



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ &

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Χρήστος

Χατζηχριστοδούλου



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΣΙΤΟΚΤΟΝΑ ΤΟΥ
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ**

Υπό

Κουρέα Χρ. Μιχαήλ

Μηχανικού Περιβάλλοντος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 Μιχαήλ Χρ. Κουρέας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (21-02-2013 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)** Δρ. **Ανδρέας Τσακάλωφ**
Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. **Χρήστος Χατζηχριστοδούλου**
Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. **Ασπασία Τσέζου**
Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. **Αριστείδης Τσατσάκης**
, Καθηγητής Τοξικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης,
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. **Γεώργιος Χατζηγεωργίου**
Καθηγητής Νευρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. **Νικόλαος Τσιρόπουλος**
Καθηγητής Χημείας, Τμήμα Γεωπονίας Φυτικής Παραγωγής και Αγροτικού Περιβάλλοντος, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. **Γεώργιος Ραχιώτης**
Επίκουρος Καθηγητής Επαγγελματικής Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσης διδακτορικής διατριβής δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την ουσιαστική συμβολή μιας σειράς ανθρώπων. Θα ήθελα λοιπόν να ευχαριστήσω:

- Τον επιβλέποντα της διατριβής κ. **Τσακάλωφ Ανδρέα**, Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Χημείας για τη σημαντική του καθοδήγηση στη φάση του σχεδιασμού και της υλοποίησης της μελέτης, την αρωγή του στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τις γνώσεις και την εμπειρία που μου μετέδωσε καθ' όλο το διάστημα της εκπόνησης της παρούσης μελέτης.
- Τον κ. **Χατζηχριστοδούλου Χρήστο**, Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας και Διευθυντή του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας, που παρά το υπερφορτωμένο πρόγραμμα του, το γραφείο ήταν πάντα ανοικτό για τη διευθέτηση των ουκ ολίγων προβλημάτων που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσης διατριβής. Τον ευχαριστώ για την καθοριστική του συμβολή τόσο σε επιστημονικό άλλα και σε πρακτικό επίπεδο. Η συνεργασία μαζί του μου έδωσε ένα υπόδειγμα για το πώς μετατρέπεις μια ιδέα σε πράξη και αποτέλεσμα
- Την κα **Τσέζου Ασπασία**, Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής και Διευθύντρια του Εργαστηρίου Κυτταρογενετικής και Μοριακής Γενετικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, για την ουσιαστική της συμβολή στην πραγματοποίηση των αναλύσεων του DNA και τις πολύτιμες συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσης διατριβής.
- Τον κ. **Τσατσάκη Αριστείδη**, Καθηγητή Τοξικολογίας και Διευθυντή του Εργαστηρίου Τοξικολογίας και Εγκληματολογικής Χημείας του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστήμιου Κρήτης, στο οποίο πραγματοποιήθηκαν οι αναλύσεις των ούρων. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό του εργαστηρίου για την άψογη συνεργασία και ιδιαίτερα τον κ. **Τζατζαράκη Μανόλη**, Λέκτορα Τοξικολογίας.

- Τον κ. **Χατζηγεωργίου Γεώργιο**, Καθηγητή Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Τον κ. **Τσιρόπουλο Νικόλαο**, Καθηγητή Χημείας του Τμήματος Γεωπονίας Φυτικής Παραγωγής και Αγροτικού Περιβάλλοντος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Τον κ. **Ραχιώτη Γεώργιο**, Επίκουρο Καθηγητή Επαγγελματικής Επιδημιολογίας του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια **Ορφανίδου Κλέλια** για τη διεξαγωγή των αναλύσεων για τον προσδιορισμό της οξειδωτικής βλάβης στο DNA
- Το Τμήμα Αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για τη βοήθεια στην εξεύρεση συμμετεχόντων
- Το Δήμο Αγιάς
- Τον πολιτιστικό σύλλογο Μεταξοχωρίου και ιδιαίτερα τον κ. **Πατσαβούρα Ιωάννη**
- Το σύλλογο γυναικών Αγιάς και ιδιαίτερα την κα **Ντελή Γεωργία**
- Τους μεταπτυχιακούς φοιτητές **Παπαγεωργίου Αλέξανδρο** και **Ραχιώτη Ασημίνα**
- Τον κ. **Νακούλα Βασίλη** και την κα **Λιάκου Γεωργία** για τη βοήθεια στις αιμοληψίες
- Τον κ. **Κατσιούλη Αντώνιο** για τη βοήθεια στη στατιστική ανάλυση
- Όλο το προσωπικό του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας και ιδιαίτερα τους κυρίους **Γκαγτζή Δημήτρη**, **Μπιτσόλα Νίκο**, **Ντόνα Κωνσταντίνο** και τις κυρίες **Κατσιαφλάκα Άννα**, **Κολοκυθοπούλου Φωτεινή**, **Τσερκέζου Περσεφόνη** και **Πινακά Ουρανία**
- Τη σύζυγο μου κα **Καλογνωμά Ζωή** για τη στήριξη της

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια Δημόσιας Υγείας **Τζένη Κρεμαστινού**, που με παρότρυνε να ασχοληθώ με τον τομέα της περιβαλλοντικής υγείας και της περιβαλλοντικής επιδημιολογίας.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Επαγγελματική Εμπειρία

**01/09/08 - Σήμερα : Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Εργαστήριο Υγιεινής και
Επιδημιολογίας- Περιφερειακό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας Θεσσαλίας**

Ερευνητής- Αναλυτής

- Εργαστηριακές μετρήσεις σε περιβαλλοντικά δείγματα
- Δειγματοληψίες
- Συμμετοχή στα ευρωπαϊκά προγράμματα

a)"Assessing The Usefulness Of A EU Ship Sanitation Programme And Coordinated Action For The Control Of Communicable Diseases In Cruise Ships And Ferries", acronym SHIPSAN

b) "EU Ship Sanitation Training Network" acronym SHIPSAN

**01/10/06 έως 31/05/08 Κατασκευαστική εταιρία: : ΑΚΤΩΡ ΑΤΕ
Έργο "Navarino resorts-Navarino dunes", Ρωμανός Πολιάς, Ν. Μεσσηνίας**

- Υπεύθυνος Περιβαλλοντικής Διαχείρισης(ISO 14001, EMAS) κατά την κατασκευή
- Συμμετοχή στην εφαρμογή του συστήματος διασφάλισης και ελέγχου ποιότητας

**08/05/05 έως 31/05/06 Τεχνικό Γραφείο
Χάνια, Κρήτη**

- Εκπόνηση Μελετών Περιβαλλοντικών Επιπτώσεων
- Συλλογή Περιβαλλοντικών στοιχείων
- Σχεδιασμός Τοπογραφικών με την χρήση AUTOCAD

Ακαδημαϊκές Σπουδές

**01/09/08 - Σήμερα : Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Εργαστήριο Υγιεινής και
Επιδημιολογίας
Λάρισα, Θεσσαλία**

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Τίτλος Διατριβής: Εκτίμηση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα του πληθυσμού της Θεσσαλίας και αποτίμηση των επιπτώσεων μέσω της μέτρησης βιολογικών δεικτών

09/97 - 10/03/05 Πολυτεχνείο Κρήτης
Χανιά, Κρήτη

Μηχανικός του Τμήματος Μηχανικών Περιβάλλοντος του Πολυτεχνείου Κρήτης.
Βαθμός : 6,68 (Λίαν Καλώς)

Εκπόνηση Διπλωματικής Εργασίας στο Τμήμα Μηχανικών Περιβάλλοντος με θέμα:
«Αειφόρος ανάπτυξη και τουρισμός. Αποτίμηση της αειφορίας στην Κρήτη»

Σεμινάρια- Εκπαίδευση

30/07/11-17/08/11
Harvard School of Public Health
Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ

EH 201 : Introduction to Environmental Health

17/01/11-18/01/11

DG Health and Consumers Public Health Programme- EU SHIPSAN TRAINET projectDG
Αθήνα. Ελλάδα

Hygiene Inspections and Communicable Disease
Prevention and Control on Passenger Ships
“Train the Trainers” Course

02/03/09-06/03/09
University of Southern California, Viterbi School of Engineering, Foundation of Cross connection control and hydraulic research
Baton Rouge, Λουϊζιάνα, ΗΠΑ

Course for the Training of Cross-Connection Control Programme
Specialists

Ξένες Γλώσσες

December 1994 University of Cambridge
First Certificate in English Grade (C)

Τεχνικά προσόντα

Windows 98/2000/XP, MS Office -Word, Excel, PowerPoint

- AUTOCAD 2000
- Photoshop
- ArcGIS
- Web services
- Epi-Info
- SPSS

Δημοσιεύσεις

Kokouva, M., **Koureas, M.**, Dardiotis, E., Almpantidou, P., Kalogeraki, A., Kyriakou, D., Hadjigeorgiou, G. M., Hadjichristodoulou, C., 2013. Relationship between the paraoxonase 1 (PON1) M55L and Q192R polymorphisms and lymphohaematopoietic cancers in a Greek agricultural population. *Toxicology* 307, 12-16.

Koureas, M., Tsakalof, A., Tsatsakis, A., Hadjichristodoulou, C., 2012. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicology Letters* 210, 155-168.

Koureas, M., Tsakalof, A., Tzatzarakis, M., Vakonaki, E., Tsatsakis, A., Hadjichristodoulou, C. Biomonitoring of organophosphate exposure of pesticide sprayers and comparison of exposure levels with other population groups in Thessaly (Greece). *Occupational and Environmental Medicine* . 2013.
Ref Type: In Press

Malissiova, E., Tsakalof, A., Arvanitoyannis, I. S., Katsafliaka, A., Katsioulis, A., Tserkezou, P., **Koureas, M.**, Govaris, A., Hadjichristodoulou, C., 2013. Monitoring Aflatoxin M1 levels in ewe's and goat's milk in Thessaly, Greece; potential risk factors under organic and conventional production schemes. *Food Control* 34, 241-248.

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΣΙΤΟΚΤΟΝΑ ΤΟΥ
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ**

Κουρέας Χρ. Μιχαήλ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

Τριμελής επιτροπή:

Δρ. Ανδρέας Τσακάλωφ (Επιβλέπων)

Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Δρ. Χρήστος Χατζηχριστοδούλου

Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Δρ. Ασπασία Τσέζου

Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ευρεία χρήση παρασιτοκτόνων ουσιών στις μέρες μας διασφαλίζει σε μεγάλο βαθμό την προστασία των καλλιεργειών και των ανθρώπων από την ανεπιθύμητη δράση επιβλαβών οργανισμών. Παρόλα αυτά η έκθεση σε παρασιτοκτόνα έχει συνδεθεί με πληθώρα επιπτώσεων στην ανθρωπινή υγεία συμπεριλαμβανομένων καρκινογενέσεων, νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, ανοσολογικών νοσημάτων, επιπτώσεων στο αναπαραγωγικό σύστημα, κ.α. Η παρούσα διατριβή αφορά επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην περιοχή της Θεσσαλίας, η οποία παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά την χρήση φυτοπροστατευτικών προϊόντων καθώς είναι περιοχή με σημαντική γεωργική παραγωγή.

Στόχοι: Η παρούσα μελέτη είχε στόχο την αποτύπωση της έκθεσης των επαγγελματικά εκτιθέμενων αλλά και του γενικού πληθυσμού σε οργανοφωσφορικά παρασιτοκτόνα μέσω της μέτρησης βιολογικών δεικτών έκθεσης, καθώς και την αναζήτηση παραγόντων που επηρεάζουν την έκθεση. Παράλληλα έγινε συγκριτική αξιολόγηση των συγκεντρώσεων των βιολογικών δεικτών έκθεσης σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Επιπρόσθετα η μελέτη είχε στόχο την εκτίμηση της οξειδωτικής βλάβης στο DNA και την συσχέτιση της με την έκθεση σε φυτοφάρμακα καθώς και άλλους πιθανούς παράγοντες κίνδυνου.

Μεθοδολογία: Διεξήχθη συγχρονική επιδημιολογική μελέτη σε τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς της Θεσσαλίας που επιλέχθηκαν με βάση την πιθανή έκθεση τους σε παρασιτοκτόνα. Συνολικά, στην μελέτη συμμετείχαν 80 ψεκαστές φυτοφαρμάκων από το Δήμο Αγίας Λάρισας, 85 κάτοικοι του Δήμου Αγίας μη εμπλεκόμενοι σε γεωργικές δραστηριότητες και 121 άτομα από την πόλη της Λάρισας που χρησιμοποιήθηκαν ως δείγμα ελέγχου. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συνήθειες, το ιατρικό ιστορικό και το ιστορικό έκθεσης των συμμετεχόντων καταγράφηκαν με τη μέθοδο της προσωπικής συνέντευξης με την χρήση ειδικών ερωτηματολογίων. Από όλους τους συμμετέχοντες ελήφθησαν δείγματα αίματος και δείγματα ούρων. Για την εκτίμηση της έκθεσης σε οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα προσδιορίστηκαν ποσοτικά οι τιμές των διακυλφωσφορικών (DAP) μεταβολιτών στα ούρα, με τη χρήση αναλυτικής μεθόδου βασισμένης στην αέρια χρωματογραφία-φασματοσκοπία μαζών. Στα

δείγματα του αίματος πραγματοποιήθηκε εκχύλιση του γενωμικού DNA και στη συνέχεια προσδιορισμός του παραπροϊόντος οξειδωσης του DNA 8-υδροξυδεοξυγουανοσίνη (8-OHdG) με ανοσοενζυμική μέθοδο.

Αποτελέσματα: Στην ομάδα των ψεκαστών οι διάμεσες τιμές του συνόλου των μεταβολιτών DAP ήταν **24,9** μg/g κρεατινίνης (**IQR :13.0-42.1**) ενώ σημαντικά μικρότερες ήταν οι διάμεσες συγκεντρώσεις στην ομάδα των κατοίκων της περιοχής μελέτης [**11,3** μg/g κρεατινίνης (**IQR :5.3-18 .7**)]) και στον αστικό πληθυσμό [**11,9** μg/g κρεατινίνης(**IQR :6.3-20.3.**)]. Στην ομάδα των ψεκαστών παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, για τα dimethylphosphate (DMP), diethylphosphate (DEP) και diethylthiophosphate (DETP) (**p <0.001**), αλλά όχι για το diethyldithiophosphate (DEDTP) (**p = 0.856**). Χρησιμοποιώντας ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ της χρήσης μέτρων προστασίας και της παρουσίας υψηλής έκθεσης, βρέθηκε ότι η μη αλλαγή ρούχων άμεσα σε περίπτωση ρύπανσης τους από ατύχημα [**OR: 4.04(1.05-15.57)**] και η μη χρήση προστατευτικής στολής [**OR: 4.06(1.22-13.46)**] συνδέεται με αυξημένα επίπεδα DAP μεταβολιτών. Παράλληλα βρέθηκε ότι οι ψεκαστές φυτοφαρμάκων έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές 8-OHdG (**p=0.007**), ενώ σε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης η σχέση της ιδιότητας του ψεκαστή με αυξημένες τιμές 8-OHdG παρουσιάζει οριακά μη στατιστικώς σημαντική σχέση [**OR: 1.88(0.96-3.70)**]. Ωστόσο, βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με την εποχική έκθεση σε εντομοκτόνα [**RR: 2.19(1.09-4.38)**] και ζιζανιοκτόνα [**RR: 2.32(1.16-4.64)**] όπως αυτή καταγράφηκε από το ιστορικό έκθεσης. Τέλος, από τις υποομάδες φυτοφάρμακων, μεγαλύτερη επίπτωση στα επίπεδα της οξειδωτικής βλάβης, βρέθηκε να έχουν τα νεονικοτινοειδή εντομοκτόνα [**RR: 2.22(1.07-4.63)**] και το ζιζανιοκτόνο γλυφωσινικό αμμώνιο [**RR: 3.26(1.38-7.69)**]

Συμπεράσματα: Η παρούσα εργασία αναδεικνύει ότι η έκθεση σε οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα είναι παρούσα στη μεγάλη πλειονότητα του πληθυσμού έστω και σε χαμηλά επίπεδα. Παράλληλα επιβεβαιώνεται η αυξημένη έκθεση των επαγγελματιών και υπογραμμίζεται η προστατευτική επίδραση των μέσων ατομικής προστασίας, ιδιαίτερα αυτών που σχετίζονται με την διαδερμική έκθεση. Επίσης, παράγονται ευρήματα που στηρίζουν την υπόθεση της εμπλοκής της έκθεσης σε φυτοφάρμακα στην επαγωγή της οξειδωτικής βλάβης στο DNA, και

υποδεικνύονται χημικές ομάδες παρασιτοκτόνων στις οποίες πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη βαρύτητα σε μελλοντικές έρευνες.

ABSTRACT

Background: The widespread use of pesticides substances nowadays largely guarantees the protection of crops and people from undesired pests. However, exposure to pesticides can cause variety of human health effects including carcinogenesis, neurodegenerative diseases, immunological diseases, effects on the reproductive system, etc. The present epidemiological study was conducted in the region of Thessaly which is a region of particular interest as it is significantly burdened by the heavy use of pesticides.

Objectives: The present study aimed to assess the exposure of occupationally exposed individuals and general population to organophosphate pesticides by measuring biomarkers of exposure. At the same time, the objective was to determine factors influencing exposure and the comparison of biomarkers of exposure levels in different population groups. Additionally, the study aimed at recording the oxidative damage to DNA and investigating its correlation with the exposure to pesticides and other potential risk factors.

Methodology: In total, the study involved 80 pesticide sprayers from the municipality of Agia, Larisa, 85 residents of the municipality of Agia not involved in agricultural activities and 112 individuals from the city of Larissa that were used as a control group. Demographic characteristics, habits, medical history and the exposure history of the participants were recorded by personal interviews. Peripheral venous blood and urine samples were collected from the participants. For the measurement of exposure to organophosphorus insecticides dialkylphosphate (DAP) metabolites were quantified in urine, using analytical method based on gas chromatography - mass spectrometry. In the blood samples genomic DNA was extracted and the DNA oxidation by-product 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) was determined by Enzyme Immuno-Assay.

Results: The mean values of total DAP metabolites were **24.9** mg / g creatinine (**IQR :13.0-42 .1**) for pesticide sprayers, **11.3** mg / g creatinine (**IQR :5.3-18.7**) for residents the study area and **11.9** mg / g creatinine (**IQR :6.3-20.3**) for the urban population. Statistically significantly higher levels observed in the group of sprayers in comparison with the control group for the DMP, DEP and DETP metabolites (**p <0.001**), but not for DEDTP (**p = 0.856**). The multiple logistic regression analysis conducted to identify correlations between the use of protective

measures and the presence of high exposure showed that not changing clothes immediately in case of accidental spillage of pesticides to clothing [OR: 4.04 (1.05-15.57)] and not using of full body coveralls [OR: 4.06 (1.22 - 13.46)] was associated with increased levels of DAP metabolites. At the same time, it was found that pesticide sprayers had significantly higher levels of 8-OHdG ($p = 0.007$), while in the multiple logistic regression analysis the relationship between belonging to the sprayers group with increased 8-OHdG was borderline non-significant [OR: 1.88 (0.96- 3.70)]. However, a statistically significant relationship with seasonal exposure to insecticides [RR: 2.19 (1.09-4.38)] and herbicides [RR: 2.32 (1.16-4.64)] was found. Additionally, from the subgroups of pesticides, seasonal exposure to neonicotinoid insecticides [RR: 2.22 (1.07-4.63)] and the herbicide glyphosate ammonium [RR: 3.26 (1.38-7.69)] was found to have the greater impact on 8-OHdG levels.

Conclusions: The present study shows that exposure to organophosphates is present in the vast majority of the population. Also, it is confirmed the higher exposure of pesticide sprayers and the beneficial effect of protective measures is highlighted. Furthermore this study produced findings that support the hypothesis of the involvement of pesticide exposure on the induction of oxidative damage to DNA, and identified chemical groups of pesticides which must be given greater attention in future investigations.

Συντομογραφίες

| | | |
|-----------------|---|---|
| 8-OHdG | 8-υδροξυδεοξυγουανοσίνη | 8-Hydroxydeoxyguanosine |
| DAP | Διαλκυλφωσφορικά | Dialkylphosphates |
| DMP | Διμέθυλφωσφορικό | Dimethylphosphate |
| DMTP | Διμεθυλθειοφωσφορικό | Dimethylthiophosphate |
| DMDTP | Διμέθυλδιθειοφωσφορικό | Dimethyldithiophosphate |
| DEP | Διέθυλφωσφορικό | Diethylphosphate |
| DETP | Διεθυλθειοφωσφορικό | Diethylthiophosphate |
| DEDTP | Διέθυλδιθειοφωσφορικό | Diethyldithiophosphate |
| IQR | Ενδοτεταρτημορικό εύρος | Interquantile range |
| OR | Λόγος Πιθανοτήτων | Odds Ratio |
| RR | Σχετικός κίνδυνος | Relative Risk |
| DDT | Διχλωρο-διφαινυλο- τριχλωροαιθάνιο | Dichloro-diphenyl- trichloroethane |
| HCH | Εξαχλωροκυκλοεξάνιο | |
| GC-ECD | Αέρια χρωματογραφία με ανιχνευτή παγίδευσης ηλεκτρονίων | Gas Chromatography – Electron Capture Detector |
| GC-MS | Αέρια χρωματογραφία - Φασματοσκοπία μαζών | Gas Chromatography – mass spectrometry |
| HPLC | Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης | High Performance Liquid Chromatography |
| DEET | | diethyl-m-toluamide |
| CHAMACOS | Κέντρο για την Αξιολόγηση της Υγείας των Μητέρων και των Παιδιών της κοιλάδας Salinas | Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas |
| CCCEH | Κέντρο Περιβαλλοντικής Υγείας Παιδών του Columbia | Columbia Center for Children's Environmental Health |
| TCP | | 3,5,6-trichloro-2-pyridinol |
| 3-PBA | | 3-phenoxy benzoic acid |
| GC-FPD | Αέρια χρωματογραφία με φωτομετρικό ανιχνευτή φλόγας | Gas Chromatography – Flame Photometric Detector |
| LC-MS | Υγρή Χρωματογραφία Φασματοσκοπία Μαζών | Liquid Chromatography - Mass Spectrometry |
| ROS | Δραστικές Μορφές Οξυγόνου | Reactive Oxygen Species |
| PUFAs | πολυακόρεστα λιπαρά οξέα | |
| SSB | Μονόκλωνες Θραυσεις | Single Strand Breaks |
| DSB | Δίκλωνες θραύσεις | Double Strand Breaks |
| 8-oxodG | | 8-oxo-7,8-dihydro-2- deoxyguanosine |
| SOD | Δισμουτάσες της ρίζας του σουπεροξειδίου | Superoxide dismutases |
| CAT | Καταλάση | Catalase |
| GPx | Υπεροξειδάσες της | |

| | | |
|--------------|----------------------------|------------------------|
| PFBBr | γλουταθειόνης | |
| LOQ | Πενταφθοροβενζύλο βρωμίδιο | Limits of Quantitation |
| ΜΑΠ | Όρια ποσοτικοποίησης | |
| GIS | ΜΑΠ | |
| | Γεωγραφικά Συστήματα | Geographic Information |
| | Πληροφοριών | Systems |
| Kow | Συντελεστής κατανομής | |
| | οκτανόλης-νερού | |
| ΟΦ | Οργανοφωσφορικά | |
| OC | Οργανοχλωριωμένα | Organochlorines |

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|-----------|
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ..... | 1 |
| ΜΕΡΟΣ Α- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 4 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Ιστορική εξέλιξη στη χρήση και τις εφαρμογές των παρασιτοκτόνων- Κατάταξη και θεσμικό πλαίσιο | 5 |
| 1.1. Ιστορική αναδρομή | 5 |
| 1.1.2 Πρώτη περίοδος (έως 1870)..... | 5 |
| 1.1.2 Δεύτερη περίοδος (1870-1945)..... | 7 |
| 1.1.3 Τρίτη περίοδος (1945-σήμερα) | 8 |
| 1.2. Κατηγορίες παρασιτοκτόνων | 12 |
| 1.2.1 Εντομοκτόνα..... | 13 |
| 1.2.2 Ζιζανιοκτόνα | 18 |
| 1.2.3 Μυκητοκτόνα..... | 20 |
| 1.3. Θεσμικό πλαίσιο που διέπει την κυκλοφορία και την χρήση των φυτοπροστατευτικών προϊόντων | 23 |
| 1.3.1. Ευρωπαϊκή Νομοθεσία..... | 23 |
| 1.3.2. Εθνική Νομοθεσία..... | 25 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία από την έκθεση σε παρασιτοκτόνα | 27 |
| 2.1 Επιπτώσεις οξείας έκθεσης..... | 28 |
| 2.2. Καρκινογενέσεις | 30 |
| 2.3 Επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα..... | 35 |
| 2.4 Παρασιτοκτόνα ως παρεμποδιστές της φυσιολογικής ορμονικής λειτουργίας | 39 |
| 2.5 Επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα | 42 |
| 2.6 Διαβήτης, καρδιαγγειακές, χρόνιες αναπνευστικές και άλλες παθήσεις..... | 44 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Μεθοδολογίες εκτίμησης της έκθεσης | 45 |
| 3.1 Μεθοδολογίες εκτίμησης της έκθεσης στην περιβαλλοντική και επαγγελματική επιδημιολογία | 45 |
| 3.1.1 Εισαγωγή..... | 45 |
| 3.1.2 Η χρήση ερωτηματολογίων για την εκτίμηση της έκθεσης | 47 |
| 3.1.3 Περιβαλλοντική παρακολούθηση και μοντελοποίηση | 48 |
| 3.1.4 Προσωπική παρακολούθηση | 49 |
| 3.1.5 Αναδρομική εκτίμηση της έκθεσης..... | 50 |
| 3.1.6 Βιολογική παρακολούθηση | 51 |
| 3.2 Εκτίμηση της επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα | 52 |
| 3.2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την έκθεση των χειριστών φυτοφαρμάκων | 52 |
| 3.2.2 Προσωπική και βιολογική παρακολούθηση ψεκαστών σε μελέτες πεδίου | 53 |
| 3.2.3 Η εκτίμηση της επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα στην επιδημιολογία χρόνιων νοσημάτων | 55 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Βιολογικοί δείκτες έκθεσης σε παρασιτοκτόνα | 58 |
| 4.1.Εισαγωγή..... | 58 |
| 4.2 Βιολογικοί δείκτες έκθεσης σε παρασιτοκτόνα..... | 58 |
| 4.2.1 Γενικά..... | 58 |
| 4.2.2 Οργανοφωσφορικά..... | 59 |
| 4.2.3 Οργανοχλωριόμενα | 63 |
| 4.2.4 Πυρεθροειδή..... | 64 |
| 4.2.5 Άλλα φυτοφάρμακα..... | 65 |

| | |
|---|-----|
| 4.3 Η εφαρμογή των βιολογικών δεικτών έκθεσης σε μη επίμονα παρασιτοκτόνα στην επιδημιολογία | 65 |
| 4.3.1 Σχεδιασμός μελετών και πληθυσμοί στόχοι | 66 |
| 4.3.2 Βιολογικοί δείκτες και αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την μέτρηση τους | 67 |
| 4.3.3 Βιολογικοί δείκτες έκθεσης και συσχέτισή τους με παθολογικές καταστάσεις | 69 |
| 4.3.4 Χρησιμότητα, περιορισμοί, και προοπτικές στη χρήση βιολογικών δεικτών έκθεσης στην επιδημιολογία | 71 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Οξειδωτικό stress και βλαβες στο DNA- Ο ρόλος των περιβαλλοντικών εκθεσεων | 74 |
| 5.1 Οξειδωτικό stress- βασικές έννοιες | 74 |
| 5.2 Οξειδωτικές βλάβες στο DNA | 75 |
| 5.3 Η 8-OHdG ως βιολογικός δείκτης κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου και άλλων χρόνιων νοσημάτων | 76 |
| 5.4 Συνήθειες και περιβαλλοντικές εκθέσεις που επηρεάζουν τα επίπεδα της 8-OHdG | 78 |
| ΜΕΡΟΣ Β- ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 80 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Σχεδιασμός μελέτης και μεθοδολογία | 81 |
| 6.1 Σκοπός της έρευνας | 81 |
| 6.2 Μεθοδολογία | 81 |
| 6.2.1 Περιοχή μελέτης | 81 |
| 6.2.2 Δείγμα πληθυσμού | 82 |
| 6.2.3 Σχεδιασμός ερωτηματολογίων | 84 |
| 6.2.4 Δειγματοληψίες | 85 |
| 6.2.5 Αναλυτική μεθοδολογία προσδιορισμού των επιπέδων διαλκυλ-φωσφορικών μεταβολιτών στα ούρα | 86 |
| 6.2.5.1 Απομόνωση διαλκυλ φωσφορικών μεταβολιτών από την ουρία | 86 |
| 6.2.5.2. Παραγωγήποίηση των διαλκυλ φωσφορικών μεταβολιτών προς πτητικά παράγωγα | 88 |
| 6.2.5.3. Ανάλυση GC-MS | 89 |
| 6.2.6. Προσδιορισμός επιπέδων 8-OHdG σε γενωμικό DNA ολικού αίματος | 93 |
| 6.2.6.1 Απομόνωση του DNA | 93 |
| 6.2.6.2 Προσδιορισμός των επιπέδων 8-OHdG με ανοσοενζυμική μέθοδο | 93 |
| 6.3. Στατιστική ανάλυση | 94 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: Αποτελέσματα | 97 |
| 7.1 Περιγραφή του πληθυσμού- συνήθειες | 97 |
| 7.2 Ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα και χρήση μέσων ατομικής προστασίας | 99 |
| 7.3. Επίπεδα Διαλκυλ φωσφορικών μεταβολιτών στον υπό μελέτη πληθυσμό και ανίχνευση παραγόντων κινδύνου | 109 |
| 7.4. Επίπεδα 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανωσίνης στον υπό μελέτη πληθυσμό και ανίχνευση παραγόντων κινδύνου | 118 |
| 7.4.1. Ανίχνευση συσχετίσεων επιπέδων 8-OHdG με δημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες και συγκεντρώσεις DAP μεταβολιτών | 118 |
| 7.4.2 Ανίχνευση συσχετίσεων μεταξύ επιπέδων 8-OHdG και ιστορικού έκθεσης σε παρασιτοκτόνα | 123 |
| 7.5 Συχνότητα εμφάνισης παθήσεων μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων και αναζήτηση συσχετίσεων | 128 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο: Συζήτηση | 143 |

| | |
|---|------------|
| 8.1 Ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα και χρήση μέσων ατομικής προστασίας | 143 |
| 8.2 Επίπεδα DAP μεταβολιτών στα ούρα μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων | 145 |
| 8.3 Επίπεδα 8-OHdG στις πληθυσμιακές ομάδες και συσχέτιση με την έκθεση σε παρασιτοκτόνα | 150 |
| 8.4 Συχνότητα εμφάνισης νοσημάτων στις πληθυσμιακές ομάδες | 153 |
| 8.5 Σύνοψη ευρημάτων και συμπερασμάτων | 155 |
| ΛΙΣΤΑ ΑΝΑΦΟΡΩΝ | 157 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι -ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ | 191 |
| ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ | 209 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ-ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ELISA..... | 210 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ- ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΩΝ 8-OHdG ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ ΚΑΤΟΙΚΩΝ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... | 213 |

ΜΕΡΟΣ Α- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Ιστορική εξέλιξη στην χρήση και τις εφαρμογές των παρασιτοκτόνων- Κατάταξη και θεσμικό πλαίσιο

Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιείται μια σύντομη ιστορική ανάδρομη της χρήσης των παρασιτοκτόνων, παρουσιάζονται και αναλύονται οι κατηγορίες των παρασιτοκτόνων και αναφέρονται οι κυριότερες δραστικές ουσίες για κάθε κατηγορία. Επιπλέον παρουσιάζονται τα βασικά νομοθετήματα που διέπουν την έγκριση, εφαρμογή και χρήση των φυτοπροστατευτικών προϊόντων.

