστήριξε πως η κλομιπραμίνη δεν έχει σημαντικά αποτελέσματα που σχετίζονται με τη μείωση του άγχους κατά τον αποχωρισμό. Παρόλα αυτά η δεύτερη έρευνα που υποστήριξε την ανικανότητα της φαρμακευτικής ουσίας, είχε το μειονέκτημα πως χορηγούσε στους σκύλους μικρή ποσότητα από 0,5 mg/kg έως 1 mg/kg ανά 12 ώρες σε δείγμα 17 σκύλων που δεν ήταν τελικά ικανή να δείξει κλινικά αποτελέσματα. Ωστόσο το 2000 έγινε μια νέα μελέτη η οποία ήταν διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική και ελεγχόμενη με τη χρήση εικονικού φαρμάκου και τυπική δόση του τρικυκλικού από 1 mg/kg έως 2 mg/kg ανά 12 ώρες απέδειξε σημαντικές διαφορές στη συμπεριφορά των σκύλων μειώνοντας τα σημάδια του άγχους τους (όπως το έντονο γαύγισμα, η καταστροφή πραγμάτων, η αφόδευση και η ούρηση) στο διάστημα της μελέτης με ταχύτητα αποτελέσματα. Κατά την παρακολούθηση τους σε χρονική απόσταση από 5,5 έως 16 μήνες από το τέλος της χορήγησης, παρατήρησαν πως δεν εμφανίστηκε στο δείγμα καμία ανεπιθύμητη και μακροπρόθεσμη επίπτωση για τη συγκεκριμένη δόση, ακόμα και για σκύλους όπου μπορεί να καταναλώναν την ουσία από 13 έως 16 μήνες. Για όλες τις προηγούμενες μελέτες το μόνο κριτήριο για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ήταν ερωτηματολόγια που συμπληρωνόντουσαν από τον ιδιοκτήτη δημιουργώντας ελλείματα κατά την παρακολούθηση, καθώς ο ιδιοκτήτης δεν ήξερε απόλυτα την συμπεριφορά του σκύλου όταν έλειπε από το σπίτι, π.χ. τη διάρκεια του γαυγίσματος κλπ. Συμπεριφορές όπως ο έντονος βηματισμός, η επανάληψη σημαδιών άγχους δεν ήταν δυνατόν να αξιολογηθούν χωρίς την καταγραφή υλικού καθώς και κατά πόσο ο σκύλος ενεργεί με παθητική συμπεριφορά.

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε και αναλύθηκε παραπάνω με τις φάσεις της βιντεοσκόπησης, αρχικά το πρώτο βίντεο που ήταν η καταγραφή της συμπεριφοράς εντοπίστηκαν οι βασικές κλασικές ενδείξεις άγχους με την πιο συχνή να είναι οι εκδηλώσεις φωνής (έντονο γαύγισμα, ουρλιαχτό και κλάμα). Οι συστάσεις για την εντολή του καθίσματος ως μέθοδος επικοινωνίας, είχαν στόχο να μειώσουν το άγχος. Δεν χρησιμοποιήθηκαν άλλες εντολές καθώς αυτό θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα να δημιουργηθούν αντίθετα αποτελέσματα.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως υπό κανονικές συνθήκες οι ιδιοκτήτες δεν ξέρουν ακριβώς τι συμβαίνει όταν λείπουν και αγνοούν τον συναισθηματικό τους κόσμο. Εφόσον η μελέτη δεν είχε δείγμα ιδιοκτητών που να μην είχαν επαφή με υλικό της βιντεοσκόπησης και σε συνδυασμό με την εντολή του καθίσματος, σημαίνει πως ο ιδιοκτήτης δεν έμεινε ανεπηρέαστος και μέσω της αλλαγής συμπεριφοράς του, μείωσε το άγχος στο κατοικίδιο του. Οπότε τα αποτελέσματα λόγω αυτών των δυο παραγόντων δεν μπορούν να αποδοθούν

αποκλειστικά στην κλομιπραμίνη. Ωστόσο κατά την πρώτη εβδομάδα κατά τη χορήγηση και μετά την τροποποίηση της συμπεριφοράς, συγκεκριμένες ενδείξεις άγχους όπως το κλάμα, ο έντονος βηματισμός και το ξύσιμο μειώθηκαν σημαντικά. Άλλες ενδείξεις όπως το γαύγισμα μειώθηκαν όταν βρέθηκαν τα σκυλιά στη δεύτερη φάση της θεραπείας, όταν δηλαδή αυξήθηκε η δόση. Με άλλα λόγια εντόπισαν βελτίωση από την πρώτη εβδομάδα ενώ τα θετικά αποτελέσματα συνεχίστηκαν και στη δεύτερη.

Τα στοιχεία έδειξαν πως η κλομιπραμίνη έχει αποτελεσματικότητα στη μείωση του άγχους και αυξάνει τα επίπεδα ευημερίας και καλής διάθεσης. Δεν βρέθηκε καμία παρενέργεια του φαρμάκου για όλους τους σκύλους σε όλο το χρονικό διάστημα που πραγματοποιήθηκε η έρευνα.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, όλοι οι σκύλοι είχαν επιβεβαιωμένο άγχος, όπου αναλυτικότερα, 16 ήταν καθαρόαιμοι και 7 ήταν μικτές ράτσες, ενώ σε παρόμοια μελέτη των Palestrini et al., του 2010 ήταν 13 καθαρόαιμες και 10 μικτές ράτσες. Η τοποθεσία στην οποία βρέθηκαν τα κατοικίδια και για τις δυο μελέτες, το μεγαλύτερο ποσοστό από 25% έως 35% ήταν από τοπικό καταφύγιο ζώων, το επόμενο σε σειρά ήταν σε ποσοστό από 17,4% έως 31,2% που αναφερόταν ότι τους τα πήραν από άλλο άτομο, το αμέσως επόμενο ήταν σε ποσοστό από 12,5% έως 17,4% που τα υιοθέτησαν μέσω κτηνοτρόφων. Τελευταίο στη σειρά σε ποσοστό από 6,2% έως 17,4% ήταν από κατάσταση που πωλούσε κατοικίδια ζώα. Τα υπόλοιπα σκυλιά είτε βρέθηκαν στον δρόμο σε ποσοστό 13% είτε από διαφορετική πηγή σε ποσοστό 25,1%. Έτσι καταρρίφθηκε η υπόθεση πως τα πιο αγχωμένα σκυλιά είναι τα αδέσποτα, τα ανάμεικτης φυλής, ή εκείνα που ζούσαν σε καταφύγιο.

Με βάση τις απαντήσεις στα ερωτηματολόγια από τους ιδιοκτήτες, το 30,4% των κατοικίδιων αντιδρούσε στις καταιγίδες. Το άγχος κατά τις καταιγίδες με το άγχος του αποχωρισμού, θεωρείται συννοσηρότητα. Το ίδιο ποσοστό εμφανίστηκε να τρέμει και να κρύβεται ανά χρονικά διαστήματα χωρίς να υπάρχει συγκεκριμένος λόγος. Προκύπτει ότι όσα κατοικίδια εμφάνισαν άγχος αποχωρισμού υπάρχει πιθανότητα να είναι αγχώδεις. Το 65% των σκύλων είχαν εξαφανιστεί στο σπίτι όπως εντοπίστηκε και από το πρώτο βίντεο. Το συγκεκριμένο τρικυκλικό προτείνεται γενικότερα για την αντιμετώπιση του άγχους. (Cannas et al., 2014)

1.5 Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ TCA ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΩΝ

1.5.1 TCA & ΜΑΟΙ

Η καλύτερη αποτελεσματικότητα, μεταξύ των τρικυκλικών και των αναστολών της μονοαμινοξειδάσης είναι ένα θέμα που έχει σημαντικές διαφωνίες. Αρκετές ανασκοπήσεις ιατρικών περιοδικών αλλά και συγγράμματα κλινικής φαρμακολογίας, καταλήγουν πως τα

TCA είναι αποτελεσματικότερα στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε σχέση με τα MAOI (Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης) μέσω των σωματικών και ψυχικών αποκρίσεων των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα παραδείγματα, έχουν αναδείξει ότι η μιπραμίνη είναι αποτελεσματικότερη από την ισοκαρβοξαζίδη και τη φαινελζίνη. Ωστόσο ύστερα από περισσότερες πειραματικές έρευνες με βάση την κλινική εικόνα των ατόμων οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα πως η κατηγορία των MAOI και των TCA έχουν σχεδόν ίση αποτελεσματικότητα και φυσικά πολύ καλύτερη από τα εικονικά φάρμακα. Ενώ αντίθετα σε κάποια μετα-ανάλυση προέκυψε η υπεροχή της φαινελζίνης σε σχέση με τα TCA. Ωστόσο η στατιστική σημαντικότητα στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση χανόταν εάν γινόταν εστίαση σε διπλά τυφλές και τυχαιοποιημένες μελέτες. Το ασφαλέστερο συμπέρασμα που μπορεί να δημιουργηθεί είναι ότι πιθανότατα οι δύο κατηγορίες φαρμάκου έχουν τουλάχιστον ίση αποτελεσματικότητα και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Προφανώς το αποτέλεσμα αυτό αφορά τη μείζονα κατάθλιψη και το σημαντικό φάσμα των υποτύπων της. (Ulrich et al., 2020)

1.5.2 TCA, SSRIs & SNRIs

Παρόλο που θεωρούνται παλαιότερα φάρμακα, συγκριτικά με νεότερες κατηγορίες όπως τους Εκλεκτικούς Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) και τους Αναστολείς Επαναπρόσκλησης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης (SNRIs) έχουν σταθερή μερίδα γιατρών που συνεχίζουν να τα προτιμούν σε σχέση με τα υπόλοιπα. Εμφανίζουν σταθερά σημαντικό ποσοστό στην παγκόσμια αγορά και κυρίως στις ΗΠΑ, στην Κίνα και στην Ευρώπη στη Γερμανία. (Baethge et al., 2022)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

2.1 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΩΝ ΤСА ΣΤΑ ΛΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΑ ΥΔΑΤΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ

Οι φαρμακευτικές ουσίες μαζί με τα προϊόντα περιποίησης αποτελούν την κυριαρχική αιτία ρύπανσης, του ύδατος στο περιβάλλον. Από το 1990 και μετά είχε γίνει αντιληπτό πως οι ουσίες αυτές μπορούσαν με ελάχιστες ποσότητες της τάξης των νανογραμμαρίων ανά λίτρο, να είναι ικανές να επηρεάζουν τα υδάτινα οικοσυστήματα. Με τη μορφή ενεργών φαρμακευτικών ενώσεων τα ТСА κάνουν επίσης την εμφάνιση τους στο νερό. Βρίσκονται σε συγκεντρώσεις κυρίως στα ανεπτυγμένα κράτη και εμφανίζονται λόγω των απεκκρίσεων ενός ατόμου που τα έχει λάβει ή της απόρριψής τους απ' ευθείας στο περιβάλλον. Μια ενδεικτική τιμή τους είναι το 1 ng/mL. (Ziarrusta et al., 2016)

2.1.1 Η ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥΣ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΛΥΜΑΤΩΝ

Η χρήση τους, αυξάνεται κατά 10% ανά έτος οπότε το πρόβλημα γίνεται όλο και πιο σοβαρότερο. Όταν εισέρχονται στις Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων, πολλές φορές, ύστερα από την επεξεργασία τα ТСА, εξακολουθούν να βρίσκονται στο επεξεργασμένο νερό φτάνοντας σε ποσότητα μέχρι και mg/L. Πιο ειδικά σε εγκαταστάσεις με τη χρήση ενεργούς ιλύος, ενώ πετυχαίνεται κάποιο ποσοστό απομάκρυνσης, το που θα καταλήξουν αυτές οι ουσίες είναι άγνωστο αρκετές φορές.

Σε δοκιμές διάσπασης στις μονάδες επεξεργασίας, προέκυψαν ορισμένα αποτελέσματα. Οι ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν για τα πειράματα ήταν η μιπραμίνη, η αμιτριπυλίνη, η δεσιπραμίνη, κλομιπραμίνη, η νοτριπυλίνη, η προτριπυλίνη και η δοξεπίνη. Αρχικά, πέρα από την ανθεκτικότητά τους, δεν μπορούσαν να υδρολυθούν στο νερό. Αντίθετα, είναι ικανές να συνδυαστούν με διαφορετικές χημικές ενώσεις και να δημιουργήσουν καινούργιες.

Στις δοκιμές βιοαποικοδόμησης, υπήρχαν δυο κατηγορίες. Εκείνες που απομακρύνθηκαν με ζωντανά αερόβια μικρόβια και εκείνες που απομακρύνθηκαν με απενεργοποιημένα μικρόβια που ήταν επίσης αερόβια. Και οι δυο κατηγορίες έδειξαν στην αρχή πως σε επώαση μιας μέρας, η ποσότητα των ТСА μειώθηκε έως 32% λόγω ότι απορροφήθηκαν από την ενεργό λάσπη.

Ωστόσο μετά την πρώτη μέρα, οι συγκεντρώσεις όλων των ТСА, εκτός από την κλομιπραμίνη, εμφάνιζαν σταθερότητα και δεν μπορούσαν να μειωθούν. Αντίθετα η

κλωμπραμίνη παρουσίασε μείωση κατά 9% κατά τη 15η μέρα, συγκριτικά από την ποσότητα που μετρήθηκε την πρώτη μέρα. Αυτό συμβαίνει, γιατί η ίδια, έχει πιο βιοαποικοδομήσιμη σύνδεση, επιτρέποντας στην ιλύ να επιδρά καλύτερα. Όμως τα αποτελέσματα της βιοαποικοδόμησης για όλα τα αντικαταθλιπτικά του πειράματος, δεν θεωρούνται σημαντικά και τα ρυπασμένα λύματα δεν θα πρέπει να επιστρέφουν στον υδάτινο ορίζοντα, ακόμη και μετά την επεξεργασία. Αναφέρεται πως είναι φυσιολογική η ανθεκτικότητα τους, αφού φτιάχτηκαν με σκοπό τη μεταβολική σταθερότητα, για να μπορούν να δρουν στο ανθρώπινο σώμα. Για να θεωρηθεί ότι πέτυχε η βιοαποικοδόμηση τα ποσοστά έπρεπε να φτάνουν τουλάχιστον στο 60% γι' όλες τις ουσίες.

Άλλος πιθανός τρόπος απομάκρυνσης είναι η κινητική προσρόφηση με τη χρήση ενεργοποιημένης αερόβιας λάσπης. Η ποσότητα τους, μειώθηκε δραστικά από τα 100 μg/L έως στα 26,11 μg/L μέσα σε μία μέρα. Ο λόγος που συνέβη αυτό είναι επειδή το μείγμα της λάσπης εμφανίζει καρβοξυλομάδες. Έτσι η προσρόφηση από την ιλύ είναι ένας μηχανισμός που μειώνει την ποσότητα τους αισθητά.

Μέσω δοκιμών ισοθερμικής προσρόφησης, έγινε αντιληπτό πως το ποσοστό προσρόφησης ήταν μεγαλύτερο στην αναερόβια σε σχέση με την αερόβια λάσπη. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι επειδή διαφέρουν τα είδη των βακτηρίων στις δυο κατηγορίες. Ωστόσο πάλι επιβεβαιώθηκε πως κάθε ουσία προσροφάται σε διαφορετικό βαθμό και αφού επέλθει η ισορροπία στο μείγμα λάσπης και TCA, δεν γίνεται περαιτέρω βιοαποικοδόμηση και δεν γίνεται η υδρόλυση τους. Όλες οι δοκιμές έγιναν σε Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων στην Κορέα. (Choi et al., 2018)

Στη Σαουδική Αραβία, βρέθηκε η αμιτριπυλίνη σε τέσσερα διαφορετικά λύματα που είχαν υποστεί το καθένα ξεχωριστή επεξεργασία. Στο πρώτο λύμα που αναλύθηκε είχε υποστεί αρχικά, απομάκρυνση θρεπτικών συστατικών με βιολογικό τρόπο, επιπλέον επεξεργασία για να είναι διαυγές το νερό και τελικά με τη χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας να απολυμανθεί. Το δεύτερο είχε διηθηθεί με βιομεμβράνη και είχε υποστεί χλωρίωση. Το τρίτο περιλάμβανε απομάκρυνση στερεών σωματιδίων μέσω διαλογής, επιπλέον έγινε επεξεργασία διαύγασης, και η απολύμανση έγινε με χλώριο. Το τέταρτο είχε υποστεί απομάκρυνση στερεών σωμάτων μέσω διαλογής, βιολογικό καθαρισμό, έγινε η διαδικασία της διαύγασης, κροκίδωση, διηθήθηκε και τελικά χλωριώθηκε. Και στα τέσσερα εντοπίστηκε ποσότητα της ουσίας, ωστόσο το μεγαλύτερο ήταν στο πρώτο λύμα όπου έφτασε στα 365 ng/L. (Castillo-Zacarías et al., 2021)

2.1.2 ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥΣ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΗΣ

Η Ευρωπαϊκή Ένωση, δεν έχει πολλούς κανονισμούς για την προστασία των υδάτων από τα φάρμακα. Η αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου, για τον συγκεκριμένο παράγοντα γίνεται μια διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται σταδιακή. Η πρώτη της φάση, αφορά τα περιβαλλοντικά νερά και έχει στόχο να εκτιμήσει την Προβλεπόμενη Περιβαλλοντική Συγκέντρωση (PEC). Εάν στα συγκεκριμένα ύδατα, έχουν PEC για μια

ορισμένη ουσία μικρότερο από 10 ng L^{-1} και δεν υπάρχουν κάποιες εμφανείς ανησυχίες στο περιβάλλον, τότε θεωρείται πως είναι απίθανο να προκαλέσει περιβαλλοντικό κίνδυνο. Από την άλλη πλευρά εάν το PEC, είναι ίσο ή μεγαλύτερο από 10 ng L^{-1} τότε χρειάζεται να πραγματοποιηθεί η δεύτερη φάση που περιλαμβάνει την ανάλυση των επιπτώσεων τους και η κατανόηση της περιβαλλοντικής τους τύχης. Όμως υπάρχουν φάρμακα που είναι ιδιαίτερα τοξικά και προκαλούν δυσμενείς επιπτώσεις ακόμη και με ίχνη τους, προκαλώντας διαταραχές στο ορμονικό σύστημα, όπου θα πρέπει να κατατάσσονται αυτόματα στη δεύτερη φάση, ανεξάρτητα από την τιμή του PEC καθώς πλέον προκύπτουν ζητήματα οικοτοξικότητας. (Minguez et al., 2014)

Αμιτριπυλίνη

Ο εντοπισμός της αμιτριπυλίνης αφορούσε την περίοδο που πραγματοποιήθηκε η μελέτη στη Γκερνίκα της Ισπανίας και ήταν το βασικό είδους ρύπου. Στο νερό του ποταμού βρέθηκε σε τιμή $6,4 \text{ ng/L}$ ενώ σε Μονάδες Επεξεργασίας Λυμάτων η ποσότητα της έφτασε στα $25,9 \text{ ng/L}$. (Ziarrusta et al., 2016)

Σε αντίστοιχες μονάδες επεξεργασίας στη Νορβηγία η αμιτριπυλίνη εντοπίστηκε σε ποσότητες εισροής στα $4,93 \text{ ng/L}$ ενώ της εκροής στα $6,24 \text{ ng/L}$. Στη νότια Ουαλία, έφτασε σε ποσότητα από $53\text{-}357 \text{ ng/L}$. Στο Ηνωμένο Βασίλειο η μέτρηση κατά την εισροή εντοπιζόταν σε μεγάλη τιμή στα 2092 ng/L , ενώ η εκροή είχε φτάσει στα 207 ng/L . Σε δείγματα από περιοχές της Βαλτικής Θάλασσας, η τιμή κυμαινόταν σε ξηρό βάρος από $0,7\text{-}25,1 \text{ ng/g}$. Σε δείγματα από τον κόλπο του Κάντιθ η χαμηλότερη έφτανε σε λιγότερη ποσότητα από $0,10 \text{ ng/g}$ ενώ η μεγαλύτερη σε $0,40 \text{ ng/g}$. (Magnuson et al., 2022)

Στην Ελλάδα έχουν εντοπιστεί επίσης ποσότητες στα λύματα το 2014. Αναλυτικότερα, στην Αθήνα, με την χρήση υγρής χρωματογραφίας, βρέθηκαν σε Μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων. Η μονάδα περιλάμβανε πρωτογενή καθίζηση, ενεργή λάσπη και δευτερογενή καθίζηση και εξυπηρετούσε τουλάχιστον $5.000.000$ κατοίκους. Η τιμή της αμιτριπυλίνης πριν την επεξεργασία των λυμάτων είναι $0,23 \text{ μg/L}$, ενώ μετά την επεξεργασία $0,11 \text{ μg/L}$.

Σε δείγματα από τον ποταμό Taff στη Νότια Ουαλία οι τιμές κυμαίνονται από $0,5 \text{ ng/L}$ έως 21 ng/L . Αντίστοιχα στη Γαλλία βρέθηκαν $1,4 \text{ ng/L}$ σε πόσιμο νερό για ανθρώπινη κατανάλωση. Σε λύματα που δεν είχαν υποστεί ακόμη επεξεργασία στη Βαρκελώνη η ποσότητα ήταν στα 900 ng/L . (Gago-Ferrero et al., 2020)

Στην περιοχή της Γαλλίας, τη Basse Normandie, το 2009 με βάση τον όγκο των λυμάτων ανά κάτοικο και ημέρα, η τιμή του PEC (ng L^{-1}) για την AMI (αμιπυλίνη) ήταν 49. (Minguez et al., 2014)

Δοξεπίνη

Στην Ελλάδα για τη δοξεπίνη η τιμή της εισροής είναι 0,05 μg/L και εκροής 0,04 μg/L. (Gago-Ferrero et al., 2020)

Στην Αυστρία, στον ποταμό Δούναβη η παρουσία της ανιχνεύθηκε στα 33ng/L. Επίσης ανιχνεύθηκε στη Σαντορίνη από πέντε διαφορετικά είδη λυμάτων, με τη χρήση φασματοσκοπίας μάζας. Έφτασε έως και τα 500 ng/L. Στο Δρέσδη ποταμό της Γερμανίας που εξυπηρετεί πάνω από 700.000 άτομα, η μέγιστη τιμή της από τις εισροές ήταν 71,6 ng/L ενώ στα απόβλητα της ίδιας Μονάδας Επεξεργασίας Νερού ήταν τα 78,9 ng/L.