1.1.Ιστορική αναδρομή

Σκοπός αυτής της ενότητας είναι η ανασκόπηση της ιστορικής εμφάνισης των τεχνολογιών αντιμετώπισης παρασίτων με έμφαση στη χρήση των παρασιτοκτόνων, και της ανάπτυξης και της χρήσης των τεχνολογιών αυτών μέσα στην κοινωνία.

Η ιστορία των παρασιτοκτόνων μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις περιόδους(Zhang et al., 2011): (1) στην πρώτη περίοδο (η περίοδος πριν το 1870), όπου φυσικές ουσίες, για παράδειγμα το θείο στην αρχαία Ελλάδα, χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των παρασίτων, (2) στη δεύτερη περίοδο (1870-1945) που χαρακτηρίζεται από ευρεία χρήση ανόργανων συνθετικών παρασιτοκτόνων (3) και στην τρίτη περίοδο (1945 έως σήμερα), όπου κυριαρχούν τα οργανικά συνθετικά φυτοφάρμακα. Από το 1945 και μετά, τα συνθετικά οργανικά φυτοφάρμακα, έχουν τερματίσει την εποχή των ανόργανων και φυσικών φυτοφαρμάκων. Από τότε η μεγάλη πλειονότητα των φυτοπροστατευτικών προϊόντων παρασκευάζεται από τον άνθρωπο και συνήθως αναφέρονται ως χημικά παρασιτοκτόνα. Η εφαρμογή συνθετικών παρασιτοκτόνων είχε σημαντική επίπτωση στον ανθρώπινο πολιτισμό διευκολύνοντας και αυξάνοντας την αγροτική παράγωγη.

1.1.2 Πρώτη περίοδος (έως 1870)

Η αγροτική επανάσταση, η μετάβαση δηλαδή του ανθρώπου από συλλέκτη σε παραγωγό τροφίμων χρονολογείται μεταξύ 8ης και 9ης χιλιετίας π.Χ. Βρώσιμοι σπόροι, αρχικά συγκεντρώθηκαν από πληθυσμούς κυνηγών / τροφοσυλλεκτών στην

εύφορη κοιλάδα της Μεσοποταμίας (Kislev et al., 2004). Ακολούθησε η καλλιέργεια του σιταριού, κριθαριού και οσπρίων, και καθώς ο πληθυσμός εγκαταστάθηκε μόνιμα σε συγκεκριμένες περιοχές, η γεωργία έγινε τρόπος ζωής. Αντιστοίχως, καλλιέργειες όπως το ρύζι στην Κίνα και σε περιοχές της Αφρικής και το καλαμπόκι και η πατάτα στην Αμερική έκαναν την εμφάνιση τους.

Είναι ξεκάθαρο, ότι οι καλλιέργειες θα υπέφεραν από παράσιτα και ασθένειες προκαλώντας πολύ μεγάλες απώλειες στην παράγωγη. Ακόμα και σήμερα παρά την εξέλιξη των γεωργικών επιστημών, οι απώλειες εξαιτίας των παρασίτων και των ασθενειών ποικίλουν από 10-90%, με μια μέση εκτίμηση στο 35-40%(R.Peshin, 2002). Η πρώτη καταγεγραμμένη χρήση παρασιτοκτόνων χρονολογείται περίπου το 2500 π.Χ. όταν οι αρχαίοι Σουμέριοι χρησιμοποίησαν το θείο για την αντιμετώπιση τρωκτικών και εντόμων, ενώ το 1200 π.Χ οι Κινέζοι χρησιμοποίησαν ενώσεις του υδράργυρου και του αρσενικού για τον έλεγχο της ψείρας. Επίσης, η χρήση θείου αναφέρεται και από τον Όμηρο. Στην ραψωδία X της Οδύσσειας, ο Οδυσσέας απευθυνόμενος στην Ευρύκλεια λέει:

*«οἷσε θέειον, γρηῦ, κακῶν ἀκόσ, οἷσε δέ μοι πῦρ,
οὔρα θεειώσω μέγαρον»*,

Δηλαδή:

*«Φέρε μου θειάφι εδώ, γερόντισσα, που το κακό ξορκίζει, και φέρε και φωτιά, την
κάμαρα τριγύρα να θειαφίσω»*

Αλλά παραδείγματα για την χρήση φυσικών παρασιτοκτόνων αποτελούν η χρήση του δηλητηρίου της πράσινης σαύρας για την προστασία των μήλων από τα σκουλήκια και τη σήψη (70 μ.Χ.), η χρήση αρσενικού από τους Κινέζους για την καταπολέμηση εντόμων σε κήπους (900μ.Χ.), και η χρήση ορυκτών ελαίων για την αντιμετώπιση της ψώρας στις καμήλες(1300μ.Χ.). Επίσης οι πρώτες προσπάθειες βιολογικής προστασίας καταγράφονται στην Κίνα το 324 π.Χ., όπου μυρμήγκια χρησιμοποιήθηκαν στις καλλιεργείες κίτρου, για τον έλεγχο της κάμπιας.

Μπορεί να ειπωθεί ότι από την αρχαιότητα μέχρι και τα μέσα του 19^{ου} αιώνα μικρή πρόοδος σημειώθηκε στον τομέα της καταπολέμησης των παρασίτων. Λόγο της απουσίας χημικής βιομηχανίας οι ουσίες που χρησιμοποιούνταν ήταν φυτικής ή ζωικής προέλευσης, ή αποτελούσαν φυσικά συστατικά εύκολα αναγνωρίσιμα και

διαθέσιμα (θείο, αρσενικό, ορυκτά έλαια). Η περιορισμένη γνώση για τα παράσιτα οδηγούσε σε συγκεχυμένες και μη αποτελεσματικές μεθόδους αντιμετώπισης.

1.1.2 Δεύτερη περίοδος (1870-1945)

Κατά την περίοδο αυτή υπήρξε μια μεγάλη αναγνώριση παρασιτοκτόνων ιδιοτήτων για ανόργανα ή φυσικά οργανικά συστατικά για τον έλεγχο εντόμων και ασθενειών των φυτών. Οι παρασιτοκτόνες ιδιότητες ενώσεων του αρσενικού μελετήθηκαν και αξιοποιήθηκαν για την καταπολέμηση κυρίως των εντόμων. Η πρώτη εντομοκτόνος χρήση του ακετοαρσενικού χαλκού $[(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}\cdot 3\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2]$ εμφανίζεται το 1867 στις ΗΠΑ για την καταπολέμηση σκαθαριών σε καλλιέργειες πατάτας (Francis J.Peryea, 1998). Η συγκεκριμένη ουσία χρησιμοποιήθηκε αργότερα και σε δενδροκαλλιέργειες για τον έλεγχο της καρποκάνας της μηλιάς (*Cydia pomonella*) ενώ είχε εφαρμογές διεθνώς για τον περιορισμό των κουνουπιών. Ο αρσενικός μόλυβδος ήταν η ουσία με τις περισσότερες εφαρμογές στην φυτοπροστασία από τις ενώσεις του αρσενικού. Παρασκευάστηκε για πρώτη φορά στη Μασαχουσέτη των Η.Π.Α το 1892 με σκοπό να χρησιμοποιηθεί εναντία στην πεταλούδα λυμάντρια (*Lymantria dispar*). Ενώ ο ακετοαρσενικός χαλκός βρέθηκε να είναι πολύ φυτοτοξικός στις συγκεντρώσεις που απαιτούνται για τον έλεγχο της πεταλούδας λυμάντρια, η χαμηλή διαλυτότητα του αρσενικού μολύβδου περιόρισε το πρόβλημα. Επιπλέον η εφαρμογή του αρσενικού μολύβδου στο φύλλωμα και η προσκόλλησή του στις επιφάνειες των φυτών εξασφάλιζαν μεγαλύτερης διάρκειας παρασιτοκτόνο δράση. Αυτές οι ιδιότητες είχαν σαν συνέπεια την ταχεία εξάπλωση της χρήσης του αρσενικού μολύβδου σε όλο τον κόσμο. Ο αρσενικός μόλυβδος αρχικά παρασκευαζόταν από τους αγρότες στο σπίτι από την αντίδραση διαλυτών αλάτων μολύβδου με αρσενικό νάτριο, μια πρακτική που συνεχίστηκε σε ορισμένες χώρες μέχρι τις δεκαετίες του 1930 και του 1940 (Francis J.Peryea, 1998).

Πρόοδος όμως σημειώθηκε και στον τομέα της μυκητοκτονίας. Προς τα τέλη του 19^{ου} αιώνα παρασκευάστηκε στην Γαλλία ο βορδιγάλιος πολτός (Bordeaux mixture) ένα μείγμα θειούχου χαλκού με ένυδρο ασβέστη το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μυκητοκτόνο σε αμπέλια. Ο Καθηγητής Βοτανολογίας του Πανεπιστημίου του Bordeaux, Pierre-Marie-Alexis Millardet μελέτησε τις ασθένειες της αμπέλου στην περιοχή του Μπορντώ και παρατήρησε ότι αμπελώνες που βρίσκονταν δίπλα σε

δρόμους δεν είχαν πληγεί από περονόσπορο, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα αμπέλια. Μετά από έρευνες, ανακάλυψε αυτά τα αμπέλια είχαν ψεκάσει με ένα μίγμα CuSO_4 και ασβέστη για να αποτραπεί η κατανάλωση των σταφυλιών από τους περαστικούς, καθώς η εφαρμογή του μίγματος ήταν ορατή και έδινε πικρή γεύση στα σταφύλια. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε τον Millardet στο να διεξάγει δοκιμές για να ελέγξει τη συγκεκριμένη πρακτική. Ο Millardet δημοσίευσε τα ευρήματά του το 1885, και συνέστησε το μίγμα για την καταπολέμηση του περονόσπορου. Ο βορδιγάλιος πολτός χρησιμοποιήθηκε για περισσότερο από έναν αιώνα ενώ έχει κάποιες χρήσεις ακόμα και σήμερα σε προστατευτικούς ψεκασμούς εναντίον του περονόσπορου της πατάτας και του αμπελιού, του φουζικλάδιου της μηλιάς κ.α (Καπετανάκης 2004).

Σημαντικότερη ήταν όμως και η πρόοδος όσον αφορά τις τεχνολογίες εφαρμογής των φυτοφάρμακων. Το 1883 ο John Bean εφευρίσκει τον ψεκαστήρα υπό πίεση, ενώ το 1921 γίνεται για πρώτη φορά η εφαρμογή εντομοκτόνων με αεροπλάνο (Arnold L. Aspelin, 2003).

1.1.3 Τρίτη περίοδος (1945-σήμερα)

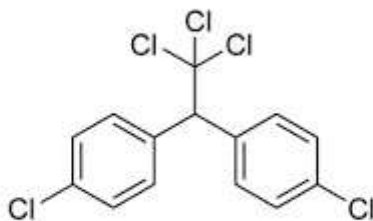
Η περίοδος των συνθετικών οργανικών παρασιτοκτόνων ξεκινά με την διαθεσιμότητα του εντομοκτόνου DDT (Dichloro-diphenyl-trichloroethane), για αγροτικές και οικιακές εφαρμογές. Αν και το DDT παρασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1873 οι εντομοκτόνος δράση του δεν ήταν γνωστή. Το 1939 ο Δρ. Paul Mueller καταλήγει στην ανακάλυψη των παρασιτοκτόνων ιδιοτήτων του DDT (Arnold L. Aspelin, 2003). Λίγο αργότερα, κατά τη διάρκεια του Β Παγκοσμίου Πολέμου, οι ΗΠΑ άρχισαν να παράγουν μεγάλες ποσότητες DDT για τον έλεγχο νοσημάτων μεταδιδόμενων μέσω διαβιβαστών, όπως τύφος και ελονοσία. Το DDT αρχικά έγινε γνωστό κατά τη χρήση του από αμερικανικά στρατεύματα το 1942-43 σε ελώδεις περιοχές της Ευρώπης και της Ασίας. Η πιο σημαντική επιτυχία της χρήσης του DDT υπήρξε η καταπολέμηση της επιδημίας του τύφου στην Νάπολη τον Ιανουάριο του 1944. Ένα εκατομμύριο κατοίκων ραντίστηκε με το εντομοκτόνο και η επιδημία εξαφανίστηκε. Ήταν η πρώτη φορά που μια παρασιτική ασθένεια σταμάτησε σε τόσο σύντομο διάστημα με την εφαρμογή χημικών εντομοκτόνων. Η φήμη του DDT επεκτάθηκε και με τη χρήση του για την καταπολέμηση της ελονοσίας στις μάχες του Νότιου Ειρηνικού, χωρίς να προκαλεί συμπτώματα στα στρατεύματα που ψεκάζονταν με το εντομοκτόνο (Βαλαβανίδης και Ευσταθίου, 2006). Μετά το 1945 η χρήση του διευρύνθηκε στη γεωργία αλλά και σε

οικιακές χρήσεις. Την πρώτη περίοδο της εφαρμογής του, το DDT έτυχε ενθουσιώδους υποδοχής και χαρακτηρίστηκε ως «θαύμα» για τους κάτωθι λόγους:

- ήταν τοξικό για ευρύ φάσμα των επιβλαβών εντόμων αλλά φαινόταν ότι έχει χαμηλή τοξικότητα για τα θηλαστικά.
- ήταν επίμονο (δεν διασπάται ταχέως στο περιβάλλον) και κατά συνέπεια δεν απαιτούνταν συχνοί ψεκασμοί.
- δεν ήταν διαλυτό στο νερό, έτσι δεν μπορούσε να ξεπλυθεί από βροχές
- ήταν φθινό και εύκολο στην εφαρμογή

Ήταν τόσο αποτελεσματικό στην καταπολέμηση των παράσιτων και συνεπώς στην ενίσχυση των αποδόσεων των καλλιεργειών, που η χρήση του εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλη την υδρόγειο. Το 1948, Muller τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ στη φυσιολογία και την ιατρική για την ανακάλυψή του. Η ανακάλυψη του DDT οδήγησε στην ανάπτυξη πολλών άλλων συνθετικών οργανικών φυτοφαρμάκων. Έτσι το 1946 ανακαλύπτονται τα οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα και παρασκευάζεται και διατίθεται το παραθείο. Ο Γερμανός χημικός Gerhard Schrader είχε πειραματιστεί με οργανοφωσφορικές ενώσεις την δεκαετία του 30 και σύντομα η Ναζιστική κυβέρνηση τον έθεσε επικεφαλής για την παρασκευή νευροπαραλυτικών αερίων. Μετά τη λήξη του Β παγκοσμίου πολέμου οι αμερικάνικες εταιρίες απέκτησαν πρόσβαση στο εργαστήριο του Schrader και ξεκίνησαν να συνθέτουν οργανοφωσφορικά παρασιτοκτόνα σε μεγάλες ποσότητες. Την περίοδο 1945- 53 εμφανίζονται δεκάδες συνθετικά οργανικά εντομοκτόνα στην αμερικανική αγορά (chlordane, toxaphene, aldrin, dieldrin, heptachlor, parathion, TEPP κ.α) (Arnold L. Aspin, 2003). Εμφανίζεται επίσης το captan, το πρώτο δικαρβοξυδικό μυκητοκτόνο και το D-D, το πρώτο νηματοδοκτόνο, με χαμηλό κόστος και ευρεία χρήση. Παράλληλα την ίδια περίοδο αναπτύχθηκαν και τα επιλεκτικά συνθετικά οργανικά ζιζανιοκτόνα τα οποία έφεραν επανάσταση στην τομέα του έλεγχου των ζιζανίων. Το 1944 ανακαλύπτονται τα φαινοξυ-οξικά οξέα και τυποποιείται το 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid). Τη δεκαετία του 1950 εμφανίζεται η οικογένεια των τριαζινών.

Εικόνα 1: Χημική δομή του DDT



Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950, τόσο οι αρμόδιοι όσο και το ευρύ κοινό δεν εξέφραζαν ιδιαίτερες ανησυχίες για τις δυνητικές μη επιθυμητές επιπτώσεις στην υγεία από τη χρήση των παρασιτοκτόνων. Τα τρόφιμα ήταν εμφανώς φθηνότερα εξαιτίας των νέων χημικών και δεν υπήρχε καταγεγραμμένη και τεκμηριωμένη γνώση για επιβλαβή αποτελέσματα από την φυσιολογική χρήση. Τα νέα φυτοφάρμακα φαίνονταν σχετικά ασφαλή, ειδικά σε σχέση με το αρσενικό που ήταν υπεύθυνο για θανάτους τις δεκαετίες του 20 και του 30. Παρόλα αυτά, η αλόγιστη χρήση των φυτοφαρμάκων σταδιακά δημιούργησε ανησυχίες. Το 1962 εκδίδεται το βιβλίο «Σιωπηλή Άνοιξη» (Silent Spring) από τη βιολόγο Rachel Carson, το οποίο είχε τεράστιο αντίκτυπο στην αμερικάνικη κοινωνία, στην επιστημονική κοινότητα αλλά ακόμα και στην πολιτική πραγματικότητα. Στο βιβλίο αυτό, η Carson που διατυπώνει σοβαρές προειδοποιήσεις για τα φυτοφάρμακα, και προβλέπει μαζική καταστροφή των ευαίσθητων οικοσυστημάτων του πλανήτη, σε περίπτωση που δεν ληφθούν μετρά για να σταματήσει αυτό που η ίδια ονομάζει «βροχή χημικών». Η «Σιωπηλή άνοιξη» στάθηκε αφετηρία για την δημιουργία του περιβαλλοντικού κινήματος. Εστίαζε περισσότερο στους χλωριωμένους υδρογονάνθρακες, όπως το DDT, και παρουσίαζε στοιχεία που συσχετιζαν τις συγκεκριμένες ουσίες με θανάτους σε μη στοχευόμενους οργανισμούς, όπως τα πουλιά. Για πρώτη φορά εκφράζονται ανησυχίες για την βιοσυσσώρευση και βιομεγέθυνση του DDT και άλλων οργανοχλωριωμένων παρασιτοκτόνων. Η σταθερότητα του DDT στο περιβάλλον και η τάση του να βιοσυσσωρεύεται και να βιομεγενθύνεται οδήγησαν σταδιακά στην αντικατάσταση του από οργανοφωσφορικά και καρβαμιδικά παρασιτοκτόνα, τα οποία κυριάρχησαν για πολλές δεκαετίες στις εφαρμογές εντομοκτονίας.

Η έρευνα πάνω στα παρασιτοκτόνα συνεχίστηκε και τις δεκαετίες του 1970 και 1980. Το 1970 ο χημικός της εταιρίας Mosanto John E. Franz παρασκευάζει το Glyphosate (N-(phosphonomethyl)glycine), ένα ευρέως φάσματος συστηματικό ζιζανιοκτόνο το οποίο με το εμπορικό όνομα «Roundup» είναι ένα από τα φυτοφάρμακα με τις μεγαλύτερες πωλήσεις παγκοσμίως. Στον τομέα της εντομοκτονίας συνθέεται η 2η γενιά πυρεθροειδών οι οποίες μειώνουν τον αριθμό των εφαρμογών και αντικαθιστούν παλαιότερα εντομοκτόνα στα οποία είχε αναπτυχθεί αντοχή. Επίσης εμφανίζονται οι αβερμεκτίνες, οι βενζοϋλουρίες και ο *Βάκιλος* Θουριγγίας (*Bacillus thuringiensis*). Όσον αφορά τις ασθένειες των φυτών, νέες οικογένειες μυκητοκτόνων παρασκευάζονται όπως οι τριαζόλες, τα μορφολίνικα, τα ιμιδαζόλικα, τα πυριμιδινικά και τα καρβοξαμιδικά.

Τη δεκαετία του 1990 η ερευνητική δραστηριότητα επικεντρώθηκε στην εύρεση νέων δραστικών από τις ήδη υπάρχουσες οικογένειες φυτοφαρμάκων που να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη επιλεκτικότητα και μικρότερη τοξικότητα στον άνθρωπο. Επιπρόσθετα νέες χημικές ομάδες εισήχθηκαν όπως τα νεονικοτινοειδή, οι σπινοσίνες, οι στρομπιλουρίνες και οι διακυλ-υδραζίνες.

Το 2001 ετοιμάστηκε η σύμβαση της Στοκχόλμης για τους έμμορους οργανικούς ρύπους (POP) ή οποία παρέχει ένα πλαίσιο, βασισμένο στην αρχή της προφύλαξης, το οποίο εγγυάται την εξάλειψη και τη μείωση της παραγωγής και της χρήσης συγκεκριμένων ουσιών που βλάπτουν την υγεία του ανθρώπου και το περιβάλλον. Η σύμβαση αφορά δώδεκα POP προτεραιότητας, μεταξύ των οποίων τα παρασιτοκτόνα aldrin, chlordane, dieldrin, endrin, heptachlor, εξαχλωροβενζόλιο, mirex, toxaphene, ενώ επίσης αναφέρεται στον περιορισμό της παραγωγής του DDT. Μέχρι το 2009, 162 χώρες και η ΕΕ έχουν επικυρώσει την σύμβαση της Στοκχόλμης,

Η ανάπτυξη της χημείας των νέων παρασιτοκτόνων επέτρεψε καλύτερη διαχείριση της αντοχής και βελτίωσε την επιλεκτικότητα. Αυτή την περίοδο συντελέστηκε επίσης η βελτίωση στον τρόπο χρήσης των ήδη υπάρχοντων προϊόντων με την εισαγωγή νεότερων και πιο φιλικών προς το χρήστη και το περιβάλλον μορφών σκευασμάτων. Συστήματα ολοκληρωμένης διαχείρισης επιβλαβών οργανισμών, τα οποία χρησιμοποιούν όλες τις διαθέσιμες τεχνικές ελέγχου των παρασίτων για να περιορίσουν την ανάπτυξη πληθυσμών επιβλαβών οργανισμών και να συμβάλουν στη μείωση της χρήσης των φυτοφαρμάκων αναπτύχθηκαν. Σήμερα τα εργαλεία για την διαχείριση των παρασίτων έχουν επεκταθεί και στη χρήση γενετικά τροποποιημένων καλλιεργειών, οι οποίες είναι

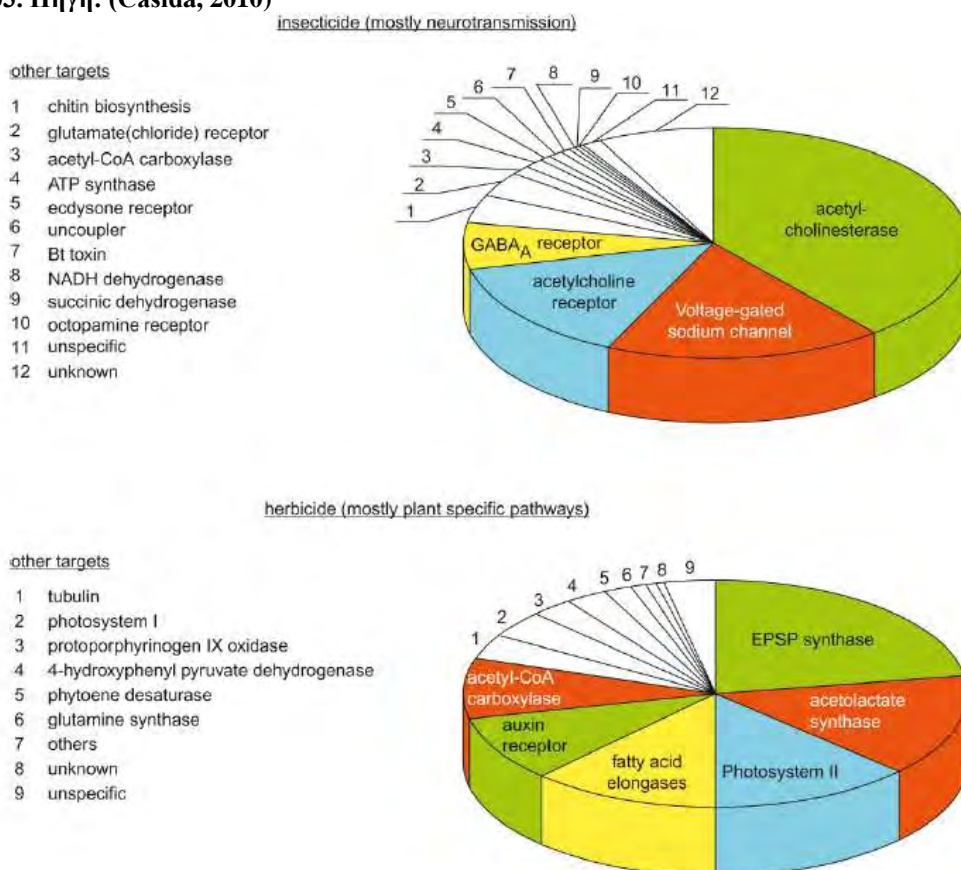
σχεδιασμένες έτσι ώστε να παράγουν οι ίδιες ουσίες με παρασιτοκτόνο δράση ή να παρουσιάζουν αντοχή σε ευρύ φάσμα ζιζανιοκτόνων αλλά και παρασίτων. Παράλληλα η χρήση συστημάτων ολοκληρωμένης διαχείρισης, με σκοπό τον έλεγχο της ανάπτυξης των παρασίτων και την μείωση στη χρήση αγροχημικών εξαπλώθηκε. Αυτές οι αλλαγές επηρέασαν τη φύση των πρακτικών ελέγχου των παρασίτων και έχουν τη δυναμική να ελαττώσουν την χρήση και την φύση των παρασιτοκτόνων.

1.2. Κατηγορίες παρασιτοκτόνων

Ο ορός παράσιτο περιλαμβάνει οποιονδήποτε ζωντανό οργανισμό, ο οποίος είτε εμφανίζεται εκεί όπου δεν είναι επιθυμητός, είτε προκαλεί βλάβες σε καλλιέργειες, ανθρώπους ή ζώα. Επομένως η έννοια «παράσιτο» και κατά συνεπεία η έννοια «παρασιτοκτόνο» αναφέρονται σε μεγάλη ποικιλία έμβιων οργανισμών που εκτείνεται από βακτήρια και μύκητες έως ανώτερες μορφές ζωής όπως τα τρωκτικά.

Τα παρασιτοκτόνα στοχεύουν στην διαταραχή ενός «πρωτεύοντα στόχου» στον οργανισμό του παρασίτου με σκοπό να το καταστήσουν αβλαβές. Προσκολλούνται ή αντιδρούν με συγκεκριμένα ένζυμα, υποδοχείς, πρωτεΐνες ή μεμβράνες, ξεκινώντας μια σειρά γεγονότων που είναι επιβλαβείς ή ακόμα και θανατηφόρες για τα παράσιτα. Για τα εντομοκτόνα και τα ζιζανιοκτόνα, τέσσερις και έξι αντιστοίχως πρωτεύοντες στόχοι καλύπτουν το φάσμα δράσης για τα σκευάσματα που αντιπροσωπεύουν τα τρία τέταρτα των πωλήσεων παγκοσμίως (εικόνα 2). Τα εντομοκτόνα συνήθως επιδρούν στο νευρικό σύστημα του εντόμου και διαταράσσουν την νευροδιαβίβαση προκειμένου να θανατώσουν η να επηρεάσουν τη συμπεριφορά του εντόμου. Συνήθως απαιτείται ταχεία δράση δεδομένου ότι τα έντομα μπορούν να προκαλέσουν σημαντική οικονομική ζημία μέσα σε διάστημα ημερών ή ακόμα και λίγων ωρών. Τα ζιζανιοκτόνα αναστέλλουν διεργασίες των φυτών εμποδίζοντας την βιοσύνθεση ή τη φωτοσύνθεση αμινοξέων και λιπαρών οξέων με στόχο την εξόντωση των φυτών μέσα σε μερικές ημέρες. Τα μυκητοκτόνα δρουν σε πολλές βασικές κυτταρικές λειτουργίες και για να είναι οικονομικά βιώσιμα πρέπει να είναι κατάλληλα για τον έλεγχο διαφόρων ασθενειών των φυτών.

Εικόνα 2 Στόχοι εντομοκτόνων-ζιζανιοκτόνων ως ποσοστό των πωλήσεων παγκοσμίως για το 2003. Πηγή: (Casida, 2010)



Στην συνέχεια παρουσιάζονται οι βασικότερες κατηγορίες φυτοπροστατευτικών προϊόντων και αναλύονται οι χρήσεις, τα χαρακτηριστικά και οι μηχανισμοί δράσης της κάθε ομάδας ουσιών. Η κατηγοριοποίηση των παρασιτοκτόνων γίνεται με βάση δυο κριτήρια: i) τον οργανισμό-στόχο και ii) τη χημική δομή. Η παρουσίαση των ουσιών γίνεται με βάση τον οργανισμό στόχο και στη συνέχεια για κάθε υποκατηγορία αναλύονται οι χημικές ομάδες, οι κυριότερες δραστικές ουσίες και οι μηχανισμοί δράσης αυτών.

1.2.1 Εντομοκτόνα

Ο όρος εντομοκτόνα αναφέρεται σε συνθετικές ουσίες που προκαλούν άμεση θανάτωση των εντόμων, σε ανάλογα ορμονών των εντόμων, σε παρεμποδιστές σύνθεσης της χιτίνης, σε βιολογικά παρασκευάσματα και σε ουσίες τροποποίησης της συμπεριφοράς των εντόμων. Η κατηγοριοποίηση των εντομοκτόνων μπορεί να γίνει

με βάση τη χημική τους δομή και με βάση τον τρόπο εισαγωγής στον οργανισμό του παρασίτου. Με βάση τον τρόπο εισόδου τους τα εντομοκτόνα κατατάσσονται σε i) επαφής, ii) στομάχου και iii) ασφυκτικά ή καπνογόνου δράσης. Τα εντομοκτόνα επαφής εισέρχονται στον οργανισμό του εντόμου κυρίως μέσω του χιτίνιου εξωσκελετού αλλά συχνά και μέσω των αναπνευστικών τρημάτων, τα εντομοκτόνα στομάχου εισέρχονται στον οργανισμό των εντόμων δια της στοματικής οδού ενώ τα ασφυκτικά ή καπνογόνου δράσης εντομοκτόνα, εισέρχονται στον οργανισμό του εντόμου από τα αναπνευστικά τρήματα και προκαλούν τον δι' ασφυξίας θάνατο των εντόμων. Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι βασικότερες κατηγορίες εντομοκτόνων με βάση τη χημική τους σύσταση.

Οργανοχλωριωμένα : Είναι συνθετικές οργανικές ενώσεις όπου άτομα εμπεριέχουν ομοιοπολικούς δεσμούς άνθρακα-χλωρίου. Χρησιμοποιήθηκαν σε ευρεία κλίμακα σε ολόκληρο τον πλανήτη, κυρίως τις δεκαετίες του 50 και του 60 αλλά και στις αρχές της δεκαετίας του 70. Οι σημαντικότερες ιδιότητες των οργανοχλωριωμένων είναι:

- Μεγάλη σταθερότητα στο περιβάλλον
- Πολύ χαμηλή διαλυτότητα στο νερό
- Μεγάλη λιποδιαλυτότητα
- Υψηλή τοξικότητα στα έντομα αλλά χαμηλή στον άνθρωπο

Η σταθερότητα τους αλλά και η λιποφιλική δράση τους οδηγεί στην βιοσυσώρευση και βιομεγένθυση των ουσιών αυτών. Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις εντοπίζονται σε οργανισμούς στην κορυφή της τροφικής αλυσίδας όπως ο άνθρωπος. Τα οργανοχλωριωμένα εντομοκτόνα κατηγοριοποιούνται σε διφαινυλο-αλειφατικά, σε κυκλοδιένια, και σε παράγωγα του βενζολίου. Τα οργανοχλωριωμένα δρουν παρεμποδίζοντας την αξονική μετάδοση των νευρικών σημάτων και προκαλούν νευρική διέγερση στα έντομα, σπασμούς και τελικά το θάνατο. Συγκεκριμένα προσκολλούνται στις πρωτεϊνικές υποομάδες των προσυναπτικών μεμβρανών των νευρικών κυττάρων του νευρικού συστήματος κρατώντας ανοικτές τις διαύλους των ιόντων νατρίου διαταράσσοντας έτσι την ισορροπία ηλεκτρολυτών K^+ και Na^+ στο νευροάξονα. Τα κυριότερα οργανοχλωριωμένα παρουσιάζονται παρακάτω:

- DDT και συγγενή: DDT, DDD, methoxychlor, perthane.
- Κυκλοδιένια: chlordane, heptachlor, aldrin, dieldrin, endosulfan

- Παράγωγα του βενζολίου: εξαχλωροκυκλοεξάνιο (HCH) ή εξαχλωριούχο βενζόλιο γνωστό και ως σαν lindane (γ-ισομερές), πενταχλωροφαινόλη

Οργανοφωσφορικά: Είναι συνθετικές οργανικές ενώσεις, παράγωγα (συνήθως εστέρες) του φωσφορικού οξέος. Δρουν σαν εντομοκτόνα επαφής, στομάχου ή και τα δύο μαζί ενώ μερικά είναι και διασυστηματικά. Η εντομοτοξική τους δράση εντοπίζεται στην παρεμπόδιση του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση του νευρικού συστήματος. Όταν στην νευρική σύναψη φθάσει ένα οργανοφωσφορικό φυτοφάρμακο, αυτό αναστέλλει τη δράση του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση εμποδίζοντας έτσι την υδρόλυση του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνης. Η συσσώρευση της ακετυλοχολίνης στο δια-συναπτικό χώρο διαταράσσει τη νευροδιαβίβαση, οδηγεί στην παράλυση μυών του αναπνευστικού συστήματος και τελικώς στο θάνατο (από ασφυξία). Εμφανίζουν ευρύ φάσμα δράσης κατά πολλών εντόμων και ακάρεων. Εμφανίζουν όμως μικρή υπολειμματική δράση, και παρ' ότι είναι λιποδιαλυτά, δεν συσσωρεύονται στο λιπώδη ιστό των θηλαστικών, αποικοδομούνται γρήγορα προς μη τοξικά παράγωγα και αποβάλλονται από τον οργανισμό του ανθρώπου και των ζώων. Για το λόγο αυτό αντικατέστησαν τα οργανοχλωριωμένα εντομοκτόνα και χρησιμοποιήθηκαν σε ευρεία κλίμακα για πολλές δεκαετίες.

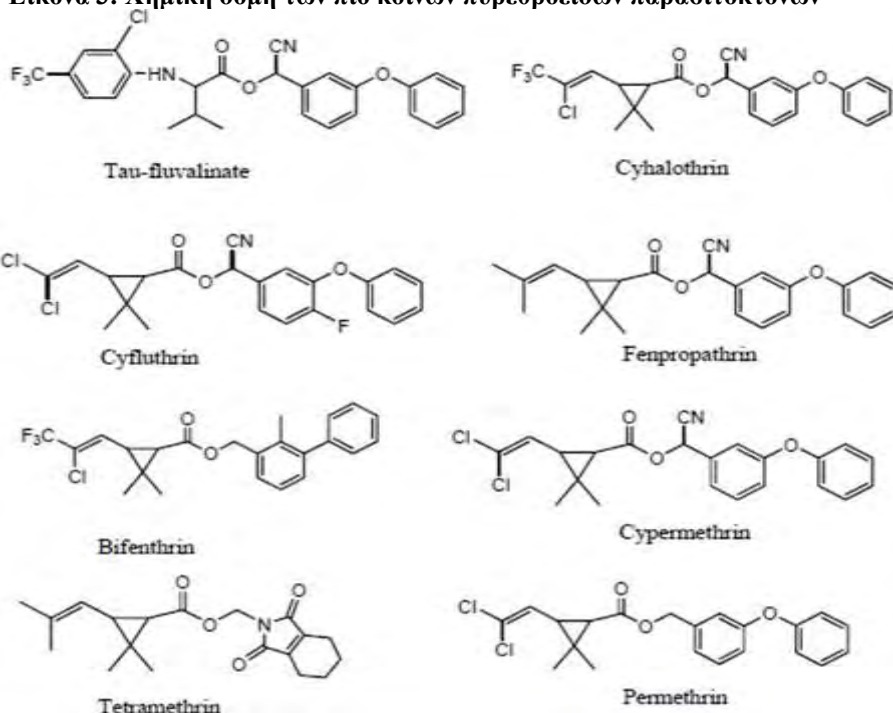
- Μη διασυστηματικά: azinphos-methyl, cadusafos, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, diazinon, fenthion, malathion, methidion, parathion, parathion methyl, phosalone, phosmet, pirimiphos methyl, profenophos, triazophos
- Διασυστηματικά: acephate, demeton-S-methyl, dimethoate, disulfoton, fenamiphos, formothion, heptenophos, mrthamidophos, monocrotophos, phorate, phosphamidon, terbufos, thiometon

Καρβαμιδικά: Περιλαμβάνουν μεγάλη ποικιλία ενώσεων, παράγωγων του καρβαμιδικού οξέως. Σε πολλές από τις ιδιότητες τους, όπως ο τρόπος δράσης, το φάσμα τοξικότητας, η έλλειψη εμμονής στο περιβάλλον, είναι παρόμοια με τα οργανοφωσφορικά. Χρησιμοποιήθηκαν παράλληλα με τα οργανοφωσφορικά για πολλά χρόνια. Τα καρβαμιδικά αντιδρούν με την ακετυλοχολινεστεράση κατά τον

ίδιο ακριβώς τρόπο με τα οργανοφωσφορικά . Τα σημαντικότερα είναι τα: aldicarb, bendiocarb, carbaryl, carbofuran, carbosulfan, dimetilan, ethiofencarb, fenobucarb, fenoxycarb, formetanate, formparanate, methiocarb, methomyl, metolcarb, oxamyl, pirimicarb, thiofanox .

Πυρεθροειδή: Τα συνθετικά πυρεθροειδή είναι συγγενείς ενώσεις με τις φυσικές πυρεθρίνες που απομονώθηκαν από φυτά του γένους *Chrysanthemum* αλλά με βελτιωμένες φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα εμφανίζουν μεγαλύτερη χημική σταθερότητα στο φως και την αποθήκευση, μεγαλύτερη εντομοτοξικότητα και χαμηλότερη τοξικότητα έναντι των θηλαστικών, σε σχέση με τις φυσικές πυρεθρίνες. Έχουν όμως υψηλό κόστος παραγωγής λόγω της πολύπλοκης χημικής δομής τους. Τα πυρεθροειδή δρουν στο νευρικό σύστημα αλλά δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστός ο ακριβής μηχανισμός. Αρχικά προκαλούν διέγερση και άμεση κατάρριψη (knock down) και κατόπιν τα έντομα ή συνέρχονται (μετά 10 λεπτά περίπου) ή πεθαίνουν. Είναι εντομοκτόνα επαφής και στομάχου ενώ μερικά δρουν και σαν εντομοκτόνα ασφυξίας. Εμφανίζουν ευρύ φάσμα δράσης κατά πολλών ειδών εντόμων αλλά τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί και ορισμένες περιπτώσεις ανάπτυξης ανθεκτικότητας. Τα κυριότερα πυρεθροειδή είναι τα: fenvalerate, permethrin, cypermethrin, flucithrin, fenpropathrin, fluvalinate, cyfluthrin, bifenthrin, tralomethrin, λ-cyhalothrin, deltamethrin.

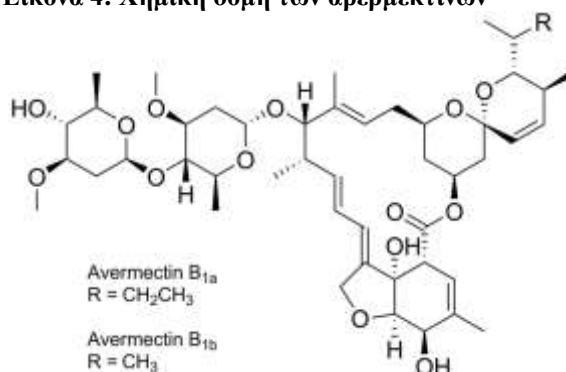
Εικόνα 3: Χημική δομή των πιο κοινών πυρεθροειδών παρασιτοκτόνων



Νεονικοτινοειδή: Τα νεονικοτινοειδή ή χλωρονικοτινύλια είναι διασυστηματικά εντομοκτόνα με χημική δομή σχετική με την νικοτίνη. Η δράση τους οφείλεται στη δέσμευση των μετασυναπτικών (νικοτινικών) υποδοχέων της ακετυλοχολίνης στο περιφερειακό νευρικό σύστημα των εντόμων. Σε αντίθεση δηλαδή με τα οργανοφωσφορικά και τα καρβαμιδικά εντομοκτόνα, τα νεονικοτινοειδή δεν είναι παρεμποδιστές της ακετυλοχολινεστεράσης. Αποτέλεσμα της δέσμευσης των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης είναι η παρεμπόδιση της φυσιολογικής μετάδοσης των νευρικών σημάτων μεταξύ των νευρικών κυττάρων, η διαρκής υπερδιέγερση, η πρόκληση νευρικών σπασμών, η παράλυση και τελικά ο θάνατος του εντόμου. Στην ομάδα των νεονικοτινοειδών υπάγονται οι ενώσεις acetamiprid, clothianolin, dinotefuran, imidacloprid, thiacloprid και thiamethoxam.

Αβερμεκτίνες: Οι αβερμεκτίνες είναι φυσικά προϊόντα του μεταβολισμού ειδών του γένους *Streptomyces* που χαρακτηρίζονται από αξιόλογη ακαρεοκτόνο αλλά και εντομοκτόνο δράση. Οι αβερμεκτίνες προκαλούν παρατεταμένο άνοιγμα των διαύλων ιόντων χλωρίου αυξάνοντας την πρόσδεση του νευροδιαβιβαστή GABA (chloride channel activators, GABA agonists) στον υποδοχέα του. Αποτέλεσμα αυτής της δράσης είναι η αυξημένη ροή και διατάραξη της ισορροπίας των ιόντων χλωρίου στους μετασυναπτικούς δενδρίτες και τελικά η παράλυση και ο θάνατος του εντόμου. Κυριότερες είναι η abamectin η emamectin και η ivermectin.

Εικόνα 4: Χημική δομή των αβερμεκτινών



Ρυθμιστές ανάπτυξης εντόμων: Οι Ρυθμιστές Ανάπτυξης Εντόμων (Insect Growth Regulators, IGR) δεν κατηγοριοποιούνται με βάση τη χημική τους σύνθεση αλλά με βάση τον τρόπο δράσης τους. Δρουν σε μια ορισμένη φάση του βιολογικού κύκλου των εντόμων με αποτέλεσμα ο χρόνος εφαρμογής τους να παίζει καθοριστικό ρόλο

στην αποτελεσματικότητα τους. Στόχος της εφαρμογής τους είναι ο έλεγχος της ανάπτυξης των εντόμων που επιτυγχάνεται είτε με παρεμπόδιση της βιοσύνθεσης της χιτίνης (συστατικό του εξωσκελετού των εντόμων), στο στάδιο της προνύμφης, είτε με μίμηση της δράσης της ορμόνης νεότητας (juvenile hormone mimics) παρεμποδίζοντας έτσι τη νύμφωση των προνυμφών. Στους παρεμποδιστές της σύνθεσης της χιτίνης περιλαμβάνονται τα παράγωγα βενζουλουρίας με αντιπροσωπευτικότερα το diflubenzuron, το teflubenzuron και το triflumuron. Στους μιμητές της ορμόνης νεότητας αντιπροσωπευτικότερο είναι το methoprene ενώ στην κατηγορία αυτή υπάγονται κάποιες διακυλο υδραζίνες όπως το methoxyfenozide και το tebufenozide.

Άλλες ομάδες εντομοκτόνων: Άλλες ομάδες εντομοκτόνων περιλαμβάνουν τους πολτούς ορυκτελαίων που είναι μίγματα κορεσμένων και ακόρεστων υδρογονανθράκων που προκύπτουν από απόσταξη του πετρελαίου, τη φωσφίνη (PH₃) που είναι αέριο υψηλής τοξικότητας και χρησιμοποιείται για απεντομώσεις αλλά και μυοκτονίες σε αποθηκευμένα γεωργικά προϊόντα, και τα βιολογικά εντομοκτόνα.

1.2.2 Ζιζανιοκτόνα

Τα ζιζανιοκτόνα χρησιμοποιούνται στην γεωργία για την καταπολέμηση μη επιθυμητών φυτών (ζιζάνια) στις καλλιέργειες. Διακρίνονται σε εκλεκτικά και καθολικά με βάση το εύρος φάσματος των φυτικών ειδών στα οποία είναι τοξικά. Εκλεκτικά καλούνται αυτά που είναι τοξικά σε ορισμένα ζιζάνια χωρίς να έχουν σοβαρή αρνητική επίδραση στην καλλιέργεια, ενώ καθολικά καλούνται τα ζιζανιοκτόνα που έχουν φυτοτοξική δράση όλα τα είδη φυτών. Τα ζιζανιοκτόνα κατηγοριοποιούνται επίσης ως επαφής και διασυστηματικά. Τα ζιζανιοκτόνα επαφής εφαρμόζονται στο φύλλωμα και νεκρώνουν μόνο τα φυτικά μέρη με τα οποία έρχονται σε επαφή, ενώ τα διασυστηματικά ζιζανιοκτόνα απορροφώνται από το φύλλωμα ή από τις ρίζες και δρουν σ' όλο το σώμα του φυτού.

Ανόργανα ζιζανιοκτόνα Από ανόργανες ενώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί ως ζιζανιοκτόνα ο ένυδρος θεικός χαλκός, και αραιό διάλυμα θεικού οξέος. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί το σουλφαμίδικό αμμώνιο ή A.M.S. (NH₄.O.SO₂.NH₂) ως καθολικό ζιζανιοκτόνο φυλλώματος και το χλωρικό νάτριο ως καθολικό ζιζανιοκτόνο με διασυστηματική δράση.

Οργανοαρσενικούχα: Είναι παράγωγα ενώσεων του πεντασθενούς αρσενικού και στην ομάδα αυτή ανήκουν το κακοδυλικό οξύ το μεθυλαρσονικό μονονάτριο ή MSMA και το μεθυλαρσονικό δινάτριο ή DSMA.

Φαινοξυ-αλειφατικά παράγωγα: Οι ενώσεις αυτές δρουν ως εκλεκτικά διασυστηματικά ζιζανιοκτόνα. Ο τρόπος δράσης τους δεν έχει αποσαφηνισθεί, είναι πάντως γνωστό ότι παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό των νουκλεϊνικών οξέων και των σακχάρων και του φωσφόρου. Στην ομάδα ανήκουν τα 2, 4-D., MCPA, 2,4,5-Τα, 2,4 – DB και diclofop methyl.

Αμίδια : Περιλαμβάνουν χημικά συγγενείς ενώσεις με εκλεκτική ζιζανιοκτόνο δράση οφειλόμενη σε διάφορους μηχανισμούς. Διακρίνονται σε χλωροακεταμίδια (alachlor, metolachlor, pretilachlor, propachlor) που έχουν κυρίως προφυτρωτική δράση, και σε άλλα αμίδια (napropamide, propanil, tebutam, naptalam).

Παράγωγα νιτροτολοϊδίνης: Είναι προφυτρωτικά ζιζανιοκτόνα εδάφους. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται τα trifluralin, benfluralin, ethafluralin.

Παράγωγα ουρίας: Είναι ζιζανιοκτόνα εδάφους που προσλαμβάνονται από τις ρίζες. Τα κυριότερα είναι τα: diuron, monolinuron, linuron και fluometuron

Τριαζίνες: Πήραν το όνομα τους από τον τριαζινικό δακτύλιο που περιέχεται στο μόριό τους, δηλαδή έναν εξαμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο με τρία άτομα αζώτου. Έχουν προφυτρωτική αλλά αρκετά και μεταφυτρωτική δράση στα νεαρά στάδια των ζιζανίων. Η ζιζανιοκτόνος δράση τους οφείλεται στο γεγονός ότι εμποδίζουν τη φυσιολογική ροή των ηλεκτρονίων στο φωτοσύστημα II των χλωροπλαστών και σταματούν τη φωτοσύνθεση. Διακρίνονται με βάση τη χημική τους δομή σε συμμετρικές τριαζίνες (atrazine, cyanazine, simazine, terbuthylazine, desmetryn, prometryn, terbutryn) και ασύμμετρες τριαζίνες (metamitron, metribuzin)

Καρβαμιδικά : Είναι παράγωγα του καρβαμιδικού οξέως και δρουν ως ζιζανιοκτόνα με διάφορους μηχανισμούς (παρμποδιστές μίτωσης, φωτοσύνθεσης κ.α.). Χαρακτηριστικά είναι το chlorprofam και το phenmedipham. Υποομάδα των καρβαμιδικών αποτελούν τα διθειοκαρβαμιδικά ζιζανιοκτόνα. Είναι πτητικές ενώσεις και για αυτό ενσωματώνονται στο έδαφος κατά την εφαρμογή τους. Τα σημαντικότερα είναι το cycloate, το EPTC, το molinate, το pebulate, το thioencarb και το triallate.

Άλλες ετεροκυκλικές ενώσεις: Είναι ενώσεις με ετεροκυκλικό δακτύλιο με δύο άτομα αζώτου. Ζιζανιοκτόνα της ομάδας αυτής είναι τα : amitrole, oxadiazone, bromacil, lenacil και terbacil.

Παράγωγα του βενζοϊκού και φθαλικού οξέος : Τα πρώτα έχουν στο μόριό τους εξαμελή δακτύλιο με μια καρβοξυλική ομάδα, τα δεύτερα με δύο καρβοξυλικές ομάδες. Τα σημαντικότερα είναι το dicamba, το chlorthal dimethyl και το naptalam.

Διπυριδύλια. :Τα διπυριδύλια καταστρέφουν τη χλωροφύλλη και τις κυτταρικές μεμβράνες. Το σημαντικότερο είναι το καθολικό ζιζανιοκτόνο επαφής paraquat ενώ άλλα διπυριδύλια είναι το diquat και το difenzoquat.

Glyphosate (N-(phosphonomethyl)glycine): Είναι μεταφυτρωτικό διασυστηματικό ζιζανιοκτόνο φυλλώματος ιδιαίτερα ευρείας χρήσης. Με το εμπορικό όνομα Round up είναι ένα από τα ζιζανιοκτόνα με τις περισσότερες εφαρμογές παγκοσμίως.

1.2.3 Μυκητοκτόνα

Ο όρος «μυκητοκτόνο» ετυμολογικά υποδηλώνει ενώσεις που θανατώνουν τους αντίστοιχους μικροοργανισμούς. Ο ίδιος όρος όμως χρησιμοποιείται και στην περίπτωση ενώσεων που δεν προκαλούν το θάνατο, αλλά μόνο παρεμποδίζουν την αύξηση των φυτοπαθογόνων, έχουν δηλαδή μυκητοστατική δράση. Στη χημική καταπολέμηση φυτοπαθογόνων θα πρέπει να περιληφθεί και η χρήση ενώσεων που δεν εμποδίζουν την ανάπτυξη του παθογόνου, αλλά μόνο την παραγωγή σπορίων (αντισπορογόνα), καθώς και ενώσεων που αυξάνουν την αντοχή του ξενιστή ή επηρεάζουν την αλληλεπίδραση ξενιστή - παθογόνου παρεμποδίζοντας την παραγωγή ασθένειας ή μειώνοντας την ένταση της (αντιπαθογονικοί παράγοντες).

Τα μυκητοκτόνα αποτελούν μιας ζωτικής σημασίας λύση για τον αποτελεσματικό έλεγχο των ασθενειών των φυτών, οι οποίες εκτιμάται ότι ευθύνονται για απώλειες περίπου 20% της συνολικής γεωργικής παραγωγής παγκοσμίως (Petit et al., 2012). Στην πλειονότητα τους τα μυκητοκτόνων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως επαφής και συστηματικά. Τα μυκητοκτόνα επαφής έχουν προστατευτική δράση και αποτρέπουν την ανάπτυξη των μυκήτων παραμένοντας στην περιοχή που εναποτέθηκαν, ενώ τα συστηματικά εισέρχονται στο φυτό και μεταφέρονται στα φύλλα ή στο φλοιό.

Ανόργανα μυκητοκτόνα

Θείο: Το θείο χρησιμοποιείται σε στοιχειακή μορφή ή ως θειοασβεστίο, και εφαρμόζεται σε μορφή σκόνης ή ως κολλοειδές βρέξιμο θείο. Δρα παρεμβαίνοντας στην αναπνοή των κυττάρων και χρησιμοποιείται εναντίον ωιδίων, φουζικλαδίων και άλλων μυκήτων, καθώς και εναντίον ακάρεων σε καλλιέργειες ροδακινιάς, μηλιάς, αμπελιού φράουλας, τεύτλων, ανθοκομικών φυτών, λαχανικών κ.ά.

Χαλκός: Το πιο γνωστό από τα χαλκούχα μυκητοκτόνα είναι ο βορδιγάλιος πολτός (Bordeaux mixture). Προέρχεται από αντίδραση του θεικού χαλκού ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$), και του υδροξειδίου του ασβεστίου, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, σε υδατικό περιβάλλον. Άλλες ανόργανες ενώσεις του χαλκού που δεν απαιτούν προσθήκη ασβεστίου είναι ο εναμμώνιος ανθρακικός χαλκός, το οξειδίο (ή υποοξειδίο) του χαλκού, το υδροοξειδίο του χαλκού, και ο οξυχλωριούχος χαλκός. Τα χαλκούχα μυκητοκτόνα εφαρμόζονται για την προστασία των καλλιεργιών απέναντι σε ασθένειες από μύκητες και βακτήρια.

Υδράργυρος: Οι ενώσεις του υδραργύρου που κυρίως έχουν χρησιμοποιηθεί είναι ο διχλωριούχος υδράργυρος, (HgCl_2) και ο υποχλωριούχος υδράργυρος (Hg_2Cl_2). Επειδή όμως οι ενώσεις του υδραργύρου είναι τοξικές για τον άνθρωπο τα φυτά και τα ζώα, οι γεωργικές χρήσεις έχουν απαγορευτεί.

Οργανικά μυκητοκτόνα

Διθειοκαρβαμιδικά: Τα διθειοκαρβαμιδικά είναι παράγωγα του διθειοκαρβαμιδικού οξέος. Είναι ανάλογα των καρβαμιδικών με τα άτομα οξυγόνου να έχουν αντικατασταθεί από άτομα θείου. Κατηγοριοποιούνται περαιτέρω με βάση τη χημική τους δομή σε i) αιθυλενο-δισ-διθειοκαρβαμιδικά (mancozeb, maneb, metiram), ii) διμεθυλ-διθειοκαρβαμιδικά (ziram, thiram, ferbam) και iii) μονομεθυλ-διθειοκαρβαμιδικά (metal sodium) (US EPA 2001).

Κινόνες: Δρουν σαν παράγοντες αλκυλίωσης παρεμποδίζοντας ποικίλες διεργασίες στο εσωτερικό των κυττάρων. Κυριότερα μέλη της ομάδας είναι τα chloranil και dichlone και το dithianon. Είναι αποτελεσματικά εναντίον ποικίλων ασθενειών εκτός από τα ωίδια.

Captan και Folpet: Το captan και το folpet είναι ευρέως φάσματος προστατευτικά μυκητοκτόνα. Είναι ετεροκυκλικές ενώσεις του αζώτου που χαρακτηρίζονται από ένα

πολυαλογονωμένο αλκύλιο ενωμένο με θείο, στο οποίο οφείλεται και η μυκητοτοξικότητά τους. Ο μηχανισμός δράσης τους βασίζεται στην αντίδραση τους με τιςθειόλες (Gordon, 2010). Αυτές οι ουσίες μαζί με το carptafol, ονομάζονται χλωροαλκυλθιο μυκητοκτόνα εξαιτίας της παρουσίας ανθρακικών αλυσίδων που περιέχουν άτομα χλωρίου και θείου.

Αρωματικοί υδρογονάνθρακες: Στην κατηγορία αυτή υπάγονται το εξαχλωροβενζόλιο(HCB), το πενταχλωροβενζόλιο (PCNB) ή δινιτροανίλη(DCNA) , το chloroneb και το ορθοφαινολυφαινολικό νάτριο. Τα συγκεκριμένα φυτοφάρμακα ομαδοποιούνται στην ίδια κατηγορία λόγω διασταυρούμενης ανθεκτικότητας. Δρουν προκαλώντας θραύσεις χρωμοσωμάτων ενώ δεν αποκλείεται να επηρεάζουν και άλλες κυτταρικές διεργασίες (Καπετανάκης, 2004).

Γουανιδινικά: Περιλαμβάνουν το dodine, το guazatine και το iminoctanide. Είναι προστατευτικά μυκητοκτόνα που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση πολυάριθμων ασθενειών στα οπωροφόρα, ακρόδρυα, λαχανικά και καλλωπιστικά.

Καρβοξαμιδικά: Τα καρβοξαμιδικα (carboxim, oxycarboxym) είναι παρεμποδιστές του ενζυμικού συμπλόκου της αφυδρογονάσης του ηλεκτρικού οξέος, που βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων

Βενζιμιδαζολικά: Είναι παράγωγα της βενζιμιδαζόλης και δρουν παρεμποδίζοντας το σχηματισμό μικροσωληνίσκων της μιτωτικής ατράκτου. Τα κυριότερα είναι το benomyl, το carbedazim και το thiabendazole

Ιμιδαζολικά και τριαζολικά: Κυριότερες δραστικές ουσίες ιμιδαζολικών μυκητοκτόνων είναι το imazalil και το prochloraz ενώ ενώ χαρακτηριστικές τριαζόλες είναι το myclobutanil το bitertanol και το flusinazol

Στρομπιλουρίνες: Δρουν αναστέλλοντας τη μεταφορά ηλεκτρονίων στη μιτοχονδρική αλυσίδα και τα βασικότερα είναι το kresoxim-methyl και το azoxystrobin

Μορφολινικά: Τα σημαντικότερα είναι το dodemorph και το tridemorph. Ο μηχανισμός δράσης τους δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί.

Πυριμιδινικά: Είναι παράγωγα της πυριμιδίνης και είναι εξειδικευμένα ωιδιοκτόνα και δρουν προστατευτικά και θεραπευτικά. Τα βασικότερα είναι τα ethirimol, dimethirimol και bupirimate.

Άλλα οργανικά μυκητοκτόνα: Άλλες ομάδες μυκητοκτόνων με μη εξειδικευμένη δράση είναι τα φαινολικά (Dinocap, binapacryl, hexachloroprene) και τα δικαρβοξυμικά (procymidone, iprodione, vinclozolin, chlozolate). Επίσης άλλα μυκητοκτόνα μη κατηγοριοποιημένα ως προς την χημική τους δομή είναι το

chlorothalonil, το chinomethionate, το etridiazole, το fenaminosulf και το dichlofluanid. Επιπλέον λίγες δραστικές οργανοφωσφορικών και καρβαμιδικών έχουν χρησιμοποιηθεί ως μυκητοκτόνα (pyrazophos, fosetyl, propamocarb, prothiocarb).

Αντιβιοτικά

Αποτελούν οργανικές ενώσεις αρχικά μικροβιακής προέλευσης και αργότερα συνθετικές. Έχουν διασυστηματική δράση αλλά η χρήση τους είναι περιορισμένη λόγω του υψηλού κόστους τους, σε σχέση με άλλα συνθετικά μυκητοκτόνα. Διακρίνονται σε αντιβακτηριακά (streptomycin, oxytetracylin) και αντιμυκητοκτικά(kasugamycin).

1.3. Θεσμικό πλαίσιο που διέπει την κυκλοφορία και την χρήση των φυτοπροστατευτικών προϊόντων

1.3.1. Ευρωπαϊκή Νομοθεσία

Οι κυριότερες Ευρωπαϊκές νομοθεσίες που διέπουν την κυκλοφορία και την χρήση των φυτοπροστατευτικών προϊόντων είναι οι ακόλουθες:

- **Οδηγία Αρ. 2009/128/ΕΕ για ορθολογική χρήση Φυτοπροστατευτικών προϊόντων :** Αφορά τη θέσπιση σειράς μέτρων κατά την εφαρμογή των γεωργικών φαρμάκων για την επίτευξη της ορθολογικής και βιώσιμης χρήσης τους, μέσω i) της μείωσης του κινδύνου και των επιπτώσεων στον άνθρωπο, τα ζώα, τα υπόγεια και επιφανειακά ύδατα και το φυσικό περιβάλλον και ii) της εφαρμογής Ολοκληρωμένης Φυτοπροστασίας και της ανάπτυξης εναλλακτικών στρατηγικών και τεχνικών αντί των γεωργικών φαρμάκων
- **Κανονισμός 1107/2000/ΕΚ:** Καθορίζει τις διατάξεις σχετικά με τη διάθεση φυτοπροστατευτικών προϊόντων στην αγορά και αντικαθιστά την Οδηγία 91/414/ΕΟΚ χρησιμοποιώντας την αποκτηθείσα εμπειρία από την εικοσαετή (1991-2011) εφαρμογή της
- **Κανονισμός Αρ. 396/2005/ΕΚ:** Καθορίζει τα ανώτατα όρια υπολειμμάτων φυτοπροστατευτικών προϊόντων μέσα η πάνω στα τρόφιμα και τις ζωοτροφές φυτικής και ζωικής προέλευσης

- **Κανονισμός Αρ. 1272/2008/EK** που αφορά την ταξινόμηση, συσκευασία και ορθή σήμανση στην ετικέτα
- **Οδηγία 2000/60/EE** οδηγία πλαίσιο για υδάτινους πόρους, και η τροποποίηση αυτής (**οδηγία 2008/105/ EE**), όπου ορισμένα παρασιτοκτόνα εντάσσονται στον κατάλογο ρυπογόνων ουσιών προτεραιότητας δηλαδή των ουσιών αυτών που συνεπάγονται σοβαρούς κινδύνους για το υδάτινο περιβάλλον σε ευρωπαϊκό επίπεδο
- **Οδηγία 98/83/EE** για την ποιότητα του νερού για ανθρώπινη χρήση, που ορίζει μεταξύ άλλων τα ανώτερα επιτρεπτά όρια ορισμένων φυτοπροστατευτικών ενώσεων στο νερό ανθρώπινης κατανάλωσης
- **Οδηγία 2006/118/EE** για προστασία των υπογείων υδάτων
- **Οδηγία 2004/35/EE** για τη περιβαλλοντική υποχρέωση

Η χρήση των φυτοπροστατευτικών προϊόντων ρυθμίζονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1107/2009, ο οποίος κατήργησε και αντικατέστησε την οδηγία 91/414/ΕΟΚ του Συμβουλίου στις 14ης Ιουνίου 2011. Ο κανονισμός αποσκοπεί στην εναρμόνιση, στο μέτρο του δυνατού, των συνολικών ρυθμίσεων για την αδειοδότηση των φυτοπροστατευτικών προϊόντων εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι δραστικές ουσίες, τα αντιφυτοτοξικά ή συνεργιστικά εγκρίνονται σε επίπεδο ΕΕ, μετά από αξιολόγηση με βάση μια σειρά από συμφωνημένα κριτήρια. Τα κριτήρια αυτά αφορούν την αποτελεσματικότητα της ουσίας, τη σύνθεσή της, τα χαρακτηριστικά της, τις διαθέσιμες μεθόδους ανάλυσης, τις επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον, την οικοτοξικότητα, τη σημασία των μεταβολιτών και των υπολειμμάτων. Επιπλέον, μία δραστική ουσία εγκρίνεται μόνο όταν δεν έχει ταξινομηθεί ως μεταλλαξιογόνος, καρκινογόνος ή τοξική για την αναπαραγωγή και όταν δεν θεωρείται ότι διαθέτει ιδιότητες ενδοκρινικής διαταραχής. Επιπρόσθετα, δεν εγκρίνονται οι ουσίες που είναι έμμονες στο περιβάλλον ή παρουσιάζουν βιοσυσσωρευτική δράση. Οι αιτήσεις που υποβάλλονται προς έγκριση πρέπει να συνοδεύονται από δύο φακέλους οι οποίοι περιέχουν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, ώστε να καθίσταται εφικτή η εκτίμηση των πιθανών επιδράσεων του φυτοπροστατευτικού προϊόντος στην υγεία των ανθρώπων ή των ζώων και του πιθανού αντίκτυπου στο περιβάλλον.