Νοτριπτυλίνη

Η αύξηση της, την προηγούμενη δεκαετία, σε συνδυασμό ότι αποτελεί μεταβολίτη της αμιτριπτυλίνης και λόγω ότι έχει λιγότερες παρενέργειες, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις της στο νερό. Στην Αγγλία, οι εισροές από τα λύματα ξεκινούν με την ελάχιστη ποσότητα να ξεκινά από 106 ng/L φτάνοντας έως τα 2092 ng/L. Αντίστοιχα στις εκροές, ξεκινώντας από 66 ng/L με μέγιστες τιμές τα 207 ng/L. Σε διαφορετική Μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων στην Αγγλία μετά από μια εβδομάδα μετρήσεων η ποσότητα της ουσίας που εντοπίστηκε ήταν στα 8,3 ng/L. (Castillo-Zacarías et al., 2021)

Στην Ελλάδα η τιμές εισροής ήταν 0,004 μg/L και εκροής 0,01 μg/L. (Gago-Ferrero et al., 2020)

Αντίστοιχα σε λύματα στην Ισπανία η τιμή της ήταν στα 1,8 ng/L και η ίδια σε εκβολές ποταμού στα 1,4 ng/L.

Κλομιπραμίνη

Σε πειράματα που έγιναν στη Γκερνίκα της Ισπανίας, εντοπίστηκε σε λύματα σε ποσότητα 1,6 ng/L. (Ziarrusta et al., 2016)

Παρόμοια στην Ισπανία στην περιοχή της Αλμερίας με τη χρήση φασματοφωτομετρίας μάζας προσδιορίστηκε ότι η μέση ποσότητα της ήταν τα 28 ng/L. (Castillo-Zacarías et al., 2021)

Στην περιοχή της Γαλλίας, την Basse Normandie, το 2009 με βάση τον όγκο των λυμάτων ανά κάτοικο και ημέρα, η τιμή του PEC (ng L⁻¹) για την CLO (κλομιπραμίνη) ήταν 48. (Minguez et al., 2014)

Ιμιπραμίνη

Ποσότητες της βρέθηκαν στην Ισπανία σε δείγματα από Μονάδες Επεξεργασίας Λυμάτων σε τιμή 3 ng/L. (Castillo-Zacarías et al., 2021)

2.1.3 ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥΣ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΕΚΤΟΣ ΕΥΡΩΠΗΣ

Αμιτριπυλίνη

Στο γλυκό νερό του Παναμά ποταμού στη Βραζιλία, στο Σάο Πάολο βρέθηκε στα 80 ng/g. (Magnuson et al., 2022)

Στα νερά του Sinclair Inlet στην Ουάσινγκτον και τον Puyallup ποταμό, επίσης στην Ουάσινγκτον, βρήθηκε η αμιτριπυλίνη σε ποσότητα 88–119 ng/g στο εύρος εκροής και αντίστοιχα για την 10-OH-αμιτριπυλίνη το εύρος εκροής ήταν 43–60 ng/g ενώ στις εκβολές ήταν 0,19–0,21 ng/g. (Meador, et al., 2016)

Νοτριπυλίνη

Παρόμοια στη πρωτεύουσα της Κίνας στο Πεκίνο, βρέθηκε σε τρεις διαφορετικές Μονάδες Επεξεργασίας Λυμάτων με μέσες τιμές, από τον πρώτο: 47,8 ng/L, τον δεύτερο 35,1 ng/L και στην τρίτη 43,8 ng/L

Κλομιπραμίνη

Στον ποταμό Huangpu στην Κίνα, ανιχνεύθηκε στα 4 από τα 17 δείγματα με μέγιστη τιμή τα 3,2 ng/L.

Ιμιπραμίνη

Παρόμοια σε μελέτη στην Ασία και στη Σαουδική Αραβία σε λύματα η τιμή εντοπιζόταν στα 10 ng/L.

Στον Καναδά σε λύματα η τιμή ήταν 21 ng/L, ενώ σε ύδατα που δεχόντουσαν λύματα ύστερα από επεξεργασία έφτασε σε 3,7 ng/L. (Castillo-Zacarías et al., 2021)

2.2 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΩΝ ΤΣΑ ΣΕ ΖΩΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΕΛΑΦΟΣ-ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

2.2.1 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΟΥΣ ΣΕ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΚΑΙ ΖΩΑ

Σχετικά με την Ενιαία Υγεία είναι υπεύθυνα για πολλά προβλήματα κυρίως στους οργανισμούς που ζουν σε ποτάμια και θάλασσες. Τόσο σε ζητήματα υγείας για το καρδιακό, το ενδοκρινικό, το οπτικό σύστημα καθώς και αλλαγές στην συμπεριφορά τους. Έχουν βρεθεί ακόμη και σε κυανοβακτήρια και σε μικροφύκη. (Magnuson et al., 2022)

Οι επιπτώσεις απειλούν τους υδρόβιους οργανισμούς καθώς η έκθεση τους αφορά όλα τα στάδια της ζωής τους, προκαλώντας προβλήματα στην ανάπτυξη, στην αναπαραγωγή. Μπορούν να υπάρξουν σε βιότοπους αλλά και σε διαφορετικά είδη επιφανειακών υδάτων. Ο συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού είναι υψηλός με τιμή $\log K_{ow} > 3$. Ο συγκεκριμένος συντελεστής, δίνει μια ενδεικτική τιμή για το ποσό της βιοσυσσώρευσης. Η βιοσυσσώρευση είναι ένα μέτρο έκθεσης των οργανισμών σε χημικές ουσίες όπου στην παρούσα περίπτωση αφορά ψάρια και μαλάκια. (Ziarrusta et al., 2016)

Σε μελέτη αποφασίστηκε να δοκιμαστεί η βιοαπορρόφηση των τρικυκλικών φαρμάκων σε σαλιγκάρια. Μαζεύτηκαν σαλιγκάρια λάσπης από το Lewes των ΗΠΑ του είδους *Ilyanassa obsoleta*, με μήκος κελύφους τα 15 mm το μικρότερο και 20 mm το μεγαλύτερο. Φυλάχτηκαν σε τεχνητό θαλασσινό νερό με pH=8,3. Τα πειράματα ολοκληρώθηκαν σ' έναν μήνα και σε κάθε ζώο οι δοκιμές έγιναν μια φορά. Παρόμοια συλλέχθηκαν από το Adams County και το Marsh Creek των ΗΠΑ σαλιγκάρια του γλυκού νερού, του είδους *Leptoxis carinata* με μικρότερο μήκος κελύφους τα 5 mm, ενώ το μεγαλύτερο στα 15 mm. Τοποθετήθηκαν σε αποχλωριωμένο νερό βρύσης όπου η τιμή pH=7,5 ενώ η θερμοκρασία ήταν στους 22 °C σε δοχεία των 100 mL. Παρόμοια δεν χρησιμοποιήθηκαν πάνω από μια φορά σε κάθε πείραμα.

Η προετοιμασία των συνθηκών και των δοκιμών είχαν δυο στάδια. Το στάδιο πριν την έκθεση στα φάρμακα και το στάδιο μετά την έκθεση. Πριν την έκθεση, τα αφαιρούσαν από τη δεξαμενή συγκράτησης και τα τοποθετούσαν σε 90 mL υγρού ανάλογα με το είδος του σαλιγκαριού για δέκα λεπτά και στη συνέχεια τα τοποθέτησαν σε 10 mL θαλασσινού νερού για το είδος *Ilyanassa obsoleta* και σε 10 mL αποχλωριωμένου νερού βρύσης για το είδος *Leptoxis carinata*. Εκεί έκαναν προσθήκη του αντικαταθλιπτικού και το αφήναν στο διάλυμα για μια ώρα. Στη φάση μετά τη μια ώρα, τα ζώα αναποδογυρίζοντουσαν και χρονομετρήθηκαν μέχρι να μπορούσαν να γυρίσουν στη φυσιολογική τους θέση με την επιφάνεια τους να ακουμπά πλήρως την επιφάνεια του δοκιμαστικού πάγκου ενώ βρίσκονταν μέσα στο νερό. Για το *I. Obsoleta* φάνηκε ότι ο χρόνος που χρειάστηκε για να επιστρέψει στην κανονική του θέση ήταν 10 λεπτά ενώ για το *L. Carinata* χρειάστηκαν 30 λεπτά. Σε σαλιγκάρια που απέτυχαν να γυρίσουν ως χρόνος εκτέλεσης θεωρήθηκε ο μέγιστος.

Πιο συγκεκριμένα για το *Ilyanassa obsoleta*, μετά την έκθεση τους και για τα τρία διαφορετικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπυλίνη, κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη) ο χρόνος διόρθωσης (να επιστρέψουν στη φυσιολογική θέση) επηρεάστηκε σημαντικά και αυξήθηκε. Παρόμοια και για τα σαλιγκάρια του είδους *Leptoxis carinata*, με την έκθεση τους στα αντικαταθλιπτικά παρουσίασαν αύξηση του χρόνου διόρθωσης. Τα τελικά αποτελέσματα ήταν ότι όλα τα σαλιγκάρια εμφάνισαν μεγαλύτερα αποτελέσματα μη διόρθωσης μετά σε σύγκριση πριν την παρουσία των αντικαταθλιπτικών. (Fong et al., 2019)

Σε επόμενη μελέτη, σκοπός ήταν να εντοπιστεί η οξεία τοξικότητα AMI & CLO, στο ασπόνδυλο πλαγκτονικό καρκινοειδές, *Daphnia magna*. Επίσης, έγινε προσέγγιση *in vitro*, με καλλιέργειες αιμοκυττάρων, του θαλάσσιου σαλιγκαριού *Haliothis tuberculata* ως μια στρατηγική επιλογή.

Οι δοκιμές με τις δαφνίδες, έγιναν σε θερμοκρασία 20 °C, το δείγμα περιλάμβανε 20 και ήταν όλες μικρότερες των 24 ωρών. Η ποσότητα του νερού που βρισκόντουσαν τα αρθρόποδα ήταν 10 ml. Περίμεναν να προκληθεί ακινησία σε όλες τις δαφνίδες από 24 έως 48 ώρες και στην συνέχεια έκανα τις μετρήσεις στο αίμα τους. Τελικά βρέθηκε η AMI στο συγκεκριμένο βιολογικό υγρό σε ποσότητα EC₅₀ (mg L⁻¹): 4.82 (3.43–5.13) ενώ η CLO βρέθηκε σε ποσότητα EC₅₀ (mg L⁻¹): 2.74 (1.79–2.91) (Minguez et al., 2014)

Αμιτριπυλίνη

Παρόλο τις διάφορες χρήσεις της αμιτριπυλίνης, προκαλεί ζητήματα στους υδρόβιους οργανισμούς τόσο για τα ίδια που θα έρθουν σε επαφή πρώτη φορά με τον ρύπο όσο και με παρενέργειες που μπορούν να συμβούν στους απογόνους τους. Σε παρατηρήσεις που έγιναν σε ψάρια του κοινού κυπρίνου, *Cyprinus carpio*, μετά την έκθεση τους σε 10 mg/L εμφάνισαν αύξηση της γλουταθειόνης, υπεροξειδωση των λιπιδίων, σε συνδυασμό με τη μείωση του μήκους τους. Παρόμοια στο ψάρι ζέβρα, *Danio rerio*, ύστερα από έκθεση σε 100 ng/L για πέντε μέρες, προκάλεσε υπεροξειδωση των λιπιδίων, μαζί με οξειδωτικό στρες όπου αυτό δημιούργησε αυξημένη παραγωγή του ενζύμου CAT, δηλαδή της καταλάσης και του SOD, δηλαδή του υπεροξειδίου της δισμουτάσης. Ακόμη εκτός από τα προβλήματα στα στάδια ανάπτυξης, εμφανίζεται και καθυστέρηση στην ωογένιση. Συμπληρωματικά σε σπιπούρα, *Sparus aurata*, μετά από παρουσία του ψαριού σε νερό με ποσότητα του αντικαταθλιπτικού σε ποσότητα των 200 ng/L, η αμιτριπυλίνη παρουσιάστηκε στον μυϊκό ιστό, στον εγκέφαλο, στα βράγχια και στο ήπαρ.

Σε канаδική Επεξεργασίας Λυμάτων μετά από διάθεση των καθαρισμένων υδάτων στο περιβάλλον εντοπίστηκε σημαντική ποσότητα σε πέστροφες *Salvelinus fontinalis* στο ήπαρ. (Magnuson et al., 2022)

Σε ζώντες ιστούς υπήρξε αμιτριπυλίνη στο συκώτι του *Chelon labrosus* γνωστό και ως κέφαλος σε τιμή 1,8 ng/g. (Ziarrusta et al., 2016)

Αντίστοιχα έχει βρεθεί και σε θαλάσσιους πολυχαΐτες, *Nereis virens*. Οι παραπάνω ευκαριωτικοί οργανισμοί, είναι δακτυλιοσκόληκες και αποτελούν μέρος της τροφικής αλυσίδας των ψαριών κυρίως του μπακαλιάρου του Ατλαντικού, *Gadus morhua*. Με δείγματα νερού από τις περιοχές Boknafjord, Kvitsøy, IVAR και με την προσθήκη της αντικαταθλιπτικής ουσίας 100 ng εντοπίστηκε μέσα στο σώμα τους από 9,5 ng/g έως 56,6 ng/g για τις επόμενες 28 ημέρες. Όλα αυτά μπορεί να καταλήξουν έως και θανατηφόρα για τα ζώα. (Magnuson et al., 2022)

Στη μελέτη με τα σαλιγκάρια, πιο συγκεκριμένα για την αμιτριπτυλίνη για το είδος *Hyganassa obsoleta* φάνηκε πιο ευαίσθητο, καθώς οι σημαντικές αλλαγές στον χρόνο διόρθωσης εντοπίστηκαν σε συγκέντρωση από τη μικρότερη 156 µg/L έως 3,13 mg/L.

Για το είδος των σαλιγκαριών *Leptoxis carinata*, ο χρόνος διόρθωσης αυξήθηκε με την προσθήκη του φαρμάκου με ελάχιστη συγκέντρωση από 234 μέχρι 3130 µg/L. (Fong et al., 2019)

Μια ακόμη μελέτη πραγματοποιήθηκε στον Καναδά για τον εντοπισμό του φαρμάκου. Οι μετρήσεις έγιναν στα δυτικά του Κόλπου Μπέρλινγκτον και της λίμνης Οντάριο που βρίσκεται υπό την εποπτεία του Βασιλικού Βρετανικού Κήπου στο λιμάνι Χάμιλτον. Σκοπός ήταν να ερευνηθεί η παρουσία τους στα ψάρια των συγκεκριμένων υδάτων που εντοπίζονται σε κεντρικά σημεία του αστικού τοπίου. Τα νερά πάρθηκαν από τρεις αστικούς κολπίσκους αλλά και από μονάδα επεξεργασίας λυμάτων κάνοντας χρήση τριτοβάθμιας επεξεργασίας. Τα ψάρια που επικρατούσαν ήταν ο άγριος κυπρίνος και τα άγρια χρυσόψαρα. Όλες οι μετρήσεις, έγιναν με βάση τα στοιχεία του υπήρχαν στο πλάσμα του αίματος τους.

Τελικά μπόρεσε να εντοπιστεί στα χρυσόψαρα στο σημείο εξόδου του του καναλιού Desjardins η ΣΑμιτριπτυλίνη (10-υδροξυ-αμιτριπτυλίνη + αμιτριπτυλίνη) σε σχέση με ψάρια που βρεθήκαν σε βάλτους. Τα αποτελέσματα προέκυψαν με τον δείκτη βιοσυσώρευσης BAF_P. (Muir et al., 2017)

Σε παρόμοια έρευνα που έγινε στη Βόρεια Αμερική, πιο συγκεκριμένα στα νερά του Sinclair Inlet στην Ουάσινγκτον και τον Puyallup ποταμό, επίσης στην Ουάσινγκτον, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι για τον κυπρίνο και τα χρυσόψαρα στο πλάσμα τους ο αναλυτής που υπήρχε σε μεγαλύτερη ποσότητα ήταν η αμιτριπτυλίνη. Παρόμοια βρέθηκε στον ιστό 23 σε μικρών ηλικιακά σολομό chinook (*Oncorhynchus tshawytscha*) σε ποσότητα κατά μέσο όρο 0,58-0,68 ng/g. Για τη 10-OH-αμιτριπτυλίνη στους σολομούς η τιμή ήταν 0,09 ng/g ενώ στις σκαλπίνες του είδους *Leptocottus armatus* η τιμή της ήταν 0,13 ng/g. (Meador, et al., 2016)

Εντοπισμός Αμιτριπτυλίνης και η συνέργειας της με την Παροξετίνη

Η αμιτριπτυλίνη, βρέθηκε στα ύδατα της Γαλλίας σε ποσότητα των 768 ng/g. Πολλές φορές η συγκεκριμένη, συνδυάζεται με άλλα αντικαταθλιπτικά όπως οι αναστολείς

επαναπρόσληψης σεροτονίνης και πιο συγκεκριμένα ένα από αυτά είναι η παροξετίνη, προκαλώντας συνεργικές αλληλεπιδράσεις. Έτσι εντοπίζονται είτε ξεχωριστά ή ως μείγμα ουσιών στα ψάρια, στα θαλασσινά και σε ιζήματα. Σε έρευνες που έγιναν στο πλαγκτονικό καρκινοειδές, *Daphnia magna* σε ενήλικα άτομα, αποκαλύφθηκε πως η συνέργεια τους επίφερε σοβαρότερες επιπτώσεις απ' ότι τα φάρμακα τα ίδια ξεχωριστά. Παρόμοιο συμπέρασμα προέκυψε μετά από μελέτη του υδρόβιου ζώου Hydra μετά από δυο εβδομάδες έκθεσης στις παραπάνω ενώσεις.

Έγινε έρευνα σε νηματοειδή της θάλασσας που πάρθηκαν από την Τυνησία στον κόλπο Bizerte. Είχαν δημιουργηθεί δυο είδη μειγμάτων. Το πρώτο ήταν η αργιλώδης λάσπη που ζούσαν οι οργανισμοί μαζί με ποσότητα αμιτριπυλίνης στα 0,4 και 40 µg/L. Ενώ το δεύτερο είχε την ίδια λάσπη αλλά αμιτριπυλίνη σε συνδυασμό με την παροξετίνη στις ποσότητες των 0,4 και 40 µg/L. Ο διαλύτης του τελικού διαλύματος ήταν το θαλασσινό νερό του κόλπου. Το πείραμα διήρκεσε δεκαπέντε μέρες και είχαν φτιαχτεί ρυπασμένα και μη ρυπασμένα διαμερίσματα όπου τα ζώα μπορούσα να κολυμπούν ανάμεσα τους. Χρησιμοποιήθηκαν είκοσι δύο είδη και οι οικογένειες που διέφεραν περισσότερο μεταξύ τους ήταν η Xyalidae και η Oncholaimidae.

Γενικότερα, μετά τις δεκαπέντε μέρες στα μη ρυπασμένα διαμερίσματα, τα κυρίαρχα είδη ήταν το *Oncholaimus campylocercoides* και το *Terschellingia longicaudata* και όλα τα υπόλοιπα έφταναν σε ποσοστό μικρότερο από 10% ανά είδος. Τα είδη *C. honorus*, *Calomicrolaimus* sp., *Cyatholaimus prinzi*, *C. minor* και *Chromadorina* sp συνειδητοποίησαν την αλλαγή στο περιβάλλον τους με τα ρυπασμένα ύδατα και μετακινήθηκαν σε μη ρυπασμένο διαμέρισμα. Αντίθετα τα είδη *T. longicaudata* και *O. campylocercoides* βρέθηκαν σ' όλα τα διαμερίσματα με σημαντικό ποσοστό επιβίωσης. Εκτός από νηματώδη, μελετήθηκαν κωπήποδα, πολυχαίτες και αμφίποδα. Στα νηματοειδή παρουσιάστηκε σημαντική μείωση τους και για το άνω αλλά και το κάτω διαμέρισμα.

Πιο συγκεκριμένα, τα τελικά αποτελέσματα μετά την προσθήκη αμιτριπυλίνης ήταν χαρακτηριστικά. Η κατανομή των μειοβενθών ήταν μεγαλύτερη και διαφορετική στους πληθυσμούς της που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο σε σχέση με αυτές που δεν εκτέθηκαν. Όσα από αυτά κατάφεραν να επιβιώσουν μετακινήθηκαν από τα ρυπασμένα ύδατα στα μη ρυπασμένα.

Αναλυτικότερα το *T. longicaudata* λόγω ότι έχει στο σώμα του ένα αμφίδιο, το οποίο είναι αισθητήριο όργανο, εντοπίζει το αντικαταθλιπτικό και το αποφεύγει ακόμη και εάν είναι σε μικρές συγκεντρώσεις και το σχήμα της ουράς του, το βοηθά στη μετακίνηση του. Ωστόσο στο συγκεκριμένο πείραμα ο πληθυσμός τους συνέχισε να αναπτύσσεται και στα ρυπασμένα ύδατα. Παρόμοια και τα *O. campylocercoides* που ανήκουν στα νηματώδη, ο πληθυσμός τους ήταν μεγαλύτερος σε διαμερίσματα που το νερό είχε την υψηλότερη ποσότητα της ουσίας, συγκριτικά με άλλα που είχαν λιγότερο ή και καθόλου. Αυτό συμβαίνει επειδή η ανατομία και η φυσιολογία του φάρυγγα τους, επιτρέπει στα παραπάνω είδη να επιβιώνουν με λίγη τροφή είτε είναι αναμεμιγμένη με άλλα χημικά είτε όχι. Τα είδη *Chromadorina* sp, *Neochromadora* sp, *C. minor*, *Calomicrolaimus* sp., *Cyatholaimus prinzi*

και τα *C. honorus*, εμφάνισαν μεγάλη ευαισθησία σε μικρές συγκεντρώσεις και η εξάλειψη τους ήταν σημαντική.