Με βάση την Οδηγία πλαίσιο 128/2009 για την ορθολογική χρήση των φυτοπροστατευτικών προϊόντων, τα κράτη μέλη οφείλουν να αποστείλουν στην

Κομισιόν τα Εθνικά σχέδια Δράσης τους, τα οποία θα περιλαμβάνουν προτάσεις σχετικά με την εκπαίδευση εμπλεκομένων στη φυτοπροστασία, τις απαιτήσεις για τις πωλήσεις των φυτοπροστατευτικών προϊόντων, διαδικασίες για την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του κοινού, διαδικασίες για τον έλεγχο του εξοπλισμού εφαρμογής (ψεκαστικών μηχανημάτων) και διαδικασίες για την κατ' εξαίρεση εφαρμογή αεροψεκασμών με φυτοπροστατευτικά προϊόντα. Επίσης, τα κράτη μέλη πρέπει να ορίσουν διαδικασίες για την προστασία του υδάτινου περιβάλλοντος, να καθορίσουν τις προστατευόμενες περιοχές και να δώσουν κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό, την αποθήκευση και την επεξεργασία των άδειων συσκευασιών και τέλος πρέπει να ορίσουν κατευθυντήριες οδηγίες για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση εχθρών και ασθενειών των καλλιεργειών.

1.3.2. Εθνική Νομοθεσία

Τα σημαντικότερα νομοθετήματα του εθνικού θεσμικού πλαισίου που αφορά τα παρασιτοκτόνα είναι:

- **Νόμος 721/1977** περί εγκρίσεως κυκλοφορίας και ελέγχου των γεωργικών φαρμάκων, ως και ρυθμίσεως συναφών θεμάτων.
- **Π.Δ. 115/1997** σχετικά με την έγκριση, διάθεση στην αγορά και έλεγχο των φυτοπροστατευτικών προϊόντων σε συμμόρφωση με την οδηγία 91/414/ΕΟΚ
- **Νόμος 4036/2012** σχετικά με τη διάθεση γεωργικών φαρμάκων στην αγορά, ορθολογική χρήση αυτών και συναφείς διατάξεις

Ο Νόμος 4036/2012 ορίζει τα αναγκαία συμπληρωματικά μέτρα εφαρμογής των Κανονισμών (ΕΚ) αριθ. 1107/2009 και 396/2005 και ενσωματώνει στην εθνική νομοθεσία την Οδηγία 2009/128/ΕΚ. Επίσης καταργεί τις διατάξεις του Ν. 721/1977.

Εικόνα 5 : Σχηματική αναπαράσταση του θεσμικού πλαισίου που διέπει τα φυτοπροστατευτικά προϊόντα



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία από την έκθεση σε παρασιτοκτόνα

Ο άνθρωπος εκτίθεται σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα σε χαμηλές δόσεις μέσω πληθώρας πηγών και διόδων έκθεσης όπως ή διαιτητική πρόσληψη και η κατανάλωση νερού. Υψηλότερες δόσεις ως αποτέλεσμα επαγγελματικής έκθεσης θεωρείται ότι λαμβάνονται από ψεκαστές, αγρότες και άλλα συναφή με την γεωργία επαγγέλματα, ενώ επιβαρυνόμενοι θεωρούνται και οι κάτοικοι περιοχών όπου συναντάται εντατική χρήση παρασιτοκτόνων. Παρόλο που η οξεία τοξικότητα των ουσιών που χρησιμοποιούνται στα φυτοπροστατευτικά σκευάσματα είναι γνωστή καλά τεκμηριωμένη από μελέτες πειραματόζωων και μελέτες *in vitro*, η ανίχνευση μη επιθυμητών επιπτώσεων στην ανθρώπινη υγεία ως αποτέλεσμα χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές δόσεις είναι πολλές φορές προβληματική. Παρόλο που πληθώρα επιδημιολογικών μελετών έχουν ανιχνεύσει συσχετίσεις μεταξύ έκθεσης σε παρασιτοκτόνα και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων (καρκίνος, νευροεκφυλιστικά νοσήματα, ανοσολογικά νοσήματα), υπάρχει ακόμα σημαντικός βαθμός αβεβαιότητας σχετικά με την αιτιολογική συσχέτιση της έκθεσης με τα νοσήματα. Η εκτίμηση των πιθανών επιπτώσεων στην υγεία από την έκθεση σε παρασιτοκτόνα αποτελεί μια περιπλοκή διαδικασία. Τα παρασιτοκτόνα δεν αποτελούν έναν ενιαίο ομοιογενή παράγοντα κίνδυνου αλλά ένα πολυσύνθετο φάσμα ενώσεων που αποτελείται από δραστικές ουσίες που μπορεί να είναι εντελώς διαφορετικές μεταξύ τους τόσο στην χημική δομή όσο και στον μηχανισμό δράσης τους. Η κατάσταση περιπλέκεται ακόμη περισσότερο αν ληφθούν υπόψη οι συνεχείς αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στην χρήση των φυτοφαρμάκων με νέες ενώσεις να εισέρχονται στην αγορά και παραδοσιακότερα παρασιτοκτόνα να αποσύρονται. Αν για παράδειγμα, συγκρίνουμε το φάσμα των παρασιτοκτόνων που χρησιμοποιούνται σήμερα με εκείνο των δεκαετιών του 60 και του 70 θα αναγνωρίσουμε ελάχιστες κοινές δραστικές ουσίες. Και ενώ μελέτες *in vitro* και μελέτες πειραματόζωων μπορούν να παρέχουν ενδείξεις για νεότερα φυτοφάρμακα, τα επιδημιολογικά δεδομένα για χρόνια νοσήματα αναπόφευκτα μας δίνουν κυρίως εικόνα για την έκθεση σε παλαιότερες γενιές παρασιτοκτόνων. Ένας άλλος παράγοντας που κάνει δυσκολότερη την ακριβή αποτίμηση των επιπτώσεων της ανθρώπινης έκθεσης σε παρασιτοκτόνα στην υγεία είναι η πολυπλοκότητα που διέπει την εκτίμηση της

έκθεσης με δεδομένη και την ετερογένεια στις δραστικές ουσίες αλλά και τις πολλές διαφορετικές διόδους εισόδου στον οργανισμό.

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται συνοπτικά τα δεδομένα για τις κυριότερες επιπτώσεις των παρασιτοκτόνων στην υγεία. Η πλήρης και λεπτομερής παρουσίαση όλων των πιθανών επιπτώσεων θα απαιτούσε ένα ογκώδες σύγγραμμα και ξεφεύγει από τα όρια της παρούσης διατριβής.

2.1 Επιπτώσεις οξείας έκθεσης

Οξεία έκθεση συμβαίνει όταν ο ανθρώπινος οργανισμός εκτεθεί για μικρό χρονικό διάστημα σε μεγάλη ποσότητα της τοξικής ουσίας. Οι επιπτώσεις της οξείας έκθεσης σε παρασιτοκτόνα είναι καλά τεκμηριωμένες και σε μεγάλο βαθμό σαφείς από μελέτες πειραματόζωων και από μελέτη περιπτώσεων δηλητηρίασης. Οι βασικότερες επιπτώσεις οξείας έκθεσης, κατηγοριοποιημένες ανά χημική ομάδα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Η νευροτοξική δράση είναι χαρακτηριστικό της έκθεσης σε υψηλές δόσεις φυτοφαρμάκων συμπεριλαμβανομένων οργανοφωσφορικών, οργανοχλωριωμένων, πυρεθροειδών, αλλά και ζιζανιοκτόνων και υποκαπνιστικών. Από όλο το φάσμα των παρασιτοκτόνων τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα έχουν μελετηθεί με μεγαλύτερη λεπτομέρεια. Η απόκριση σε υψηλή οξεία έκθεση σε οργανοφωσφορικά (ΟΦ) μπορεί να εμφανιστεί άμεσα μέσα σε μερικά λεπτά. Εκτός από τα συμπτώματα που αναγράφονται στον **Πίνακα 1**, δυο έως πέντε εβδομάδες μετά από οξεία έκθεση σε ΟΦ, ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν οσιφανή πολυνευροπάθεια προκαλούμενη από οργανοφωσφορικές ενώσεις (Organophosphate-induced delayed polyneuropathy-OPIDP), ένα καλά χαρακτηρισμένο σύνδρομο που περιλαμβάνει αισθητηριακές διαταραχές, κράμπες των μυών, αδυναμία ή ακόμα και παράλυση κυρίως στα κάτω άκρα. Αυτά τα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα χημικής τροποποίησης(axonal death) της εστεράσης του νευρικού ιστού που προσβάλλεται κατά τη νευροπάθεια (neuropathy target esterase) και μπορεί να είναι μη αναστρέψιμα.

Πίνακας 1: Επιπτώσεις από την οξεία έκθεση σε φυτοφάρμακα

| Χημική Ομάδα | Συμπτώματα | Μηχανισμός δράσης | Τρόπος έκθεσης |
|--|--|--|-----------------------------|
| N-μεθυλ-καρβαμιδικά | Πονοκέφαλος, ίλιγγος, αδυναμία και συσπάσεις μυών, εφίδρωση, ναυτία, εμετός, κοιλιακό άλγος, διάρροια, σύγχυση, θωρακικό άλγος, πνευμονικό οίδημα | Μη αναστρέψιμη σύνδεση με το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση | Κατάποση, επαφή με το δέρμα |
| Καρβαμιδικά και διθειοκαρβαμιδικά | Δερματικός ερεθισμός και αλλεργική αντίδραση. Ναυτία και εμετός με την κατανάλωση οινοπνεύματος | Αναστρεψιμή σύνδεση με το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση. Παρεμπόδιση του μεταβολισμού του αλκοόλ | Επαφή με το δέρμα |
| Φαινοξυαλκανοϊκά οξέα | Ερεθισμός του δέρματος, ρινοφάρυγγα και βρόγχων, κόπωση ναυτία | Ερεθισμός του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού | Επαφή με το δέρμα |
| Παράγωγα κουμαρίνης | Αιματοουρία, επίσταξη, εκχυμώσεις | Αντιπηκτική(παράταση χρόνου προθρομβίνης) | Κατάποση, επαφή με το δέρμα |
| Διπυριδύλια | Ερεθισμός οφθαλμών και του αναπνευστικού. Κατάποση ή υπερβολική δερματική απορρόφηση: πόνος, ναυτία, εμετός, διάρροια, αιμορραγία. ΓΕΣ 24-72 ώρες : εμφανής νεφρική και υπατική βλάβη, 3-10 μέρες: βήχας, δύσπνοια, κυάνωση, πνευμονικό οίδημα, πνευμονίτιδα | Άμεση υπεροξειδωση των φωσφολιπιδίων. Βραδεία απορρόφηση από το έντερο | Κατάποση, επαφή με το δέρμα |
| Νιτροφαινόλες | Κίτρινη χρώση του δέρματος, εφίδρωση, κεφαλαλγία, δυσφορία, ταχυκαρδία, ανυσηχία, πυρετός , σπασμοί | Υποκινεί τον οξειδωτικό μεταβολισμό | Επαφή με το δέρμα, εισπνοή |
| Οργανοχλωριωμένα | Ευερεθιστότητα, αποπροσανατολισμός, ίλιγγος, αδυναμία, σπασμοί, κόμα | Επίδραση στο ΚΝΣ | Επαφή με το δέρμα, εισπνοή |
| Οργανοφωσφορικά | Όπως τα N-μέθυλ καρβαμιδικά με πιο επίμονα και σοβαρά συμπτώματα. Βλ. ενότητα 2.3 | Μη αναστρέψιμη σύνδεση με το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση | Επαφή με το δέρμα, εισπνοή |
| Πενταχλωροφαινόλη | Ερεθισμός του δέρματος, οφθαλμών και αναπνευστικού. Εφίδρωση , κεφαλαλγία, ναυτία, ανορεξία, πυρετός, ταχυκαρδία, πόνος στο στήθος και στην κοιλιακή χώρα | Αποσύνδεση οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Τοξικό για το ήπαρ και τους νεφρούς | Επαφή με το δέρμα, εισπνοή |
| Πυρεθροειδή | Συμπτώματα ρινοφαρυγγίτιδας, κνησμός, δερματίτιδα. Σπάνια αναφυλακτική αντίδραση | Διόγκωση των βλεννογόνων. Πιθανό αλλεργιογόνο | Επαφή με το δέρμα, εισπνοή |

Πηγή: (Rekleiti and Kyloudis, 2012)

2.2. Καρκινογενέσεις

Το κατά πόσον τα παρασιτοκτόνα μπορούν να προκαλέσουν καρκινογενέσεις στον άνθρωπο είναι ένα ερώτημα που παραμένει σε μεγάλο βαθμό αναπάντητο από την βιβλιογραφία. Η IARC έχει πραγματοποιήσει ανασκόπηση και αξιολόγηση μεγάλου αριθμού δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα και μυκητοκτόνα και έχει κατατάξει 56 από αυτές ως καρκινογόνες σε πειραματόζωα (IARC, 1971). Επιπλέον, η γονοτοξικότητα των παρασιτοκτόνων ως πρωτεύων παράγοντας κινδύνου για χρόνιες επιπτώσεις όπως η καρκινογένεση έχει εξεταστεί στην πλειονότητα των φυτοφαρμάκων, σε μελέτες πειραματόζωων και μελέτες *in vitro*. Παρόλο που ορισμένα φυτοφάρμακα φαίνεται ότι έχουν μεταλαξιογόνες ιδιότητες, η γονοτοξικότητα τους είναι σχετικά χαμηλή καθώς παράγουν θετικά αποτελέσματα σε λίγες δοκιμασίες, και οι δόσεις που απαιτούνται για να παρατηρηθεί κάποια επίπτωση είναι αρκετά μεγάλες. Παρόλα αυτά η ανάγωση των ευρημάτων των μελετών πειραματόζωων και μελετών *in vitro* δεν μπορεί με ασφάλεια να αναχθεί στον άνθρωπο. Επιδημιολογικές μελέτες όμως, έχουν δείξει θετικές συσχετίσεις μεταξύ επαγγελματικής έκθεσης και της παρουσίας χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και μικροπυρήνων (Bolognesi, 2003), ενώ πιο πρόσφατες μελέτες βρίσκουν συσχετίσεις και με την αυξημένη παρουσία ενώσεων προσθήκης με το DNA, αλλά και αυξημένη βλάβη στο DNA μετρούμενη με την δοκιμασία comet (Bull et al., 2006). Ο μεγαλύτερος όγκος πληροφοριών για την πιθανή σχέση παρασιτοκτόνων και καρκινογένεσης προέρχεται από επιδημιολογικές μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση έκθεσης με διάφορες μορφές καρκίνου. Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται επιδημιολογικά δεδομένα και ευρήματα που αφορούν την σχέση της έκθεσης σε φυτοφάρμακα με το λέμφωμα Non-Hodgkin, λευχαιμίες, πολλαπλό μύελωμα, καρκίνο του προστάτη, καρκίνο του παγκρέατος, καρκίνο του πνεύμονα και καρκίνο του μαστού.

Λέμφωμα Non-Hodgkin

Το λέμφωμα Non-Hodgkin, είναι από τις πιο μελετημένες μορφές καρκίνου σε σχέση με την έκθεση σε παρασιτοκτόνα. Παλαιότερες δημοσιευμένες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας έχουν αναφέρει ότι το λέμφωμα Non-Hodgkin σχετίζεται με τη έκθεση σε φαινοξυ-ζιζανιοκτόνα, σε οργανοχλωριωμένα και οργανοφωσφορικά παρασιτοκτόνα (Blair and Zahm, 1991; Blair and Zahm, 1995). Σε

μετά-ανάλυση έξι μελετών (Keller-Byrne et al., 1997) που εξέτασαν την σχέση της ενασχόλησης στη γεωργία με το λέμφωμα non-Hodgkin βρέθηκε επίσης στατιστικά σημαντική σχέση (RR: 1.34, 95% CI :1.17-1.55). Σε νεότερη μετα-ανάλυση δεκατριών μελετών πασχόντων μαρτύρων (Merhi et al., 2007), το εύρημα επιβεβαιώθηκε δίδοντας στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο στους επαγγελματικά εκτιθέμενους (OR, 1.35; 95% CI, 1.2-1.5). Μάλιστα, όταν οι παρατηρήσεις περιορίστηκαν σε εκείνους που εκτίθονταν για περισσότερο από 10 χρόνια ο κίνδυνος ήταν αυξημένος (OR, 1.65; 95% CI, 1.08-1.95). Μελέτες που χρησιμοποίησαν βιολογικούς δείκτες έκθεσης σε οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα για να εξετάσουν την υπόθεση, παρήγαγαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Hardell και συν. παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων οργανοχλωριωμένων παρασιτοκτόνων με κίνδυνο για την εμφάνιση του λεμφώματος Non-Hodgkin (Hardell et al., 1996) όμως το εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερη μελέτη (Cantor et al., 2003). Σε μεγάλη προοπτική μελέτη σειράς που διεξάγεται στις ΗΠΑ, έχει αναφερθεί ότι αυξημένη έκθεση σε lindane σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης του λεμφώματος, όμως 16 άλλες δραστικές ουσίες που μελετήθηκαν δεν έδειξαν κάποια σχέση (Weichenthal et al., 2010). Παρόλη την αστάθεια στα ευρήματα των μελετών, τα δεδομένα για την σχέση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα και αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση λεμφώματος Non- Hodgkin συνεχώς διευρύνονται. Λίγα πράγματα όμως είναι γνωστά όμως για τους πιθανούς βιολογικούς/τοξικολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους τα παρασιτοκτόνα πιθανόν να συμμετέχουν στην εμφάνιση της νόσου.

Λευχαιμίες

Παιδική λευχαιμία

Η έκθεση σε φυτοφάρμακα στα πρώτα στάδια της ζωής έχει επισημανθεί ως ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη παιδικής λευχαιμίας. Επίσης, μελέτες σε πειραματόζωα υποστηρίζουν ότι η έκθεση εγκύων σε φυτοφάρμακα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας στον απόγονο (Autrup, 1993). Διαφορετικές συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας πάνω στο συγκεκριμένο θέμα καταλήγουν σε παρόμοια συμπεράσματα, που μπορούν να συνοψιστούν στο ότι η σχέση είναι πιθανή όμως τα δεδομένα είναι περιορισμένα (Bailey et al., 2011; Van Maele-Fabry et al., 2010; Vinson et al.,

2011; Wigle et al., 2009). Ο μεγαλύτερος περιορισμός μεταξύ των επιδημιολογικών μελετών είναι ότι η εκτίμηση της έκθεσης που βασίζεται σε αναφορές των γονέων για την έκθεση των παιδιών σε παρασιτοκτόνα, είναι ανεπαρκής. Επιπρόσθετα οι μελέτες πασχόντων-μαρτύρων είναι ευάλωτες σε σφάλμα ανάκλησης ενώ οι μελέτες σειράς που διεξήχθησαν είχαν μικρό δείγμα για να παρέχουν ικανό αριθμό εκτιθέμενων κρουσμάτων ούτως ώστε να τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση. Παράλληλα, ο έλεγχος συγχητικών παραγόντων είναι προβληματικός εφόσον πολύ λίγα είναι γνωστά για την αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας γενικότερα.

Λευχαιμία σε ενήλικες

Η σχέση της εμφάνισης της λευχαιμίας σε ενήλικες με την έκθεση σε φυτοφάρμακα έχει διερευνηθεί σε μεγάλη κλίμακα από επιδημιολογικές μελέτες. Πρόσφατα, μελέτη του εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας εξέτασε την υπόθεση σε μελέτη πασχόντων μαρτύρων που διεξήχθη σε πληθυσμό της Θεσσαλίας (Kokouna et al., 2011). Η επαγγελματική έκθεση συσχετίστηκε με την εμφάνιση λευχαιμίας (OR 2.14, 95% CI 1.09-4.20), ενώ πολύ υψηλός κίνδυνος βρέθηκε σε όσους από τους συμμετέχοντες δήλωσαν ότι καπνίζουν κατά τη διάρκεια του ψεκασμού. Γενικότερα από την διεθνή βιβλιογραφία τα δεδομένα που στηρίζουν την υπόθεση είναι ισχυρά και τεκμηριώνουν αυξημένο κίνδυνο για τους εκτιθέμενους που κυμαίνεται φαίνεται να είναι 30-50% μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη εκτιθέμενους (Merhi et al., 2007b; Van Maele-Fabry et al., 2008). Από το φάσμα των φυτοφαρμάκων πιο ισχυρά στοιχεία υπάρχουν για τα ΟΦ, ενώ από τα οργανοχλωριωμένα, συσχετίσεις έχουν βρεθεί με το chlordane και το heptachlor.

Πολλαπλό μυέλωμα

Τα στοιχεία που στηρίζουν την υπόθεση ότι τα παρασιτοκτόνα είναι πιθανόν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση πολλαπλού μυελώματος βασίζονται κυρίως σε μελέτες πασχόντων μαρτύρων αλλά και σε ευρήματα που προέρχονται από τη μελέτη αγροτικής υγείας (Agricultural Health Study-AHS) που διεξάγεται στις ΗΠΑ. Από σύνθεση των ευρημάτων μελετών πασχόντων μαρτύρων (Merhi et al., 2007), προκύπτει αυξημένος κίνδυνος για τους αγρότες (OR:1.39, 95%

CI, 1.18-1.65) και για την έκθεση σε φυτοφάρμακα (OR: 1.47 95% CI, 1.11-1.94). Παρόλα αυτά καμία από αυτές τις μελέτες δεν ανίχνευσε πιθανή σχέση μεταξύ συγκεκριμένων φυτοφαρμάκων και εμφάνισης πολλαπλού μυελώματος. Στην Μελέτη Αγροτική Υγείας των ΗΠΑ (Alavanja et al., 2005) βρέθηκε ισχυρή σχέση του κινδύνου για εμφάνιση πολλαπλού μυελώματος με την έκθεση στο πυρεθροειδές εντομοκτόνο permethrin δίδοντας μάλιστα και σχέση δόσοεξάρτησης (RR, 5.72; 95% CI, 2.76-11.87). Όπως και σε άλλους τύπους καρκίνου τα επιδημιολογικά ευρήματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, δεδομένων των περιορισμών που διέπουν τις μελέτες πασχόντων μαρτύρων όσον αφορά τις μεθοδολογίες εκτίμησης της έκθεσης και το πιθανό σφάλμα ανάκλησης.

Καρκίνος Προστάτη

Ο κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου του προστάτη σε σχέση με την έκθεση σε παρασιτοκτόνα έχει αξιολογηθεί σε περισσότερες από 100 επιδημιολογικές μελέτες. Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων που βασίστηκαν σε αυτές τις μελέτες, σταθερά αναφέρουν μια ασθενή θετική συσχέτιση μεταξύ ενασχόλησης στη γεωργία και καρκίνου του προστάτη (Van Maele-Fabry and Willems, 2004). Στη προοπτική Μελέτη Αγροτικής Υγείας των ΗΠΑ, στην μεγαλύτερη μελέτη που έχει δημοσιευτεί μέχρι τώρα, μια μικρή μα σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη παρατηρήθηκε σε γεωργούς (19%) και εφαρμοστές εμπορικών φυτοφαρμάκων (28%) (Koutros et al., 2010). Από τους 54.412 ψεκαστές που παρακολούθηθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα, καταγράφηκαν 1962 κρούσματα καρκίνου του προστάτη. Τρία οργανοφωσφορικά (fonfos, malathion, terbufos) και ένα οργανοχλωριωμένο (aldrin) εντομοκτόνο βρέθηκε να έχουν σημαντική συσχέτιση με την αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου. Σε αντίθεση με την επαγγελματική έκθεση λίγα επιδημιολογικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για το χαρακτηρισμό του κινδύνου της περιβαλλοντικής και οικιακής έκθεσης και το ρόλο που πιθανόν να παίζουν στην αιτιολογία της νόσου.

Καρκίνος παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος έχει διερευνηθεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιο ισχυρά δεδομένα υπάρχουν για το εντομοκτόνο DDT τόσο σε μελέτες που εκτίμησαν την έκθεση με αυτόαναφορα (Alguacil et al., 2000; Figa-Talamanca et al., 1993) αλλά και σε μελέτες που

προσδιόρισαν τα επίπεδα DDT στον ορό και τα συσχέτισαν με τον κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου (Horpin et al., 2000;Porta et al., 1999). Ωστόσο διάφορα μεθοδολογικά ζητήματα προκύπτουν στην επιδημιολογική διερεύνηση της συσχέτισης έκθεσης-νόσου. Η μέθοδος των προσωπικών συνεντεύξεων σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος πέρα από το σφάλμα ανάκλησης παρουσιάζει περαιτέρω δυσκολίες καθώς η νόσος είναι επιθετική και προκαλεί τον θάνατο σε μικρό χρονικό διάστημα. Επιπλέον, στις μελέτες που χρησιμοποίησαν βιολογικούς δείκτες έκθεσης σε οργανοχλωριωμένα παρασιτοκτόνα όπως το DDT, η απώλεια βάρους λόγω της νόσου μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στα επίπεδα των μεταβολιτών στον ορό. Πέρα από το DDT, πρόσφατα αναφέρθηκε πιθανή συσχέτιση της έκθεσης στα ζιζανιοκτόνα EPTC και pendimethalin με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος από την AHS (Andreotti et al., 2009).

Καρκίνος του μαστού

Οι διαθέσιμες μελέτες στη βιβλιογραφία που διερεύνησαν τη σχέση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, εξέτασαν στη μεγάλη τους πλειονότητα μη επαγγελματική έκθεση σε οργανοχλωριωμένα παρασιτοκτόνα. Το 1993, οι Wolff και συν. δημοσίευσαν μια εργασία όπου διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου του μαστού ήταν υψηλότερος μεταξύ των γυναικών με υψηλές συγκεντρώσεις DDE (μεταβολίτης του DDT) στον ορό, σε σύγκριση με τις γυναίκες με χαμηλά επίπεδα. Από τότε, έχει δημοσιευτεί ένας σημαντικός αριθμός επιδημιολογικών μελετών για την διερεύνηση αυτής της υπόθεσης. Όμως, παλαιότερες και πρόσφατες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή για να στηρίξουν την υπόθεση.

Καρκίνος του Πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα συνδέεται αιτιολογικά με την έκθεση σε αρσενικούχα παρασιτοκτόνα και η συγκεκριμένη σχέση έχει τεκμηριωθεί σε μελέτες εργατών σε καλλιέργειες αμπέλου και στη βιομηχανία παράγωγης αρσενικού παρασιτοκτόνων (Luchtrath, 1983; Mabuchi et al., 1979; Mabuchi et al., 1980). Σε μελέτες πειραματόζωων έχει βρεθεί ότι ποικίλα φυτοφάρμακα μπορούν να προκαλέσουν όγκους στον πνεύμονα άλλα τα επιδημιολογικά στοιχεία δεν είναι

συνεπή μεταξύ τους. Ευρήματα από την AHS παρέχουν κάποια επιπλέον στοιχεία για πιθανή εμπλοκή των ζιζανιοκτόνων etolachlor και pendimethalin, και των εντομοκτόνων chlorpirifos και diazinon στην αιτιολογία της νόσου (Alavanja et al., 2004).

Όγκοι στον εγκέφαλο

Η σχέση της έκθεσης σε φυτοφάρμακα και εμφάνισης εγκεφαλικών όγκων παρουσιάζει ενδιαφέρον κυρίως για την πιθανή συσχέτιση που μπορεί να έχει ο κίνδυνος εμφάνισης των όγκων σε παιδιά ως αποτέλεσμα της έκθεσης των γονέων, παρά για την εμφάνιση όγκων σε ενήλικες όπου τα δεδομένα δεν στηρίζουν την ύπαρξη κάποιας σχέσης. Παλαιότερη ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι η επαγγελματική έκθεση σε παρασιτοκτόνα είναι πιθανός παράγοντας κίνδυνου για την εμφάνιση όγκων του εγκεφάλου, καθώς αντιφατικά ευρήματα χαρακτηρίζουν τη βιβλιογραφία (Bohnen and Kurland, 1995). Αντίθετα, η εμφάνιση όγκων σε παιδιά ως αποτέλεσμα της έκθεσης, βρίσκει μεγαλύτερη στήριξη από την διαθέσιμη επιστημονική γνώση. Μετα-ανάλυση 20 μελετών (Van Maele-Fabry et al., 2013), δημοσιευμένων από το 1974 έως το 2010 που εξέτασαν την σχέση επαγγελματικής έκθεσης των γονέων με εμφάνιση όγκων του εγκεφάλου στους απογόνους ανέφερε λόγο πιθανοτήτων 1,30 (95% CI: 1.11, 1.53) για τις μελέτες πασχόντων μαρτύρων και σχετικό κίνδυνο 1.53 (95% CI: 1.20, 1.95) για τις μελέτες σειράς. Τα ευρήματα παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για πιθανή σχέση, η ερμηνεία τους όμως πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς συγχητικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εργασία των γονέων μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα.

2.3 Επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα

Η έκθεση σε παρασιτοκτόνα έχει εμφανείς επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα δεδομένου ότι πολλές δραστικές ουσίες παρασιτοκτόνων είναι σχεδιασμένες για να έχουν νευροτοξική δράση. Οι επιπτώσεις από υψηλή οξεία έκθεση είναι καλά τεκμηριωμένες. Η έκθεση σχετίζεται με μια ποικιλία συμπτωμάτων όπως επίσης και διαταραχών συμπεριφοράς και ανωμαλιών στη νευρική λειτουργία. Η συσχέτιση

όμως της χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές δόσεις με νευρολογικές επιπτώσεις είναι περισσότερο αμφιλεγόμενη.

Εμφάνιση συμπτωμάτων

Η χρόνια έκθεση σε φυτοφάρμακα έχει συσχετιστεί με την αυξημένη παρουσία συμπτωμάτων όπως πονοκέφαλος, ζαλάδα, κόπωση, στηθάγχη, αδυναμία, ναυτία, αϋπνία και δυσκολία στην συγκέντρωση. Η τεκμηρίωση της σχέσης της έκθεσης σε φυτοφάρμακα με τα παραπάνω συμπτώματα βασίζεται κυρίως σε συγχρονικές επιδημιολογικές μελέτες που στην πλειονότητα τους αναφέρουν αυξημένο επιπολασμό συμπτωμάτων σε επαγγελματικά εκτιθέμενες ομάδες σε σχέση με μη εκτιθέμενες ομάδες ελέγχου (Bazylewicz-Walczak et al., 1999b;Gomes et al., 1999;London and Myers, 1998b;Ohayo-Mitoko et al., 2000;Pilkington et al., 2001). Επίσης κάποιες μελέτες δείχνουν συσχέτιση της έκθεσης με επιπτώσεις στη διάθεση του εκτιθέμενου όπως αυξημένη ένταση, θυμό αλλά ακόμα και κατάθλιψη (Bazylewicz-Walczak et al., 1999a;Steenland et al., 2000a;Van Wendel De Joode et al., 2001).

Διαταραχές στη συμπεριφορά και στην γνωστική λειτουργία

Η υπόθεση ότι η έκθεση στα φυτοφάρμακα σχετίζεται με ανωμαλίες στη γνωστική λειτουργία έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες, χωρίς όμως τα ευρήματα να είναι συνεπή μεταξύ τους. Πολλές επαγγελματικές ομάδες όπως αγρότες, ψεκαστές άλλα και άλλα επαγγέλματα που χαρακτηρίζονται από έκθεση σε παρασιτοκτόνα, έχει βρεθεί ότι έχουν χειρότερες επιδόσεις σε διάφορα γνωστικά test (Anger et al., 1986;Baldi et al., 2001;Calvert et al., 1998;Cole et al., 1997;Farahat et al., 2003). Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα συγκεκριμένα test μετρούν τις επιδόσεις σε μια σειρά από νευρο-συμπεριφορικές παραμέτρους και οι παραπάνω μελέτες δεν έδειξαν σταθερά συσχετίσεις με συγκεκριμένες παραμέτρους. Παρόμοια είναι και τα δεδομένα που υπάρχουν στην επιστημονική βιβλιογραφία για την σχέση της έκθεσης με την ψυχοκινητική λειτουργία. Ενώ μελέτες δείχνουν ότι οι επαγγελματικές ομάδες έχουν χειρότερες επιδόσεις σε ψυχοκινητικά test (Baldi et al., 2001;Daniell et al., 1992;Gomes et al., 1999;London and Myers, 1998;Steenland et al., 2000a;Van Wendel De Joode et al., 2001) τα ευρήματα δεν είναι συνεπή μεταξύ τους

Νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις

Τα παιδιά θεωρούνται πιο ευάλωτα στην νευροτοξική δράση των παρασιτοκτόνων λόγω της ραγδαίας ανάπτυξης του εγκεφάλου τους. Διαταραχές στην συμπεριφορά που υποδεικνύουν διαταραχές στην νευρική λειτουργία, μπορεί να σχετίζονται με χρόνια έκθεση σε χαμηλές δόσεις. Στο συγκεκριμένο πεδίο έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την ανίχνευση συσχέτισης επιδόσεων σε διάφορα συμπεριφορικά και γνωστικά test με προγεννητική και μεταγεννητική έκθεση σε φυτοφάρμακα. Οι ομάδες που έχουν κυρίως μελετηθεί είναι τα οργανοχλωριωμένα και τα οργανοφωσφορικά παρασιτοκτόνα. Πρόσφατες μελέτες σχετικά που εξέτασαν την ενδομήτρια έκθεση σε DDT και το μεταβολίτη του DDE, υποδεικνύουν ότι η έκθεση συνδέεται με φτωχότερες νευροαναπτυξιακές επιδόσεις σε βρέφη (Fenster et al., 2007; Stewart et al., 2000). Ωστόσο, οι μελέτες διαφέρουν όσον αφορά τον τομέα της ανάπτυξης που επηρεάζεται. Μελέτες σχετικά με την έκθεση σε οργανοφωσφορικά παρασιτοκτόνα και νευροαναπτυξιακές διαταραχές έχουν επίσης διεξαχθεί και προτείνουν αρνητική συσχέτιση της έκθεσης με νευροαναπτυξιακές παραμέτρους σε διάφορες ηλικίες (Rosas and Eskenazi, 2008).

Νόσος του Πάρκινσον (PD)

Το ενδιαφέρον για τη σχέση μεταξύ παρασιτοκτόνων και PD εμφανίστηκε τη δεκαετία του 80 όταν βρέθηκε ότι έκθεση σε 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), μια ουσία με παρόμοια χημική δομή με το ζιζανιοκτόνο paraquat, προκαλεί χρόνιο παρκινσονισμό και εκφυλισμό των ντοπαμινικών νευρώνων σε ανθρώπους. Από τότε, πληθώρα μελετών έχει εξετάσει την συγκεκριμένη σχέση.

Οι μηχανισμοί δράσης με τους οποίους τα παρασιτοκτόνα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Πάρκινσον δεν είναι ξεκάθαροι. Κάποιες ενώσεις, όπως η ροτενόνη, το paraquat και το maneb φαίνεται να αναπαράγουν πολλά από τα χαρακτηριστικά της νόσου σε μοντέλα πειραματοζώων. Για παράδειγμα, πειράματα που μελέτησαν την ροτενόνη ήταν πολύ χρήσιμα στην κατανόηση της αναστολής του **Complex I** και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, ενώ το paraquat έδωσε εικόνα για το ρόλο του οξειδωτικού στρες (Hatcher et al., 2008). Λαμβάνοντας υπόψη την ικανότητά τους να αναπαράγουν χαρακτηριστικά του Πάρκινσον στα ζώα, η μελέτη αυτών των ενώσεων είχε ουσιαστική συμβολή

στην κατανόηση των γεγονότων που οδηγούν στον εκφυλισμό των ντοπαμινικών νευρώνων. Ωστόσο, καμία από αυτές τις ενώσεις δεν έχει τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τον τρόπο χρήσης που θα μπορούσε να οδηγήσει σε εκτεταμένη έκθεση του ανθρώπου. Αυτό οφείλεται στους μικρούς χρόνους ημιζωής τους στο περιβάλλον και στον οργανισμό. Όσον αφορά τα οργανοφωσφορικά και πυρεθροειδή εντομοκτόνα, αν και είναι αρκετά νευροτοξικά, δεν υπάρχουν τοξικολογικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν επαρκώς την πιθανή σχέση τους με την εμφάνιση της νόσου. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αδυναμία τους να βλάψουν επιλεκτικά τους νευρώνες της ντοπαμίνης άλλα και στο βραχύ χρόνο ημιζωής τους στον οργανισμό. Από τα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα αυξημένες συγκεντρώσεις DDT και διελδρίνης έχουν βρεθεί σε εγκέφαλους ασθενών με Πάρκινσον σε δείγματα που ελήφθησαν μετά θάνατον (Fleming et al., 1994). Η διελδρίνη, η οποία ήταν ευρέως διαδεδομένη για αρκετές δεκαετίες και είναι πολύ σταθερή στο περιβάλλον, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βλάψει διάφορα μέρη του ντοπαμινικού συστήματος (Hatcher et al., 2007; Richardson et al., 2006; Sun et al., 2005).

Πλήθος επιδημιολογικών μελετών έχουν εξετάσει τη σχέση της νόσου με τη χρόνια έκθεση σε φυτοφάρμακα. Η επιστημονική βιβλιογραφία παρέχει σημαντικά δεδομένα που στηρίζουν την υπόθεση ότι η έκθεση σε παρασιτοκτόνα αυξάνει τον κίνδυνο της εμφάνισης της νόσου. Πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση 39 μελετών πασχόντων μαρτύρων, 4 μελετών σειράς και 3 συγχρονικών μελετών ανέφερε 62% μεγαλύτερο κίνδυνο (sRR = 1.62 [95% (CI): 1.40-1.88]) για την εμφάνιση της νόσου σε όσους εκτίθενται σε παρασιτοκτόνα (van der Mark et al., 2012). Η συσχέτιση ήταν ισχυρή για τα ζιζανιοκτόνα και τα εντομοκτόνα, όχι όμως και για τα μυκητοκτόνα όπου δεν βρέθηκε κάποια σχέση. Μια δεύτερη μετα-ανάλυση 12 μελετών σειράς (Van Maele-Fabry et al., 2012) που διερεύνησαν την σχέση επαγγελματικής έκθεσης σε φυτοφάρμακα και εμφάνισης της νόσου του Πάρκινσον έδειξε επίσης στατιστικά σημαντική σχέση (mRR=1.28; 95% [CI]: 1.03–1.59). Παρόλο που διακρίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ έκθεσης σε παρασιτοκτόνα και νόσου του Πάρκινσον υπάρχουν ακόμα πολλά ζητήματα που χρίζουν περαιτέρω διερεύνησης. Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα που να στηρίζουν τη σχέση δοσοεξάρτησης, ενώ οι περισσότερες μελέτες δεν μπορούν να απομονώσουν την επίπτωση συγκεκριμένων δραστικών ουσιών ή χημικών ομάδων φυτοφαρμάκων λόγω της έκθεσης του πληθυσμού σε ευρύ φάσμα δραστικών. Υπάρχει επίσης μεγάλη ετερογένεια στις επιδημιολογικές μελέτες όσον αφορά το σχεδιασμό, την επιλογή

των μαρτύρων, τη μέθοδο διάγνωσης των ασθενών και τη στατιστική ανάλυση. Επιπλέον διαφορετικές μεθοδολογίες και προσεγγίσεις για την εκτίμηση της έκθεσης καθιστούν δύσκολη την σύγκριση των ευρημάτων μελετών μεταξύ τους. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι επειδή η νόσος του Πάρκινσον συνήθως εκδηλώνεται σε μεγάλη ηλικία, οι επιδημιολογικές μελέτες μας δίνουν πληροφορίες περισσότερο για έκθεση σε παλαιότερες γενιές φυτοφαρμάκων. Νέες προοπτικές μελέτες με έμφαση σε συγκεκριμένες ομάδες ή δραστικές ουσίες με αναλυτικότερη εκτίμηση της έκθεσης απαιτούνται για την πρόοδο στην κατανόηση της σχέσης της έκθεσης με τη νόσο.

2.4 Παρασιτοκτόνα ως παρεμποδιστές της φυσιολογικής ορμονικής λειτουργίας

Ως “χημικός ενδοκρινικός παρεμποδιστής” (Endocrine Disruptor – ED) ορίζεται μία εξωγενής ουσία η οποία προκαλεί δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία ενός οργανισμού ή στους απογόνους αυτού ως απόρροια των αλλαγών που επιφέρει στη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος. Πολλά παρασιτοκτόνα έχει αποδειχθεί (ή είναι ύποπτα) ότι έχουν δράση ενδοκρινικού παρεμποδιστή στα περισσότερα σπονδυλωτά και πιθανώς και στον άνθρωπο. Ενδοκρινική παρεμπόδιση αναφέρεται στον μηχανισμό τοξικότητας που εμποδίζει την ικανότητα των κυττάρων, οργάνων και ιστών να επικοινωνούν μέσω ορμονών, έχοντας ως αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία. Μεταξύ άλλων μπορούν να προκαλέσουν μείωση στη γονιμότητα, ανωμαλίες στο αναπαραγωγικό σύστημα αρσενικών και θηλυκών ατόμων, διαταραχές στο νευρικό σύστημα και τη συμπεριφορά, βλάβες στην ανοσολογική απόκριση και ένα ευρύ φάσμα καρκίνων. Οι ενδοκρινικοί παρεμποδιστές μπορούν να ασκούν τη δράση τους με πολλούς τρόπους. Μπορούν είτε να δεσμεύονται με τον υποδοχέα της ορμόνης και να μιμούνται την ορμόνη, ή να παρεμποδίζουν τη δράση της ορμόνης. Εναλλακτικά, μπορούν να διεγείρουν ή να αναστέλλουν τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση ή την κάθαρση μιας ορμόνης και ως εκ τούτου οδηγούν σε αυξημένη ή μειωμένη δράση της ορμόνης. Σε γενικές γραμμές, όσον αφορά τους ενδοκρινικούς διαταράκτες, η ανησυχία επικεντρώνεται κυρίως σε εκείνες τις ουσίες που προκαλούν δυσμενείς ενδοκρινικές επιδράσεις σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από αυτά που προκαλούν άλλες ανεπιθύμητες επιπτώσεις.

Παρεμποδιστές φυλετικών ορμονών

Οι ορμόνες που δημιουργούν γυναικεία χαρακτηριστικά είναι τα οιστρογόνα και οι ορμόνες κυρίως υπεύθυνες για τα ανδρικά χαρακτηριστικά είναι τα ανδρογόνα. Ωστόσο, τα δύο φύλα έχουν και τις δύο αυτές ορμόνες, αν και τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι υψηλότερα στα θηλυκά και τα ανδρογόνα είναι υψηλότερα στα αρσενικά. Πολλά παρασιτοκτόνα έχει βρεθεί να έχουν οιστρογόνο ή αντι-ανδρογόνο δράση και κάποια προσδέονται στους υποδοχείς των ανδρογόνων ή των οιστρογόνων. Το DDT και οι μεταβολίτες του καθώς και άλλα οργανοχλωριωμένα εντομοκτόνα όπως το endosulfan, το heptachlor, το aldrin και η διελδρίνη μιμούνται τη δράση των οιστρογόνων, και ανταγωνίζονται τη δράση των ανδρογόνων, δεσμευόμενα με τους αντίστοιχους υποδοχείς και παρεμποδίζοντας έτσι τη γενετική μεταγραφή που αυτά φυσιολογικά προκαλούν (Bulayeva and Watson, 2004; Fang et al., 2003; Lemaire et al., 2004; Raun Andersen et al., 2002). Ενδείξεις όμως για μίμηση των οιστρογόνων και αναστολή της δράσης των ανδρογόνων υπάρχουν και για δραστικές ουσίες άλλων χημικών ομάδων όπως η ατραζίνη, η σιμαζίνη, το bifenthrin, το cypermethrin και το diazinon (Chen et al., 2002; Cocco, 2002; Manabe et al., 2006; Sanderson et al., 2000). Κάποια από αυτά μάλιστα, μπορούν να προκαλέσουν επιδράσεις ανάλογες των οιστρογόνων σε αρκετά χαμηλά επίπεδα, όπως έχει διαπιστωθεί από μελέτες πειραματοζώων.

Παρασιτοκτόνα που επηρεάζουν τη σύνθεση στεροειδών ορμονών και το μεταβολισμό.

Πολυάριθμα παρασιτοκτόνα έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν την ορμονική σύνθεση ή/και το μεταβολισμό. Η ατραζίνη, η σιμαζίνη και το bifenthrin έχει βρεθεί ότι ενισχύουν τη δράση της αρωματάσης αυξάνοντας την παραγωγή οιστρογόνων (McKinlay et al., 2008; Sanderson et al., 2000), ενώ αντίθετα το ευρέως χρησιμοποιούμενο ζιζανιοκτόνο glyphosate διαταράσσει τη δράση της αρωματάσης μειώνοντας την παραγωγή οιστρογόνων (Richard et al., 2005). Κάποια οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα όπως το alachlor και το methoxychlor αλληλεπιδρούν με τον κυτταρικό υποδοχέα PSX και παρεμβαίνουν στην παρασκευή ένζυμων που είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών (McKinlay et al., 2008). Επίσης, κάποιες τριαζίνες έχει βρεθεί ότι προκαλούν βλάβη

στους αδένες της αδρεναλίνης και δυσχεραίνουν τον μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών (Cocco, 2002).

Παρεμποδιστές θυρεοειδικών ορμονών

Κάποια παρασιτοκτόνα μπορούν να επιδράσουν και στον θυρεοειδή αδένα. Διθειοκαρβαμιδικά μυκητοκτόνα όπως το maneb το maconzeb το zineb και το ziram καταστέλλουν την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών (Cocco, 2002), το cyhalothrin ελαττώνει τη έκκριση τους, ενώ οργανοφωσφορικά όπως το dimethoate και το malathion διαταράσσουν την δράση των θυρεοειδικών ορμονών και προσδένονται στους υποδοχείς τους (Akhtar et al., 1996; Ishihara et al., 2003; Mahjoubi-Samet et al., 2005). Πέρα από τις μελέτες πειραματόζωων και μελέτες *in vitro*, υπάρχουν και κάποια επιδημιολογικά δεδομένα από μελέτες βιολογικής παρακολούθησης που δείχνουν ότι επίπεδα μεταβολιτών οργανοφωσφορικών και πυρεθροειδών συσχετίζονται με τα επίπεδα διαφόρων ορμονών του θυρεοειδούς στον ορό (Koureas et al., 2012). Συνοψίζοντας, υπάρχουν πολλά παρασιτοκτόνα που θεωρούνται ύποπτα ή αποδεδειγμένα ενδοκρινικοί διαταράκτες. Σε πρόσφατη ανασκόπηση, 127 διαφορετικές δραστικές ουσίες παρασιτοκτόνων ανιχνεύτηκαν από τη βιβλιογραφία ως πιθανοί ενδοκρινικοί διαταράκτες (McKinlay et al., 2008). Στον **Πίνακα 2** περιγράφονται οι μηχανισμοί δράσης για τις πέντε σημαντικότερες χημικές ομάδες παρασιτοκτόνων.

Πίνακας 2: Μηχανισμοί δράσης των παρασιτοκτόνων στην ορμονική λειτουργία

| Χημική Ομάδα | Ορμονικές ομάδες που επηρεάζονται | Επιπτώσεις- Μηχανισμοί δράσης |
|-------------------------|-------------------------------------|---|
| Οργανοχλωριωμένα | Ανδρογόνα, οιστρογόνα, προλακτίνη | Μιμούνται τη δράση των οιστρογόνων, ανταγωνίζονται τη δράση των ανδρογόνων δεσμευόμενα με τους αντίστοιχους υποδοχείς και παρεμποδίζοντας έτσι τη γενετική μεταγραφή που αυτοί φυσιολογικά προκαλούν, ενισχύουν τη δράση της αρωματάσης αυξάνοντας την παραγωγή οιστρογόνων |
| Οργανοφωσφορικά | Οιστρογόνα, Ορμόνες του θυρεοειδούς | Εμποδίζουν τη δέσμευση στους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών, αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων που αποκρίνονται στα οιστρογόνα |
| Καρβαμιδικά | Ανδρογόνα, οιστρογόνα, στεροειδή | Πιστεύεται ότι επηρεάζουν μηχανισμούς που εξαρτώνται από τα ανδρογόνα και τους αντίστοιχους υποδοχείς τους, έχει δηχθεί ότι παρεμβαίνουν στον σχηματισμό των κυτταρικών μικροσωληνίσκων σε κύτταρα ευαίσθητα στην παρουσία οιστρογόνων |
| Τριαζίνες | Ανδρογόνα | Αναστέλλουν τους φυσικούς προσδέτες που δεσμεύονται στους υποδοχείς ανδρογόνων και σε πρωτεΐνες που δεσμεύουν ανδρογόνα. Κάποιες ενώσεις επάγουν η αναστέλλουν τη δράση της αρωματάσης |
| Πυρεθροειδή | Οιστρογόνα, προγεστερόνη | Διαφορετικές ουσίες ανταγωνίζονται ή ενδυναμώνουν τη δράση των οιστρογόνων δρώντας στους υποδοχείς οιστρογόνων, κάποια αναστέλλουν τη δράση της προγεστερόνης επηρεάζοντας απευθείας την ορμόνη |

Πηγή: McKinlay et al. 2008

2.5 Επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Η υπόθεση ότι το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να είναι στόχος της τοξικής δράσης των παρασιτοκτόνων βρίσκει στήριξη στην διαθέσιμη βιβλιογραφία, με τα δεδομένα να υπογραμμίζουν ότι τα παιδιά μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε μη επιθυμητά αποτελέσματα από την έκθεση σε παρασιτοκτόνα. Συμφωνά με τον Philips (Phillips, 2000), η περιβαλλοντική έκθεση σε φυτοφάρμακα μπορεί να έχει ανοσοτοξικές επιπτώσεις σε παιδιά καθιστώντας τα ευάλωτα σε λοιμώξεις και άλλες ασθένειες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό. Διαφορές χημικές ομάδες και

δραστικές ουσίες έχουν μελετηθεί σε μελέτες *in vitro* , και σε μελέτες πειραματόζωων όσον αφορά πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα. Πιο πρόσφατα οι Duramad και συν. (2007) ανασκόπησαν τα δεδομένα για πιθανές επιπτώσεις περιβαλλοντικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα κατά τη διάρκεια της κύησης και των πρώτων μηνών της ζωής. Πιθανή συσχέτιση αναφέρθηκε με ποικίλες ασθένειες στις οποίες το ανοσοποιητικό παίζει σημαντικό ρόλο όπως αλλεργικές διαταραχές και λευχαιμία.

Οι πιο καλά μελετημένες χημικές υποομάδες φυτοφαρμάκων όσον αφορά την ανοσοτοξικότητα είναι τα ΟΦ, τα οργανοχλωριωμένα και τα διθειοκαρβαμιδικά ενώ υπάρχουν και κάποια στοιχεία για άλλες ομάδες όπως τα πυρεθροειδή και οι αζόλες. Η έκθεση σε ΟΦ μπορεί να επιδράσει στο ανοσοποιητικό σύστημα, επηρεάζοντας την παραγωγή αντισωμάτων, την παράγωγή ιντερλευκίνης-2 (IL-2), τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων, προκαλώντας μείωση των κυττάρων CD5, αύξηση των κυττάρων CD26 και των αυτοαντισωμάτων, αλλοίωση του προφίλ των Th1/Th2 κυτταροκινών, αναστολή των κυττάρων φυσικών φονέων (NK) και κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων(CTL) (Corsini et al., 2012). Όσον αφορά τα οργανοχλωριωμένα τα δεδομένα υποστηρίζουν ανοσοκατασταλτική δράση για το pentachlorophenol και αυξημένη ανοσολογική απόκριση για το hexachlorobenzene (Corsini et al., 2012). Για το DDT πειραματικές μελέτες δείχνουν ανοσοκατασταλτικές επιπτώσεις αλλά τα δεδομένα από μελέτες στον άνθρωπο είναι περιορισμένα. Για τα διθειοκαρβαμιδικά, είναι γνωστή η ανοσορυθμιστική δυναμική τους σε βαθμό που έχουν προταθεί από κλινικούς ανοσολόγους για την θεραπεία διαφόρων καταστάσεων ανοσοανεπάρκειας (Lemarie et al., 1986;Renoux et al., 1988), ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμφωνία των μελετών πεδίου για την ανοσοενισχυτική δράση του mancozeb. Επίσης κάποια συνθετικά πυρεθροειδή και μεταβολίτες αυτών έχει δηχθεί ότι παρουσιάζουν κυτταροτοξική δράση σε μονοκύτταρα και ότι επηρεάζουν την έκκριση κυτταροκινών (Zhang et al., 2010). Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν επίσης πιθανή σχέση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα με αυξημένη εμφάνιση λοιμώξεων, αλλεργιών, αυτοάνοσων νοσημάτων, ενώ υπάρχει και η υπόθεση ότι ανοσοκαταστολή προκαλούμενη ή ενισχυόμενη από την έκθεση σε φυτοφάρμακα μπορεί να παίζει ρόλο σε καρκινογένεσεις.

2.6 Διαβήτης, καρδιαγγειακές, χρόνιες αναπνευστικές και άλλες παθήσεις

Σχετικά με την επικινδυνότητα για εμφάνιση διαβήτη υπάρχουν αρκετές αναφορές από μελέτες πειραματοζώων που δείχνουν ότι κυρίως τα οργανοφωσφορικά και τα οργανοχλωριωμένα διαταράσσουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως επίσης και την έκκριση της ινσουλίνης (Abdollahi et al., 2004a;Karami-Mohajeri and Abdollahi, 2011;Pournourmohammadi et al., 2007). Υπάρχουν επίσης και λίγες επιδημιολογικές μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε παρασιτοκτόνα πιθανόν να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη (Everett and Matheson, 2010;Montgomery et al., 2008). Για τη σχέση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων υπάρχουν ελάχιστες σποραδικές αναφορές στη βιβλιογραφία. Όσον αφορά τις χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, υπάρχουν διάφορες αναφορές ότι το άσθμα σχετίζεται με την επαγγελματική έκθεση σε φυτοφάρμακα (Hernandez et al., 2011), ενώ αποτελέσματα από την AHS δείχνουν ότι η έκθεση σε ορισμένα παρασιτοκτόνα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιας βρογχίτιδας (Hoppin et al., 2007). Άλλες χρόνιες παθήσεις που πιθανόν να σχετίζονται με τα φυτοφάρμακα είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, όμως δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Μεθοδολογίες εκτίμησης της έκθεσης

3.1 Μεθοδολογίες εκτίμησης της έκθεσης στην περιβαλλοντική και επαγγελματική επιδημιολογία

3.1.1 Εισαγωγή

Στην περιβαλλοντική και την επαγγελματική επιδημιολογία η έκθεση ορίζεται ως οποιαδήποτε επαφή μεταξύ ενός συστατικού σε ένα περιβαλλοντικό μέσο (πχ αέρας, νερό, έδαφος) και την επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος (δέρμα, αναπνευστικό σύστημα, γαστρεντερικό σύστημα). Μετά από την πρόσληψη από το ανθρώπινο σώμα, η ποσότητα της ουσίας αναφέρεται ως δόση. Η εκτίμηση της έκθεσης είναι η διαδικασία εκτίμησης η μέτρησης του μεγέθους, της συχνότητας και τη διάρκειας της έκθεσης σε έναν παράγοντα. Ιδανικά, περιγράφει τις πηγές, τα μονοπάτια και τις διόδους της έκθεσης και καταγράφει τις αβεβαιότητες των εκτιμήσεων. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τον τομέα της εκτίμησης της έκθεσης προκαλώντας την ραγδαία ανάπτυξή του. Νέες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί, συμπεριλαμβανομένων αναλυτικών μεθόδων, μετρήσεων και στατιστικών μεθόδων. Οι μέθοδοι αυτοί έχουν βελτιώσει κατά πολύ την διαδικασία εκτίμησης της έκθεσης στην επιδημιολογία, ενισχύοντας την ποιότητα των επιδημιολογικών μελετών.

Οι βασικοί σχεδιασμοί επιδημιολογικών μελετών για τη διερεύνηση της σχέσης έκθεσης-επίπτωσης περιλαμβάνουν:

- **Μελέτες σειράς (ή κοορτής):** Στις μελέτες σειράς, μια ομάδα συμμετεχόντων παρακολουθείται σε βάθος χρόνου και καταγράφεται το αν θα αναπτύξουν τα νοσήματα που μελετώνται. Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το επίπεδο της έκθεσής τους στο ξεκίνημα της μελέτης, μπορεί όμως ανακατηγοριοποιηθούν σε μεταγενέστερο στάδιο. Ένα μετρό εκτίμησης του κίνδυνου (συνήθως Σχετικός Κίνδυνος RR) υπολογίζεται μέσω της σύγκρισης της επίπτωσης της νόσου σε υποκατηγορίες πληθυσμού με διαφορετικά επίπεδα έκθεσης. Στις μελέτες σειράς μπορεί να εκτιμηθεί και ο ωφειλόμενος και ο αποδιδόμενος κίνδυνος. Οι μελέτες σειράς είναι συνήθως προοπτικές αλλά μπορεί να είναι και

αναδρομικές, οι οποίες βασίζονται στην ανακατασκευή του ιστορικού έκθεσης

- **Συγχρονικές μελέτες:** Στις συγχρονικές μελέτες, σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή το πληθυσμιακό δείγμα κατηγοριοποιείται σε διαφορετικά επίπεδα έκθεσης (π.χ. ναι/όχι, υψηλό/μέτριο/χαμηλό) και συγκρίνεται η συχνότητα της νόσου για κάθε υποκατηγορία πληθυσμού. Στις συγχρονικές μελέτες μελετάται ταυτόχρονα η έκθεση και το αποτέλεσμα
- **Μελέτες πασχόντων μαρτύρων:** Στις μελέτες πασχόντων μαρτύρων συγκρίνεται το επίπεδο έκθεσης των ατόμων που νοσούν από μια συγκεκριμένη ασθένεια με το επίπεδο έκθεσης μιας ομάδας έλεγχου που αντιπροσωπεύει τον υγιή πληθυσμό. Χρησιμοποιούνται για την διερεύνηση σπανιότερων νοσημάτων και το μετρώ του κίνδυνου που χρησιμοποιείται είναι συνήθως ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio-OR). Η ανακατασκευή του ιστορικού έκθεσης είναι απαραίτητη στις μελέτες πασχόντων μαρτύρων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικό σφάλμα ανάκλησης, το οποίο συνίσταται στο ότι οι πάσχοντες είναι πιθανότερο να ανακαλέσουν την έκθεση του παρελθόντος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
- **Οικολογικές μελέτες:** Στις οικολογικές μελέτες εκτιμάται η έκθεση σε επίπεδο πληθυσμού και συγκρίνονται οι παράμετροι έκθεσης με την επίπτωση της μελετούμενης νόσου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα οικολογικών μελετών είναι οι μελέτες χρονοσειρών, στις οποίες συγκρίνεται η χρονική μεταβλητότητα των επιπέδων έκθεσης σε σχέση με τη χρονική μεταβλητότητα της επίπτωσης μιας νόσου.

Όλοι οι παραπάνω τύποι μελετών απαιτούν την εκτίμηση της έκθεσης ή δείκτες έκθεσης, προκειμένου να υπολογίσουν τον κίνδυνο που σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου. Οι μεθοδολογίες εκτίμησης της έκθεσης μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της μελέτης. Ο σχεδιασμός και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών μελετών βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην εκτίμηση της έκθεσης και συνεπώς, αυτή απαιτεί πολύ προσοχή και επικυρωμένη προσεγγίση. Η ποσοτικοποίηση της σχέσης έκθεσης-επίπτωσης απαιτεί την ακριβή και βιολογικά σχετική αποτίμηση της έκθεσης για το κρίσιμο χρονικό διάστημα της έκθεσης που εξετάζεται. Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται οι βασικότερες μεθοδολογίες

εκτίμησης της έκθεσης που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές μελέτες και αναλύονται οι εφαρμογές τους, τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί τους.