Σχετικά με τα φύλα, ενώ τα αρσενικά παρουσίαζαν αύξηση, τα θηλυκά παρουσίασαν μείωση. Πιθανώς αυτό να οφείλεται σε ορμονικές αλλαγές. Οι αλλαγές στο ενδοκρινικό σύστημα επηρεάζουν τα θηλυκά άτομα. Επίσης εμφανίστηκε μείωση των νεαρών ατόμων, με την τάση αύξηση της θνησιμότητας.

Από τον συνδυασμό της αμιτριπυλίνης και της παροξετίνης, όλες οι ομάδες των μειοβενθικών ομάδων μειώθηκαν πολύ σε πληθυσμό ακόμα περισσότερο, σε σύγκριση με το διάλυμα μόνο του τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού. Το *T. longicaudata*, επέμενε στην αντοχή του. Το *Steineria* sp., αύξησε τον αριθμό του περισσότερο στα ρυπασμένα ύδατα με το μείγμα, απ' ότι στο πείραμα που ήταν μόνο μια η διαλυμένη ουσία. Η ευαισθησία εντοπίστηκε αυξημένη για τα είδη *C. prinzi* και *Chromadorina* sp. Το κυρίαρχο μέγεθος ήταν αυτό από 1 έως 2 mm. Αντίστοιχα και στη συγκεκριμένη περίπτωση τα αρσενικά άτομα παρουσίασαν αύξηση και τα θηλυκά μείωση. (Ishak et al., 2022)

Δοξεπίνη

Συμπληρωματικά ύστερα από πειράματα που έγιναν σε χρυσόψαρα, *Carassius auratus*, μετά την έκθεσής τους σε 3 mg/L για τρεις μέρες, εμφάνισαν σημαντική ποσότητα στην έκφραση της πρωτεΐνης 5-HT_{2A} κατά την εξέτασή τους με western blot. Αυτό το γεγονός με τη σειρά του, δημιουργεί άγχος και αλλαγή της συμπεριφοράς στα ψάρια, κάτι το οποίο θεωρείται μη φυσιολογικό.

Νορτριπυλίνη

Σε πειράματα που έγιναν στην Ισπανία για να εντοπίσουν τη βιοσυσσωρευση της και τις επιπτώσεις σε οργανισμούς του είδους, *Echinogammarus berilloni*, βρήκαν σε μονάδες επεξεργασίας της χώρας, την ουσία σε συγκεντρώσεις από 10,5 έως 13 ng/L με τη χρήση υγρής χρωματογραφίας επηρεάζοντας σημαντικά την υγεία τους και την αναπαραγωγή τους.

Κλομιπραμίνη

Στο είδος ψαριού *Cyprinus carpio*, μετά από δοκιμές στις προνύμφες, του προκαλούσε καρδιακά προβλήματα και εάν άντεχαν και μπορούσαν να επιβιώσουν. τους

δημιουργούσε προβλήματα στην κολύμβηση. Σε ψάρια του είδους *Salmo trutta*, δηλαδή στην καστανή άγρια πέστροφα που ψαρεύτηκαν από ποτάμι της Τσεχίας, η ποσότητα έφτανε στο συκώτι στα 1,8 ng/g ενώ στα νεφρά στα 1,2 ng/g. (Castillo-Zacarías et al., 2021)

Για την κλομιπραμίνη, στο είδος των σαλιγκαριών *Payanassa obsoleta* οι πρώτες αλλαγές του χρόνου διόρθωσης φάνηκαν σε συγκέντρωση 263 µg/L, ενώ σημαντικές αλλαγές εντοπίστηκαν μεταξύ από την μικρότερη τα 0,351 mg/L έως 3,51 mg/L.

Για το είδος των σαλιγκαριών *Leptoxis carinata*, του γλυκού νερού ο χρόνος να για επιστέψουν στη φυσιολογική τους θέση ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με τις συγκεντρώσεις της, να φτάνουν από την ελάχιστη 1750 έως 3510 µg/L.

Γενικότερα η ευαισθησία στην κλομιπραμίνη διαφέρει από είδος σε είδος για τους υδρόβιους οργανισμούς από 4,7 µg/L η ελάχιστη, έως 100.000 µg/L. (Fong et al., 2019)

Ιμιπραμίνη

Για την ιμιπραμίνη στο είδος των σαλιγκαριών *Payanassa obsoleta* οι τιμές που επέφεραν σημαντική αλλαγή του χρόνου διόρθωσης ήταν σε συγκέντρωση από τη μικρότερη 2,37 έως 3,16 mg/L.

Για το είδος των σαλιγκαριών *Leptoxis carinata*, για να αυξηθεί ο χρόνος διόρθωσης χρειάστηκε η υψηλή ποσότητα των 3160 µg/L, ενώ αντίθετα όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου ήταν από 15,8 µg/L η ελάχιστη έως 316 µg/L η μέγιστη, ο χρόνος διόρθωσης μειώθηκε.

Βρέθηκε πως σε συγκέντρωση ιμιπραμίνης 31,6 mg/L, σε μύδια ζέβρας του είδους *Dreissena polymorpha*, εμποδιζόταν η επαγωγή της σεροτονίνης κατά τη διάρκεια της ωοτοκίας και τα μύδια δεν μπορούσαν να δημιουργήσουν απογόνους. (Fong et al., 2019)

2.2.2 ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΕΛΑΦΟΣ ΚΑΙ ΣΕ ΦΥΤΑ

Σε μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν τρία διαφορετικά είδη εδάφους, το αργιλώδες, το πηλώδες και το αμμοπηλώδες από περιοχές της Αγγλίας, μελετήθηκε η ποσότητα αμιτριπυλίνης και νορτριπυλίνης και των μεταβολιτών τους που παραμένει στα είδη χόματος τα οποία είχαν παρθεί και τα τρία από αγροκτήματα. Για τις καθαρές χημικές ουσίες, και τα ραδιενεργά προϊόντα τους χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της HPLC ανιχνεύοντας τη ραδιενέργεια και την υπεριώδη ακτινοβολία. Για τους μεταβολίτες χρησιμοποιήθηκε HPLC, σε συνδυασμό με φασματοφωτομετρία μάζας.

Αμιτριπυλίνη

Σχετικά με τα αποτελέσματα για την αμιτριπυλίνη, μετά τη μέτρηση της ραδιενέργειας στα δείγματα προέκυψαν ορισμένα συμπεράσματα. Μετά από επώαση 77 ημερών σε θερμοκρασία 30°C, στο αμμοπηλώδες έδαφος μειώθηκε από το 60% στο 30,9%, στο αργιλώδες από 60,3% στο 26,6%, ενώ στο πηλώδες από 81,2% στο 47,2%.

Ο ρυθμός διάχυσης των ουσιών διαφέρει από το είδος του χώματος. Ο ρυθμός της στην αμιτριπυλίνη είναι μεγαλύτερος στο αργιλώδες, συγκριτικά με το αμμώδες έδαφος. Η πιθανότερη αιτία που συμβαίνει αυτό είναι επειδή το αργιλώδες χώμα περιέχει περισσότερη οργανική ύλη, άρα και περισσότερους μικροοργανισμούς, που υποβοηθούν τη διαδικασία της διάχυσης. Η εισαγωγή υγρών βιοστερεών από τον αστικό χώρο, δεν επηρέασε τη διάχυση που είχε δημιουργηθεί στο πηλώδες έδαφος.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γεωργικά χωράφια της Ισπανίας, με τη βοήθεια της αέριας χρωματογραφίας και φασματοφωτομετρία μάζας, από τρία διαφορετικά μέρη της χώρας, βρέθηκε ποσότητα της αμιτριπυλίνης σε συγκέντρωση 0,65 ng/g. Όλα τα δείγματα, αφορούσαν επιφανειακό έδαφος όπου η ρύπανση σ' αυτό γίνεται σε μεγαλύτερο βαθμό. (Aznar et al., 2014)

Νορτριπυλίνη

Σχετικά με τα αποτελέσματα για τη νορτριπυλίνη στο πηλώδες έδαφος, μετά από επώαση 50 ημερών σε θερμοκρασία 30°C, η ανάκτηση της έφτασε στο 43% της αρχικής ποσότητας. Εκτός από την ίδια τη χημική ουσία εμφανίστηκαν στο ίδιο χρονικό διάστημα και οι υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες, 2-OH-νορτριπυλίνη και 10-OH-νορτριπυλίνη. Και οι δυο μαζί αποτελούν λιγότερο από το 10% από την αρχική νορτριπυλίνη που προστέθηκε σ' αυτό το είδος εδάφους. (Li et al., 2013)

Κλομιπραμίνη

Έγιναν πειράματα σε φυτά κάρδαμου, *Lepidium sativum*, που εμβολιάστηκαν με το αντικαταθλιπτικό κλομιπραμίνη, με ποσότητα 10 mg/L. Ο σκοπός τους ήταν να εντοπιστεί ποσοτικά η ίδια η ουσία και οι μεταβολίτες της. Τα φυτά εκτέθηκαν για 7 ημέρες στο φάρμακο. Οι μετρήσεις στον βλαστό, τις ρίζες και στο φύλλωμα έγιναν με τη χρήση υψηλής απόδοσης υγρής χρωματογραφίας σε συνδυασμό με τη φασματοφωτομετρία μάζας. Το νερό που ποτίστηκαν ήταν της βρύσης, του πανεπιστημίου που έκανε την έρευνα. Το κάρδαμο

επιλέχθηκε επειδή έχει την ιδιότητα να καταστρέφει χημικές ουσίες από το χώμα που εμποδίζουν τη φυσιολογική του ανάπτυξη. Στις ρίζες η ποσότητα έφτανε στα 1,83 μg/g ενώ στα φύλλα 1,14 μg/g.

Από τους μεταβολίτες βρέθηκαν αρχικά δυο ισομερή με m/z: 331,1582 το ένα και το δεύτερο με m/z: 331,1584 με την κατανομή τους σε OH-CLP. Επιπλέον βρέθηκε θραύσμα με m/z: 86,1 το οποίο δημιουργήθηκε από το σπάσιμο του δεσμού του αζώτου με την αλυσίδα C₅H₁₂N. Και στα δυο ισομερή, βρέθηκε ένα ακόμη θραύσμα με m/z: 313,2. Φανερόνοντας την απώλεια των μορίων νερού από την ένωση. Συμπληρωματικά βρέθηκε και ένα ακόμη ισομερές το 8-OH-CLP. Τα δύο πρώτα ισομερή που αναφέρθηκαν αρχικά σε αρκετά υψηλή τιμή στα φύλλα και στη ρίζα. Ακόμη δυο μεταβολίτες εκτός από εκείνους που προέκυψαν από το OH-CLP, είναι ο υδροξυ-δεμεθυλ-CLP και ο δεμεθυλ-CLP. Ο OH-DM-CLP δημιούργησε δυο θραύσματα με m/z: 86,1 και με m/z: 299,1 φανερόνοντας την απώλεια νερού. Αποκαλύφθηκε πως ο μεταβολίτης OH-DM-CLP προερχόταν από τα φάρμακα, με το φυτό να είναι ελάχιστα υπεύθυνο κατά τη δημιουργία τους και να συμμετέχει στην παραμονή τους. Αντίθετα τα ισομερή από τον μεταβολίτη OH-CLP, δεν είναι τελείως σίγουρο εάν τελικά το φυτό υποβοηθά την δημιουργία του, μέσω των χημικών διαδικασιών του. (Reichl et al., 2018)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΤΣΑ

3.1 ΟΡΙΣΜΟΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ-ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΑ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ

Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία

Είναι μια μορφή ενέργειας που απορροφάται και εκπέμπεται από σωματίδια φορτισμένα. Αυτή η ιδιότητα των σωματιδίων με την ενέργεια, βοήθησε τους επιστήμονες να αναγνωρίσουν πολλές χημικές ουσίες.

Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα

Είναι το εύρος μήκους κύματος που αντιστοιχεί στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Το φάσμα ορίζεται από τρεις παράγοντες: 1) Συχνότητα (f) 2) Ενέργεια φωτονίου (E) 3) Μήκος κύματος (λ). (Sankaran & Ehsani, 2014)

Φασματοσκοπία

Όπως προκύπτει από τα συνθετικά της λέξης, η φασματοσκοπία είναι η μελέτη της ύλης με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Αυτή η προσέγγιση προκύπτει από τη συνθήκη συχνότητας του Bohr όπου ορίζει πως η ενέργεια που απορροφάται ή εκπέμπεται από ένα άτομο (μόριο), από το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα πρέπει να ισούται με τη διαφορά των επιπέδων ενέργειας για το άτομο (μόριο), όταν αλλάζει ενεργειακή στάθμη.

Υπάρχουν διάφορα είδη φασματοσκοπίας με κύριο ανιχνευτή το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα. Ωστόσο υπάρχουν και άλλα όπως η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού που χρησιμοποιεί ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αλλά και επιπλέον μαγνητικά πεδία.

Φασματοφωτομετρία

Είναι σαν όρος πιο περιορισμένος. Γενικότερα είναι οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται και οι μετρήσεις της έντασης της απορρόφησης ή της εκπομπής φωτός σ' ένα ή περισσότερα συγκεκριμένα μήκη κύματος. Δεν αναφέρεται σε εύρη μηκών κύματος. (Ball, 2006).

Στην φασματοσκοπία υπάρχουν διάφορα είδη όπως η φασματομετρία ατομικής εκπομπής, η φασματομετρία ατομικής απορρόφησης κ.α.

Είδη φασμάτων

Υπάρχουν τρία κύρια είδη φασμάτων α) τα συνεχή β) τα φάσματα εκπομπής γ) τα φάσματα απορρόφησης. Αν και είναι δυνατόν να υπάρξει συνδυασμός τους.

- **Συνεχή φάσματα:** Παράγονται κυρίως από αστερία όπως ο Ήλιος. Συμβαίνει εξαιτίας πολύ θερμών αερίων. Σε απεικονίσεις δεν φαίνονται διακριτές φασματικές γραμμές διότι θολώνουν.
- **Φάσμα εκπομπής:** Τα άτομα σ' αυτή την περίπτωση είναι λιγότερο διεγερμένα από την περίπτωση των συνεχών. Εμφανίζονται συγκεκριμένες γραμμές για κάθε στοιχείο. Και συμβαίνει όταν τα ηλεκτρόνια μεταπίπτουν σε χαμηλότερη ενεργειακή στοιβάδα και εκπέμπουν φωτόνια. Σχηματικά οι γραμμές είναι σε σκούρο φόντο.
- **Φάσμα απορρόφησης:** Όταν τα φωτόνια ενός συνεχούς φάσματος διέρχονται σε ένα αέριο που περιέχει ένα ή παραπάνω χημικά στοιχεία τότε τα κατάλληλα από αυτά απορροφούνται ανάλογα με τα χημικά στοιχεία που υπάρχουν στο αέριο. Η απεικόνιση τους στο φάσμα του Ηλίου γίνεται με τις γραμμές Fraunhofer. (Hopkins, 2014)

Φασματομετρία ατομικής απορρόφησης

Από τους παραπάνω ορισμούς Φασματομετρία Ατομικής Απορρόφησης είναι οι μέθοδοι και οι μετρήσεις που ασχολούνται με το φάσμα απορρόφησης στα άτομα.

Αποτελεί μια από τις πιο διάσημες και συχνά χρησιμοποιημένες μεθόδους για χημικές αναλύσεις. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διαφορετικούς σκοπούς όπως η τροφή, τα πετρελαιοχημικά, τα φάρμακα, το περιβάλλον. Όμως ανάλογα με τη φύση της διαλυμένης ουσίας την περιεκτικότητα στο διάλυμα, τη φύση του διαλύτη που επιλέγεται, την καταλληλότερη τεχνική. Αν και γίνεται η αναγνώριση των χημικών ουσιών και σε στέρεα δείγματα απαιτούνται διαφορετικά και πιο εξειδικευμένα όργανα. (Feirreira et al., 2018)

Ο νόμος Lambert-Beer συνοψίζει τη σχέση μεταξύ της διαπερατότητας της έντασης του φωτός και της συγκέντρωσης της ουσίας που ερευνάται. Για συγκεκριμένο μήκος κύματος και σταθερό πάχος στοιβάδας (d) η απορρόφηση (A) είναι η γραμμική συνάρτηση συγκέντρωσης.

$$\text{Τύπος: } A = -\log T = -\log(I/I_0)$$

Οι φασματομετρικές τεχνικές απορρόφησης επηρεάζονται ιδιαίτερα από τη θερμοκρασία και τη συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας στο διάλυμα. Σχετικά με τη θερμοκρασία εξαρτάται από το είδος της χημικής ουσίας και πόσο πολύ έχει αυξηθεί η ίδια κατά τη διάρκεια του πειράματος. Σύμφωνα με τις αρχές ανίχνευσης πρέπει να ισχύει γενικότερα σ' αυτές τις τεχνικές: 1) επιλογή ισχυρότερης έντασης γραμμής απορρόφησης. 2) αποφυγή παρεμβολών από άλλα υγρά και αέρια, όπως CO₂ και H₂O. 3) η γραμμή Lorentz να έχει όσο το δυνατόν καλύτερο σχήμα. (Duan et al., 2019)

3.2 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ UV-VIS

Στη φασματοσκοπία Uv-Vis (ορατής) ως μια διαδικασία αναλυτικής χημείας, ανήκει και η ίδια στις τεχνικές απορρόφησης. Η κύμανση της υπεριώδους ακτινοβολίας εκτείνεται από τα 100 έως τα 380 nm. Το ορατό φως φτάνει έως τα 800 nm. Το εύρος του μήκους κύματος που χρησιμοποιείται πρακτικά στα πειράματα με φασματομέτρο Uv-Vis είναι από τα 200 έως τα 800 nm. Αυτό συμβαίνει επειδή κάτω από τα 200 nm βρίσκονται τα μήκη κύματος UV κενού, ενώ πάνω από τα 800 nm βρίσκονται οι υπέρυθρες ακτίνες. (Rocha et al., 2018)

Οι συγκεντρώσεις των ενώσεων με τη συγκεκριμένη τεχνική, μπορούν να μετρηθούν ακόμη και εάν ο διαλύτης του διαλύματος είναι διαφανές υγρό. Επειδή ωστόσο ο διαλύτης και άλλες πιθανές διαλυμένες ουσίες, εκτός της βασικής που γίνεται το πείραμα, μπορούν να επηρεάσουν πολύ τη μέτρηση, όπως το pH και οι δεσμοί υδρογόνου. Δεν προτείνεται για την αναγνώριση άγνωστων διαλυμάτων. Αντίθετα, συνήθως επιλέγεται για τον εντοπισμό συγκεκριμένης και γνωστής διαλυμένης ουσίας. Τα πλεονεκτήματα της είναι ότι αποτελεί εύκολα διαθέσιμη μέθοδο, η χρήση της είναι απλή, σχετικά με το κόστος είναι φθηνή και εξάγει ποσοτικά αποτελέσματα. Αρκετά συχνά, χρησιμεύει στην παρακολούθηση των αντιδρώντων και των προϊόντων τα οποία απορροφούν διαφορετικά τα μήκη κύματος τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά. Αυτό συμβαίνει κυρίως όταν τα διαλύματα είναι υγρά και διάφανα, καθώς σε εκείνες τις περιπτώσεις το λ_{max} διαφέρει από διάλυμα σε διάλυμα. (Shard et al., 2020)

Τα φασματοφωτόμετρα αυτή της κατηγορίας, οδηγούν μια φωτεινή δέσμη η οποία διαπερνά το δείγμα, με τελικό σκοπό η δέσμη να φτάσει στον ανιχνευτή και να καταγράψει το εύρος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από την εκπομπή του φωτός. Πιο συγκεκριμένα εκτός από τον λαμπτήρα βολφραμίου, βρίσκεται και ένας άλλος λαμπτήρας που εκπέμπει στην υπεριώδη ακτινοβολία. Στα γραφήματα, ο άξονας χ'χ περιγράφει το μήκος κύματος (λ) με μονάδα μέτρησης τα νανόμετρα (nm), ενώ στον άξονα γ'γ περιγράφεται η απορρόφηση (A) χωρίς μονάδες μέτρησης. Το μέγεθος της διαπερατότητας για κάθε μήκος κύματος, εκφράζει την ποσότητα φωτός που απορροφάται. Το πιο αντιπροσωπευτικό μήκος θεωρείται το μέγιστο (λ_{max}) όπου και στο διάγραμμα εμφανίζεται ως η υψηλότερη κορυφή. Έτσι κάθε ουσία με βάση το χρωμοφόρο της, έχει μοναδικές ζώνες

που επιτρέπεται η απορρόφηση. Οι διαλύτες που θα χρησιμοποιηθούν για στο δείγμα είναι σημαντικό να επιλεγθούν σωστά, διότι επηρεάζουν την ένταση της απορρόφησης. (Rocha et al., 2018)

3.2.1 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ UV-VIS ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ ΤΩΝ TCA

Σε πειράματα που έγιναν για τον εντοπισμό της περιεκτικότητας του φαρμάκου της αμιτριπυλίνης σε διάλυμα με απιονισμένο νερό χρησιμοποιήθηκε φασματοφωτόμετρο UV-Vis διπλής δέσμης. Πιο συγκεκριμένα το μοντέλο του μηχανήματος ήταν το 2201, η κυψέλη που υποδεχόταν το δείγμα ήταν από χαλαζία, το μήκος από την πηγή φωτός ήταν 1cm.