3.1.2 Η χρήση ερωτηματολογίων για την εκτίμηση της έκθεσης

Τα ερωτηματολόγια είναι η πιο κοινή μέθοδος εκτίμησης της έκθεσης στις επιδημιολογικές μελέτες κυρίως λόγω του χαμηλού κόστους και της ευκολίας στη χρήση και τη μη απαίτηση εξειδικευμένου εξοπλισμού. Τα ερωτηματολόγια επιλέγονται για την εκτίμηση της έκθεσης όταν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες πηγές πληροφοριών ή όταν είναι πιο συμβατά με τον σχεδιασμό της μελέτης, επιτρέποντας την συμμετοχή μεγαλύτερου δείγματος πληθυσμού αυξάνοντας έτσι την στατιστική ισχύ. Συχνά όμως τα ερωτηματολόγια συνδυάζονται και με άλλες μεθόδους. Οι πληροφορίες που αντλούνται από ένα ερωτηματολόγιο έκθεσης αφορούν την παρουσία, την διάρκεια, την συχνότητα και τον τρόπο της έκθεσης. Τα ερωτηματολόγια μπορούν να εφαρμοστούν σε ταχυδρομική, προσωπική ή τηλεφωνική συνέντευξη. Οι ταχυδρομικές συνεντεύξεις αποτελούν την ευκολότερη, φθηνότερη και λιγότερο επίπονη διαδικασία όμως συνήθως αυτή η διαδικασία βρίσκει μικρότερη ανταπόκριση όσον αφορά την συμπλήρωση τους (Brugger et al., 2002), ιδιαίτερα όταν το ερωτηματολόγιο έχει μεγάλη έκταση. Η μέθοδος της προσωπικής συνέντευξης έχει το πλεονέκτημα ότι ο ερευνητής είναι παρόν και μπορεί να εξηγήσει καλύτερα τις ερωτήσεις. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που η εκτίμηση της έκθεσης είναι μια περιπλοκή διαδικασία (όπως η έκθεση σε φυτοφάρμακα), η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου από κάποιο καλά εκπαιδευμένο άτομο είναι σημαντικό πλεονέκτημα. Όμως αυτή η μέθοδος μπορεί να επιφέρει σφάλμα καθώς ο συμμετέχοντας, επηρεασμένος από την παρουσία του ερευνητή έχει την τάση να δίνει πιο κοινωνικά αποδεκτές απαντήσεις. Η τηλεφωνική συνέντευξη έχει τα πλεονεκτήματα ότι παρουσιάζει υψηλό βαθμό ανταπόκρισης σε ανομοιογενή και ομοιογενή δείγματα πληθυσμού, ότι έχει χαμηλό κόστος σε σχέση με τα άλλα είδη συνεντεύξεων και ότι ο επηρεασμός του συμμετέχοντα από άλλους μειώνεται. Οι βασικοί στόχοι ενός ερωτηματολογίου έκθεσης πρέπει να είναι i) να αντλήσει δεδομένα για τον υπολογισμό δεικτών έκθεσης που να σχετίζονται με τους στόχους της μελέτης, ii) να ελαχιστοποιήσει το σφάλμα στον υπολογισμό των παραπάνω δεικτών και iii) να συνιστά ένα εργαλείο που να είναι εύκολο στη χρήση τόσο για τον ερευνητή όσο και για τον συμμετέχοντα αλλά και για τον αναλυτή που θα επεξεργαστεί τα δεδομένα που θα προκύψουν. Είναι εξαιρετικής σημασίας να

λαμβάνονται απαντήσεις υψηλής ακρίβειας, διαφορετικά χρόνος και προσπάθεια μπορούν να πάνε χαμένα. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι σκόπιμο να σχεδιαστούν περισσότερα από ένα ερωτηματολόγια. Για παράδειγμα μπορεί να σχεδιαστεί ένα γενικό ερωτηματολόγιο και ένα επιμέρους ειδικό που να αφορά την επαγγελματική έκθεση.

3.1.3 Περιβαλλοντική παρακολούθηση και μοντελοποίηση

Η εκτίμηση της έκθεσης στην περιβαλλοντική επιδημιολογία συχνά βασίζεται σε περιβαλλοντικές μετρήσεις, σε αντίθεση με την επαγγελματική επιδημιολογία που συνήθως εφαρμόζεται η προσωπική παρακολούθηση της έκθεσης. Αυτό εν μέρει οφείλεται στις διαφορές στο μέγεθος του πληθυσμιακού δείγματος, το οποίο είναι συνήθως πολύ μεγάλο στις μελέτες περιβαλλοντικής επιδημιολογίας, καθιστώντας μόνο την περιβαλλοντική παρακολούθηση εφικτή, και στις διαφορές στην φύση, τις χρονικές και γεωγραφικές διακυμάνσεις της έκθεσης. Οι περιβαλλοντικές μετρήσεις και τα περιβαλλοντικά μοντέλα συνήθως δεν λαμβάνουν υπόψη τις διόδους της έκθεσης, μπορεί όμως να υπάρχει καλή συσχέτιση της περιβαλλοντικής και προσωπικής έκθεσης. Σε αυτόν τον τομέα η διεξαγωγή μελετών επικύρωσης είναι απαραίτητη για την εξέταση των παραπάνω θεμάτων. Στην περιβαλλοντική επιδημιολογία, η εκτίμηση της έκθεσης συχνά συνυπολογίζει τις χρονικές και γεωγραφικές διακυμάνσεις της έκθεσης. Μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει δείκτες όπως η απόσταση από την πηγή εκπομπής του παράγοντα κίνδυνου, όπως για παράδειγμα εργοστάσια, πομπούς, δρόμους ή χώρους υγειονομικής ταφής απορριμμάτων (Dolk et al., 1997; Elliott et al., 2001; Hoek et al., 2002). Κλασικό παράδειγμα χρήσης της περιβαλλοντικής παρακολούθησης στην επιδημιολογία είναι οι επιδημιολογικές μελέτες ανάλυσης χρονοσειρών που έχουν συσχετίσει τη διακύμανση των δεικτών ατμοσφαιρικής ρύπανσης με τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα (Dockery et al., 1993; Katsouyanni et al., 1995). Επίσης μελέτες σε αυτόν τον τομέα όπως η «μελέτη των έξι πόλεων» έχουν εντάξει και γεωγραφικές διακυμάνσεις της ρύπανσης στους δείκτες έκθεσης (Dockery et al., 1993). Οι περιβαλλοντικές μετρήσεις σε αυτές τις μελέτες προέρχονται από στατικούς σταθμούς μετρήσεων, οι οποίοι συστηματικά μετρούν την ατμοσφαιρική ρύπανση σε ένα ή περισσότερα σημεία του τόπου κατοικίας του υπό μελέτη πληθυσμού. Ορισμένα πεδία της περιβαλλοντικής επιδημιολογίας βασίζονται λιγότερο σε συστηματικές περιβαλλοντικές μετρήσεις. Για

παράδειγμα, ή έκθεση στον καπνό του τσιγάρου συνήθως βασίζεται σε ερωτηματολόγια ή προσδιορισμό της κοτινίνης στα ούρα, ενώ η οικιακή έκθεση σε μέταλλα, αλλεργιογόνα και παρασιτοκτόνα περιλαμβάνουν μετρήσεις οικιακής σκόνης.

Η εκτίμηση της έκθεσης με βάση την γεωγραφική κατανομή των ρύπων είναι επίσης ένα πεδίο που βρίσκει ολοένα και περισσότερες εφαρμογές στην επιδημιολογία. Πολλές μορφές ρύπανσης παρουσιάζουν συστηματική (μη τυχαία) γεωγραφική διακύμανση. Αυτό συμβαίνει επειδή η ρύπανση τις περισσότερες φορές προέρχεται από συγκεκριμένες, συνήθως ανθρωπογενείς πηγές. Η περιβαλλοντική παρακολούθηση με γεωγραφική προσέγγιση έχει εμπλουτιστεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη των Γεωγραφικών Συστημάτων Πληροφοριών (GIS). Τα GIS είναι υπολογιστικά συστήματα χαρτογράφησης, όμως έχουν πολύ περισσότερες δυνατότητες από την απλή χαρτογράφηση των πληροφοριών. Έχουν την δυνατότητα να ενσωματώνουν δεδομένα σε χωρική μορφή και έτσι επιτρέπουν την γεωγραφική ανάλυσή τους. Η συγκεκριμένη δυνατότητα είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην εκτίμηση της έκθεσης καθώς με την χρήση των GIS, διαφορετικά δεδομένα για το περιβάλλον, τον πληθυσμό και την υγεία, που μπορεί να έχουν συλλεχτεί σε διαφορετικές χωρικές μορφές (σημεία, γραμμές, πολύγωνα κτλ.), μπορούν να συνδυαστούν και να αναλυθούν παράλληλα. Οι αναλυτικές λειτουργίες των GIS επιτρέπουν τον χειρισμό και την ανάλυση αυτών των δεδομένων με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Μπορούν για παράδειγμα, να διερευνηθούν χωρικές συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών χαρακτηριστικών και να καθοριστεί πόσο στενά συνδεδεμένα είναι αυτά στο χώρο. Μπορεί επίσης να ανιχνεύουν τάσεις στη χωρική διακύμανση συγκεκριμένων παραμέτρων και να συνδυαστούν με περιβαλλοντικά μοντέλα (π.χ. μοντέλα διασποράς ρύπων) προκειμένου να προσομοιωθούν οι τρόποι με τους οποίους οι ρυπαντές διαχέονται στο περιβάλλον.

3.1.4 Προσωπική παρακολούθηση

Η προσωπική παρακολούθηση της έκθεσης συνίσταται στην μέτρηση της έκθεσης που επικεντρώνεται στον εκτιθέμενο και όχι στο περιβάλλον αυτού. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της αέρια ρύπανσης τοποθετείται δειγματολήπτης στο ίδιο το εκτιθέμενο πρόσωπο, αντί να τοποθετηθεί γενικά στην περιοχή που ζει ή εργάζεται. Η μέθοδος της προσωπικής παρακολούθησης είναι ευρέως αποδεκτή και χρησιμοποιείται συχνά στην επαγγελματική επιδημιολογία, ενώ έχει εφαρμογές και

στην περιβαλλοντική επιδημιολογία. Ενώ, είναι πιο αντιπροσωπευτική και δίδει πιο αξιόπιστες εκτιμήσεις σε σχέση με την περιβαλλοντική παρακολούθηση, παρόλα αυτά η χρήση της πολλές φορές περιορίζεται για πρακτικούς λόγους. Η προσωπική παρακολούθηση είναι μια διαδικασία επίπονη, κοστοβόρος και δύσκολη στην εφαρμογή της και για αυτό το λόγο σπανίως εφαρμόζεται σε μελέτες με μεγάλο δείγμα πληθυσμού. Η εφαρμογή της προσωπικής παρακολούθησης εμπεριέχει μια σειρά αποφάσεων που πρέπει να ληφθούν σχετικά με την στρατηγική δειγματοληψίας που θα ακολουθηθεί. Πρέπει να αποφανημιστεί το αν θα υιοθετηθεί ατομική η ομαδοποιημένη προσέγγιση στην δειγματοληψία, να καθοριστεί ο αριθμός των δειγμάτων που απαιτούνται, να αποφασιστεί ποια είναι η κατάλληλη διάρκεια της δειγματοληψίας, να προσδιοριστεί ο τύπος του εξοπλισμού που θα χρησιμοποιηθεί και ο τρόπος με τον οποίο θα αναλυθούν και θα αξιολογηθούν οι μετρήσεις. Πολλές φορές οι μετρήσεις από την προσωπική παρακολούθηση συνδυάζονται με ντετερμινιστικά ή εμπειρικά στατιστικά μοντέλα για την εκτίμηση παραμέτρων για τις οποίες δεν υπάρχουν στοιχεία ή για την αναδρομική αξιολόγηση της έκθεσης αλλά ακόμα και για την πρόβλεψη της δυνητικής έκθεσης.

3.1.5 Αναδρομική εκτίμηση της έκθεσης

Η αναδρομική εκτίμηση της έκθεσης αφορά την ανακατασκευή της έκθεσης που έλαβε χώρα στο παρελθόν. Έχει εφαρμοστεί περισσότερο στην επαγγελματική επιδημιολογία και λιγότερο στην περιβαλλοντική. Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι πληροφοριών που αντλούνται για την αναδρομική εκτίμηση της έκθεσης: i) επαγγελματικό ιστορικό, ii) δεδομένα μετρήσεων και iii) περιγραφικά δεδομένα. Το επαγγελματικό ιστορικό μπορεί να οριστεί ως η χρονολογική καταγραφή όλων των εργασιών στις οποίες απασχολήθηκε ένα άτομο κατά την διάρκεια της εργασίας του σε έναν επαγγελματικό τομέα ή κατά τη διάρκεια της ζωής του. Η καταγραφή του επαγγελματικού ιστορικού είναι χρήσιμη καθώς τοποθετεί τους συμμετέχοντες στη μελέτη σε ένα περιβάλλον που παρέχει ένα λογικό σημείο εκκίνησης για τη περαιτέρω διερεύνηση. Το ιστορικό μπορεί να ληφθεί από τον εργοδότη, από αρχεία σωματείων, από ιατρικούς φακέλους ή από τον ίδιο τον εργαζόμενο. Τα δεδομένα μετρήσεων είναι συνήθως διαθέσιμα σε μελέτες που αφορούν εργαζόμενους σε βιομηχανίες άλλα πολύ σπάνια μπορούν να βρεθούν σε μελέτες γενικού πληθυσμού. Παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την παρουσία και την ένταση ενός παράγοντα κίνδυνου, όμως πολλές φορές δεν υπάρχει η κατάλληλη τεκμηρίωση για τον τρόπο με

τον οποίο πραγματοποιήθηκε η έκθεση. Μια άλλη πολύ κοινή μέθοδος αναδρομικής εκτίμησης της έκθεσης είναι η χρήση ερωτηματολογίων με άμεσες ερωτήσεις για την έκθεση που έλαβε χώρα στο παρελθόν. Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει ευρεία εφαρμογή σε μελέτες πασχόντων-μαρτύρων. Πληροφορίες μπορούν να αντληθούν και για τη διάρκεια και τη συχνότητα της έκθεσης, όμως όπως έχει ήδη αναφερθεί η μέθοδος αυτή υστερεί σε ακρίβεια και είναι ευάλωτη σε συστηματικά σφάλματα. Μια άλλη σημαντική πηγή δεδομένων είναι η συλλογή περιγραφικών στοιχείων για τον χώρο εργασίας. Για παράδειγμα, μπορούν να καταγράφουν οι υπηρεσίες που παρέχονται, τα προϊόντα που παράγονται ή τα υλικά με τα οποία έρχονται σε επαφή οι εργαζόμενοι. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιγραφικά δεδομένα για το χώρο εργασίας, για την χρήση μέσων ατομική προστασίας και για τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται. Μια άλλη μέθοδος αναδρομικής εκτίμησης της έκθεσης αποτελούν οι πίνακες επαγγελματικής έκθεσης. Η συγκεκριμένη μέθοδος κατηγοριοποιεί τα επαγγέλματα ή τις βιομηχανίες και αντιστοιχίζει το κάθε επάγγελμα με την παρουσία, ένταση, συχνότητα ή πιθανότητα έκθεσης σε συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου.

3.1.6 Βιολογική παρακολούθηση

Η βιολογική παρακολούθηση (biomonitoring) περιλαμβάνει την ανάλυση ανθρώπινων βιολογικών δειγμάτων (όπως ούρα, αίμα, εκπνεόμενος αέρας), προκειμένου να παρέχει έναν δείκτη έκθεσης σε κάποια συγκεκριμένη ουσία. Η μέτρηση μπορεί να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της μητρικής ουσίας ή μεταβολιτών αυτής. Πολλοί παράγοντες, όπως ο ρυθμός απορρόφησης, η κατανομή και η μετατροπή της μητρικής ουσίας στον οργανισμό μπορούν να επηρεάσουν την βιολογική παρακολούθηση. Η βιολογική παρακολούθηση έχει το βασικό πλεονέκτημα ότι λαμβάνει υπόψη όλες τις πιθανές διόδους εισόδου μιας χημικής ουσίας στον οργανισμό, σε αντίθεση με την προσωπική παρακολούθηση, όπου συνήθως μονό μια δίοδος αξιολογείται. Η χρήση της βιολογικής παρακολούθησης συνίσταται όταν υπάρχουν πολλές δίοδοι και μονοπάτια έκθεσης και όταν υπάρχουν αξιόπιστες εργαστηριακές μέθοδοι για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των βιολογικών δεικτών. Η βιολογική παρακολούθηση έχει χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσει την έκθεση σε διαλύτες, βαρέα μέταλλα, υποπροϊόντα απολύμανσης και παρασιτοκτόνα. Η χρήση της βιολογικής παρακολούθησης στην εκτίμηση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα αναλύεται διεξοδικά στο κεφάλαιο 4.

3.2 Εκτίμηση της επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα

Η επαγγελματική έκθεση σε παρασιτοκτόνα τυγχάνει ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στον τομέα της υγείας και ασφάλειας της εργασίας τόσο από επιστημονική όσο και από νομοθετική σκοπιά. Στην παρούσα υπό-ενότητα αναλύονται οι παράμετροι που επηρεάζουν και διαμορφώνουν την έκθεση των ψεκαστών φυτοφαρμάκων και αναλύονται οι μεθοδολογίες εκτίμησης της έκθεσης στην συγκεκριμένη επαγγελματική ομάδα.

3.2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την έκθεση των χειριστών φυτοφαρμάκων

Οι επαγγελματίες που αναμειγνύουν, φορτώνουν και ψεκάζουν τα παρασιτοκτόνα θεωρούνται η επαγγελματική ομάδα με τον υψηλότερο κίνδυνο έκθεσης εξαιτίας της φύσης της εργασίας τους και κατά συνεπεία έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν οξείες και χρόνιες επιπτώσεις στην υγεία τους. Για την διερεύνηση χρόνιων επιπτώσεων σημαντικοί παράγοντες είναι η συχνότητα της έκθεσης (εφαρμογές ανά περίοδο) και η συνολική διάρκεια της έκθεσης (έτη). Η έκθεση είναι επίσης εξαρτώμενη από τις εργασίες που διεξάγονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εφαρμογή των φυτοφαρμάκων και συνεπώς είναι σημαντικό στην εκτίμηση της έκθεσης να συλλέγονται τα αντίστοιχα δεδομένα. Οι δύο κυρίες εργασίες που συνδέονται με υψηλή έκθεση σε φυτοφάρμακα είναι η ανάμειξη/φόρτωση και η εφαρμογή του παρασιτοκτόνου στην καλλιέργεια. Η ανάμειξη/φόρτωση περιλαμβάνει την ζύγιση ή την μέτρηση του συμπυκνωμένου σκευάσματος, την αραιώση του σε κάποιον διαλύτη (συνήθως νερό), και την φόρτωση του προϊόντος στον ψεκαστικό εξοπλισμό. Η εφαρμογή του παρασιτοκτόνου περιλαμβάνει την οδήγηση ενός οχήματος (συνήθως τρακτέρ) το οποίο έλκει τον ψεκαστικό εξοπλισμό ή αυτός είναι ενσωματωμένος στο όχημα. Οι παράμετροι που επηρεάζουν την έκθεση κατά τον χειρισμό των φυτοφαρμάκων συνοψίζονται παρακάτω.

- **Τύπος εξοπλισμού:** Η χρήση νεφελοψεκαστήρων οδηγούν σε σημαντικά μεγαλύτερη έκθεση από υδραυλικά ψεκαστικά.

- **Μορφή σκευάσματος:** Διαφορετικές μορφές σκευάσματος μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορετικά επίπεδα έκθεσης. Σκευάσματα σε υγρή μορφή όπως τα πυκνά γαλακτοποιήσιμα (Emulsifiable Concentrate- EC) ή υδατικά διαλύματα (Aqueous Suspensions- AS) μπορεί να προκαλέσουν έκθεση μέσω κατάβρεξης ή διαρροής με αποτέλεσμα την διαπέραση των ρούχων και την απορρόφηση από το δέρμα. Οι στερεές μορφές, όπως η βρέξιμη σκόνη (Wettable Powder- WP), μπορεί να δημιουργήσουν νέφος σκόνης κατά την φόρτωση και κατά συνέπεια μπορεί να προκαλέσουν έκθεση μέσω της αναπνευστικής οδού, του προσώπου και των ματιών.
- **Συσκευασία σκευάσματος:** Ο τύπος και το μέγεθος της συσκευασίας των σκευασμάτων μπορεί να επηρεάσουν επίσης την έκθεση. Το άνοιγμα των σάκων μπορεί να προκαλέσει σημαντική έκθεση ενώ το μέγεθος και ο τύπος των δοχείων που περιέχουν σκευάσματα σε υγρή μορφή επηρεάζουν την πιθανότητα κατάβρεξης και διαρροής.
- **Περιβαλλοντικές συνθήκες:** Κλιματολογικές παράμετροι όπως η θερμοκρασία και η υγρασία μπορούν να επηρεάζουν την πτητικότητα των ενώσεων ενώ η διεύθυνση και η ταχύτητα του ανέμου έχει προφανή επίπτωση στο ψεκαστικό νέφος
- **Μέσα ατομικής προστασίας:** Η χρήση μέσων ατομικής προστασίας μπορεί να μειώσει δραματικά τα επίπεδα της διαδερμικής και αναπνευστικής έκθεσης
- **Πρακτικές υγιεινής :** Η συμπεριφορά του εργαζόμενου πριν, κατά την διάρκεια και μετά την εφαρμογή όσον αφορά τον χειρισμό των φυτοφάρμακων και του εξοπλισμού μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα έκθεσης.

3.2.2 Προσωπική και βιολογική παρακολούθηση ψεκαστών σε μελέτες πεδίου

Οι μελέτες πεδίου έχουν στόχο την ποσοτικοποίηση της έκθεσης ή της δόσης, που λαμβάνει χώρα κατά την ανάμιξη και εφαρμογή συγκεκριμένων σκευασμάτων. Βασίζονται στην προσωπική ή βιολογική παρακολούθηση της έκθεσης των ψεκαστών, συνδυασμένη συνήθως με δεδομένα που προέρχονται από την παρατήρηση της εργασίας.

Στις μελέτες πεδίου, η προσωπική παρακολούθηση της αναπνευστικής έκθεσης πραγματοποιείται με την μέτρηση της συγκέντρωσης του παρασιτοκτόνου που μελετάται στη ζώνη αναπνοής του εκτιθεμένου. Η διαδικασία περιλαμβάνει την

χρήση φορητών δειγματοληπτών αέρα που αποτελούνται συνήθως από μια φορητή αντλία ροής αέρα και κάποια συσκευή συλλογής που μπορεί να περιλαμβάνει φίλτρα, μεμβράνες, αφρό πολυεθάνης ή ενεργό άνθρακα.

Πιο συχνή όμως είναι η εκτίμηση της διαδερμικής έκθεσης. Οι κυριότερες τεχνικές εκτίμησης της διαδερμικής έκθεσης είναι:

- **Έμπλαστρα:** Τοποθετούνται σε διάφορα σημεία του σώματος του εκτιθέμενου και χρησιμοποιούνται ως μέσα δειγματοληψίας για να παρέχουν αντιπροσωπευτική εικόνα της ποσότητας του παρασιτοκτόνου που έρχεται σε επαφή με το δέρμα. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται δέκα έμπλαστρα που τοποθετούνται πάνω στα ρούχα ή απευθείας στο δέρμα στο στήθος, στην πλάτη στα άνω και κάτω άκρα. Το χημικό φορτίο σε κάθε έμπλαστρο ανάγεται σε όλο το σώμα.
- **Ενδύματα:** Συνήθως αποτελούν μακριά εσώρουχα ή καλύμματα του δέρματος που εφαρμόζουν στο σώμα χωρίς κάποιο προστατευτικό στρώμα. Συνεπώς η πιθανή διείσδυση του παρασιτοκτόνου μέσα από το κάλυμμα και απορρόφηση από το δέρμα μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της έκθεσης.
- **Εκπλύματα:** Συνίστανται στην έκπλυση και συλλογή των υπολειμμάτων των παρασιτοκτόνων που παραμένουν στο δέρμα και συνηθέστερα χρησιμοποιούνται εκπλύματα των χεριών. Αρκετοί τύποι διαλυτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την έκπλυση των υπολειμμάτων. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες της μελετούμενης ένωσης είναι ο αποφασιστικός παράγοντας στην επιλογή του κατάλληλου διαλύτη και ιδιαίτερα ο συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού (Kow). Υδατικά διαλύματα είναι προτιμότερα για υδατοδιαλυτά φυτοφάρμακα, ενώ οι οργανικοί διαλύτες έχουν καλύτερα αποτελέσματα για μη υδατοδιαλυτές ουσίες.
- **Προϊόντα από το σκούπισμα του δέρματος:** Χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της έκθεσης στα χερία το πρόσωπο και το λαιμό. Είναι σχετικά απλή και βολική μέθοδος αλλά η αξιοπιστία της δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.
- **Ανιχνευτές φθορισμού:** Η μέθοδος βασίζεται στην οπτικοποίηση της διαδερμικής έκθεσης. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσθήκη στο ψεκαστικό μείγμα ενός ανιχνευτή φθορισμού, ο οποίος είναι μια μη τοξική χημική ουσία που χρησιμοποιείται για να μιμηθεί την ρύπανση του δέρματος, των ρούχων και των επιφανειών, από το παρασιτοκτόνο. Στο κανονικό φως η ουσία είναι άορατη, και η αξιολόγηση της έκθεσης πραγματοποιείται σε σκοτεινό χώρο με

χρήση μεγάλου μήκους κύματος υπεριώδους φωτισμού. Η χρήση ανιχνευτών φθορισμού μπορεί να συνδυαστεί και με ανάλυση της εικόνας με χρήση ειδικών λογισμικών.

Η χρήση της βιολογικής παρακολούθησης της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα έχει επίσης εφαρμογές στις μελέτες πεδίου. Η εφαρμογή της απαιτεί πολύ καλή γνώση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των ουσιών που εξετάζονται και κυρίως του μεταβολισμού τους και των βιολογικών χρόνων ημιζωής. Για να επιλεγεί η βιολογική παρακολούθηση είναι απαραίτητο η μελετώμενη ουσία να απορροφάται γρήγορα και να αποβάλλεται μέσα σε λίγες μέρες. Το πιο συνηθισμένο δείγμα που χρησιμοποιείται σε μελέτες πεδίου είναι τα ούρα ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί και δείγματα από σάλιο.

3.2.3 Η εκτίμηση της επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα στην επιδημιολογία χρόνιων νοσημάτων

Η εκτίμηση της χρόνιας έκθεσης και η συσχέτιση της με τον κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων αποτελεί ένα δύσκολο εγχείρημα που πολλές φορές περιλαμβάνει μεγάλο βαθμό αβεβαιότητας. Η διαδικασία εκτίμησης της χρόνιας έκθεσης συνίσταται στην ανίχνευση, καταγραφή, ανάλυση και αξιολόγηση των παραμέτρων εκείνων που καθορίζουν την μεταβλητότητα της έκθεσης σε μια πληθυσμιακή ομάδα και στην όσο το δυνατόν πιο ακριβή κατάταξή των συμμετεχόντων με βάση τα επίπεδα της έκθεσής τους. Η διαθεσιμότητα των πληροφοριών που αφορούν την έκθεση σε παρασιτοκτόνα παίζει καθοριστικό ρόλο στη μέθοδο εκτίμησης που θα επιλεγεί. Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι κυριότερες προσεγγίσεις για την εκτίμηση της χρόνιας έκθεσης σε παρασιτοκτόνα που χρησιμοποιούνται στην επιδημιολογία.

Εκτίμηση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα με χρήση αντιπροσωπευτικών παραμέτρων έκθεσης

Η μέθοδος αυτή αποτελεί την πιο απλή διαδικασία για την ταξινόμηση του μελετώμενου πληθυσμού μιας επιδημιολογικής μελέτης ανάλογα με το επίπεδο έκθεσης τους σε φυτοφάρμακα. Η κατηγοριοποίηση γίνεται με βάση το επάγγελμα

στην γεωργία ή στη βιομηχανία, υποθέτοντας ότι όλοι οι συμμετέχοντες με το ίδιο επάγγελμα έχουν τα ίδια επίπεδα έκθεσης. Ένας άλλος αντιπροσωπευτικός παράγοντας που έχει χρησιμοποιηθεί εκτός από το επάγγελμα, είναι το είδος της καλλιέργειας στο οποίο απασχολείται ο υπό μελέτη πληθυσμός. Είναι προφανές ότι η συγκεκριμένη μέθοδος παρέχει μια αδρή εκτίμηση της έκθεσης και αγνοεί μια σειρά από παραμέτρους που επηρεάζουν την επαγγελματική έκθεση. Μπορεί όμως να έχει εφαρμογές κυρίως στην περιγραφική επιδημιολογία για τη δημιουργία υποθέσεων.

Εκτίμηση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα με χρήση πινάκων επαγγελματικής έκθεσης

Οι πίνακες επαγγελματικής έκθεσης είναι σχεδιασμένοι έτσι ώστε να δίνουν μια a priori εκτίμηση των επιπέδων έκθεσης για τους συμμετέχοντες σε μια μελέτη, με βάση το επάγγελμά τους. Οι πίνακες επαγγελματικής έκθεσης δίδουν εκτιμήσεις για την ένταση της έκθεσης, την πιθανότητα της έκθεσης, την ακρίβεια των εκτιμήσεων και τις πηγές της έκθεσης. Παρόλο που παρέχουν ημιποσοτικές εκτιμήσεις η χρήση τους είναι πρακτική και για την ανίχνευση σχέσεων δόσοεξάρτησης. Αρκετοί πίνακες επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα έχουν χρησιμοποιηθεί σε ποικίλες μελέτες κυρίως πασχόντων μαρτύρων για την διερεύνηση της σχέσης της έκθεσης με επιπτώσεις στην υγεία όπως ο καρκίνος του παγκρέατος (Ji et al., 2001), διαταραχές του αναπαραγωγικού (Tielemans et al., 1999) και νευροτοξικότητα (London and Myers, 1998).

Εκτίμηση της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα με αξιολόγηση πληροφοριών σε επίπεδο ατόμου

Εξαιτίας της μεγάλης μεταβλητότητας στα επίπεδα έκθεσης μεταξύ ατόμων που απασχολούνται στην ίδια δραστηριότητα, όπως οι αγρότες και οι ψεκαστές, η συλλογή πληροφοριών για το κάθε άτομο ξεχωριστά μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην μείωση των σφαλμάτων στην ταξινόμηση των εκτιθέμενων. Αν και αυτές οι πληροφορίες μπορούν να είναι και αποτελέσματα μετρήσεων από προσωπική η βιολογική παρακολούθηση, αυτό δεν είναι σύνηθες σε επιδημιολογικές μελέτες χρόνιων νοσημάτων εξαιτίας του κόστους και των πρακτικών προβλημάτων στην εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων. Οι πληροφορίες αντλούνται στην πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών με την διεξαγωγή προσωπικών συνεντεύξεων και τη

χρήση ερωτηματολογίων. Ερωτήσεις που αφορούν συγκεκριμένους παράγοντες που καθορίζουν την επαγγελματική έκθεση σε παρασιτοκτόνα, δίνουν την δυνατότητα υπολογισμού δεικτών έκθεσης οι οποίοι αποτυπώνουν την έκθεση σε κάθε συμμετέχοντα ξεχωριστά.

Οι κυριότερες παράμετροι που καταγράφονται είναι:

- Η διάρκεια της έκθεσης (έτη εφαρμογών)
- Η συχνότητα της έκθεσης (εφαρμογές ανά έτος)
- Η έκταση της καλλιέργειας
- Η χρήση μέσων ατομικής προστασίας
- Ο εξοπλισμός εφαρμογής των παρασιτοκτόνων

Η επεξεργασία των δεδομένων περιλαμβάνει συνήθως την δημιουργία κάποιου αλγορίθμου για τον υπολογισμό της έκθεσης που αξιοποιεί τα δεδομένα που συλλέχτηκαν προκειμένου να παράξει εκτιμήσεις. Πολλές φορές αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει και την αξιοποίηση βάσεων δεδομένων για την επαγγελματική έκθεση σε παρασιτοκτόνα, οι οποίες έχουν προέλθει από επεξεργασία αποτελεσμάτων μελετών πεδίου. Παραδείγματα τέτοιων βάσεων δεδομένων είναι το Pesticide Handler Exposure Database (PHED) που έχει αναπτυχτεί από την υπηρεσία περιβάλλοντος των ΗΠΑ, και το ευρωπαϊκό EUROPOEM (Van Hemmen, 2001)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Βιολογικοί δείκτες έκθεσης σε παρασιτοκτόνα

4.1.Εισαγωγή

Η βιολογική παρακολούθηση της έκθεσης είναι μια μέθοδος αποτίμησης της ανθρώπινης έκθεσης σε χημικές ουσίες μετρώντας τις ουσίες αυτές ή τους μεταβολίτες τους σε βιολογικά δείγματα, όπως το αίμα ή τα ούρα. Ένας βιολογικός δείκτης ή βίο-δείκτης έκθεσης είναι μια χημική ουσία της οποίας οι μεταβολίτες ή το προϊόν αλληλεπίδρασης της με ένα μόριο-στόχο ή κύτταρο μετρώνται στον οργανισμό. Ο ποσοτικός προσδιορισμός χημικών ουσιών σε ανθρώπινα βιολογικά δείγματα χρησιμοποιήθηκε αρχικά στο πεδίο της επαγγελματικής ιατρικής για την προστασία της υγείας των εκτιθέμενων εργαζομένων. Ο προσδιορισμός του μολύβδου ή μεταβολιτών του βενζολίου στο αίμα ή στην ουρία είναι από τις πρώτες εφαρμογές μεθόδων βιολογικής παρακολούθησης για την αποτίμηση της έκθεσης του πληθυσμού και την προστασία της δημόσιας υγείας. Την δεκαετία του '60 αναπτύχθηκαν αναλυτικές τεχνικές οι οποίες επέτρεπαν τη μέτρηση πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων χημικών ουσιών στο αίμα και την ουρία. Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται οι πιο σημαντικοί βιολογικοί δείκτες παρασιτοκτόνων και οι επικρατέστερες αναλυτικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό τους. Παράλληλα, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα βιβλιογραφικής μελέτης που έγινε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής που αφορά τη χρήση βιολογικών δεικτών έκθεσης σε μη επίμονα παρασιτοκτόνα (οραγοφωσφορικά και πυρεθροειδή) στην επιδημιολογία, και αναλύονται τα ευρήματα οι προοπτικές και οι περιορισμοί στην χρήση των βιολογικών δεικτών στον τομέα της επιδημιολογίας.

4.2 Βιολογικοί δείκτες έκθεσης σε παρασιτοκτόνα

4.2.1 Γενικά

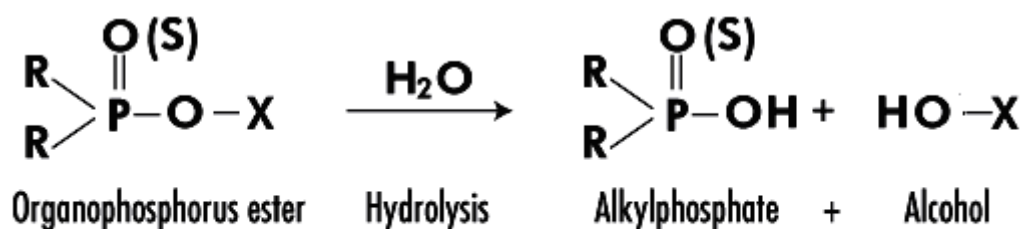
Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 3, η εκτίμηση της έκθεσης σε φυτοφάρμακα μπορεί να είναι μια πολύπλοκη και επίπονη διαδικασία. Περιβαλλοντικές μετρήσεις συχνά έχουν χρησιμοποιηθεί στην αποτίμηση της

έκθεσης. Ωστόσο, επειδή η έκθεση συνήθως προέρχεται από πολλαπλές διόδους, η πλήρης εκτίμηση της με περιβαλλοντική και προσωπική παρακολούθηση θα απαιτούσε πολλές μετρήσεις για κάθε άτομο καθιστώντας την μια δαπανηρή και πολύπλοκη προσπάθεια. Η βιολογική παρακολούθηση της έκθεσης είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της έκθεσης σε φυτοφάρμακα. Αν και υπάρχουν περιορισμοί στην χρήση της, η βιολογική παρακολούθηση έχει μεγάλη χρησιμότητα για τον λόγο ότι ενσωματώνει όλες τις πιθανές διόδους έκθεσης σε μία μέτρηση. Για να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, κάποιες βοηθητικές πληροφορίες συχνά απαιτούνται, όπως οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του παρασιτοκτόνου που μελετάται ή η χρονική στιγμή της έκθεσης και της δειγματοληψίας. Τα πιο κοινά βιολογικά δείγματα που αναλύονται είναι το αίμα και τα ούρα αλλά η βιολογική παρακολούθηση εκτείνεται και σε άλλα δείγματα όπως λιπώδεις ιστοί, τρίχες, μητρικό γάλα, μηκόνιο, αμνιακό υγρό, σίελος και σπέρμα. Το πιο κοινό βιολογικό δείγμα είναι το αίμα που αποτελεί κοινό φορέα για τα περισσότερα χημικά και τους μεταβολίτες αυτών, παρουσιάζει όμως προβλήματα στη δειγματοληψία καθώς ορισμένοι άνθρωποι αρνούνται να δώσουν αίμα. Τα ούρα έχουν το πλεονέκτημα ότι αποτελούν μη επεμβατική δειγματοληψία. Συνήθως μετριοούνται μεταβολίτες, και για ουσίες που μεταβολίζονται αργά χρειάζονται ούρα 24 ωρών. Οι βιολογικοί δείκτες έκθεσης σε παρασιτοκτόνα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μητρικές ουσίες, ειδικούς μεταβολίτες, που αντικατοπτρίζουν την έκθεση σε μια συγκεκριμένη δραστική ουσία, και γενικούς μεταβολίτες, που είναι προϊόντα μεταβολισμού διαφορετικών δραστικών με παρόμοια χημική δομή και αποτελούν μέρη μιας ομόλογης σειράς χημικών ενώσεων.

4.2.2 Οργανοφωσφορικά

Κατά τον μεταβολισμό των θείο-οργανοφωσφορικών μέσω οξειδωτικής αποθείωσης το θείο αντικαθίσταται από οξυγόνο παράγοντας μια οξειδωμένη μορφή η οποία είναι δυνητικός αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης. Η πιο σημαντική μεταβολική αντίδραση είναι η υδρόλυση των ΟΦ σε μια αλκοόλη και σε ένα αλκύλ-φωσφορικό μέρος (**Εικόνα 6**). Η συγκεκριμένη αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της τοξικότητας, καθώς οι μεταβολίτες δεν αναστέλλουν την ακετυλοχολινεστεράση. Οι μεταβολίτες αυτοί αποβάλλονται από τα ούρα, είτε σε ελεύθερη μορφή, είτε δεσμευμένα σε γλυκουρονικό οξύ ή θειικά άλατα.

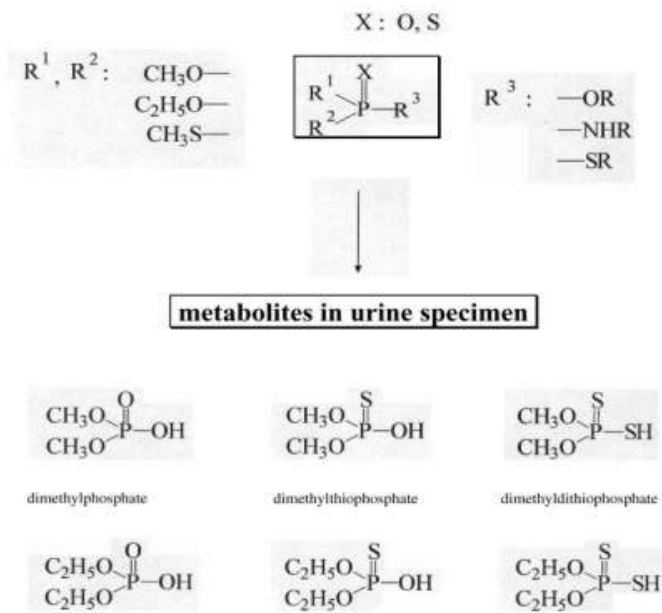
Εικόνα 6: Υδρόλυση οργανοφωσφορικών εντομοκτόνων



X = Alkyl group

Οι μη ειδικοί ακύλ-φωσφορικοί μεταβολίτες αποτελούν βιολογικούς δείκτες έκθεσης σχεδόν για το σύνολο των ενώσεων που ανήκουν στην ομάδα των οργανοφωσφορικών. Οι διάλυτο φωσφορικοί μεταβολίτες (DAPs) είναι πολύ πολικές, όξινες και υδροδιαλυτές ενώσεις και οι βασικότεροι είναι ο διμέθυλο φωσφορικός (DMP), ο διαιθυλο φωσφορικός (DEP), ο διμέθυλο θειοφωσφορικός (DMTP), ο διμέθυλο διθειοφωσφορικός (DETP), ο διμέθυλο διθειοφωσφορικός (DMDTP) και το διαιθυλο διθειοφωσφορικός (DEDTP) μεταβολίτης. Η μεγάλη πλειονότητα των μελετών βιολογικής παρακολούθησης προσδιορίζουν τους DAPs στην ουρία, άλλα έχουν μελετηθεί και σε άλλα βιολογικά δείγματα όπως η τρίχα, το μηκόνιο και το αμνιακό υγρό (Kanvalakis and Tsatsakis, 2012). Ανάλογα με τη χημική δομή της μητρικής ουσίας, διαφορετικοί DAPs χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της έκθεσης. Για παράδειγμα, ενώ το chlorpyrifos μεταβολίζεται σε DEP και DETP το dimethoate και το phosmet δίνουν τους DMP, DMTP και DMDTP μεταβολίτες. Αναλυτικά τα προϊόντα μεταβολισμού των κυριότερων ΟΦ φυτοφαρμάκων δίδονται στον **Πίνακα 3**.

Εικόνα 7: Γενικές χημικές δομές των οργανοφωσφορικών εντομοκτόνων και των μεταβολιτών τους (Heudorf and Angerer, 2001)



Πίνακας 3 : DAP μεταβολίτες των κυριότερών οργανοφωσφορικών παρασιτοκτόνων

| Μητρική ουσία | Dimethyl Phosphate | Dimethyl Thiophosphate | Dimethyl Dithiophosphate | Diethyl Phosphate | Diethyl Thiophosphate | Diethyl Dithiophosphate |
|----------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Azinphos methyl | x | x | x | | | |
| Chlorethoxyphos | | | | x | x | |
| Chlorpyrifos | | | | x | x | |
| Cholpyrifos methyl | x | x | | | | |
| Coumaphos | | | | x | x | |
| Dichlorvos | x | | | | | |
| Diazinon | | | | x | x | |
| Dicrotophos | x | | | | | |
| Dimethoate | x | x | x | | | |
| Disulfoton | | | | x | x | x |
| Ethion | | | | x | x | x |
| Fenitrothion | x | x | | | | |
| Fenthion | x | x | | | | |
| Isazaphos-methyl | x | x | | | | |
| Malathion | x | x | x | | | |
| Methidathion | x | x | x | | | |
| Methyl parathion | x | x | | | | |
| Naled | x | | | | | |
| Oxydemeton methyl | x | x | | | | |
| Parathion | | | | x | x | |
| Phorate | | | | x | x | x |
| Phosmet | x | x | x | | | |
| Pirimiphos methyl | x | x | | | | |
| Sulfotepp | | | | x | x | |
| Temephos | x | x | | | | |
| Terbufos | | | | x | x | x |
| Tetrachlorvinphos | x | | | | | |

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι πιο πρόσφατες αναλυτικές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για τον ποσοτικό προσδιορισμό των DAPs επιτυγχάνουν τον ταυτόχρονο προσδιορισμό και των έξι μεταβολιτών (DAP). Η εφαρμογή τεχνικών βασισμένων στην αέρια χρωματογραφία- φασματοσκοπία μαζών (GC-MS) συνήθως απαιτεί απομόνωση του μεταβολίτη από το δείγμα, ακολουθούμενη από την χημική παραγωγοποίηση του πριν την ενόργανη ανάλυση. Η απομόνωση των μεταβολιτών από το δείγμα αποτελεί το πιο απαιτητικό τμήμα της όλης διαδικασίας. Οι τυπικές τεχνικές απομόνωσης που αναφέρονται στην βιβλιογραφία περιλαμβάνουν εκχύλιση υγρού-υγρού με την χρήση πολικών διαλυτών, αζεοτροπική απόσταξη με την χρήση

ακετονιτριλίου και εκχύλιση στερεού-υγρού σε λυοφιλωμένα δείγματα ούρων (Margariti et al., 2007).

Εκτός από τους μη ειδικούς μεταβολίτες ΟΦ, ποικίλοι ειδικοί μεταβολίτες έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιολογικοί δείκτες έκθεσης σε συγκεκριμένες δραστικές ουσίες. Περισσότερες εφαρμογές βρίσκουν η 3,5,6-τριχλωρο-2 πυριδινόλη (TCPy) που είναι ο ειδικός μεταβολίτης του chlorpyrifos, το δικαρθοξυλικό οξύ του malathion (MDA), η παρανιτροφαινόλη (PNP , μεταβολίτης των αιθυλ/μεθυλ παραθείο), η 2-ισοπροπυλ-4-μεθυλ-6- υδροξυπυριμιδίνη (IMPY, μεταβολίτης του diazinon) και ή 2-διεθυλαμινο-6-μεθυλ-4-πυριμιδινόλη (DEAMPY, μεταβολίτης του pirimiphos). Η μέτρηση ειδικών μεταβολιτών ΟΦ, βρίσκει εφαρμογές και στον ορό και το πλάσμα.

4.2.3 Οργανοχλωριόμενα

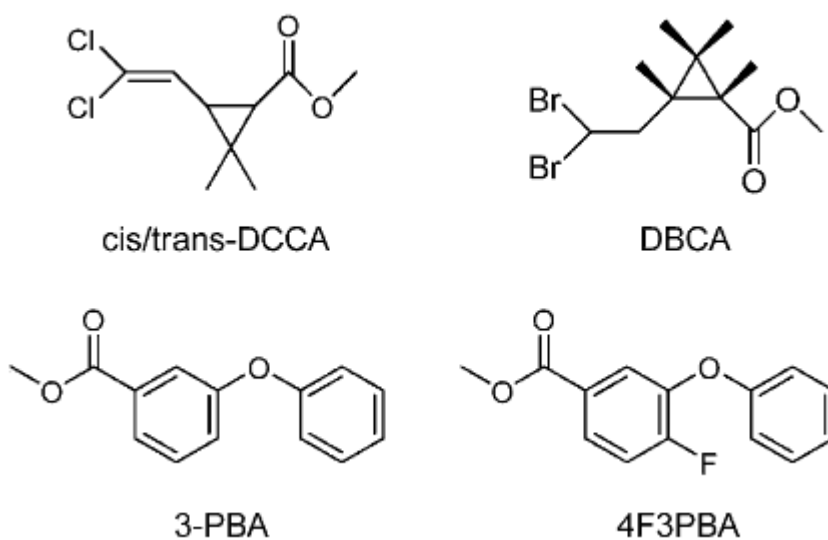
Εξαιτίας της μεγάλης σταθερότητας των οργανοχλωριωμένων παρασιτοκτόνων στο περιβάλλον, της ιδιότητας τους να βιοσυσσωρεύονται και να βιομεγενθύνονται καθώς και των δυνητικών μη επιθυμητών επιπτώσεων που έχουν στην ανθρώπινη υγεία, η βιολογική παρακολούθηση της έκθεσης στις ουσίες αυτές παρουσιάζει ακόμα ερευνητικό ενδιαφέρον, παρόλο που εδώ και δεκαετίες η χρήση τους είναι απαγορευμένη στον δυτικό κόσμο. Η βιολογική παρακολούθηση των οργανοχλωριωμένων συνίστανται κυρίως στην μέτρηση των μητρικών ουσιών άλλα και κάποιων μεταβολιτών στον ορό, στο πλάσμα, στο μητρικό γάλα και σε λιπώδεις ιστούς. Η ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των οργανοχλωριωμένων και των μεταβολιτών τους απαιτεί την απομόνωση τους από το βιολογικό δείγμα η οποία πραγματοποιείται συνήθως με εκχύλιση στερεής φάσης, ενώ η ανίχνευση και ποσοτικοποίηση πραγματοποιείται συνήθως με αέρια χρωματογραφία με ανιχνευτή παγίδευσης ηλεκτρονίων (GC-ECD)(Margariti et al., 2007). Ο προσδιορισμός οργανοχλωριωμένων παρασιτοκτόνων σε ανθρώπινους πληθυσμούς έχει βρει ευρεία εφαρμογή σε μελέτες έκθεσης γενικού πληθυσμού, αλλά και σε πληθυσμούς με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως ιθαγενείς που τρέφονται συχνά με μεγάλα ψάρια. Επιπλέον όπως έχει αναφερθεί και στο κεφάλαιο 2, η χρήση των βιολογικών δεικτών στην επιδημιολογία είναι σημαντική καθώς αποτελούν ουσίες που μπορούν να αντικατοπτρίσουν χρόνια έκθεση δίνοντας έτσι πιο έγκυρες συσχετίσεις της έκθεσης με χρόνια νοσήματα. Χαρακτηριστικό της χρησιμότητας της βιολογικής παρακολούθησης των οργανοχλωριωμένων παρασιτοκτόνων, παρά την παύση της χρήσης τους παγκοσμίως, είναι ότι σε μελέτες γενικού πληθυσμού οι ουσίες

ανιχνεύονται ακόμα και σε παιδιά που έχουν γεννηθεί μετά την απαγόρευση της χρήσης τους.

4.2.4 Πυρεθροειδή

Τα πυρεθροειδή μεταβολίζονται ραγδαία στα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα μέσω υδρόλυσης του εστερικού δεσμού που ακολουθείται από οξείδωση και κυρίως γλυκουρονοποίηση, και αποβάλλονται από τα ούρα ως συμπλοκα. Εξαιτίας του γρήγορου μεταβολισμού τους οι συγκεντρώσεις των μητρικών ουσιών στο αίμα είναι σημαντικά μικρότερες από τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών τους στα ούρα, και κατά συνέπεια τα δείγματα ούρων προτιμώνται σε σχέση με τα δείγματα αίματος. Οι κυριότεροι μεταβολίτες είναι τα *cis*- και *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acids (*cis*-/*trans*-DCCA) για τα cyfluthrin, cypermethrin και permethrin, το *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid (DBCA) για το deltamethrin, το 4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid (4F3PBA) για το cyfluthrin, και το 3-phenoxybenzoic acid (3PBA) που είναι μεταβολίτης για τουλάχιστον 20 διαφορετικά πυρεθροειδή (εικόνα 8).

Εικόνα 8: Οι κυριότεροι μεταβολίτες των πυρεθροειδών εντομοκτόνων



Οι περισσότερες αναλυτικές μέθοδοι για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση μεταβολιτών των πυρεθροειδών χρησιμοποιούν όξινη υδρόλυση, εκχύλιση υγρού-

υγρού ή εκχύλιση στερεής φάσης, και παραγωγοποίηση με pentafluorobezylbromide (PFBBBr). Η ανάλυση γίνεται συχνότερα με GC-ECD ή GC-MS (Barr, 2008).

4.2.5 Άλλα φυτοφάρμακα

Βιολογικοί δείκτες έκθεσης έχουν αναπτυχθεί και για ποικίλες άλλες χημικές ομάδες παρασιτοκτόνων όπως τα καρβαμιδικά εντομοκτόνα, τα τριαζινικά και φαινοξυαλκανοικά ζιζανιοκτόνα καθώς και για κάποια μυκητοκτόνα. Η έκθεση στο carbaryl προσδιορίζεται με την μέτρηση του μεταβολίτη 1-naphthol συνήθως με GC-MS ή HPLC, ενώ η έκθεση σε atrazine με τον προσδιορισμό του atrazine mercapturate με HPLC-APCI- MS/MS (Barr, 2008). Από τα φαινοξυαλκανοικά ζιζανιοκτόνα πιο κοινή είναι η μέτρηση της μητρικής ουσίας του 2,4-D. Από τα μυκητοκτόνα έχουν μελετηθεί τα οργανοχλωριωμένα pentachlorophenol και hexachlorobenzene, καθώς και μεταβολίτες διθειοκαρβαμιδικών μυκητοκτόνων. Επίσης, αναλυτικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την βιολογική παρακολούθηση του εντομοαπωθητικού DEET (diethyl-m-toluamide) με εφαρμογή GC-MS και HPLC, αλλά παράλληλα την ευρεία χρήση του σε πολλά εμπορικά σκευάσματα, έχουν πραγματοποιηθεί λίγες μελέτες που περιλαμβάνουν μετρήσεις σε ανθρωπινά βιολογικά δείγματα.

4.3 Η εφαρμογή των βιολογικών δεικτών έκθεσης σε μη επίμονα παρασιτοκτόνα στην επιδημιολογία

Στα πλαίσια της επισκόπησης του ερευνητικού πεδίου που αφορά την παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Koureas et al. 2012). Η ανασκόπηση αφορούσε σε επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποίησαν βιολογικούς δείκτες έκθεσης σε οργανοφωσφορικά και πυρεθροειδή εντομοκτόνα και ανέχνησαν πιθανή συσχέτιση των επιπέδων των βιολογικών δεικτών στην ουρία, τον ορό ή το πλάσμα με μη επιθυμητές επιπτώσεις στην υγεία. Στόχοι της ανασκόπησης, πέρα από την καταγραφή και οργάνωση των μελετών και των ευρημάτων τους, ήταν η αξιολόγηση της χρησιμότητας των βιολογικών δεικτών έκθεσης σε μη επίμονα παρασιτοκτόνα στην επιδημιολογία, ο πιθανός ρόλος παραμέτρων αναλυτικής χημείας και η καταγραφή και αξιολόγηση άλλων μεθόδων εκτίμησης της έκθεσης που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με την χρήση τεχνικών βιολογικής παρακολούθησης.

4.3.1 Σχεδιασμός μελετών και πληθυσμοί στόχοι

Συνολικά 55 δημοσιεύσεις πληρούσαν τα κριτήρια και συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση. Μερικές από τις μελέτες παρουσιάστηκαν από πολλαπλές δημοσιεύσεις. Συνολικά, εντοπίστηκαν 49 διαφορετικές μελέτες οι οποίες κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με τον πληθυσμό που εξετάστηκε: (α) μελέτες σε έγκυες γυναίκες, βρέφη και παιδιά, (β) μελέτες σε επαγγελματικά εκτιθέμενους πληθυσμούς, και (γ) μελέτες σε μη επαγγελματικά εκτιθέμενους πληθυσμούς. Με βάση το σχεδιασμό τους, οι μελέτες κατηγοριοποιούνται ως μελέτες σειράς (14), πασχόντων μαρτύρων (2) και συγχρονικές (33). Οι επιδράσεις στην υγεία των παιδιών διερευνήθηκε σε 19 μελέτες, και ηλικίες των παιδιών κυμαίνονταν από νεογνά έως 18 ετών. Σε 13 μελέτες, μετρήθηκε και η προγεννητική έκθεση σε φυτοφάρμακα, προκειμένου να εξεταστούν οι επιπτώσεις της έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στους απογόνους. Οι επιπτώσεις που διερευνήθηκαν σε σχέση με τα επίπεδα των βιολογικών δεικτών έκθεσης, κυρίως επικεντρώθηκαν σε νευροαναπτυξιακές παραμέτρους και επιπτώσεις στην κύηση και το αποτέλεσμα αυτής. Σε αυτήν την κατηγορία, οι μεγάλες προοπτικές μελέτες ήταν πιο συχνές. Σημαντικά ευρήματα στον τομέα αυτό, προέρχονται από το Κέντρο για την Αξιολόγηση της Υγείας των Μητέρων και των Παιδιών της κοιλάδας Salinas (CHAMACOS), στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ. Η σειρά του CHAMACOS είναι μια μεγάλη προοπτική μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ χρόνιας έκθεσης σε φυτοφάρμακα και επιπτώσεων στην υγεία εγκύων γυναικών και των παιδιών τους που ζουν στην κοιλάδα Salinas. Μια λεπτομερής περιγραφή των ερευνητικών δραστηριοτήτων του CHAMACOS έχει δημοσιευτεί από τους Castorina και συν. (Castorina et al., 2003). Μια παρόμοια μελέτη κοόρτης, που διενεργήθηκε από το Κέντρο Περιβαλλοντικής Υγείας Παίδων του Columbia (CCCEH), ξεκίνησε το 1997, για να εξετάσει τις επιπτώσεις της προγεννητικής έκθεσης σε διάφορους ρύπους στο αποτέλεσμα της γέννησης και στην ψυχομετρική ανάπτυξη, στις μητέρες και τα βρέφη μειονοτικών κοινοτήτων της Νέας Υόρκης (Perera et al., 2003). Ζεύγη μητέρας-παιδιού επίσης μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια μεγάλης μελέτης σειράς η οποία πραγματοποιήθηκε στο νοσοκομείο Mount Sinai στη Νέα Υόρκη (Berkowitz et al., 2003). Πέρα από τις μελέτες σειράς, πέντε συγχρονικές μελέτες και μια μελέτη πασχόντων-μαρτύρων εξέτασαν τη σχέση των επιπέδων βιολογικών δεικτών έκθεσης με επιπτώσεις σε παιδιά. Ακόμη, είκοσι μελέτες επικεντρώθηκαν σε επιπτώσεις στην

υγεία ως αποτέλεσμα επαγγελματικής έκθεσης. Οι συμμετέχοντες στις μελέτες αυτές ήταν ψεκαστές φυτοφαρμάκων, αγρότες, κτηνοτρόφοι, και εργάτες στη βιομηχανία παραγωγής φυτοφαρμάκων. Οι επιπτώσεις που μελετήθηκαν περιελάμβαναν ορμονικές διαταραχές, επιπτώσεις στη νευρολογική λειτουργία, βλάβες στο DNA, επιπτώσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων. Οι περισσότερες μελέτες ήταν συγχρονικές και η χρήση των βιολογικών δεικτών αφορούσε την σύγκριση των επιπέδων μεταξύ επαγγελματικά και μη-επαγγελματικά εκτιθέμενων ομάδων. Επίσης δέκα μελέτες διερεύνησαν την σχέση των συγκεντρώσεων των βιολογικών δεικτών έκθεσης σε παρασιτοκτόνα με επιπτώσεις στην υγεία μη επαγγελματικά εκτιθέμενου πληθυσμών. Οι μελέτες αυτές, στο σύνολό τους εξέτασαν την υπόθεση ότι η έκθεση σε φυτοφάρμακα σχετίζεται με μειωμένη ανδρική γονιμότητα.

4.3.2 Βιολογικοί δείκτες και αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση τους

Η μεγάλη πλειονότητα των μελετών που ανασκοπήθηκαν ανιχνεύσει και ποσοτικοποίησε ΟΦ και πυρεθροειδή εντομοκτόνα σε δείγματα ούρων. Οι 45 από τις 49 μελέτες χρησιμοποίησαν δείγματα ούρων ενώ μόνο τέσσερις προσδιόρισαν τα παρασιτοκτόνα ή τους μεταβολίτες τους στον ορό ή το πλάσμα. Οι DAP μεταβολίτες μετρήθηκαν σε 30 μελέτες, ενώ μεταξύ των ειδικών μεταβολιτών το πιο συχνά μετρούμενο ήταν το TCP που μετρήθηκε σε 9 μελέτες. Μονό έξι μελέτες προσδιόρισαν μεταβολίτες πυρεθροειδών και κυρίως τον γενικό μεταβολίτη 3-PBA. Παρόλα αυτά όλες οι μελέτες που μέτρησαν μεταβολίτες πυρεθροειδών είναι δημοσιευμένες από το 2004 και μετά, γεγονός που υποδεικνύει αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον στην βιολογική παρακολούθηση πυρεθροειδών τα τελευταία χρόνια. Οι αναλυτικές μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν περιελάμβαναν κυρίως αέρια χρωματογραφία συνδυασμένη με φασματοσκοπία μαζών ή με φωτομετρικό ανιχνευτή φλόγας (**Πίνακας 4**). Λιγότερες μελέτες εφήρμοσαν υγρή χρωματογραφία-φασματοσκοπία μαζών και μόνο μία υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι σε ορισμένες μελέτες η αναλυτική προσέγγιση δεν ήταν σαφής ή η περιγραφή της ήταν ελλιπής. Η εγκυρότητα των αναλυτικών μεθόδων δεν παρουσιάστηκε και δεν ήταν δυνατό να ανιχνευτεί, ενώ σε 5 μελέτες δεν υπήρχε καν αναφορά στην αναλυτική μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε. Η αξιοπιστία των

αναλυτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται παίζει σημαντικό ρολό στην εγκυρότητα ολόκληρης της μελέτης, γεγονός που συνήθως υποτιμάται στην επιδημιολογική διερεύνηση.