Για τα αντιδραστήρια, σχετικά με το νερό που χρησιμοποιήθηκε ήταν διπλά απιονισμένο και απεσταγμένο, τα γυάλινα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν καθαρίστηκαν είτε με $K_2Cr_2O_7$ είτε με $KMnO_4$ και στη συνέχεια με πυκνό HNO_3 . Το πρότυπο διάλυμα είχε τελική περιεκτικότητα 1 ppm ή 1 mg/L με τη διαλυμένη ουσία να έχει τιμή 1 gr και το απιονισμένο νερό στη τιμή ενός λίτρου. Ακόμη για χημικές ουσίες αντιδραστηρίων παρασκευάστηκε διάλυμα με διαλυμένη ουσία το Θειοκυανικό αμμώνιο στα 14 gr σε 0,1 L απιονισμένου και απεσταγμένου νερού. Επιπλέον διάλυμα υπήρξε με τη διάλυση $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ στα 0,0505 gr σε 0,1 L νιτρικού οξέος. (Soni et al., 2013)

Μια διαφορετική μελέτη με τη χρήση της παραπάνω φασματοφωτομετρικής τεχνικής για τον εντοπισμό της αμιτριπυλίνης και της νορτριπυλίνης, το μοντέλο του εργαλείου ήταν το Shimadzu 1601 PC UV-vis. Τα φάρμακα στο διάλυμα ήταν σε ποσότητα 0,2 mg/L σε 350 ml νερού χαμηλής περιεκτικότητας σε δευτέριο. (Farnoudian-Habibi et al., 2016)

Παρόμοια με τη δοξεπίνη ο εντοπισμός έγινε με την παραπάνω μέθοδο που είχε επίσης και λογισμικό UV-rc 3.9. Η ποσότητα του φαρμάκου ήταν στα 10 mg. Το πρότυπο διάλυμα είχε περιεκτικότητα 1 mg/L με διπλά απεσταγμένο νερό όπου η παρασκευή του έγινε σε γλωροφόρμιο. (Rahman et al., 2016)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΩΝ ΤΣΑ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗ

4.1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ

Κατάλυση

Είναι μια διαδικασία ζωτικής σημασίας. Ο καταλύτης όπου την πραγματοποιεί αυξάνει την ταχύτητα της αντίδρασης χωρίς ο ίδιος να συμμετέχει σ' αυτή και να αλλάζει. Έχει πολλές χρήσεις όπως τη δημιουργία φαρμάκων, χημικών και αγροτικών προϊόντων.

Οι καταλύτες χωρίζονται σε ομογενείς και σε ετερογενείς. Οι ομογενείς βρίσκονται στην ίδια φυσική κατάσταση με τα αντιδρώντα ενώ οι ετερογενείς έχουν διαφορετική φυσική φάση. Οι ομογενείς είναι πιο επιλεκτικοί και πιο δραστήριοι. Οι ετερογενείς αντίθετα μπορούν να ανακυκλωθούν και να επανασυλλεχθούν. Παρόλο που φαίνεται ελκυστικό να υπάρξει σύζευξη τους, αυτό δημιουργεί προβλήματα όπως λιγότερη επιλεκτικότητα, περισσότερη αδράνεια, έως και πλήρη δυσλειτουργία.

Φωτοκατάλυση

Είναι η κατάλυση που γίνεται με ενέργεια που προέρχεται από το φως, δηλαδή από όλα τα είδη της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. (Gisbertz & Pieber , 2020)

Η ετερογενής φωτοκατάλυση ανακαλύφθηκε από τους Fujishima και Honda το 1972 όταν διασπάστηκε το H_2O σε ένα φωτοηλεκτροχημικό στοιχείο που περιλάμβανε ένα μονοκρυσταλλικό ηλεκτρόδιο TiO_2 . Πρόκειται για μια 'πράσινη' προηγμένη διαδικασία οξείδωσης όπου μπορεί να αντιμετωπίσει πολλούς ρύπους στο νερό όπως οργανικούς ρύπους, πλαστικά, ιόντα επιβλαβών μετάλλων, παθογόνους μικροοργανισμούς, θειικά καύσιμα, οξείδια του αζώτου κάνοντας τους είτε αδρανείς και αβλαβείς, είτε να τους αποδημήσει ή ακόμα και να τους μεταλλοποιήσει. Επίσης πια μπορούν να καταπολεμηθούν και ρύποι εντός του εδάφους και του αέρα καθώς μπορεί να γίνει φωτοκατάλυση και στις τρεις φάσεις.

Τύποι αντιδράσεων φωτοκατάλυσης

Η ετερογενής φωτοκατάλυση χρησιμοποιεί διάφορους τύπους αντιδράσεων για να κάνει τελικά την κατάλυση, όπως οξείδωση, την αναγωγή μετάλλων, την αφυδρογονώση, την αποτοξίνωση του νερού, τη μεταφορά υδρογόνου, την απομάκρυνση αέριων ρύπων. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος ωστόσο είναι οι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις στην επιφάνεια του ενός ημιαγωγού. (Wang et al., 2022)

Νανοϋλικά

Τα νανοϋλικά (NM) σύμφωνα με δημοσίευση επιστημών από την εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά το 2011 ορίζονται ως “Τυχαία ή φυσικά ή κατασκευασμένα υλικά όπου έχουν σωματίδια με συγκεκριμένες ιδιότητες. Τα σωματίδια είτε έχουν δημιουργήσει συσσωματώματα, είτε βρίσκονται σε αδρανή ή σε μη δεσμευμένη κατάσταση. Ωστόσο θα πρέπει ο μισός αριθμός των σωματιδίων ή και παραπάνω, σε μία ή σε παραπάνω από τις εξωτερικές διαστάσεις του υλικού και να είναι της τάξης μεγέθους 1nm-100nm.” (Sousa et al., 2021) Πλέον τα συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία φωτοκαταλυτών που έχουν διάφορες χρήσεις στο νερό, όπως η φωτοαποικοδόμηση βακτηρίων και η απομάκρυνση βαρέων μετάλλων, ρύπων και φαρμάκων.

Ημιαγωγοί

Ονομάζονται τα υλικά που ανάλογα με τις συνθήκες του περιβάλλοντος είτε συμπεριφέρονται ως αγωγοί είτε ως μονωτές. Τα άτομα με βάση την ηλεκτρονιακή τους δομή έχουν την ζώνη σθένους (valence band) δηλαδή αυτή που έχει τη χαμηλότερη ενέργεια και είναι η πιο κοντινή στον πυρήνα και τη ζώνη αγωγιμότητας όπου είναι πιο απομακρυσμένη (conduction band) και τα ηλεκτρόνια χρειάζονται περισσότερη ενέργεια για να βρεθούν σ’ αυτή μέσω διέγερσης. Το κενό μεταξύ των δυο αυτών στιβάδων ονομάζεται Ενεργειακό Κενό (E_g ή E_{bg}). Στα υλικά αυτά το χάσμα είναι τόσο μικρό όπου είναι δυνατή η διέγερση στη ζώνη αγωγιμότητας μέσω ενέργειας. Εάν στο σύστημα δοθεί ενέργεια μέσω του φωτός ίση ή μεγαλύτερη από την ενέργεια του χάσματος τότε θα πραγματοποιηθεί η μεταπήδηση και θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί το αντικείμενο ως καταλύτης στο φωτοκαλυτικό φαινόμενο καθώς γίνεται ενεργοποίηση των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων. (Younis & Kim, 2020)

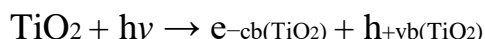
4.2 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗΣ

Η διαδικασία της Φωτοκατάλυσης μπορεί να οριστεί γενικά σε πέντε βήματα:

1) Προσρόφηση του ρύπου ή μικροοργανισμού (υπόστρωμα) από το μέσο (π.χ. νερό, λύμα, αέρας) στην επιφάνεια του καταλύτη

2) Απορρόφηση φωτός με ενέργεια κβάντων φωτός ($h\nu$) ίση ή μεγαλύτερη από την ενέργεια Eg. Με την μεταπήδηση αυτή, δημιουργούνται ζεύγη ηλεκτρονίων (e^-)-οπών (h^+). Οπές χαρακτηρίζονται τα «κενά» που προκύπτουν στην στιβάδα σθένους από την διέγερση των ηλεκτρονίων, δημιουργώντας στο σημείο αυτό έναν θετικό πόλο, ενώ στη ζώνη αγωγιμότητας έναν αρνητικό πόλο λόγω του e^- . Αυτό θα δημιουργήσει αντιδραστικά οξειδωτικά είδη (ROS).

3) Μεταφορά του ηλεκτρονίου-οπής στην επιφάνεια του φωτοκαλύτη για να συμμετάσχουν στην οξειδοαναγωγή καθώς το ζεύγος αυτό έχει υψηλό δυναμικό οξειδοαναγωγής. Επίσης σ' αυτό το στάδιο γίνεται ανασυνδυασμός μερικών φωτοπαραγόμενων φορέων στο εξωτερικό και εσωτερικό του καταλύτη



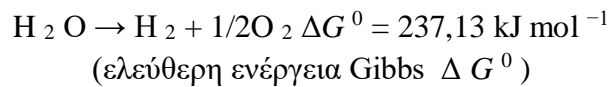
4) Πραγματοποίηση οξείδωσης και αναγωγής των μορίων H_2O και O_2 από την προσρόφηση που έγινε στην επιφάνεια του καταλύτη σε ρίζες υδροξυλίου ($\bullet\text{O}\text{H}$) από τις οπές στη ζώνη σθένους (h^+) και ρίζες υπεροξειδίου ($\bullet\text{O}_2^-$) από τα e^- στην ζώνη αγωγιμότητας. Τα προϊόντα αυτά αντιδρούν με τον ρύπο και έτσι έχουμε:

5) Αποδόμηση, εκρόφιση των ρύπων /μικροοργανισμών σε μικρά αβλαβή μόρια ή λιγότερο επιβλαβή όπως CO_2 και H_2O από την διεπιφάνεια στο χύμα διάλυμα και συνεχίζεται η φωτοαντίδραση. (Wang et al., 2022)

4.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Επειδή τα ζεύγη ηλεκτρονίων-οπών μπορούν να επανασυνθεθούν, πρέπει να υπάρξει τρόπος ελέγχου της απόδοσης των αντιδράσεων. Δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί από την μάζα του καταλύτη καθώς δεν είναι ανάλογη με την κατάλυση.

Λόγω της διάσπασης του νερού που προκαλούν ορισμένοι ημιαγωγοί απελευθερώνεται αέριο οξυγόνο και υδρογόνο:



Όμως και πάλι δεν μπορούν να αξιοποιηθούν οι ρυθμοί παραγωγής των αερίων γιατί εξαρτώνται από τις συνθήκες του πειράματος. Επίσης ούτε και οι συνθήκες ακτινοβολίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν αφού διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο.

Έτσι λοιπόν κατέληξαν στην κβαντική απόδοση που είναι η αναλογία των φωτονίων που χρησιμοποιήθηκαν για τη φωτοκάταλυση / προς τα συνολικά φωτόνια που απορροφήθηκαν από τον καταλύτη. Ωστόσο λόγω της σκέδασης και της διάδοσης του φωτός είναι αδύνατον να υπολογιστούν τα απορροφημένα φωτόνια. Οπότε φτιάχτηκε ένα νέο μέγεθος που λέγεται Φαινομενική Κβαντική Απόδοση (AQY) και ορίζεται ως η αναλογία:

$$\text{AQY} = \frac{nR}{I}$$

Όπου:

n: ο αριθμός των ηλεκτρονίων ή οπών που καταναλώθηκαν για το σχηματισμό ενός μορίου O₂ ή H₂.

R: η ποσότητα των μορίων αερίων που έγινε για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα

I: είναι ο αριθμός των φωτονίων που προσπέφτουν στην αντίδραση στο ίδιο χρονικό διάστημα

Το μέγεθος αυτό εξαρτάται πλήρως από το μήκος κύματος της ακτινοβολίας, των προσπίπτων ηλεκτρονίων, καθώς οι φωτοκαλύτες αλλάζουν τα ποσοστά απορρόφησης τους ανάλογα με το φως που δίνεται στο σύστημα.

Το AQY αναφέρεται στην ροή των φωτονίων. Εάν χρησιμοποιηθεί η έννοια της ενέργειας των φωτονίων ως ποσότητα προσδιορίζετε ένα νέο μέγεθος που ονομάζεται Απόδοση Μετατροπής Ενέργειας STH και ορίζεται ως:

$$\text{STH} = \frac{R \times \Delta G_r}{P_{\text{sun}} \times S}$$

Όπου: R: ο ρυθμός παραγωγής H₂ κατά την διάσπαση του νερού

ΔG_r : ενέργεια Gibbs για την αντίδραση διάσπασης του νερού 237,13 kJ mol⁻¹

$P_{\text{ήλιος}}$: τη ροή ενέργειας του ηλιακού φωτός (αν χρησιμοποιηθεί ηλιακό φως)

S: η περιοχή του καταλύτη που ακτινοβολήθηκε

Ο τύπος για το STH ισχύει μόνο όταν το O₂ παράγεται ως προϊόν οξείδωσης του H₂O. (Wang et al., 2019)

4.4 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗΣ

Πλεονεκτήματα

- Οι ρύποι γίνονται είτε ανόργανες χημικές ουσίες είτε CO₂
- Υπάρχουν πιο ήπιες συνθήκες αντίδρασης συγκριτικά με άλλες όπως τη θερμική κατάλυση, τη θερμική καθίζηση και τις βιοδιαδικασίες. Μπορούν ακόμα να πραγματοποιηθούν σε συνθήκες περιβάλλοντος
- Έχουν γρήγορο ρυθμό αντίδρασης ενέργειας στο κομμάτι της οξειδωσης
- Για ακτινοβολήση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο ήλιος που είναι ένας βιώσιμος πόρος. Ακόμη για την εκκίνηση της αντίδρασης χρειάζεται οξυγόνο που παρέχεται από την ατμόσφαιρα
- Δύναται η τοποθέτηση του καταλύτη να γίνει πάνω σ' άλλο σώμα όπως γυαλιά, νανοσωλήνες άνθρακα κ.α. για να διευκολυνθεί η αντίδραση.
- Ο καταλύτης είναι μη τοξικός, φθηνός και επαναχρησιμοποιείται. Επίσης με νέες τεχνολογίες γίνεται ακόμα πιο ευέλικτος (Wang et al, 2022)

Μειονεκτήματα

- Υπάρχει γρήγορος ανασυνδιασμός ζευγών ηλεκτρονίων-οπών
- Αρκετοί πρόσφατοι φωτοκαταλύτες τύπου οξειδία του μετάλλου, μεταλλικοί οργανικοί και νανოსύνθετα υλικά έχουν χαμηλή κβαντική απόδοση και κακή φωτονική σταθερότητα υπό το φως του ηλίου. Θα πρέπει να γίνονται περεταίρω επεξεργασίες από αυτούς που θέλουν να τους χρησιμοποιήσουν
- Χαμηλή αποτελεσματικότητα για ρύπους σε μικρές συγκεντρώσεις
- Παρόλο που γίνεται και με τη βοήθεια του ηλίου η ακτινοβολήση μέσω ενός φωτοαντιδραστήρα με υπεριώδης φως είναι πιο υψηλό ενεργειακά από το υπέρυθρο.
- Η συνολική διεργασία αργεί. Ιδιαίτερα εάν η απομάκρυνση του καταλύτη γίνει με τη χρήση φίλτρων
- Είναι δύσκολη η βελτιστοποίηση του φωτοαντιδραστήρα (συσκευή που δίνει τελικά το φως από την πηγή στον καταλύτη) π.χ. να κάνει ομοιόμορφη ακτινοβολήση (Younis & Kim 2020)

4.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Καταλύτης

- Ποσότητα: Η αύξηση της, προκαλεί αύξηση της αντίδρασης, καθώς αυξάνονται οι ενεργές του θέσεις και αυξάνει περισσότερο ο αριθμός ριζών υδροξυλίου που καταστρέφει τους ρύπους. Ωστόσο υπάρχει συγκεκριμένη ποσότητα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί αφού μετά από ένα συγκεκριμένο όρο το διάλυμα γίνεται θολό και δεν επιτρέπει τη διέλευση της υπερώδους ακτινοβολίας.
- Δομή και μέγεθος: Το σχήμα, το μέγεθος του συμπλόκου και των σωματιδίων είναι πολύ σημαντικά, καθώς η αντίδραση συμβαίνει μόνο στην απορροφούμενη φάση. Πολλές φορές γίνονται τροποποιήσεις στους καταλύτες για να έχουν ακόμη πιο αποδοτικές επιφάνειες όπως ο καταλύτης Titania μαζί με Cu που έτσι γίνεται πιο τραχύς. Πιο τραχείς επιφάνειες περισσότερες αρθρικές επιφάνειες.
- Επιφάνεια: Παρόμοια με το μέγεθος και τη δομή είναι πολύ σημαντική, καθώς όλες οι αντιδράσεις γίνονται στην επιφάνεια. Έχουν βρεθεί τεχνικές όπως η νανοτεχνολογία όπου τα νανοδομημένα υλικά κρυσταλλίτη/κόκκου κάτω των 20nm και παρουσιάζουν ερευνητικό ενδιαφέρον.

Ρύποι

- Φύση των ρύπων και συγκέντρωση: Μπορεί εκτός από το γεγονός ότι θα είναι πολλοί μέσα στο διάλυμα και ο καταλύτης δεν θα έχει αρκετές επιφάνειες να αντιδράσει, κάποιες ουσίες να καταστρέφουν τον συγκεκριμένο που θα πραγματοποιήσει τη διαδικασία. Άλλοι ρύποι μπορεί επίσης να προσκολλούνται είτε ευκολότερα είτε δυσκολότερα.
- Βαφή: Επί παραδείγματι ένας συχνός ρύπος είναι οι βαφές και αν οι συγκεκριμένες που θα υπάρχουν στο διάλυμα απορροφηθούν από τον καταλύτη λόγω των χρωστικών τους, θα μειώσουν την απόδοση της αντίδρασης εφόσον θα φράξουν τους πόρους, χωρίς ο ίδιος να καταστραφεί.

Ανόργανα Ιόντα

Πολλές φορές τα ιόντα αν χρειαστεί να γίνει οργανική φωτοκατάλυση μπορεί να εμποδίσουν την διαδικασία. Όπως κατιόντα από σίδηρο, χαλκό, φωσφορικά, μειώνουν την απόδοση ενώ τα κατιόντα μαγνησίου, ασβεστίου, ψευδάργυρου σε ορισμένες συγκεντρώσεις βρίσκονται ήδη στη μέγιστη κατάσταση οξειδωσης τους και έτσι δεν μπορούν να βοηθήσουν την αντίδραση.

Ανόργανα ιόντα όπως τα χλωρίδια, τα νιτρικά, τα θειικά και τα ανθρακικά και τα άλατα τους μειώνουν την επιφανειακή επαφή είτε μειώνουν τις ρίζες υδροξυλίου.

Γι' αυτό και όταν ερευνώνται οργανικοί ρύποι πρέπει να γίνεται μια προεπεξεργασία στο νερό με ρητίνες ανταλλαγής ιόντων, είτε να χρησιμοποιούνται ισχυρές βάσεις NaOH, KOH για να τα μειωθεί η ρύπανση.

pH

Το πόσο πολύ θα επηρεάσει το pH ή όχι εξαρτάται από τις συνθήκες που επικρατούν στο διάλυμα. Λόγω χάρη όταν ο καταλύτης είναι το Διοξείδιο του Τιτανίου TiO₂ το χαμηλό pH τείνει να αυξάνει την οξειδωτική του δράση όμως η συγκέντρωση H⁺ να μειώνει την απόδοση της αντίδρασης. Γενικά είναι γνωστό ότι καθορίζει το φορτίο της επιφάνειας του φωτοκαταλύτη και αλλάζει την ισορροπία του συστήματος.

Θερμοκρασία

Είναι γνωστό πως η αύξηση της θερμοκρασία αυξάνει τον ρυθμό των αντιδράσεων ωστόσο δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη των 80°C γιατί δεν βοηθά την προσρόφηση των οργανικών ενώσεων π.χ. όταν έχουμε το Titania ξαναενώνει τα ηλεκτρόνια με την οπή τους. Θερμοκρασίες κοντά στους 0°C προκαλεί αύξηση της φαινομενικής ενέργειας ενεργοποίησης. Η καλύτερες θερμοκρασίες είναι 20-80 °C.

Διαλυμένο οξυγόνο

Συμμετέχει άμεσα στην αντίδραση. Οι λειτουργίες του είναι ότι δεν επιτρέπει την επανασύνδεση ηλεκτρονίου-οπής επειδή κρατάει τα ελεύθερα ηλεκτρόνια στην ζώνη αγωγιμότητας και δημιουργεί και άλλες δραστικές μορφές οξυγόνου. Δεν επηρεάζει την προσρόφηση της επιφάνεια του διοξειδίου του Τιτανίου.

Επίδραση της έντασης του φωτός και του χρόνου ακτινοβολίας

Εννοείται πως χρειάζεται ενέργεια μεγαλύτερη ή ίση από το ενεργειακό χάσμα. Σε χαμηλές εντάσεις φωτός $0-20 \text{ mW/cm}^2$ υπάρχει γραμμικότητα μεταξύ έντασης-απόδοσης. Σε ενδιάμεσες 25 mW/cm^2 ο ρυθμός της αντίδρασης εξαρτάται από την τετραγωνική ρίζα της έντασης του φωτός. Σε υψηλότερες εντάσεις ο ρυθμός είναι ανεξάρτητος διότι ήδη έχουν δημιουργηθεί τα ζεύγη ηλεκτρονίων-οπών. Η αύξηση του χρόνου ακτινοβολίας αυξάνει και τον ρυθμό της αντίδρασης. (Kumar & Pandey, 2017)

4.6 ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΜΙΤΡΙΠΤΥΛΙΝΗΣ (AMI)

Φωτοκαταλύτες MOx

Είναι οι πιο ευρέως διαδεδομένοι λόγω των ιδιοτήτων τους. Υπάρχουν διάφορα μέταλλα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όποτε μπορούν να εξελιχθούν περισσότερο ως κατηγορία αφού γίνουν διάφορες τροποποιήσεις. Έχουν πολλές ενεργές θέσεις, μεγάλες επιφάνειες και πολλά εκτεθειμένα άτομα. (Wang et al, 2022). Μερικά ακόμη πλεονεκτήματα των MOx καταλύτων είναι πως είναι ελαφριοί, μπορούν να συνδεθούν με σταθερά συστήματα μέτρησης, έχουν χαμηλές απαιτήσεις ισχύος και χαρακτηριστικά όπως η απλότητα και φορητότητα τους. (Khorramifar et al., 2023)

Από τα πιο γνωστά είναι το διοξείδιο του Τιτανίου όπου έχει πολλά πλεονεκτήματα όπως ότι είναι φτηνός και φιλικός στο περιβάλλον. (Wang et al, 2022). Μερικά από τα βασικά πλεονεκτήματα του TiO_2 , είναι α) παρουσιάζει φωτοσταθερότητα με μεγάλη φιλικότητα προς το περιβάλλον και εμφανίζει μεγάλη ανθεκτικότητα κατά της διάβρωσης β) οι τεχνικές για την παραγωγή τους είτε για τις νανοσκόνες είτε για τις πορώδεις μεμβράνες έχουν αναπτυχθεί καλά και είναι εύκολα διαθέσιμες γ) είναι οικονομικό υλικό καθώς η παραγωγή του μπορεί να γίνει σε λογικό κόστος λαμβάνοντας υπόψιν και τη μεγάλη χρήση του στη φωτοκατάλυση δ) εμφανίζει μια ικανοποιητική φωτοκαταλυτική απόδοση στο υπεριώδες φως όταν δεν έχουν προσμίξεις ε) τα τελευταία χρόνια έχει μειωθεί το πρόβλημα που εμφάνιζαν με τη μη ενεργοποίηση τους με το φάσμα του ορατού ηλιακού φωτός, με την εξέλιξη του ντόπινγκ φτιάχνοντας νέα και πιο σύνθετα υλικά για να ανταποκρίνονται και στο φάσμα του ορατού. (Lettieri et al., 2021)

Είναι κυρίως για την επεξεργασία οργανικών ρύπων στο νερό. Ωστόσο δεν έχει καλή επίδοση στο ηλιακό φως λόγω του υψηλού ενεργειακού του χάσματος ($3,03 \text{ eV}$ για το ρουτίλιο και $3,2 \text{ eV}$ για την ανατάση) και χρειάζεται επιπλέον προσμίξεις σε αντίθεση με το Οξείδιο του Βισμούθιου που απορροφά το ορατό φως χωρίς τροποποιήσεις. (Gisbertz & Pieber, 2020)

4.6.1 ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΤΙΤΑΝΙΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΣΜΕΙΞΕΙΣ ΤΟΥ

Νανοΐνες τιτανίου με κοβάλτιο (Co-TiO₂)

Με αφορμή περιστατικών εντοπισμού της, σε επιφανειακά νερά σε ποσότητα των 71,6 ng/L στο Ηνωμένο Βασίλειο (Baker & Kasprzyk-Hordern, 2011) και σε νερό της βρύσης 1,4 ng/L στη Γαλλία (Togola & Budzinski, 2008) έγινε μια μελέτη για τη φωτοκαταλυτική διάσπαση της χημικής ουσίας από τους Osawa et al., το 2020, σε διάλυμα με νερό της βρύσης, χωρίς την χρήση απιονισμένου. Ο φωτοκαταλύτης (Co-TiO₂) που χρησιμοποιήθηκε, ήταν νανοΐνες τιτανίου με πρόσμειξη στην επιφάνεια τους με κοβάλτιο 1%.

Οι ποσότητες του πειράματος ήταν η διάλυση της AMI με τη συγκέντρωση της να φτάνει στα 10 mg/L σε 150 mL νερού βρύσης. Αντίστοιχα και ο φωτοκαταλύτης ήταν στερεός σε σκόνη στα 15 mg και προστέθηκε στο διάλυμα. Το διάλυμα μαζί με τον Co-TiO₂ τοποθετήθηκε σε συνθήκες σκοταδιού για 1 ώρα με στόχο να επέλθει ισορροπία. Όταν απομακρύνθηκαν από τις συγκεκριμένες συνθήκες ακτινοβολήθηκαν για τη φωτοδιάσπαση με λάμπα τόξου και με λαμπτήρα τόξου-ξένου. Ενώ η πηγή της ακτινοβολίας στα 500 W αποτελούσε ένας λαμπτήρας τόξου υδραργύρου-ξένου. Η εκπομπή του βρισκόταν στο μήκος του ορατού φωτός διακόπτοντας την εκπομπή του με τη χρήση βοριοπυριτικού γυαλίου. Δείγματα πάρθηκαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα από 0 λεπτά έως 8 ώρες. Η AMI και τα προϊόντα μετασχηματισμού της (TPs) μετά τη φωτοκατάλυση, αναλύθηκαν με φασματοφωτομετρία μάζας υψηλής ευκρίνειας.

Με τη φωτοκατάλυση ο ρυθμός απομάκρυνσης του ρύπου έφτασε στο 41% ενώ στα πειράματα φωτόλυσης, δηλαδή χωρίς την παρουσία καταλύτη, το ποσοστό έφτασε στο 21% μετά από 8 ώρες. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως το νερό της βρύσης περιέχει κάποια συστατικά που υποβοηθούν τη διαδικασία της φωτοκατάλυσης και της φωτόλυσης. Πιο συγκεκριμένα παράδειγμα αποτελούν τα νιτρικά όπου δημιουργούν ρίζες υδροξυλίου και αυξάνουν τον ρυθμό των συγκεκριμένων διαδικασιών σε σχέση με το απιονισμένο. Αυτό αποδεικνύει πως στο φυσικό περιβάλλον γίνεται ως ένα βαθμό απομάκρυνση των ρύπων υπό το φως της ηλιακής ακτινοβολίας.

Ο ρυθμός της φωτοδιάσπασης της AMI προέκυψε από τον τύπο της κινητικής:

$$\ln \frac{C}{C_0} = -k_{app}t$$

Όπου C_0 είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου την χρονική στιγμή $t=0$, ενώ για C είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου την χρονική στιγμή t . Το σύμβολο k_a είναι η σταθερά για την φαινομενική ταχύτητα της αντίδρασης. Με την χρήση του καταλύτη η σταθερά k_a για την αντίδραση πρώτης τάξης ήταν $k_a = 0,0617 \text{ h}^{-1}$

Σχετικά με τα προϊόντα μετασχηματισμού υπήρξαν 9 διαφορετικά TP. Γενικότερα κανένα από αυτά δεν εξαλείφθηκε εντελώς μετά από την ακτινοβόληση 8 ωρών. Οι βασικότεροι λόγοι σχηματισμού αυτών ήταν οι αντιδράσεις οξειδωσης και υδροξυλίωσης. Πιο συγκεκριμένα για τα TP1-TP4: $C_{20}H_{24}NO^+$, $C_{18}H_{15}^+$, $C_{18}H_{17}O^+$ και το $C_{18}H_{15}^+$ προέκυψαν με την αντίδραση υδροξυλίωσης.

Το $C_{17}H_{14}O^+$ πιθανότατα από υδροξυλίωση, ενώ το $C_{16}H_{13}O^+$ από την ενυδάτωση του αλκενίου του $C_{17}H_{14}O^+$. Ενώ από TP6-TP9 $C_{16}H_{13}^+$, $C_{15}H_{13}O^+$ και το $C_{15}H_{11}O_2^+$ από αντιδράσεις οξειδωσης. (Osawa et al., 2020)

Διοξείδια του τιτανίου σε συνδυασμό με οξείδια του βολφραμίου

Σε διαφορετική μελέτη των Finçur et al. το 2021, η φωτοκατάλυση έγινε με τη χρήση TiO_2 και TiO_2/WO_3 με οξειδωση του πλάσματος του διοξειδίου του τιτανίου ηλεκτρολυτικά, σε ακτινοβολία UV. (Stojadinović et al., 2012) Το WO_3 , επιλέχθηκε γιατί ως ημιαγωγός έχει ευρεία ζώνη διάκενου από τα 2,4-2,8 eV, ώστε να διεγείρεται στην ορατή ακτινοβολία και να μην ανασυνδυάζεται στο εύρος του μήκους κύματος του πειράματος. Οι καταλύτες που είχαν υποστεί πρόσμειξη, είχαν διαστάσεις 25 mm × 10 mm × 0,25 mm.

Το διάλυμα της AMI που χρησιμοποιήθηκε ήταν σε τιμή 0,03 mmol/L, φτιάχνοντας 20 mL διαλύματος που τοποθετήθηκαν στον αντιδραστήρα. Η ισορροπία του διαλύματος πραγματοποιήθηκε με την έκθεση τους σε υπέρηχους για 30 λεπτά. Ο λαμπτήρας υδραλογόνου στα 125 W έκανε εκπομπή από τα 304 έως τα 366 nm το μέγιστο. Για τη μέτρηση της απόδοσης της διαδικασίας, έγινε χρήση της αέριας χρωματογραφίας.

Ανάλογα με τη διάρκεια που χρειάστηκε για την ηλεκτρολυτική οξειδωση πλάσματος (PEO), για να μπορεί να χρησιμοποιηθεί καθαρό υπόστρωμα τιτανίου (99,5%) με σκοπό την δημιουργία του υποστρώματος των καταλυτών με πρόσμειξη TiO_2/WO_3 αντίστοιχα, ονομάστηκαν από τους κατασκευαστές T/W(45 s), T/W(60 s), T/W(180 s). Δηλαδή ονομάστηκαν ανάλογα με το πόση ώρα κατεργάστηκαν οι φωτοκαταλύτες με τη διαδικασία PEO, όπου αντίστοιχα είναι 45 s, 60 s και 180 s. Ο διαφορετικός χρόνος αλλάζει τη μορφολογία του φωτοκαταλύτη και έτσι και την απόδοση του.

Μετά από 120 λεπτά ακτινοβόλησης, η ποσότητα της χημικής ουσίας μειώθηκε κατά 80,3% στους φωτοκαταλύτες με καθαρή επίστρωση μόνο διοξειδίου του τιτανίου. Από την άλλη πλευρά μετά την ακτινοβόληση 120 λεπτών με τον καταλύτη με πρόσμειξη, η απομάκρυνση της AMI, έφτασε στο 98,9% λόγω του μεγαλύτερου χρόνου απεντοπισμού ηλεκτρονίων και οπών. Η επίστρωση TiO_2/WO_3 με τη διαδικασία PEO για 45s ήταν αυτή που είχε την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από όλες τις υπόλοιπες TiO_2/WO_3 με τη διαδικασία PEO για 60 s και TiO_2/WO_3 με τη διαδικασία PEO για 180 s. Οι καταλύτες TiO_2/WO_3 με τη διαδικασία PEO για 60 s και TiO_2/WO_3 με τη διαδικασία PEO για 180 s είχαν 75,1% και 79,7% αντίστοιχα. Έτσι αποφάσισαν να επαναχρησιμοποιήσουν τον TiO_2/WO_3 με τη διαδικασία PEO για 45 s. Μετά το ποσοστό στα 98,9% με τη δεύτερη χρήση στα 120 λεπτά, η απόδοση

μειώθηκε σε ποσοστό στο 87,9% ενώ με την τέταρτη επανάληψη έφτασε στο 81,4%. Όπως αναφέρθηκε από τους Bojinova & Dushkin το 2011, πιθανή εξήγηση στο παραπάνω φαινόμενο, αποτελεί το γεγονός ότι το οξείδιο του βολφραμίου φωτοδιαβρώνεται όσες φορές γινόταν η διαδικασία.

Οι συγκεκριμένοι καταλύτες άφηναν υπολείμματα στο νερό μετά την αποικοδόμηση της AMI, όπως ιόντα αμμωνίου, νιτρώδη, μυρμηκικό και οξικό άλας στην επίστρωση TiO₂/WO₃ με τη διαδικασία PEO για 45 s για 120 λεπτά υπό τη UV ακτινοβολία. Η τοξικότητα του φαρμάκου ήταν μικρή μετά από έρευνα που έγινε σε βιολογικά δείγματα. Είναι σημαντικό πως οι συγκεκριμένοι καταλύτες μπορούσαν να αφαιρεθούν μετά το πέρας του πειράματος. (Finčur et al., 2021)

Διοξείδια του τιτανίου με προσθήκη βολφραμίου και παρουσία νατρίου

Σε μια αντίστοιχη μελέτη των Finčur et al. το 2019, έγινε προσθήκη βολφραμίου στον καταλύτη TiO₂, με διαφορετική όμως τεχνική και με την παρουσία νατρίου. Πιο συγκεκριμένα, αντί να αγοραστούν έτοιμες σκόνες TiO₂, ξεκίνησε η δημιουργία του καταλύτη από τη χημική ουσία, TiCl₄ με την τεχνική sol-gel. (Šćerpanović et al., 2012) Η υδρόλυση του TiCl₄ έγινε με την προσθήκη NaOH συγκέντρωσης 0,1 M μαζί με διένυδρο βολφραμικό νάτριο (Na₂WO₄ · 2H₂O), για την παρουσία του βολφραμίου. Το τελικό προϊόν από την διαδικασία ήταν γέλη με Ti(OH)₄ εμποτισμένη με W⁶⁺. Ανάλογα με τη συγκέντρωση του W⁶⁺ υπήρχαν διάφορες ονομασίες από TW005 δηλαδή για ποσοστό 0,05 mol % και για άλλες συγκεντρώσεις αντίστοιχα, έως και 0,5 mol% που ονομάστηκε TW05. (Golubović et al., 2013)

Για την ακτινοβόληση του φαρμάκου έγινε σε συνθήκες προσομοίωσης ηλιακής ακτινοβολίας (SSI), με τη χρήση λάμπας αλογόνου στα 50 W όπου για το ορατό η ένταση ήταν 63,85 mW/cm² ενώ στην περιοχή UV η ένταση ήταν 0,219 mW/cm². Η αρχική συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας ήταν 0,03 mmol/L για όλα τα διαλύματα, ενώ η αρχική συγκέντρωση του καταλύτη ήταν 1,0 mg/mL. Η τιμή του pH ήταν 5, δημιουργώντας ένα ρυθμιστικό διάλυμα NaOH ή HClO₄. Για ισορροπήσει το διάλυμα τοποθετήθηκε για 90 λεπτά σε σκοτάδι και εκτέθηκε σε υπερήχους για τα πρώτα 30 λεπτά. Η θερμοκρασία του εναιωρήματος ήταν 25,0 °C.

Έτσι έγιναν συγκριτικά πειράματα για 20 λεπτά, του φωτοκαταλύτη με την προσθήκη που έκαναν στον εργαστήριο και με τα εμπορικά σκευάσματα του TiO₂ τα Degussa P25. Έγινε κατανοητό, πως η σύνθεση του βολφραμίου και του νατρίου, έκανε πολύ πιο αποτελεσματική την αντίδραση σε σχέση με τις καθарές ουσίες του εμπορίου. Ένας από τους λόγους που συνέβη αυτό είναι ότι το καθαρό TiO₂ με την πρόσμιξη W έχει pH περίπου ίσο με 9,5. Ενώ αντίθετα στον καταλύτη που δημιούργησαν οι ερευνητές, κατάφεραν να μειώσουν το pH στο 5, κάνοντας την όλη διαδικασία, πολύ πιο αποτελεσματική.

Σχετικά με τη φόρτιση του καταλύτη, εντοπίστηκε πως ο πιο αποτελεσματικός ήταν ο $\text{Ti}(\text{OH})_4$ εμποτισμένος με W^{6+} (δηλαδή 0,4 mmol/L από W^{6+}) με ποσοστό διάσπασης 37,7% και το μέγεθος του νανοκρυστάλλου να είναι στα 11 nm. Ενώ οι άλλες φορτίσεις καταλύτων (από η καθαρή σκόνη TiO_2 , οι πρόσμιξης με W^{6+} 0,05, 0,1, 0,2, 0,3 και 0,5 mol%) είχαν ποσοστά διάσπασης που ξεκινούσαν από 23,5% μέχρι το μέγιστο του $\text{Ti}(\text{OH})_4$ εμποτισμένη με W^{6+} στα 0,4 mmol/L. Η αύξηση της σταθεράς αποικοδόμησης, οφείλεται στο γεγονός πως στη συγκεκριμένη συγκέντρωση, αυξάνεται η διαθεσιμότητα των ενεργών θέσεων, αλλά και ότι η διείδυση του φωτός είναι η μέγιστη, προκαλώντας τη μικρότερη σκέδαση.

Για να επιλέξουν την κατάλληλη αρχική ποσότητα του φαρμάκου, έγινε με δοκιμές σε διάφορες συγκεντρώσεις με την ελάχιστη να είναι 0,0075 mmol/L και η ανώτερη η 0,30 mmol/L. Η καλύτερη απόδοση γίνονταν σε συγκέντρωση 0,03 mmol/L. Ενώ αντίθετα στην υψηλότερη 0,30 mmol/L, η αποτελεσματικότητα ήταν σημαντικά λιγότερη. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην αύξηση των ενεργών θέσεων που μπορούν να συνδεθούν με τον καταλύτη με ορισμένη αύξηση της καταλυομένης ουσίας. Ωστόσο η περισσότερη ποσότητα, προκαλεί ανταγωνισμό μεταξύ των μορίων στόχων της διαλυόμενης ουσίας και των ενδιάμεσων χημικών ενώσεων που δημιουργούνται για την προσκόλληση στην επιφάνεια του καταλύτη, άρα και μείωση του ρυθμού της αντίδρασης. Επίσης παρόμοια η προσθήκη EDTA μείωνε την προσφόρηση του φαρμάκου. (Finčur et al., 2019)

Σύγκριση διοξειδίων του τιτανίου με οξείδια του μολυβδενίου και με μείγμα αυτών (TMO)

Σε μια ακόμη έρευνα των Ivetić et al. το 2021, μελέτησαν και σύγκριναν την προσρόφηση και τη φωτοκατάλυση με τρεις διαφορετικές χημικές ουσίες. Αρχικά με TiO_2 , στη συνέχεια με MoO_3 και τέλος με ένα μείγμα των δυο προηγούμενων οξειδίων που ονομάζεται TiO_2/MO_3 . Ο τελευταίος φτιάχνεται μέσα από τέσσερα στάδια. (Ivetić et al., 2015) Αποτελείται από 24,6% w/w TiO_2 ανατάση, 36,8% w/w ρουτίλιο TiO_2 και 38,6% w/w MoO_3 . Το μέγεθος και για τις δύο μορφές του οξειδίου του τιτανίου ήταν για την ανατάση 221 nm και για το ρουτίλιο 214 nm. Ενώ αντίθετα το οξείδιο του μολυβδαινίου ήταν 1,5 μm, αρκετά δηλαδή μεγαλύτερο.

Στα πειράματα η αρχική συγκέντρωση του υποστρώματος ήταν 0,05 mmol/dm³, ενώ και για τους τρεις καταλύτες ήταν 1,0 mg/cm³. Όλα τα μείγματα ισορρόπησαν σε συνθήκες σκοταδιού για 15 λεπτά πριν ακτινοβοληθούν. Η λάμπα που χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση του ηλιακού φωτός ήταν λαμπτήρας αλογόνου στα 50 W, ενώ για την ακτινοβολία UV, ήταν λάμπα υψηλής πίεσης υδραργύρου στα 125 W. Το ρυθμιστικό διάλυμα που επιλέχθηκε για το pH ήταν αραιό HClO_4 .

Ύστερα από τις συνθήκες σκοταδιού σε μελέτη προσρόφησης εντοπίστηκε ότι με το TiO_2 μετά την αύξηση του pH στο 9, το ποσοστό προσρόφησης ήταν 74,5%. Για το MoO_3 με το pH να έχει επίσης τιμή 9, το μέγιστο ποσοστό έφτασε στο 52,9%. Για το TiO_2/MO_3 το ποσοστό ήταν περίπου 50% για όλες δοκιμές που έγιναν με αλλαγή του pH, δηλαδή στο

φυσικό pH ήταν 50,5% του μείγματος και το προσαρμοσμένο στην τιμή 9 ήταν 56,7%. (Liu et al., 2020)

Τελικά επιλέχθηκε το TiO_2 για κατάλυση υπό συνθήκες ηλιακού φωτός και υπό συνθήκες UV. Για pH ίσο με 5, και μετά από 135 λεπτά, με την UV αφαιρέθηκε σε ποσοστό 65,0% ενώ για το ηλιακό φως το ποσοστό ήταν 27,6%. Έτσι συγκριτικά με τις συνθήκες σκοταδιού και φωτισμού προφανώς καλύτερη είναι η χρήση της υπεριώδης ακτινοβολίας. (Ivetić et al., 2021)

Διοξείδια του τιτανίου με πολυανιλίνη

Μια μελέτη των Merkulov et al. το 2018, επιτέλεσε παρόμοια πειράματα, τα οποία είχαν σωματίδια με πρόσμειξη, TiO_2 /PANI, δηλαδή τα οξείδια τιτανίου με πολυανιλίνη. Αυτά που δημιούργησαν ήταν σε διάφορες αναλογίες. Όπως το $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 50$, το $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 100$ και το $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 150$. (Radoičić et al., 2013) Η φωτοκατάλυση έγινε σε ακτινοβολία UV. Η ένταση της λάμπας υδραργύρου για την υπεριώδη ακτινοβολία ήταν $5,30 \text{ mW cm}^{-2}$. Η ροή ενέργειας για την ακτινοβολία υπολογίστηκε με ραδιόμετρο. (Šojić et al., 2014) Οι ποσότητες του πειράματος με την AMI ήταν 20 mL εναιωρήματος και η τιμή της συγκέντρωσης $50 \mu\text{mol L}^{-1}$. Η ποσότητα του καταλύτη ήταν $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$. Ο διαλύτης ήταν το νερό ωστόσο ήταν από διαφορετικές περιοχές. Για την ισορροπία του εναιωρήματος εκτέθηκε σε συνθήκες σκοταδιού για 15 λεπτά σε υπερήχους των 50 Hz. Δεν πραγματοποιήθηκε αλλαγή στο pH και γινόταν συνεχής ανάδευση.

Η υψηλότερη απόδοση βρέθηκε στην τροποποιημένη νανοσκόνη $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 100$, αφού μετά από μια ώρα ακτινοβολία το 45% της φαρμακευτικής ουσίας, είχε αποικοδομηθεί. Από την άλλη πλευρά το καθαρό TiO_2 και το $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 150$ είχαν παρόμοια ποσοστά διάσπασης 33% για τον καθαρό καταλύτη και 32% για τον τροποποιημένο. Τα χαμηλότερα αποτελέσματα εντοπίστηκαν στο $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 50$ αφού μετά από μια ώρα σε ακτινοβολία UV, το ποσοστό έφτασε στο 20%.

Μετά από μετρήσεις TOC (Συνολικός Οργανικός Άνθρακας) παρατήρησαν πως ο διαλύτης δεν είχε ανοργανοποιηθεί με το $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 50$, με το $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 150$ και το γυμνό TiO_2 . Για το $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 100$ η ανοργανοποίηση έφτασε σε ποσοστό 2%. Ο λόγος που συνέβη αυτό τα οργανικά ενδιάμεσα προϊόντα που προέκυψαν με τη φωτοκατάλυση ήταν αρκετά ανθεκτικά.

Η αποδόμηση ήταν μεγαλύτερη σε περιβαλλοντικά ύδατα δηλαδή με τη σειρά, τα ποτάμια δειγματοληψίας (Δούναβης, Begej και Tisa), τις λίμνες (Sot και Moharač) συγκριτικά με μη περιβαλλοντικά DDW (Νερό με Εξαντλημένο Δευτέριο, διπλά απεσταγμένο) για τον φωτοκαταλύτη $[\text{TiO}_2] / [\text{PANI}] 100$. Πιο συγκεκριμένα τα ποσοστά αποτελεσματικότητας για τον ποταμό Δούναβη ήταν 62% και τον Tisa ήταν 56% ύστερα από μια ώρα υπό την ακτινοβολία. Για τον ποταμό Begej και για όλες τις λίμνες το αποτέλεσμα επιτυχίας ήταν στο 64%. Όπως φανερώνεται το pH έχει σημαντικό ρόλο στην

διαδικασία, αφού τα περιβαλλοντικά ύδατα είχαν pH από 7,6-8 ενώ το DDW είχε τιμή 3,5. Έτσι η αύξηση του pH, αυξάνει τις δυνατότητες της φωτοκατάλυσης. (Ioannou et al., 2011) Ένας ακόμη λόγος που τα ποσοστά δεν ήταν ικανοποιητικά στο DDW ήταν επειδή το υπόστρωμα του καταλύτη ήταν θετικά φορτισμένο και ευνοούσε την ηλεκτροστατική απώθηση του συγκεκριμένου είδους νερού με τον καταλύτη. Συμπληρωματικά τα ύδατα του περιβάλλοντος έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση SO_4^{2-} όπου το συγκεκριμένο ανιόν βοηθά τη φωτοκατάλυση επειδή αυξάνει τις ιοντικές δυνάμεις της υδατικής φάσης του διαλύματος, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται ευκολότερα ρίζες $\bullet OH$. (Wang et al., 2011)

Η εξέταση της τοξικότητας, είναι ένα πολύ σημαντικό στάδιο για την συνολική αξία του φωτοκαταλύτη, τόσο σε θηλαστικά (Četojević-Simin et al., 2012) όσο και σε περίπλοκα μείγματα, όπως κύτταρα οργάνων και ιστών. (Četojević-Simin et al., 2013) Η τοξικότητα που μετρήθηκε μετά την ακτινοβολία της ουσίας δεν ήταν σημαντική μετά από πειράματα σε ποντικούς, αρουραίους, εμβρυικά κύτταρα πνεύμονα και σε αδενικά επιθηλιακά κύτταρα από παχύ έντερο ενήλικου ατόμου. Τα τελευταία ήταν τα πιο ευαίσθητα φτάνοντας στο υψηλότερο ποσοστό τοξικότητα από 10% έως 17%. (Merkulov et al., 2018)

Πίνακας 1. Φωτοκαταλυτική Μελέτη Διάσπασης Αμιτριπυλίνης με διοξείδια του τιτανίου και των προσμείξεων τους

Αντικαταθλιπτικό	Καταλύτης	Ποσότητα Καταλύτη	Μέγεθος Καταλύτη	Ακτινοβολία	Ποσοστό Διάσπασης (%)	Χρόνος	pH	Ειδική Επιφάνεια
AMI	Co-TiO ₂	100 mg/L	Bulk	Ορατό Φως	41	480 min	-	-
AMI	TiO ₂	-	Bulk	304-366 nm UV	80,3	120 min	-	-
AMI	TiO ₂	-	221 nm	UV	65	135 min	5	-
AMI	TiO ₂	-	221 nm	SSI	27,6	135 min	5	-
AMI	TiO ₂ Hombikat	1000 mg/L	Bulk	Ηλιακό Φως	72,4	60 min	-	35–65 m ² /g
AMI	TiO ₂ Degussa	1000 mg/L	Bulk	Ηλιακό Φως	55,3	60 min	-	53,2 m ² /g
AMI	TiO ₂ /WO ₃ με PEO για (45 s)	-	25 mm × 10 mm × 0,25 mm	304-366 nm UV	98,9	120 min	-	-

AMI	TiO ₂ /WO ₃ με PEO για (60 s)	-	25 mm × 10 mm × 0,25 mm	304-366 nm UV	75,1	120 min	-	-
AMI	TiO ₂ /WO ₃ με PEO για (180 s)	-	25 mm × 10 mm × 0,25 mm	304-366 nm UV	79,8	120 min	-	-
AMI	Ti(OH) ₄ με W ⁶⁺ (0,4 mmol/)	1000 mg/L	11 nm	SSI	37,7	20 min	5	-
AMI	[TiO ₂] / [PANI] 100	500 mg /L	Bulk	UV	45	60 min	-	-
AMI (Begej, Sot και Moharač)	[TiO ₂] / [PANI] 100	-	Bulk	UV	64	60 min	7,6-8	-
AMI (Δούναβης)	[TiO ₂] / [PANI] 100	-	Bulk	UV	62	60 min	7,6-8	-
AMI (Tisa)	[TiO ₂] / [PANI] 100	-	Bulk	UV	56	60 min	7,6-8	-
AMI	[TiO ₂] / [PANI] 100	500 mg/L	Bulk	UV	45	60 min	-	-
AMI	[TiO ₂] / [PANI] 150	500 mg/L	Bulk	UV	32	60 min	-	-
AMI	[TiO ₂] / [PANI] 50	500 mg/L	Bulk	UV	20	60 min	-	-

4.6.2 ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΣΜΕΙΞΕΙΣ ΤΟΥ

Οξείδια του ψευδαργύρου με οξείδια του ινδίου

Το οξείδιο του ψευδαργύρου (ZnO) παρόλο που είναι από τους πιο γνωστούς φωτοκαταλύτες έχει κάποια μειονεκτήματα. Όπως είναι ο γρήγορος ανασυνδυασμός στην επιφάνεια, η απαίτηση για UV ακτινοβολία, η σχετικά εύκολη διάβρωση τους. Έτσι πολλές φορές συνδυάζεται με άλλα κατιόντα ή οξείδια μετάλλων. Έχουν αναφερθεί πως η τροποποίηση του με οξείδιο του ινδίου (In₂O₃), κάνει την ένωση πιο σταθερή, μικραίνει το μέγεθος του αυξάνοντας τις δραστικές επιφάνειες, ενισχύει την απόδοση της διαδικασίας και δυσκολεύει τον ανασυνδυασμό κάνοντας τον βραδύτερο. (Kuman & Rao, 2015)

Έτσι η μελέτη των Ivetic et al. το 2018, επέλεξε να παρασκευάσει νανοκρυσταλλικά οξείδια του ινδίου-ψευδαργύρου (NCs). Ανέμιξε το ZnO με 5% w/w In₂O₃ σε θερμοκρασίες 700 °C και 950 °C για μια ώρα. Οπότε οι φωτοκαταλύτες είχαν τα αντίστοιχα ονόματα το InZnO-70 και το In-ZnO 950. Το τρίτο μείγμα δημιουργήθηκε με αναλογία ZnO:In₂O₃=2:1, για 2 ώρες στους 700 °C. Το οποίο ονομάστηκε ZnO/In₂O₃ με μέγεθος στα 66,5 nm.

Σε όλα τα πειράματα, η αρχική ποσότητα του φαρμάκου ήταν 0,03 mmol/L ενώ του καταλύτη ήταν 1,0 mg/mL. Ο όγκος των δειγμάτων ήταν 0,5 mL. Για την ισορροπία του διαλύματος χρησιμοποιήθηκαν υπέρηχοι στα 50 Hz, σε συνθήκες σκοταδιού για μισή ώρα. Η αρχική θερμοκρασία του εναιωρήματος ήταν στους 25 °C. Για την προσομοίωση του ηλιακού φωτός, έγινε χρήση λαμπτήρα αλογόνου στα 50 W. Το μέγιστο φάσμα απορρόφησης ήταν στα 206 nm.

Στις δοκιμές που έκαναν με ZnO/In₂O₃, μετά από μια ώρα ακτινοβολήσης, απομακρύνθηκε το 72,4%, ενώ για τις ίδιες πειραματικές συνθήκες, για το TiO₂ Degussa P25 η απομάκρυνση έφτασε σε ποσοστό 43,6%. Έτσι παρατηρείται αύξηση στην αποτελεσματικότητα έως και 30% περισσότερη σε συνθήκες ηλιακού φωτός. (Ivetic et al., 2018)

Οξείδια του ψευδαργύρου και οξείδια του κασσιτέρου

Σε μελέτη με μείγμα σκονών ZnO και SnO₂ των Finčur et al το 2023, τοποθετήθηκαν σε ποσότητα 1,0 mg/ML, ενώ το φάρμακο βρισκόταν στην τιμή των 0,03 mmol/L σε διάλυμα που παρασκευάστηκε. Η τιμή του pH ήταν ίση με 5 και για την ισορροπία εκτέθηκε για 5 λεπτά σε υπερήχους. Για την ομοιόμορφη κατανομή των σκονών στο διάλυμα τοποθετήθηκαν για 15 λεπτά σε υπερήχους στο σκοτάδι πριν την ακτινοβολήση. Τα μεικτά οξείδια της νανοσκόνης φτάνουν σε μέσο μέγεθος στα 284 nm. Η ακτινοβολήση έγινε με λάμπα υδραλογόνου στην UV ακτινοβολία από τα 304 έως τα 366 nm. Τα

αποτελέσματα της δράσης των νανοσκονών μετρήθηκαν με φασματοφωτόμετρο UV-Vis. Μέγιστα απορρόφησης στη δυαδική σκόνη ZnO/SnO₂ (1:1) ήταν δυο. Ένα στα 300 nm και το άλλο στα 375 nm.

Η θερμοκρασία φρύξης είναι πολύ σημαντική για να υπάρξει καλύτερο αποτέλεσμα καθώς η θερμοκρασία αυτή έχει επίδραση στο μέγεθος των σωματιδίων του φωτοκαταλύτη. (Pardeshi & Patil, 2009) Η καλύτερη απόδοση ήταν με τον νανοκαταλύτη ZnO/SnO₂ (2:1) ο οποίος είχε πυρωθεί στους 700 °C αφού ύστερα από 60 λεπτά που το δείγμα ακτινοβολήθηκε, το 82,6% του φαρμάκου είχε υποστεί αποικοδόμηση. Η υψηλή θερμοκρασία σε σχέση με τις άλλες νανοσκόνες που πυρώθηκαν στους 500 και 600 °C, προκάλεσε καλύτερη μείωση ανασυνδιασμού των οπών και των ηλεκτρονίων. Από την άλλη πλευρά η αναλογία ZnO/SnO₂ (1:1) προκάλεσε αποικοδόμηση κατά 66,2%. (Finčur et al., 2023)

4.6.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΤΙΤΑΝΙΟΥ ΜΕ ΤΑ ΟΞΕΙΔΙΑ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

TiO₂ Degussa, ZnO και TiO₂ Hombikat

Σε συγκριτικά πειράματα που έγιναν μεταξύ των φωτοκαταλύτων TiO₂ Degussa με ειδική επιφάνεια 53,2 m²/g, ZnO με μέγεθος σωματιδίων τα 41 nm και το TiO₂ Hombikat με ειδική επιφάνεια 35–65 m²/g από τους Finčur et al. το 2021, σε συνθήκες UV ακτινοβολίας και σε συνθήκες ορατού φωτός, ο καλύτερος συνδυασμός ήταν το ZnO υπό ηλιακή ακτινοβολία. Αφού μετά από 60 λεπτά μειώθηκε η ουσία κατά 94,3%. Ενώ αντίθετα για τον TiO₂ Degussa, το ποσοστό ήταν 55,3%, ενώ για τον TiO₂ Hombikat ήταν 72,4%. Ο πιο γρήγορα αυξανόμενος ρυθμός αντίδρασης για το ZnO, ήταν όταν η ποσότητα του καταλύτη έφτασε στα 1,0 mg/mL. (Despotović et al., 2012) Η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου ήταν η λιγότερη 0,0075 mmol/L, ενώ η ανώτερη 0,300 mmol/L και αποδείχθηκε πως η συγκέντρωση μπορούσε να μείνει σταθερή σε συνθήκες σκοταδιού έως και 850 μέρες, εάν δεν γίνονταν η διαδικασία απομάκρυνσης. Όσο περισσότερο αυξανόταν η συγκέντρωση της διαλυόμενης ουσίας που προστίθενται στο διάλυμα τόσο μεγαλύτερη ήταν η ταχύτητα αποικοδόμησης. Η ειδική επιφάνεια του ZnO ήταν 6,5 m²/g και ο ειδικός όγκος πόρων ήταν 0,016 cm³/g. (Tomić et al., 2015)

Ωστόσο στο πείραμα είχαν προστεθεί και δέκτες ηλεκτρονίων οι οποίοι θα παρεμπόδιζαν τον ανασυνδυασμό των ηλεκτρονίων-οπών με σκοπό να αυξηθούν οι ρίζες OH. Εκτός από το NO₂ που είναι από τους πιο κλασικούς δέκτες χρησιμοποιήθηκε και KBrO₃, H₂O₂ και (NH₄)₂S₂O₈ σ' όλες τις δοκιμές. (Ahmed et al., 2010) Το H₂O₂ όταν προστέθηκε μείωσε πολύ περισσότερο την αποτελεσματικότητα της φωτοκατάλυσης σε σχέση με την προσθήκη O₂. Συμπληρωματικά το (NH₄)₂S₂O₈ επίσης μείωσε την αποτελεσματικότητα σε σχέση με το O₂. Όμως παρατηρήθηκε μόνο για τα 30 πρώτα λεπτά,

αφού στη συνέχεια μετά από μια ώρα η αποτελεσματικότητα ήταν ίδια με τα μόρια του οξυγόνου. Η επόμενη ουσία που χρησιμοποιήθηκε ήταν το KBrO_3 . Μετά από μια ώρα ακτινοβολήσης, λόγω του συγκεκριμένου δέκτη, αυξήθηκε ελαφρώς η αποτελεσματικότητα της αποικοδόμησης, δηλαδή ο ρυθμός της, όπου το τελικό ποσοστό ήταν 95,8%. Αυτό πιθανότερα να συμβαίνει λόγω του τρόπου που αντιδρούν τα ιόντα του KBrO_3 κρατώντας τα ηλεκτρόνια για μεγαλύτερο διάστημα στη ζώνη σθένους.

Η προσθήκη αιθανόλης για τη χρήση της ως σαρωτής ριζών καθυστέρησε τη φωτοκατάλυση περισσότερο σε σχέση με το ιωδιούχο νάτριο, που σημαίνει πως οι οπές ήταν λιγότερες από τις ρίζες. Μετά την διαδικασία, δημιουργήθηκαν υποπροϊόντα όπως τα NO_3^- , NH_4^+ , NO_2^- , το μυρμηκικό οξύ και το οξικό άλας. Ύστερα από 180 λεπτά υπό το φως της ηλιακής ακτινοβολίας έφτασε ο μέγιστος βαθμός ανοργανοποίησης σε ποσοστό 30%. Τα ενδιάμεσα προϊόντα τόσο της AMI, όσο και του ZnO επηρέασαν μέτρια τις πιο ευαίσθητες κυτταρικές σειρές, όπου χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της τοξικότητας των προϊόντων μετά την αντίδραση. (Finčur et al., 2021)

Πίνακας 2. Φωτοκαταλυτική Μελέτη Διάσπασης Αμιτριπυλίνης με οξείδια του ψευδαργύρου και των προσμίξεων τους

Αντικαταθλιπτικό	Καταλύτης	Ποσότητα Καταλύτη	Μέγεθος Καταλύτη	Ακτινοβολία	Ποσοστό Διάσπασης (%)	Χρόνος	pH	Ειδική Επιφάνεια
AMI	ZnO	1000 mg/L	41 nm	Ηλιακό φως	94,3	60 min	-	6,5 m ² /g
AMI	ZnO/In ₂ O ₃	1000 mg/L	66,5 nm	206 nm UV	72,4	60 min	-	-
AMI	ZnO/SnO ₂ (2:1)	1000 mg/L	284 nm	304-366 nm UV	82,6	60 min	5	-
AMI	ZnO/SnO ₂ (1:1)	1000 mg/L	284 nm	300 & 375 nm UV	66,2	60 min	5	-

Ημιαγωγοί χωρίς μέταλλα και οργανικά πολυμερή

Σε αυτή την κατηγορία βρίσκεται κυρίως το γραφιτικό νιτρίδιο του άνθρακα το οποίο δεν περιέχει μέταλλο και δεν μπορούν να παράξουν $\bullet\text{OH}$ και $\bullet\text{O}_2^-$. (Li et al., 2018) Μη τοξικό με καλές ηλεκτρικές, θερμικές και οπτικές ιδιότητες. Έχει γενικά χαμηλή κβαντική απόδοση και μικρά εμβαδά επιφανειών που κάνει την αντίδραση δυσλειτουργική. (Wang et al, 2022)

4.6.4 ΓΡΑΦΕΝΙΟ ΚΑΙ ΠΡΟΣΜΕΙΞΕΙΣ ΤΟΥ

Γραφένιο με δισουλφίδιο του μολυβδαινίου

Σε μελέτη των Rapti et al. το 2023, ως μέσω διάλυσης της AMI, χρησιμοποιήθηκαν τα λύματα από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο στα Ιωάννινα που βρίσκονταν στη Μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων της περιοχής. Τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των φωτοκαταλυτών ήταν δυο διαφορετικά. Όπως το gC_3N_4 όπου το μέγεθος των σωματιδίων έφτανε τα 25 nm, ενώ η ειδική επιφάνεια είχε τιμή $35 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ με τη χρήση ουρίας και τον φωτοκαταλύτη με πρόσμειξη, 1% $\text{MoS}_2 / \text{gC}_3\text{N}_4$ όπου το μέγεθος των σωματιδίων έφτανε τα 9,5 nm, ενώ η ειδική επιφάνεια είχε τιμή $62,2 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$. Σχετικά με το φως χρησιμοποιήθηκε πιλοτική μονάδα με βάση την εργαστηριακή κλίμακα η οποία αποτελούνταν από έναν αντιδραστήρα λαμπτήρων φτιαγμένος από ανοξείδωτο χάλυβα, δέκα λαμπτήρες που εκπέμπαν UVA, μια δεξαμενή με πραγματοποίηση ανακυκλοφορίας πολυπροπενίου σε συνδυασμό με φίλτρα χαλαζία. Η ένταση της ακτινοβολίας διατηρήθηκε σταθερή στα 500 Wm^{-2} . Τα διαλύματα ήταν σε ποσότητα στα 250 mL ενώ ο φωτοκαταλύτης στα 100 mg/L. Η συγκέντρωση του διαλύματος για το φάρμακο ήταν στα 250 ng/L. Αφού το διάλυμα ισορρόπησε σε συνθήκες με σκοτάδι και στη συνέχεια ακτινοβολήθηκε για 360 λεπτά.

Στα πειράματα αποδείχτηκε πως αυτός που είχε υποστεί την πρόσμειξη δηλαδή ο 1% $\text{MoS}_2 / \text{gC}_3\text{N}_4$ (1MSCN) από προηγούμενα πειράματα, (Rapti et al., 2021) είχε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αφού κατάφερε στο τέλος της διαδικασίας να απομακρύνει το 99% της αμιτριπυλίνης όπου η σταθερά του ρυθμού αποικοδόμησης έφτασε στα $0,039 \text{ min}^{-1}$ και ήταν η υψηλότερη. Καθώς ο συνδυασμός τους κάνει συνκατάλυση. (Zhang et al., 2019)

Αντίστοιχα και για το gC_3N_4 και πάλι η σταθερά ήταν η υψηλότερη σε τιμή $0,025 \text{ min}^{-1}$. Ήταν χαρακτηριστικό σε πειράματα στην ίδια ακτινοβολία με πυλωτικά φυτά η αποτελεσματικότητα αφαίρεσης με το 1MSCN ήταν 56% μεγαλύτερος ρυθμός της φωτοκαταλυτικής σταθεράς, σε σχέση με το gC_3N_4 . Ωστόσο οι χαμηλότερες τιμές αποικοδόμησης με τη συσκευή εκπομπής φώτος ηλιακού προσομοιωτή ήταν για το

MoS₂ /gC₃N₄ να υπολογίζεται στο 54% και για το gC₃N₄ να υπολογίζεται στο 30%. (Rapti et al., 2023)

Πίνακας 3. Φωτοκαταλυτική Μελέτη Διάσπασης Αμιτριπυλίνης με γραφένιο και πρόσμειξης του

Αντικαταθλιπτικό	Καταλύτης	Ποσότητα Καταλύτη	Μέγεθος Καταλύτη	Ακτινοβολία	Ποσοστό Διάσπασης (%)	Χρόνος	pH	Ειδική Επιφάνεια
AMI	MoS ₂ / gC ₃ N ₄	100 mg/L	9,5 nm	UVA	99	360 min	-	62,2 m ² /g

4.7 ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ (IMI)

Νέες γενιές φωτοκαταλύτων

4.7.1 ΚΒΑΝΤΙΚΕΣ ΚΟΥΚΙΔΕΣ ΓΡΑΦΕΝΙΟΥ (GQDs)

Οι κβαντικές κουκίδες γραφενίου GQDs αποτελούν μια νέα γενιά φωτοκαταλυτών. (Zhu et al., 2013) Όταν οι GQDs κατασκευάζονται με υδροθερμικές τεχνικές, περιέχουν πολλές λειτουργικές ομάδες όπως οι υδροξυλομάδες και τα καρβοξύλια. Το σχήμα τους είναι σφαιρικό και η διάστασή τους δεν ξεπερνά τα 10 nm. (Roy et al., 2015) Μερικά από τα πλεονεκτήματά τους είναι οι μεγάλες επιφάνειες, η χαμηλή τοξικότητα, οι οπτικοηλεκτρικές ιδιότητες, και η πολύ καλή βιοσυμβατότητα άρα και είναι ιδιαίτερα πιο φιλικά προς το περιβάλλον σε σύγκριση με άλλες ενώσεις του είδους τους. (Yue et al., 2019) Έχουν χρησιμοποιηθεί και με υπέρηχους, αλλά και σε πειράματα με ηλεκτροχημική και υδροθερμική βάση. (Tian et al., 2018) Όσες μελέτες έλεγξαν τις φωτοκαταλυτικές τους ιδιότητες, το έκαναν με την ανάμειξη μετάλλων, το οποίο είναι επιβαρυντικό για το περιβάλλον. (Sun et al., 2019)

Κβαντικές κουκίδες γραφενίου με την χρήση μαλτόζης

Γι' αυτό τον λόγο έγινε χρήση μαλτόζης, ως ένα υλικό ασφαλές για τα οικοσυστήματα, με φωτοκαταλυτική τεχνική υδροθερμική ενός σταδίου υψηλής ενέργειας, για να κατασκευαστούν GQD με φωτοκαταλυτικές ιδιότητες. Το προϊόν που συντέθηκε είχε υψηλή απόδοση, ήταν γρήγορο και με χαμηλό κόστος.

Πιο συγκεκριμένα για την κατασκευή του προϊόντος από τους ερευνητές Hatefi et al. το 2020, έγινε διάλυση 0,008 mmol μαλτόζης με απιονισμένο νερό στα 10 mL. Στην συνέχεια προστέθηκε στο μείγμα 10 mL HCL και τοποθετήθηκε για τρεις ώρες στους 200 °C. Το διάλυμα εξουδετερώθηκε με καυστικό νάτριο μέχρι το διάλυμα να φτάσει περίπου στο pH=7 και με φυγοκέντρηση το προϊόν της μαλτόζης, διαχωρίστηκε από το υπόλοιπο διάλυμα. Έτσι με την υδροθερμική μέθοδο όπως αναφέρθηκε δημιουργήθηκαν τα GQD με μέγεθος κρυσταλλίτη στα 0,88 nm.

Αρχικά δοκίμασαν με προκαταρκτικά πειράματα που έκαναν σε ουδέτερο pH, με ακτινοβολία UV, συγκέντρωση καταλύτη 0,1 g/L και για 60 λεπτά τόσο σε συνθήκες σκοταδιού, όσο και σε υπεριώδες φως, η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε σε ποσοστό περίπου 5% και 50% αντίστοιχα. Εντόπισαν πως όσο αυξάνεται ο χρόνος επαφής, η συγκέντρωση των σωματιδίων μέχρι τα 0,1 g/L και όσο μειώνεται το pH, τόσο καλύτερα αποτελέσματα είχαν. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση πιθανότατα εμπόδιζε τη διαδικασία λόγω της θολότητας, της δημιουργίας συσσωμάτων και της δυσκολία διείσδυσης του φωτός.

Έτσι μετά από δοκιμές, σε απεσταγμένο νερό προστέθηκε η ιμιπραμίνη ώστε το διάλυμα να έχει τελική συγκέντρωση 200 mg/L. Η ποσότητα σε GQD ήταν στα 0,1 g/L. Η τιμή του pH του διαλύματος ήταν 2. Ο χρόνος ακτινοβολίας ορίστηκε στα 80 λεπτά υπό το φως της υπεριώδους ακτινοβολίας με μέγιστα απόρροφησης τα 216 και 263 nm, ενώ ο λαμπτήρας ήταν ατμού υδραργύρου. Παρατήρησαν ότι η μείωση της έφτασε στο 80% αφού η τελική συγκέντρωση ήταν πλέον 43 mg/L. Επανάλαβαν το πείραμα τέσσερις φορές και βρήκαν αποδεκτή επαναληψιμότητα. Κατέληξαν λοιπόν να έχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα από παλαιότερες μελέτες (Calza et al., 2008) που χρησιμοποίησαν TiO_2 και H_2O_2 για την απομάκρυνση της ιμιπραμίνης.

Η σημασία της σταθερότητας των φωτοκαταλύτων είναι σημαντική γιατί από αυτή κρίνεται εάν θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μακροχρόνια βάση. Οπότε μετά από τις τέσσερις δοκιμές ανακύκλωσης σε βέλτιστες συνθήκες, μετρήθηκε και αφαιρέθηκε η ποσότητα του καταλύτη με φυγοκέντρηση μετά τη λήξη του κάθε πειράματος. Η μικρή μείωση που παρατηρήθηκε στις ποσότητες πιθανότατα να οφείλεται στη δημιουργία παραπροϊόντων στην επιφάνεια και τους πόρους των GQD. Η μείωση ήταν της τάξης 10% λιγότερη απομάκρυνσης της ιμιπραμίνης από το διάλυμα. (Gomez et al., 2013)

Συνεχίζοντας αποφάσισαν να δοκιμάσουν και σε αληθινά περιβαλλοντικά δείγματα όπως σε λύματα από φαρμακευτική εταιρεία. Με την προσθήκη 200 mg/L στο δείγμα και με την χρήση της υπεριώδους ακτινοβολίας, η ποσότητα της ιμιπραμίνης μειώθηκε κατά 70% με

τελικό ποσό 58 mg/L. Συμπερασματικά το προϊόν μαλτόζης με τα GQD, έχουν αποτελεσματικότητα και σε πραγματικές συνθήκες. (Hatefi et al., 2020)

Πίνακας 4. Φωτοκαταλυτική Μελέτη Διάσπασης Ιμιπραμίνης με κβαντικές κουκίδες γραφενίου

Αντικαταθλιπτικό	Καταλύτης	Ποσότητα Καταλύτη	Μέγεθος Καταλύτη	Ακτινοβολία	Ποσοστό Διάσπασης (%)	Χρόνος	pH
IMI	GQD	1000 mg/L	0,88 nm	UVA (216 & 263 nm)	80	80 min	2
IMI (Υδατα από φαρμακευτική εταιρεία)	GQD	200 mg/L	0,88 nm	UVA	70	-	-

4.8 ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Σχετικά με τους φωτοκαλύτες του τιτανίου και τις προσμείξεις τους, τα αποτελέσματα ήταν ποικίλα. Πιο συγκεκριμένα για την αμιτριπτυλίνη η πρόσμειξη του διοξειδίου του τιτανίου με κοβάλτιο έφερε αποτελέσματα της τάξης του 41%. Όταν το διοξείδιο του τιτανίου είναι καθαρό χωρίς προσμίξεις προκλήθηκε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, όταν η ακτινοβολία ήταν στα 304-366 nm δηλαδή στην UV ακτινοβολία με ποσοστό διάσπασης στα 80,3%. Ενώ σε άλλες παρόμοιες μελέτες με καθαρό TiO₂, η αποτελεσματικότητα διάσπασης για UV και SSI είναι 65% και 27,6% αντίστοιχα. Ωστόσο λόγω έλλειψης στοιχείων οι διαφορές μπορεί να οφείλονται είτε στο pH των πειραμάτων ή της αρχικής ποσότητας του καταλύτη. Οι προσμείξεις TiO₂ – Hombikat και TiO₂ – Degussa για τον ίδιο χρόνο ακτινοβολίας, το ίδιο pH και την ίδια αρχική ποσότητα και ακτινοβολία ηλιακού φωτός το καλύτερο αποτέλεσμα το είχε το TiO₂ –H με ποσοστό 72,4% έναντι του TiO₂ –D. Σε προσμείξεις με οξειδία του βολφραμίου, για τις ίδιες πειραματικές συνθήκες σε ακτινοβολία 304-366 nm, το μεγαλύτερο ποσοστό διάσπασης ήταν ο TiO₂/WO₃ με τη διαδικασία PEO για 45 s με ποσοστό 98,9%. Για τον TiO₂/WO₃ με τη διαδικασία PEO για 180 s και για τον TiO₂/WO₃ με τη διαδικασία PEO για 60s τα ποσοστά είναι 79,8% και 75,1% αντίστοιχα. Σε φόρτιση του φωτοκαταλύτη με ιόντα Na, Ti(OH)₄ εμποτισμένη με W6 + στα 0,4 mmol/L, με SSI, το ποσοστό ήταν 37,7%. Σε συνδυασμό με την πολυανιλίνη δημιουργήθηκαν τρεις καταλύτες ο [TiO₂] / [PANI] 100, ο [TiO₂] / [PANI] 150 και ο [TiO₂] / [PANI] 50. Και για τους τρεις χρησιμοποιήθηκε UV

ακτινοβολία και τελικά στα περιβαλλοντικά νερά υπήρχαν καλύτερα αποτελέσματα απ' ότι στο νερό της βρύσης με μέγιστο αποτέλεσμα αποικοδόμησης το 64%. Οι καταλληλότεροι καταλύτες με την συγκεκριμένη τεχνική είναι με οι [TiO₂] / [PANI] 100, ενώ οι [TiO₂] / [PANI] 150 και [TiO₂] / [PANI] 50 παρουσίασαν αποτελέσματα αντίστοιχα 32% και 20%.

Για τους φωτοκαταλύτες με τα οξείδια του ψευδαργύρου και τις προσμείξεις τους, μεγαλύτερη απόδοση υπήρχε στους απλούς φωτοκαταλύτες του είδους με απόδοση 94,3% με ακτινοβολία του ηλιακού φωτός. Σχετικά με τις προσμείξεις για τον ZnO/SnO₂ με αναλογία (2:1) ήταν ο καλύτερος με απόδοση 82,6% , τόσο από τον ZnO/SnO₂ με αναλογία (1:1) σε ποσοστό 66,2%, όσο από τον ZnO/In₂O₃ με ποσοστό 72,4%. Και στους τρεις τα πειράματα έγιναν σε UV ακτινοβολία.

Για τον MoS₂ / gC₃N₄ σε UVA ακτινοβολία, η αποτελεσματικότητα για την αμιτριπυλίνη είναι η μεγαλύτερη για όλους τους φωτοκαταλύτες με το αποτέλεσμα να είναι 99%.

Σχετικά με την ιμιπραμίνη, για τις GQD σε UVA ακτινοβολία, φάνηκε ότι ο συγκεκριμένος φωτοκαταλύτης αποδίδει καλύτερα στα μη περιβαλλοντικά νερά με απόδοση 80% σε σχέση με τα περιβαλλοντικά με απόδοση 70%,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ΤСА είναι τελικά μια κατηγορία που προσφέρει πολλά στον άνθρωπο καθώς έχει πολλές δράσεις. Από την κατάθλιψη, το άγχος, την υπνηλία, τον νευρωτικό πόνο μέχρι τον καρκίνο και άλλες ιδιότητες την καθιστούν απαραίτητη για τη βελτίωση της υγείας.

Η πιθανότητα για μια νέα προοπτική με κατεύθυνση την αντιμυκητιακή δράση αυξάνεται λόγω των θετικών ευρημάτων για την καταπολέμηση των *Candida* spp. Για τα βακτήρια η κατάσταση είναι πιο περίπλοκη, διότι για το *Acinetobacter baumannii* αυξάνεται η αντίσταση του σε κάποια αντιβιοτικά. Ενώ στο πλασμίδιο του ίδιου βακτηρίου, δημιουργείται μείωση της έκφρασης του γονιδίου για αντίσταση στη σιπροφλοξασίνη, άρα και μικρότερη αντίσταση οπότε η αντιμετώπιση του διευκολύνεται. Παρόμοια η αντιμικροβιακή δράση τους, για άλλα εντερικά όπως η *E. coli* η *Giardia lamblia* και η *Yersinia enterocolitica* και λοιπά παθογόνα όπως τα *Leishmania* spp και του *Plasmodium falciparum* οι αυξάνουν την πιθανότητα για τη δημιουργία νέων φαρμάκων που θα μπορούν να αντιμετωπίζουν τις νοσοκομειακές λοιμώξεις και τα περιστατικά ασθενών εκτός νοσοκομείων. Ομοίως η μιπραμίνη και κλομιπραμίνη καταστρέφει την πρωτεΐνη του ιού Έμπολα αλλάζοντας τη θερμοκή σταθερότητα της και τελικά τον απενεργοποιεί ενώ για τον SARS-CoV-2 γίνεται θεραπεία των φλεγμονών με την κλομιπραμίνη, μειώνονται τα ψυχιατρικά επεισόδια. Για τον Έμπολα δεν υπάρχει ούτε εμβόλιο ούτε κατάλληλο φάρμακο, ενώ για τον SARS-CoV-2 δεν υπάρχουν εδραιωμένα φάρμακα αντιμετώπισης για τις επιπτώσεις που προκύπτουν από τις φλεγμονές. Έτσι δημιουργούνται επιπλέον προοπτικές.

Παρόμοια η κλομιπραμίνη βοηθά σημαντικά στην αντιμετώπιση του άγχους στους σκύλους και του άγχους του αποχωρισμού χωρίς να προκαλεί παρενέργειες.

Παρόλο που υπάρχουν και άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαίνεται να έχουν σταθερό κοινό και να έχουν στην πραγματικότητα καλή αποτελεσματικότητα.

Ωστόσο πέρα από τις χρήσεις τους, προκαλούν πολλά προβλήματα καθώς μολύνουν το περιβάλλον. Η Ε.Ε. δεν έχει θεσπίσει αυστηρή νομοθεσία για τις συγκεκριμένες αντικαταθλιπτικές ουσίες. Οι Μονάδες Επεξεργασίας Λυμάτων δεν επαρκούν για να εξαλείψουν πλήρως τις ποσότητες και έτσι βρίσκονται από τα λύματα, έως τα επιφανειακά νερά μέχρι και το νερό ανθρώπινης κατανάλωσης παγκοσμίως, με περιστατικά εντοπισμού τους, να αφορούν την χώρα μας, είτε στην πρωτεύουσα είτε σε νησιά.

Πολλοί μικροοργανισμοί και θαλάσσια ζώα ταλαιπωρούνται από τις ενώσεις στο νερό, δημιουργώντας τους προβλήματα επιβίωσης και αναπαραγωγής. Όπως σε σαλιγκάρια του είδους *Ilyanassa obsoleta*, και του είδους *Leptoxis carinata*. Πολλά από τους πληθυσμούς δεν άντεξαν στην ποσότητα των αντικαταθλιπτικών και είχαν σοβαρές επιπτώσεις είτε ότι γινόντουσαν πιο αργά, είτε ότι κάποια πέθαναν. Μεγαλύτερα ψάρια όπως το ψάρι ζέβρα *Danio rerio*, η τσιπούρα *Sparus aurata*, η πέστροφα *Salvelinus fontinalis*,

ο κέφαλος *Chelon labrosus*, ο σολομός *Oncorhynchus tshawytscha*, η τροφή του μπακαλιάρου του ατλαντικού *Gadus morhua*, δηλαδή οι Θαλάσσιοι πολυχαΐτες, *Nereis virens* και άλλα ψάρια είτε έχουν ήδη, είτε απορροφούν εύκολα ποσότητες των φαρμάκων τα οποία μέσω της τροφικής αλυσίδας καταλήγουν στον άνθρωπο ξανά χωρίς απαραίτητα να πάσχει από κατάθλιψη, μέσω των μεταβολιτών που θα έχουν περάσει από τις διεργασίες του σώματος των ψαριών με άγνωστες τελικά συνέπειες.

Επίσης μπορεί να βρεθούν σε διάφορα είδη χόματος, όπως το αργυλώδες, το αμμοπηλώδες και το πηλώδες. Αλλά και σε φυτά που μπορούν να ανταπτύξουν αμυντικούς μηχανισμούς κατά της ρύπανσης με άλλες επικύνδυνες χημικές ενώσεις όπως το φυτό του καρδάμου *Lepidium sativum*. Άρα η χλωρίδα απειλείται σημαντικά. Το συγκεκριμένο σημείο δημιουργεί επιπρόσθετους προβληματισμούς σχετικά με το εάν αυτό συμβαίνει και με άλλα φυτά που αποτελούν βασικά στοιχεία της διατροφής του ανθρώπου αλλά και άλλων ειδών που μολύνονται επίσης με την σειρά τους από τα φυτοφάγα στα σαρκοφάγα.

Η φασματοσκοπία απορρόφησης και πιο αναλυτικά η φασματοσκοπία UV-VIS είναι ικανή να βοηθήσει τους ερευνητές να εντοπίζουν όλα τα TCA στο νερό με τις κατάλληλες πειραματικές συνθήκες όπου και τελικά να αποφασίσουν εάν θα προβούν στην αντιμετώπιση στους στις μικρότερες δεξαμενές ή στον ταμειυτήρα που έλαβε χώρα η έρευνα.

Τα αποτελέσματα διάσπασης της αμιτριπυλίνης και της μιπραμίνης διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τον τύπο του φωτοκαταλύτη και τις συνθήκες των μελετών. Για την AMI ο πιο αποτελεσματικός από όλες τις κατηγορίες ήταν ο MoS₂ / gC₃N₄ σε UVA ακτινοβολία, με διάσπαση του φαρμάκου κατά 99%. Για αποτέλεσμα με ορατό ηλιακό φως την καλύτερη απόδοση την είχε ο TiO₂ Hombikat με ποσοστό 72,4%. Για την μιπραμίνη με τις GQD σε UVA, η απόδοση είναι καλύτερη όταν τα ύδατα είναι μη περιβαλλοντικά με ποσοστό διάσπασης 80%. Οι μη τοξικότητα τους στο περιβάλλον και η δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης τους είναι σημαντικά κριτήρια για την επιλογή τους. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα είναι επίμονα στο περιβάλλον και έτσι καθίσταται σημαντικός ο περιορισμός τους στα οικοσυστήματα.

5.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, είναι μια κατηγορία φαρμάκων πολύ σημαντική. Πέρα από το γεγονός πως αντιμετωπίζουν την Μείζονα Κατάθλιψη, είναι απαραίτητα για άλλες χρήσεις και ασθένειες. Όχι μόνο προσφέρουν στον άνθρωπο αλλά και σε ζώα που εμφανίζουν προβλήματα άγχους. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αντιμυκητιακή, αντιμικροβιακή και αντική τους δράση, δίνοντας τους μια νέα διάσταση ως πιθανούς αντικαταστάτες των αντιβιοτικών και ως νέες προτάσεις σε ασθένειες που δεν υπάρχουν φάρμακα προς το παρόν. Οπότε γίνεται αυτόματα μια κατηγορία που δεν μπορεί να αποσυρθεί, αντίθετα έχει ερευνητικό ενδιαφέρον που μπορεί να αλλάξει τα δεδομένα στο μέλλον για πολλά ζητήματα.

Ωστόσο είναι σημαντικό να μην γίνεται υπερκαταλάνωση, να μην απορρίπτονται στους υδάτινους αποδέκτες και να τεθούν όρια παρακολούθησης πιο αυστηρά στις χώρες. Καθώς επηρεάζουν αρνητικά τα οικοσυστήματα, προκαλώντας σοβαρές επιπτώσεις σε είδη που έχουν μικροποσότητες στο αίμα τους, σε νέα είδη που δυνητικά μπορούν να ρυπανθούν και τελικά στον άνθρωπο μέσω της τροφικής αλυσίδας.

Έτσι νέες τεχνικές εντοπισμού όπως η φασματοφωτομετρία UV-Vis και η φωτοκατάλυση, μπορούν να μειώσουν σημαντικά την εμφάνιση τους στο περιβάλλον. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τις υπόλοιπες ενώσεις της κατηγορίας και να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση προς την φωτοκατάλυση με ηλιακό φως για να μπορεί να γίνει εύκολα η διαδικασία και σε πραγματικές συνθήκες περιβάλλοντος.

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ahmed, S., Rasul, M. G., Martens, W. N., Brown, R., & Hashib, M. A. (2010). Heterogeneous photocatalytic degradation of phenols in wastewater: a review on current status and developments. *Desalination*, *261*(1-2), 3-18. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2010.04.062>

Asensi-Cantó, A., López-Abellán, M. D., Castillo-Guardiola, V., Hurtado, A. M., Martínez-Penella, M., Luengo-Gil, G., & Conesa-Zamora, P. (2022). Antitumoral effects of tricyclic antidepressants: Beyond neuropathic pain treatment. *Cancers*, *14*(13), 3248. <https://doi.org/10.3390/cancers14133248>

Aznar, R., Sánchez-Brunete, C., Albero, B., Rodríguez, J. A., & Tadeo, J. L. (2014). Occurrence and analysis of selected pharmaceutical compounds in soil from Spanish agricultural fields. *Environmental science and pollution research*, *21*, 4772-4782. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-2438-7>

Baethge, C., Braun, C., Rink, L., Schwarzer, G., Henssler, J., & Bschor, T. (2022). Dose effects of tricyclic antidepressants in the treatment of acute depression—A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Affective Disorders*, *307*, 191-198. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.075>

Baker, D. R., & Kasprzyk-Hordern, B. (2011). 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*, *1218*(12), 1620-1631. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.01.060>

Ball, D. W. (2006). *Field guide to spectroscopy* (Vol. 8). Bellingham, Washington: Spie Press. https://spie.org/publications/fg08_p01_spectroscopy_defined?SSO=1

Bojinova, A., & Dushkin, C. (2011). Photodegradation of malachite green in water solutions by means of thin films of TiO₂/WO₃ under visible light. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, *103*(1), 239-250. <https://doi.org/10.1007/s11144-011-0295-2>

Boozalis, E., Khanna, R., Zampella, J. G., & Kwatra, S. G. (2021). Tricyclic antidepressants for the treatment of chronic pruritus. *Journal of Dermatological Treatment*. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1623369>

Caldara, M., & Marmioli, N. (2018). Tricyclic antidepressants inhibit *Candida albicans* growth and biofilm formation. *International journal of antimicrobial agents*, 52(4), 500-505. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.06.023>

Calza, P., Sakkas, V. A., Villioti, A., Massolino, C., Boti, V., Pelizzetti, E., & Albanis, T. (2008). Multivariate experimental design for the photocatalytic degradation of imipramine: determination of the reaction pathway and identification of intermediate products. *Applied Catalysis B: Environmental*, 84(3-4), 379-388. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2008.04.015>

Cannas, S., Frank, D., Minero, M., Aspesi, A., Benedetti, R., & Palestrini, C. (2014). Video analysis of dogs suffering from anxiety when left home alone and treated with clomipramine. *Journal of Veterinary Behavior*, 9(2), 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2013.12.002>

Castillo-Zacariás, C., Barocio, M.E., Hidalgo-Vázquez, E., Sosa-Hernández, J.E., Parra-Arroyo, L., López-Pacheco, I.Y., Barceló, D., Iqbal, H.N. & Parra-Saldívar, R. (2021). Antidepressant drugs as emerging contaminants: Occurrence in urban and non-urban waters and analytical methods for their detection. *Science of the Total Environment*, 757, 143722. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143722>

Četojević-Simin, D. D., Armaković, S. J., Šojić, D. V., & Abramović, B. F. (2013). Toxicity assessment of metoprolol and its photodegradation mixtures obtained by using different type of TiO₂ catalysts in the mammalian cell lines. *Science of the total environment*, 463, 968-974. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.083>

Četojević-Simin, D. D., Velićanski, A. S., Cvetković, D. D., Markov, S. L., Mrđanović, J. Ž., Bogdanović, V. V., & Šolajić, S. V. (2012). Bioactivity of lemon balm kombucha. *Food and Bioprocess Technology*, 5, 1756-1765. <https://doi.org/10.1007/s11947-010-0458-6>

Choi, J. W., Zhao, Y., Bediako, J. K., Cho, C. W., & Yun, Y. S. (2018). Estimating environmental fate of tricyclic antidepressants in wastewater treatment plant. *Science of the total environment*, 634, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.278>

Despotović, V.N., F Abramović, B., V Šojić, D., J Kler, S., B Dalmacija, M., J Bjelica, L., & Z Orčić, D. (2012). Photocatalytic degradation of herbicide quinmerac in various types of natural water. *Water, Air, & Soil Pollution*, 223, 3009-3020. <https://doi.org/10.1007/s11270-012-1084-x>

Dopheide J. A. (2006). Recognizing and treating depression in children and adolescents. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 63(3), 233–243. <https://doi.org/10.2146/ajhp050264>

Duran, C., Gundogdu, A., Bulut, V. N., Soylak, M., Elci, L., Sentürk, H. B., & Tüfekci, M. (2007). Solid-phase extraction of Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), Cd (II) and Pb (II) ions from environmental samples by flame atomic absorption spectrometry (FAAS). *Journal of hazardous materials*, 146(1-2), 347-355. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2006.12.029>

Farnoudian-Habibi, A., Massoumi, B., & Jaymand, M. (2016). A novel strategy for spectrophotometric simultaneous determination of amitriptyline and nortriptyline based on derivatation with a quinonoid compound in serum samples. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 168, 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.06.013>

Ferreira, S.L., Bezerra, M.A., Santos, A.S., dos Santos, W.N., Novaes, C.G., de Oliveira, O.M., Oliveira, M.L. and Garcia, R.L., (2018) . Atomic absorption spectrometry–A multi element technique. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 100, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.12.012>

Finčur, N. L., Grujić-Brojčin, M., Šćepanović, M. J., Četojević-Simin, D. D., Maletić, S. P., Stojadinović, S., & Abramović, B. F. (2021). UV-driven removal of tricyclic antidepressive drug amitriptyline using TiO₂ and TiO₂/WO₃ coatings. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 132(2), 1193-1209. <https://doi.org/10.1007/s11144-021-01936-7>

Finčur, N.L., Šćepanović, M.J., Grujić-Brojčin, M., Abramović, B.F., Krstić, J.B., Kremenović, A., Srećković, T. & Golubović, A. (2019). Adsorption and degradation of some psychiatric drugs by sol-gel synthesized titania-based photocatalysts: influence of tungsten and sodium content. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 90, 510-524. <https://doi.org/10.1007/s10971-019-04925-4>

Finčur, N., Šojić Merkulov, D., Putnik, P., Despotović, V., Banić, N., Bognár, S., Jovanović, D., Panić, S., Ivetić, T. and Abramović, B. (2023). Sunlight-Driven Degradation of Alprazolam and Amitriptyline by Application of Binary Zinc Oxide and Tin Oxide Powders. *Separations*, 10(5), 316. <https://doi.org/10.3390/separations10050316>

Finčur, N., Šojić Merkulov, D., Putnik, P., Despotović, V., Banić, N., Lazarević, M., Četojević-Simin, D., Agbaba, J., Abramović, B. (2021). Environmental photocatalytic degradation of antidepressants with solar radiation: Kinetics, mineralization, and toxicity. *Nanomaterials*, 11(3), 632. <https://doi.org/10.3390/nano11030632>

Fong, P. P., DiPenta, K. E., Jonik, S. M., & Ward, C. D. (2019). Short-term exposure to tricyclic antidepressants delays righting time in marine and freshwater snails with evidence for low-dose stimulation of righting speed by imipramine. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 7840-7846. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04269-0>

Gago-Ferrero, P., Bletsou, A.A., Damalas, D.E., Aalizadeh, R., Alygizakis, N.A., Singer, H.P., Hollender, J. & Thomaidis, N. S. (2020). Wide-scope target screening of > 2000 emerging contaminants in wastewater samples with UPLC-Q-ToF-HRMS/MS and smart evaluation of its performance through the validation of 195 selected representative analytes. *Journal of hazardous materials*, 387, 121712. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121712>

Gisbertz, S., & Pieber, B. (2020). Heterogeneous photocatalysis in organic synthesis. *ChemPhotoChem*, 4(7), 456-475. <https://doi.org/10.1002/cptc.202000014>

Golubović A, Abramović B, Šćepanović M, Grujić-Brojčin M, Armaković S, Veljković I, Babić B, Dohčević-Mitrović Z, Popović ZV. (2013). Improved efficiency of sol-gel synthesized mesoporous anatase nanopowders in photocatalytic degradation of metoprolol. *Materials Research Bulletin*, 48(4), 1363-1371. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2012.11.098>

Gomez, S., Marchena, C. L., Pizzio, L., & Pierella, L. (2013). Preparation and characterization of TiO₂/HZSM-11 zeolite for photodegradation of dichlorvos in aqueous solution. *Journal of hazardous materials*, 258, 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.04.030>

Gurpinar, S. S., Kart, D., & Eryilmaz, M. (2022). The effects of antidepressants fluoxetine, sertraline, and amitriptyline on the development of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Archives of Microbiology*, 204(4), 230. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02853-6>

Hatefi, R., Mashinchian-Moradi, A., Younesi, H., & Nojavan, S. (2020). Graphene quantum dots based on maltose as a high yield photocatalyst for efficient photodegradation of imipramine in wastewater samples. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 18, 1531-1540. <https://doi.org/10.1007/s40201-020-00569-7>

Hicks, J. K., Sangkuhl, K., Swen, J. J., Ellingrod, V. L., Müller, D. J., Shimoda, K., Bishop, J. R., Kharasch, E. D., Skaar, T. C., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Klein, T. E., Caudle, K. E., & Stingl, J. C. (2017). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 102(1), 37–44. <https://doi.org/10.1002/cpt.597>

Hopkins, J. L. (2014). Introduction to Spectroscopy. In *Using Commercial Amateur Astronomical Spectrographs* (pp. 1-43). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-01442-5_1

Ioannou, L. A., Hapeshi, E., Vasquez, M. I., Mantzavinos, D., & Fatta-Kassinos, D. (2011). Solar/TiO₂ photocatalytic decomposition of β -blockers atenolol and propranolol in water and wastewater. *Solar Energy*, 85(9), 1915-1926. <https://doi.org/10.1016/j.solener.2011.04.031>

Ishak, S., Allouche, M., Nasri, A., Harrath, A.H., Alwasel, S., Plávan, G., Beyrem, & Boufahja, F. (2022). The antidepressants amitriptyline and paroxetine induce changes in the structure and functional traits of marine nematodes. *Sustainability*, 14(10), 6100. <https://doi.org/10.3390/su14106100>

Ivetić, T.B., Finčur, N.L., Šojić Merkulov, D.V., Despotović, V.N., Četojević-Simin, D.D., Armaković, S.J., Uzelac, M.M., Bognár, S.I., Zec, N.J., Lukić-Petrović, S.R. & Abramović, B. F. (2021). Water-active titanium/molybdenum/mixed-oxides: Removal efficiency of organic water pollutants by adsorption and photocatalysis and toxicity assessment. *Catalysts*, 11(9), 1054. <https://doi.org/10.3390/catal11091054>

Ivetić, T., Finčur, N., Miljević, B., FAR, L. Đ., Lukić-Petrović, S., & Abramović, B. (2018). Indium-zinc-oxide nanocrystallites: Preparation, properties and visible-light-generated photocatalytic efficiency in degradation of psychoactive drugs from water systems. *Romanian Journal of Physics*, 63, 608. https://rjp.nipne.ro/2018_63_3-4/RomJPhys.63.608.pdf

Khorramifar, A., Karami, H., Lvova, L., Kolouri, A., Łazuka, E., Piłat-Rożek, M., Łagód, G., Ramos, J., Lozano, J., Kaveh, M & Darvishi, Y. (2023). Environmental engineering applications of electronic nose systems based on MOX gas sensors. *sensors*, 23(12), 5716. <https://doi.org/10.3390/s23125716>

Kumar, A., & Pandey, G. (2017). A review on the factors affecting the photocatalytic degradation of hazardous materials. *Mater. Sci. Eng. Int. J*, 1(3), 1-10. <https://doi.org/10.15406/mseij.2017.01.00018>

Kumar, S. G., & Rao, K. K. (2015). Zinc oxide based photocatalysis: tailoring surface-bulk structure and related interfacial charge carrier dynamics for better environmental applications. *Rsc Advances*, 5(5), 3306-3351. <https://doi.org/10.1039/C4RA13299H>

Lettieri, S., Pavone, M., Fioravanti, A., Santamaria Amato, L., & Maddalena, P. (2021). Charge carrier processes and optical properties in TiO₂ and TiO₂-based heterojunction photocatalysts: A review. *Materials*, 14(7), 1645. <https://doi.org/10.3390/ma14071645>

Li, H., Sumarah, M. W., & Topp, E. (2013). Persistence of the tricyclic antidepressant drugs amitriptyline and nortriptyline in agriculture soils. *Environmental toxicology and chemistry*, 32(3), 509-516. <https://doi.org/10.1002/etc.2112>

Liu, W., He, T., Wang, Y., Ning, G., Xu, Z., Chen, X., Hu, X., Wu, Y. & Zhao, Y. (2020). Synergistic adsorption-photocatalytic degradation effect and norfloxacin mechanism of ZnO/ZnS@ BC under UV-light irradiation. *Scientific Reports*, 10(1), 11903. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68517-x>

Li, X., Xie, J., Jiang, C., Yu, J., & Zhang, P. (2018). Review on design and evaluation of environmental photocatalysts. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 12, 1-32. <https://doi.org/10.1007/s11783-018-1076-1>

Macedo, D., Chaves Filho, A. J. M., de Sousa, C. N. S., Quevedo, J., Barichello, T., Júnior, H. V. N., & de Lucena, D. F. (2017). Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *Journal of affective disorders*, 208, 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.012>

Magnuson, J. T., Longenecker-Wright, Z., Havranek, I., Monticelli, G., Brekken, H. K., Kallenborn, R., Schlenk, D., Sydnes, M.O. & Pampanin, D. M. (2022). Bioaccumulation potential of the tricyclic antidepressant amitriptyline in a marine Polychaete, *Nereis virens*. *Science of the Total Environment*, 851, 158193. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158193>

Masson, S., Bleuer-Elsner, S., Muller, G., Médam, T., Chevallier, J., & Gaultier, E. (2024). Tricyclic Antidepressants. In *Veterinary Psychiatry of the Dog: Diagnosis and Treatment of Behavioral Disorders* (pp. 663-674). Cham: Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-53012-8_19

Meador, J. P., Yeh, A., Young, G., & Gallagher, E. P. (2016). Contaminants of emerging concern in a large temperate estuary. *Environmental Pollution*, 213, 254-267. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.01.088>

Merkulov, D.V.Š., Despotović, V.N., Banić, N.D., Armaković, S.J., Finčur, N.L., Lazarević, M.J., Četojević-Simin, D.D., Orčić, D.Z., Radoičić, M.B., Šaponjić, Z.V. & Abramović, B. F. (2018). Photocatalytic decomposition of selected biologically active compounds in environmental waters using TiO₂/polyaniline nanocomposites: Kinetics, toxicity and intermediates assessment. *Environmental pollution*, 239, 457-465. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.039>

Minguez, L., Farcy, E., Ballandonne, C., Lepailleur, A., Serpentine, A., Lebel, J.M., Bureau, R. and Halm-Lemeille, M.P. (2014). Acute toxicity of 8 antidepressants: what are their modes of action?. *Chemosphere*, 108, 314-319. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.01.057>

Moraczewski, J., & Aedma, K. K. (2022). Tricyclic antidepressants. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/?report=reader#!po=94.4444>

Muir, D., Simmons, D., Wang, X., Peart, T., Vilella, M., Miller, J., & Sherry, J. (2017). Bioaccumulation of pharmaceuticals and personal care product chemicals in fish exposed to wastewater effluent in an urban wetland. *Scientific reports*, 7(1), 16999. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15462-x>

Nobile, B., Durand, M., Olié, E., Guillaume, S., Molès, J. P., Haffen, E., & Courtet, P. (2021). The anti-inflammatory effect of the tricyclic antidepressant clomipramine and its high penetration in the brain might be useful to prevent the psychiatric consequences of SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 615695. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.615695>

Osawa, R. A., Barrocas, B. T., Monteiro, O. C., Oliveira, M. C., & Florêncio, M. H. (2020). Visible light photocatalytic degradation of amitriptyline using cobalt doped titanate nanowires: Kinetics and characterization of transformation products. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(1), 103585. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103585>

Palestrini, C., Minero, M., Cannas, S., Rossi, E., & Frank, D. (2010). Video analysis of dogs with separation-related behaviors. *Applied Animal Behaviour Science*, 124(1-2), 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.01.014>

Pardeshi, S. K., & Patil, A. B. (2009). Effect of morphology and crystallite size on solar photocatalytic activity of zinc oxide synthesized by solution free mechanochemical method. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 308(1-2), 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2009.03.023>

Radoičić, M., Šaponjić, Z., Janković, I. A., Ćirić-Marjanović, G., Ahrenkiel, S. P., & Čomor, M. I. (2013). Improvements to the photocatalytic efficiency of polyaniline modified TiO₂ nanoparticles. *Applied Catalysis B: Environmental*, 136, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.01.007>

Rahman, N., Sameen, S., & Kashif, M. (2016). Spectroscopic study of charge transfer complexation between doxepin and π -acceptors and its application in quantitative analysis. *Journal of Molecular Liquids*, 222, 944-952. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.07.125>

Rapti, I., Bairamis, F., & Konstantinou, I. (2021). g-C₃N₄/MoS₂ heterojunction for photocatalytic removal of phenol and Cr (VI). *Photochem*, *1*(3), 358-370. <https://doi.org/10.3390/photochem1030023>

Rapti, I., Boti, V., Albanis, T., & Konstantinou, I. (2023). Photocatalytic degradation of psychiatric pharmaceuticals in hospital WWTP secondary effluents using G-C₃N₄ and g-C₃N₄/MoS₂ catalysts in laboratory-scale pilot. *Catalysts*, *13*(2), 252. <https://doi.org/10.3390/catal13020252>

Reichl, B., Himmelsbach, M., Emhofer, L., Klampfl, C. W., & Buchberger, W. (2018). Uptake and metabolism of the antidepressants sertraline, clomipramine, and trazodone in a garden cress (*Lepidium sativum*) model. *Electrophoresis*, *39*(9-10), 1301-1308. <https://doi.org/10.1002/elps.201700482>

Rocha, F. S., Gomes, A. J., Lunardi, C. N., Kaliaguine, S., & Patience, G. S. (2018). Experimental methods in chemical engineering: Ultraviolet visible spectroscopy—UV-Vis. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, *96*(12), 2512-2517. <https://doi.org/10.1002/cjce.23344>

Roy, P., Chen, P. C., Periasamy, A. P., Chen, Y. N., & Chang, H. T. (2015). Photoluminescent carbon nanodots: synthesis, physicochemical properties and analytical applications. *Materials Today*, *18*(8), 447-458. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.04.005>

Sankaran, S., & Ehsani, R. (2014). Introduction to the electromagnetic spectrum. In *Imaging with Electromagnetic Spectrum* (pp. 1-15). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54888-8_1

Šćepanović M, Abramović B, Golubović A, Kler S, Grujić-Brojčin M, Dohčević-Mitrović Z, Babić B, Matović B, Popović Z. V. (2012). Photocatalytic degradation of metoprolol in water suspension of TiO₂ nanopowders prepared using sol-gel route. *Journal of sol-gel science and technology*, *61*, 390-402. <https://doi.org/10.1007/s10971-011-2639-9>

Schneider, J., Patterson, M., & Jimenez, X. F. (2019). Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *86*(12), 807-814. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19005>

Shard, A. G., Schofield, R. C., & Minelli, C. (2020). Ultraviolet–visible spectrophotometry. In *Characterization of Nanoparticles* (pp. 185-196). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814182-3.00012-2>

Šojić, D. V., Orčić, D. Z., Četojević-Simin, D. D., Despotović, V. N., & Abramović, B. F. (2014). Kinetics and the mechanism of the photocatalytic degradation of mesotrione in aqueous suspension and toxicity of its degradation mixtures. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 392, 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.039>

Soni, P., Sinha, D., & Patel, R. (2013). Simple, rapid and sensitive UV-Visible spectrophotometric method for determination of antidepressant amitriptyline in pharmaceutical dosage forms. *Journal of Spectroscopy*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/783457>

Sousa, M., Arezes, P., & Silva, F. (2021). Occupational exposure to incidental nanoparticles: A review on control banding. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1953, No. 1, p. 012008). IOP Publishing. <https://10.1088/1742-6596/1953/1/012008/pdf>

Stojadinović, S., Radić, N., Vasilić, R., Petković, M., Stefanov, P., Zeković, L., & Grbić, B. (2012). Photocatalytic properties of TiO₂/WO₃ coatings formed by plasma electrolytic oxidation of titanium in 12-tungstosilicic acid. *Applied Catalysis B: Environmental*, 126, 334-341. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2012.07.031>

Sun, X., Li, H. -J., Ou, N., Lyu, B., Gui, B., Tian, S., Qian, D., Wang, X., & Yang, J. (2019). Visible-Light Driven TiO₂ Photocatalyst Coated with Graphene Quantum Dots of Tunable Nitrogen Doping. *Molecules*, 24(2), 344. <https://doi.org/10.3390/molecules24020344>

Tian, P., Tang, L., Teng, K. S., & Lau, S. P. (2018). Graphene quantum dots from chemistry to applications. *Materials today chemistry*, 10, 221-258. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2018.09.007>

Togola, A., & Budzinski, H. (2008). Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography a*, 1177(1), 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.105>

Tomić, N. Grujić-Brojčević, M. Finčur, N. Abramović, B. Simović, B. Krstić, J. Matović, B. Šćepanović, M. (2015). Photocatalytic degradation of alprazolam in water suspension of brookite type TiO₂ nanopowders prepared using hydrothermal route. *Materials Chemistry and Physics*, 163, 518-528. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2015.08.008>

Ulrich, S., Ricken, R., Buspavanich, P., Schlattmann, P., & Adli, M. (2020). Efficacy and adverse effects of tranlycypromine and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a systematic review and comprehensive meta-analysis. *Journal of clinical psychopharmacology*, 40(1), 63-74. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001153>

Wang, H., Li, X., Zhao, X., Li, C., Song, X., Zhang, P., & Huo, P. (2022). A review on heterogeneous photocatalysis for environmental remediation: From semiconductors to modification strategies. *Chinese Journal of Catalysis*, 43(2), 178-214. [https://doi.org/10.1016/S1872-2067\(21\)63910-4](https://doi.org/10.1016/S1872-2067(21)63910-4)

Wang, X., Jia, J., & Wang, Y. (2011). Degradation of CI Reactive Red 2 through photocatalysis coupled with water jet cavitation. *Journal of Hazardous Materials*, 185(1), 315-321. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.09.036>

Wang, Z., Li, C., & Domen, K. (2019). Recent developments in heterogeneous photocatalysts for solar-driven overall water splitting. *Chemical Society Reviews*, 48(7), 2109-2125. <https://doi.org/10.1039/C8CS00542G>

Xu, X. M., Liu, Y., Dong, M. X., Zou, D. Z., & Wei, Y. D. (2017). Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine*, 96(22), e6989. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006989>

Younis, S. A., & Kim, K. H. (2020). Heterogeneous photocatalysis scalability for environmental remediation: opportunities and challenges. *Catalysts*, 10(10), 1109. <https://doi.org/10.3390/catal10101109>

Yue, J., Zhang, K., Yu, H., Yu, L., Hou, T., Chen, X., Ge, H., Hayat, T., Alsaedi, A. & Wang, S. (2019). Mechanism insights into tunable photoluminescence of carbon dots by hydroxyl radicals. *Journal of materials science*, 54(8), 6140-6150. <https://doi.org/10.1007/s10853-018-03254-1>

Zhang, X., Zhang, R., Niu, S., Zheng, J., & Guo, C. (2019). Enhanced photo-catalytic performance by effective electron-hole separation for MoS₂ inlaying in g-C₃N₄ hetero-junction. *Applied Surface Science*, 475, 355-362. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.12.301>

Zhao, Y., Ren, J., Fry, E. E., Xiao, J., Townsend, A. R., & Stuart, D. I. (2018). Structures of Ebola virus glycoprotein complexes with tricyclic antidepressant and antipsychotic drugs. *Journal of medicinal chemistry*, 61(11), 4938-4945. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00350>

Zhu, M., Du, Y., Yang, P., & Wang, X. (2013). Donor–acceptor porphyrin functionalized Pt nano-assemblies for artificial photosynthesis: a simple and efficient homogeneous photocatalytic hydrogen production system. *Catalysis Science & Technology*, 3(9), 2295-2302. <https://doi.org/10.1039/C3CY00236E>

Ziarrusta, H., Mijangos, L., Prieto, A., Etxebarria, N., Zuloaga, O., & Olivares, M. (2016). Determination of tricyclic antidepressants in biota tissue and environmental waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 408, 1205-1216. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9224-y>