Πίνακας 4. Αναλυτικές προσεγγίσεις στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν

| Αναλυτική μέθοδος | Μελέτες | Βιολογικοί δείκτες | Αρχική μέθοδος | Όρια ανίχνευσης(εύρος) |
|---|--|---------------------------|-----------------------------------|---|
| GC-MS or GC-MS/MS 25 μελέτες | (Horton et al., 2011;Perera et al., 2003;Rauh et al., 2006;Soldin et al., 2009;Whyatt et al., 2004) | 1-6, 19,20 | (Barr et al., 2002) | Plasma 0.5-1 pg/g Urine low pg/g range |
| | (Eskenazi et al., 2004;Eskenazi et al., 2007;Grandjean et al., 2006;Marks et al., 2010;Young et al., 2005) | 1-6 | (Bravo et al., 2002) | 0.05-1.2 µg/L |
| | (Bouchard et al., 2010;Engel et al., 2007) | 1-6 | (Bravo et al., 2004) | 0.2-0.5 µg/L |
| | (Meeker et al., 2006) | 7 | (Bravo et al., 2005) | 0.25 µg/L |
| | (Swan et al., 2003) | 7,11,13,21 | (Hill et al., 1995b) | 0,1 µg/g creatinine |
| | (Meeker et al., 2004b;Meeker et al., 2004a) | 7 | (Hill et al., 1995a) | 0.25 µg/L |
| | (Han et al., 2008) | 14 | (Schettgen et al., 2002) | 0.05 µg/L |
| | (Lee et al., 2007b) | 1,2,4,5 | (Ueyama et al., 2006b) | 0.1-0.3 µg/L |
| | (Ji et al., 2011;Xia et al., 2008) | 14 | (Xia et al., 2008) | 0.05 µg/L |
| | (Dick et al., 2001;Steenland et al., 2000b) | 7 | Μη δημοσιευμένη | 2µg/L |
| GC-FPD or GC-PFPD 15 μελέτες | (Recio et al., 2001;Recio et al., 2005;Recio-Vega et al., 2008;Sanchez-Pena et al., 2004) | 1-6 | (Aprea et al., 1996) | 1-200 µg/L |
| | (McCauley et al., 2008;Muniz et al., 2008b;Rothlein et al., 2006) | 1-5 | (Moate et al., 1999) | 1.6-4 µg/L |
| | (Blanco-Munoz et al., 2010;Lacasana et al., 2010) | 1-6 | (Ueyama et al., 2006b) | 22.5 µg/L |
| | (Buchanan et al., 2001;Pilkington et al., 2001b;Rees, 1996;Stephens et al., 1995;Stephens and Sreenivasan, 2004) | 1-6 | (Nutley et al. 1993) | not presented |
| | (Sanchez Lizardi et al., 2008;Yucra et al., 2008) | 1-6 | Μετρήθηκε σε εξωτερικό εργαστήριο | 5-25 µg/L |

Πίνακας 4 Αναλυτικές προσεγγίσεις στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν (συνέχεια)

| Αναλυτική μέθοδος | Μελέτες | Βιολογικοί δείκτες | Αρχική μέθοδος | Όρια ανίχνευσης(εύρος) |
|--------------------------------|--|--------------------|---|----------------------------|
| LC-MS or LC-MS/MS 6 μελέτες | (Meeker et al., 2008;Meeker et al., 2009) | 14,15,17 | (Baker et al., 2004) | 0.1-0.27 µg/L |
| | (Atherton et al., 2009a) | 1-4 | (Dulaurent et al., 2006) | 0.6-1.1 µg/L |
| | (Engel et al., 2007;Eskenazi et al., 2004;Eskenazi et al., 2007) | 7-13 | (Olsson et al., 2003) | 0.14-1.5 µg/L |
| HPLC 1 μελέτη | (Berkowitz et al., 2004) | 7,14 | (Chang et al., 1996;Hill et al., 1995b) | 11-15µg/L |
| Μέθοδοι μη προσδιορισμέν ες | (Albers et al., 2004a;Albers et al., 2004b;Albers et al., 2010;Albers et al., 2007;Padungtod et al., 2000;Perry et al., 2007;Ruckart et al., 2004;Strong et al., 2004) | | | 0.12-7.4 µg/L ¹ |

¹ Τρεις από τις 5 μελέτες δεν έδωσαν όρια ανίχνευσης

1. dimethylphosphate (DMP); 2. dimethylthiophosphate (DMTP); 3. dimethyldithiophosphate (DMDTP); 4. diethylphosphate diethylthiophosphate (DETP); 6. diethyldithiophosphate (DEDTP); 7. 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP, methyl/ethyl chlorpyrifos meta hloro-1,2-dihydro-1-isopropyl-[3H]-1,2,4-triazol-3-one (CIT, isazofos methyl/ethyl metabolite); 9. 3-chloro-4-methyl-7-hydroxycoum oumaphos metabolite); 10. 2-diethylamino-6-methyl-4-pyrimidinol (DEAMPY, pirimiphos methyl metabolite); 11, malathion dicar MDA, malathion metabolite); 12. para-nitrophenol (PNP, methyl/ethyl parathion metabolite); 13. 2-isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimi liazinon metabolite); 14. 3-PBA 15. TDCCA 16. 4F3PBA 17. CDCCA 18. DBCA 19. Chlorpyrifos (CPF) 20. Diazinon, 21. 4-nitroph ermethrin(CPM);23.trans-permethrin(TPM)

4.3.3 Βιολογικοί δείκτες έκθεσης και συσχέτισή τους με παθολογικές καταστάσεις

Οι βιολογικοί δείκτες οργανοφωσφορικών και πυρεθροειδών εντομοκτόνων, κυρίως χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνήσουν τη σχέση της ανθρώπινης έκθεσης με i) επιπτώσεις στη κύηση και την γέννηση, ii) διαταραχές στην συμπεριφορά και νευροφυσιολογικές επιπτώσεις, iii) παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος , iv) επιπτώσεις στα επίπεδα ορμονών, v) βλάβες στο DNA και vi) άλλες επιπτώσεις.

Όσον αφορά στις επιπτώσεις στην κύηση και τα νεογέννητα, τα επίπεδα των βιολογικών δεικτών συσχετίστηκαν με πρόωρο τοκετό, με μειωμένο βάρος στο νεογέννητο και μειωμένη περίμετρο του κρανίου(Berkowitz et al., 2004;Eskenazi et al., 2004;Perera et al., 2003;Whyatt et al., 2004). Όμως τα ευρήματα των μελετών δεν ήταν σταθερά και συνεπή μεταξύ τους. Δεκατρείς μελέτες διερεύνησαν νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις σε παιδιά ως αποτέλεσμα της έκθεσης των ίδιων των

παιδιών ή των μητέρων τους κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι μελέτες αυτές παρήγαγαν σημαντικά δεδομένα για να στηρίξουν την υπόθεση ότι η προγεννητική έκθεση σε οργανοφωσφορικά παρασιτοκτόνα σχετίζεται με νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις, όπως προβλήματα προσοχής και συγκέντρωσης, υπερκινητικότητα, και μη φυσιολογικά αντανακλαστικά. Όμως, όταν εξετάστηκε η πιθανή σχέση της έκθεσης του παιδιού με μη επιθυμητές νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο πειστικά. Τα ευρήματα δεν ήταν σταθερά (Ruckart et al., 2004) και οι συσχετίσεις ήταν πιο ασθενείς σε σχέση με εκείνες που παρατηρήθηκαν στη διερεύνηση των επιπτώσεων της προγεννητικής έκθεσης (Marks et al., 2010). Επίσης εντοπιστήκαν και αντικρουόμενα ευρήματα με μια μεγάλη μελέτη σειράς να συσχετίζει θετικά τα επίπεδα DAP στα παιδιά με την νοητική ανάπτυξη (Eskenza et al., 2007). Σημαντικά ευρήματα αναφέρθηκαν επίσης σε μελέτες που διερεύνησαν πιθανές συσχετίσεις των συγκεντρώσεων ΟΦ και πυρεθροειδών εντομοκτόνων και των μεταβολιτών τους με παραμέτρους της ποιότητας του σπέρματος. Από τις 10 μελέτες που εξέτασαν την συγκεκριμένη υπόθεση μόνο μία δεν βρήκε κάποια συσχέτιση (Sanchez-Pena et al., 2004). Τρεις μελέτες ανέφεραν ισχυρή συσχέτιση μεταβολιτών πυρεθροειδών με παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος, ενώ τέσσερις που μελέτησαν μεταβολίτες ΟΦ και μία που μετρήσε βιολογικούς δείκτες ΟΦ και πυρεθροειδών ανέφεραν ασθενείς ή οριακά στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Επίσης, μια μελέτη πασχόντων μαρτύρων ανέφερε ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων IMPY με χαμηλή ποιότητα σπέρματος. Επιπλέον, και οι πέντε μελέτες που μελέτησαν τη σχέση της έκθεσης με επιπτώσεις στο DNA (comet assay, ποσοστό ανευπλοειδίας, δομή της χρωματίνης του σπέρματος) του σπέρματος ανέφεραν ισχυρές συσχετίσεις. Έξι από τις επτά μελέτες που συνέκριναν τις συγκεντρώσεις βιολογικών δεικτών έκθεσης με τα επίπεδα ορμονών στον ορό, ανέφεραν κάποιες συσχετίσεις με αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα ορμονών. Παρόλα αυτά τα ευρήματα δεν δείχνουν σταθερά συσχετίσεις με συγκεκριμένες ορμόνες ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν αντιφατικά. Για παράδειγμα, ενώ μια μελέτη (Lacasana et al., 2010) αναφέρει ότι «τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα της ορμόνης T4 στον ορό σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα διμεθυλ-φωσφορικών μεταβολιτών στα ούρα», άλλη (Meeker et al., 2006) αναφέρει ότι «υπήρχε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ TCPY και ελεύθερης T4 ». Όσον αφορά τις βλάβες στο DNA μελετήθηκε η σχέση των βιολογικών δεικτών με τα επίπεδα της 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανωσίνης ως δείκτη οξειδωτικής βλάβης στο DNA

και παράμετροι της δοκιμασίας comet. Οι μελέτες ήταν λίγες , με σχετικά μικρό αριθμό συμμετεχόντων και συνεπώς έγκυρα συμπεράσματα δεν ήταν δυνατό να εξαχθούν. Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται τα κυριότερα ευρήματα των μελετών που ανασκοπηθήκαν.

4.3.4 Χρησιμότητα, περιορισμοί, και προοπτικές στη χρήση βιολογικών δεικτών έκθεσης στην επιδημιολογία

Οι βιολογικοί δείκτες ΟΦ και πυρεθροειδών έχουν χρησιμοποιηθεί σε ποικιλία επιδημιολογικών μελετών με διαφορετικούς σχεδιασμούς και έχουν συνδυαστεί με διαφορετικές μεθοδολογίες εκτίμησης της έκθεσης. Οι επιδημιολογικές μελέτες που υποστηρίζονται από μετρήσεις βιολογικών δεικτών οδηγούνται σε πιο έγκυρα συμπεράσματα σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις της έκθεσης σε ΟΦ και πυρεθροειδη στην ανθρώπινη υγεία. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι σε ορισμένες μελέτες οι βιολογικοί δείκτες έκθεσης δεν ήταν επαρκείς για να περιγράψουν τη σχέση έκθεσης-αποτελέσματος. Σε 7 μελέτες η κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων σε εκτιθέμενους – μη εκτιθέμενους με τη χρήση ερωτηματολογίου έκθεσης ανέδειξε σημαντικότερες συσχετίσεις από ότι η μέτρηση βιολογικών δεικτών. Ιδιαίτερα σε μελέτες που εξετάζουν χρόνιες επιπτώσεις η χρήση των βιολογικών δεικτών μη επιμόνων παρασιτοκτόνων πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή. Το σημαντικότερο ζήτημα κατά την αξιολόγηση της ανθρώπινης έκθεσης με τη χρήση βιολογικών δεικτών στην επιδημιολογία είναι ότι οι χρόνοι ημιζωής των ουσιών αυτών στον ανθρώπινο οργανισμό είναι μικροί και αντικατοπτρίζουν μόνο την έκθεση των τελευταίων ημερών. Κατά συνέπεια η εκτίμηση της έκθεσης στην επιδημιολογία των χρόνιων νοσημάτων δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά σε μετρήσεις βιολογικών δεικτών, ιδιαίτερα σε μελέτες που συμπεριλαμβάνουν επαγγελματικά εκτιθέμενους, όπου οι χρονικές διακυμάνσεις των δεικτών έκθεσης μπορεί να είναι πολύ μεγάλες.

Πίνακας 5: Ευρήματα μελετών που αφορούν συσχετίσεις επιπέδων βιολογικών δεικτών έκθεσης με επιλεγμένες μη επιθυμητές επιπτώσεις στην υγεία

| Επιπτώσεις | Πληθυσμός-στόχος | Βιολογικοί δείκτες | Ευρήματα | Σχόλια |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|
| Νευροαναπτυξιακές | Ζευγάρια μητέρα-παιδί | DAP μεταβολίτες στα ούρα και ειδικό μεταβολίτες του chlorpyrifos και του malathion | 7 από τις 8 μελέτες ανέφεραν αρνητικές συσχετίσεις με τουλάχιστον μια παράμετρο νευροανάπτυξης | αντιφατικά ευρήματα-αστάθεια ευρημάτων |
| | Παιδιά | DAP μεταβολίτες στα ούρα και ειδικό μεταβολίτες του chlorpyrifos και του malathion | 6 από τις 9 μελέτες ανέφεραν αρνητικές συσχετίσεις με τουλάχιστον μια παράμετρο νευροανάπτυξης | |
| Επιπτώσεις στην κύηση και τη γέννηση | Ζευγάρια μητέρα-νεογέννητο | Ποικίλοι μεταβολίτες οργανοφωσφορικών | 5 από τις 5 μελέτες ανέφεραν συσχετίσεις με τουλάχιστον ένα μη επιθυμητό αποτέλεσμα στην κύηση ή την γέννηση | αστάθεια ευρημάτων |
| Ποιότητα σπέρματος και DNA σπέρματος | Επαγγελματικά εκτιθέμενοι | Κυρίως DAPs στα ούρα | 5 από τις 5 μελέτες ανέφεραν μη επιθυμητή επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος και στο DNA του σπέρματος | ασθενέστερες συσχετίσεις των βιολογικών δεικτών των ΟΦ με παραμέτρους του σπέρματος |
| | Ασθενείς από κλινικές γονιμότητας | Μεγάλη ποικιλία ΟΦ και πυρεθροειδών ουσιών και μεταβολιτών | 7 από τις 7 μελέτες ανέφεραν μη επιθυμητή επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος και στο DNA του σπέρματος | |
| Επίπεδα ορμονών | Επαγγελματικά εκτιθέμενοι | DAPs στα ούρα | 3 από τις 4 μελέτες ανέφεραν συσχετίσεις με αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα ορμονών | αντιφατικά ευρήματα |
| | Ασθενείς από κλινικές γονιμότητας | TCP, 3-PBA, cis-DCCA, trans-DCCA στα ούρα | 3 από τις 3 μελέτες ανέφεραν συσχετίσεις με αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα ορμονών | |

Ιδανικά οι μετρήσεις βιολογικών δεικτών πρέπει να συνδυάζονται με με άλλες μεθόδους όπως η καταγραφή του ιστορικού έκθεσης και τα μοντέλα έκθεσης. Η συλλογή δεδομένων για την διάρκεια και την συχνότητα της έκθεσης είναι

απαραίτητη όπως επίσης και η γνώση των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του βιολογικού δείκτη. Η ανάπτυξη βιολογικών δεικτών χρόνιας έκθεσης σε μη επίμονα παρασιτοκτόνα θα αποτελούσε ένα ιδανικό εργαλείο που θα ενίσχυε σημαντικά την εκτίμηση της έκθεσης στην επιδημιολογία των χρόνιων νοσημάτων. Η μέτρηση βιολογικών δεικτών σε δείγματα τριχών αποτελεί μια σημαντική ερευνητική καινοτομία σε αυτήν την κατεύθυνση και ήδη αναλυτικές μέθοδοι αναπτύσσονται σε αυτή την κατεύθυνση (Margariti and Tsatsakis, 2009;Tsatsakis et al. 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Οξειδωτικό stress και βλάβες στο DNA- Ο ρόλος των περιβαλλοντικών εκθέσεων

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφονται βασικές έννοιες και μηχανισμοί που αφορούν την βιοχημεία του οξειδωτικού stress. Έμφαση δίδεται στις οξειδωτικές βλάβες στο DNA και ειδικότερα στο σχηματισμό του παράγωγου 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανωσίνη(8-OHdG). Αναλύεται η χρησιμότητα του ως πιθανός δείκτης κίνδυνου για καρκινογενέσεις και άλλα χρόνια νοσήματα, ενώ παράλληλα παρουσιάζεται η υπάρχουσα επιστημονική γνώση για πιθανή συσχέτιση του με περιβαλλοντικές εκθέσεις.

5.1 Οξειδωτικό stress- βασικές έννοιες

Ελεύθερες ρίζες καλούνται μόρια ή άτομα που μπορεί να είναι αυθύπαρκτα και περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια, δηλαδή ηλεκτρόνια που καταλαμβάνουν από μόνα τους ένα ατομικό ή μοριακό τροχιακό. Παραδείγματα ελεύθερων ριζών αποτελούν το σουπεροξειδίου του οξυγόνου (O_2^-), η ρίζα του υδροξυλίου (OH^-), οι υπεροξυλικές ρίζες (RO_2^-) και οι αλκοξυλικές ρίζες (RO^-). Με τον όρο Δραστικές Μορφές Οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS) εννοούνται οι ελεύθερες ρίζες που περιέχουν οξυγόνο καθώς και παράγωγα του οξυγόνου που δεν είναι ελεύθερες ρίζες και προκύπτουν δευτερογενώς μετά από αντιδράσεις με στοιχεία του κυτταρικού περιβάλλοντος. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου μπορούν να προκύψουν ενδογενώς, ως αποτέλεσμα του μεταβολισμού των κυττάρων είτε από εξωγενείς φυσικούς (π.χ ιονίζουσα ακτινοβολία, υπεριώδης ακτινοβολία) και χημικούς παράγοντες. Οι αερόβιοι οργανισμοί κατά τη διάρκεια της εξελικτικής του πορείας έχουν αναπτύξει αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς για την προστασία από τις ROS. Ο όρος οξειδωτικό stress αναφέρεται στην διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής ROS και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν. Οι βασικές επιπτώσεις του οξειδωτικού stress στον οργανισμό είναι i) η υπεροξειδωση των λιπιδίων, ii) οι οξειδωτικές βλάβες στη δομή των πρωτεϊνών και iii) οι οξειδωτικές βλάβες στο DNA. Για την αντιμετώπιση των βλαπτικών δράσεων των ελευθέρων ριζών οι αερόβιοι οργανισμοί έχουν αναπτύξει μια σειρά από

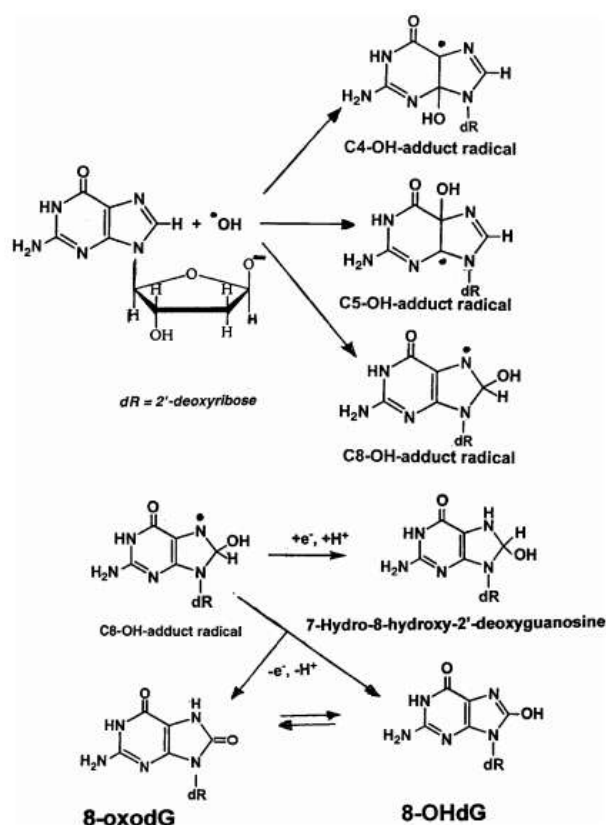
προστατευτικούς μηχανισμούς. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να είναι προληπτικοί ή επιδιορθωτικοί. Ως αντιοξειδωτικό μπορεί να χαρακτηριστεί οποιαδήποτε ουσία, η οποία καθυστερεί ή αναστέλλει την οξείδωση των υποστρωμάτων. Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών μηχανισμών είναι η αποφυγή της βλάβης των κυτταρικών συστατικών και η διατήρηση της οξειδωαναγωγικής ομοιόστασης. Τα βασικότερα αντιοξειδωτικά ένζυμα είναι οι δισμουτάσες του υπεροξειδίου (superoxide dismutases- SOD), που δρουν καταλύοντας τη μετατροπή ανιόντων υπεροξειδίου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και οξυγόνο, η κατάλυση (CAT), που καταλύει τη μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε ύδωρ και οξυγόνο, και οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPx), που καταλύουν την αναγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου ή των υδροϋπεροξειδίων των λιπιδίων, χρησιμοποιώντας ως αναγωγική ουσία τη γλουταθειόνη. Τα κυριότερα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά είναι η γλουταθειόνη οι θειοαναγωγάσες, η Βιταμίνη C, η Βιταμίνη E και τα καροτονοειδή.

5.2 Οξειδωτικές βλάβες στο DNA

Οι οξειδωτικώς επαγόμενες βλάβες στο DNA που σχετίζονται με τις ROS περιλαμβάνουν την οξείδωση των πουρίνων και των πυριμιδίων, και την πρόκληση μονωκλωνων (Single Strand Breaks –SSB) και δίκλωνων θραύσεων (Double Strand Breaks – DSB)(Kryston et al., 2011). Η πιο σημαντική από τις ROS που προκαλούν βλάβες στο DNA είναι η ρίζα του υδροξυλίου (OH[•]). Η επίδραση των ριζών υδροξυλίου στις νουκλεοβάσεις μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό οξειδωμένων παράγωγων αυτών. Η αντίδραση των ριζών υδροξυλίου με τις πυριμιδίνες (θυμίνη και κυτοσίνη) στις θέσεις 5 και 6 της ανθρακικής αλυσίδας μπορεί να οδηγήσει στην παράγωγη ποικίλων αλλοιώσεων των βάσεων με κυριότερες την 5,6-διυδροξυ-5,6-διυδροθυμίνη (thymine glycol- Tg) και την 5,6-διυδροξυ-5,6-διυδροκυτοσίνη (cytosine glycol). Η γουανίνη αποτελεί την βάση που είναι πιο ευάλωτη σε τέτοιου είδους οξειδώσεις. Οι αντιδράσεις της ρίζας υδροξυλίου με τη γουανίνη ή με το νουκλεοσίδιο την γουανοσίνη παράγουν ρίζες-πρόσθετα (adduct radicals) που προκύπτουν με προσθήκη υδροξυλίου στους άνθρακες στις θέσεις C4, C5 και C8. Η C8 ρίζα-προσθετό της γουανοσίνης με απόσπαση ενός ηλεκτρονίου παράγει την 8-OHdG. Η 8-OHdG μπορεί να υποστεί ταυτομερισμό ο οποίος οδηγεί στο σχηματισμό του οξειδωμένου προϊόντος 8-oxo-7,8-dihydro-2-deoxyguanosine(8-oxodG). Ο

σχηματισμός της 8-OHdG ως προϊόν της αντίδρασης της δεοξυγουανοσίνης με ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου παρουσιάζεται στην **εικόνα 9** Παρόλο που υπάρχουν και άλλες νουκλεοβάσεις του DNA που αντιδρούν με τη ρίζα του υδροξυλίου με παρόμοιο τρόπο, οι αλλοιώσεις 8-OHdG και 8-oxodG είναι οι πιο συχνά μελετώμενες, καθώς σχηματίζονται εύκολα και θεωρούνται μεταλλαξιογόνες (Kasai, 1997).

Εικόνα 9: Ο σχηματισμός της 8-OHdG και του ταυτομερούς 8-oxodG. Πηγή: (Valavanidis et al., 2009)



5.3 Η 8-OHdG ως βιολογικός δείκτης κίνδυνου για την ανάπτυξη καρκίνου και άλλων χρόνιων νοσημάτων.

Η 8-OHdG έχει καθιερωθεί ως βιολογικός δείκτης οξειδωτικού stress. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την δυνητική μεταλλαξιογόνο δράση της έχει οδηγήσει στο να προτείνεται ως πιθανός ενδιάμεσος βιολογικός δείκτης χρόνιων νοσημάτων όπως ο καρκίνος. Πειράματα έχουν δείξει ότι η 8-OHdG σχετίζεται με έλλειψη ειδικότητας στο σχηματισμό ζευγών βάσεων, λανθασμένη αναγνώριση των

παρακείμενων πυριμιδινών ή εισαγωγή της αντίθετης αδενίνης. Οι μεταλλάξεις μπορούν να προκύψουν εξαιτίας του σχηματισμού της 8-OHdG περιλαμβάνουν τις GC-TA αμφιμετατροπικές μεταλλάξεις. Οι οξειδωτικές βλάβες στον οργανισμό, εκτιμώμενες με βάση τα επίπεδα της 8-OHdG σε διαφορά βιολογικά δείγματα είναι εκτεταμένες. Με βάση την 24ωρη απέκκριση της 8-OHdG από τα ούρα αρουραίων έχει εκτιμηθεί ότι μερικές εκατοντάδες «οξειδωτικά κτυπήματα» την ημέρα. δέχεται το DNA καθενός από τα περίπου 5×10^{13} κύτταρα του ανθρώπινου σώματος (Halliwell, 2002). Αυτές μάλιστα οι εκτιμήσεις μπορεί να αποτελούν και υποεκτίμηση της συνολικής βλάβης καθώς αγνοούν τις βλάβες σε άλλες βάσεις του DNA.

Τα τελευταία χρόνια η χρήση της 8-OHdG σε μελέτες μοριακής επιδημιολογίας ως παράγοντα κίνδυνου για εμφάνιση ασθενειών σχετιζόμενων με το οξειδωτικό stress αυξάνεται. Αυξημένα επίπεδα 8-OHdG στα ούρα έχουν βρεθεί σε παιδιά με οξεία λευχαιμία (Yang et al., 2009). Επίσης τα επίπεδα της 8-OHdG στον ορό βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στη συγκεκριμένη έρευνα διαπιστώθηκε επίσης ότι οι δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ένζυμων στην ομάδα μελέτης ήταν σημαντικά μειωμένη (Chang et al., 2008). Επιπλέον, η 8-OHdG έχει αναφερθεί ως παράγοντας κίνδυνου για ηπατοκαρκινογένεση. Ανάλυση δειγμάτων από βιοψία ήπατος σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C έδειξε ότι η έκφραση της 8-OHdG συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του ήπατος (Chuma et al., 2008). Σε ανάλυση δειγμάτων σιέλου αναφέρθηκαν επίσης αυξημένα κατά 65% επίπεδα 8-OHdG σε ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος (Bahar et al., 2007), ενώ αυξημένη ουρική 8-OHdG έχει βρεθεί και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (Kuo et al., 2007). Άλλες παθολογικές καταστάσεις εκτός από καρκίνους, που έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα 8-OHdG και γενικότερα οξειδωτικές βλάβες στο DNA είναι τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι λοιμώξεις (Cooke et al., 2003).

Καθώς από την επιδημιολογία φαίνεται να υπάρχουν αρκετές αναφορές που να τεκμηριώνουν την παρουσία αυξημένων επιπέδων 8-OHdG σε διάφορα βιολογικά δείγματα και σε ποικίλα νοσήματα, υπάρχουν σημαντικά μεθοδολογικά ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Όλες οι μελέτες που αναφέρουν αυξημένα επίπεδα σε παθολογικές καταστάσεις μπορούν να χαρακτηριστούν ως τύπου πασχόντων-μαρτύρων, χωρίς όμως να δίνουν κάποια τεκμήρια για το ότι η αυξημένη οξειδωτική

βλάβη στο DNA προηγήθηκε της νόσου. Το γεγονός αυτό εγείρει το ερώτημα αν η αύξηση των επιπέδων της 8-OHdG είναι αίτιο ή αποτέλεσμα της παθολογικής κατάστασης στο οποίο ακόμα η επιδημιολογία δεν έχει δώσει πειστικές απαντήσεις.

5.4 Συνήθειες και περιβαλλοντικές εκθέσεις που επηρεάζουν τα επίπεδα της 8-OHdG

Αυξημένα επίπεδα 8-OHdG έχουν αναφερθεί επίσης ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε διάφορους παράγοντες κίνδυνου συμπεριλαμβανομένης της καπνιστικής συνήθειας της κατανάλωσης αλκοόλ και της έκθεσης σε καρκινογόνες ουσίες. Οι περισσότερες μελέτες ελέγχουν το κάπνισμα ως πιθανό συγχορηγικό παράγοντα στην σχέση εκθεσεων-8-OHdG και συνεπώς υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία που παρέχουν στοιχεία για την συσχέτιση της καπνιστικής συνήθειας με αυξημένη οξειδωτική βλάβη στο DNA. Οι Kiyosawa και συν. παρατήρησαν αύξηση της 8-OHdG των λευκοκυττάρων κατά 1.5 φορά μετά από το κάπνισμα δύο τσιγάρων μέσα σε 10 λεπτά της ώρας. Αυτό υποδεικνύει ότι το κάπνισμα μπορεί να επάγει την οξειδωτική βλάβη στο DNA σε περιφερικά κύτταρα του αίματος μέσα σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα (Kiyosawa et al., 1990). Επίσης, οι Loft και συν. αναγνώρισαν το κάπνισμα ως τον πιο καθοριστικό παράγοντα στην ουρική απέκκριση της 8-OHdG προτείνοντας ότι η καπνιστική συνήθεια αυξάνει τα επίπεδα της συγκεκριμένης αλλοίωσης στα ούρα κατά 50% (Loft et al., 1992). Μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι η διακοπή του καπνίσματος συνεπάγεται με ελάττωση των επιπέδων της 8-OHdG στα ούρα (Priemin et al., 1997), ενώ οι συγκεντρώσεις της 8-OHdG σε διαφορά βιολογικά δείγματα δείχνουν θετικές συσχετίσεις και με τον δείκτη Brinkman (αριθμός τσιγάρων x έτη) (Asami et al., 1996; Asami et al., 1997). Παρόλο που οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν συσχετίσεις, δεν επιβεβαιώνουν όλες οι μελέτες τον ισχυρισμό ότι η καπνιστική συνήθεια και η 8-OHdG συνδέονται. Για παράδειγμα οι Van Zeeland και συν. ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα 8-OHdG σε λευκοκύτταρα στους καπνιστές και μια αντίστροφη σχέση με το ιστορικό καπνίσματος. Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες στις οποίες δεν ανιχνεύτηκε κάποια θετική ή αρνητική επίδραση. Όσον αφορά την σχέση της 8-OHdG με την κατανάλωση αλκοόλ τα δεδομένα δεν είναι συνεπή με κάποιες μελέτες να δείχνουν επιβαρυντική δράση, ενώ κάποιες άλλες να αναφεουν προστατευτική δράση της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ. Οι οξειδωτικές

βλάβες στο DNA είναι επίσης πιθανόν να περιλαμβάνονται στους μηχανισμούς της τοξικότητας του βενζολίου. Η έκθεση σε βενζόλιο έχει βρεθεί να έχει σημαντική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της 8-OHdG στα ούρα άλλα και στο DNA των λευκοκυττάρων(Lagorio et al., 1994;Liu et al., 1996). Άλλες περιβαλλοντικές και επαγγελματικές εκθέσεις οι οποίες έχουν μελετηθεί και παρουσιάζουν κάποια συσχέτιση με την 8-OHdG είναι η έκθεση σε αμίαντο (Tagesson et al., 1993), σε σωματιδιακή ρύπανση (Kim et al., 2004), και σε βαρέα μέταλλα (Kuo et al., 2003).

ΜΕΡΟΣ Β- ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Σχεδιασμός μελέτης και μεθοδολογία

6.1 Σκοπός της έρευνας

Οι βασικοί στόχοι της παρούσης μελέτης ήταν:

- Η εκτίμηση της έκθεσης πληθυσμιακών ομάδων της Θεσσαλίας (ψεκαστές, κάτοικοι γεωργικής περιοχής και κάτοικοι αστικής περιοχής) σε οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα μέσω της μέτρησης μεταβολιτών τους στα ούρα
- Η διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ κίνδυνου εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων και επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα
- Η διερεύνηση και καταγραφή της συχνότητας της χρήσης μέσω ατομικής προστασίας και της εφαρμογής προστατευτικών πρακτικών κατά τον χειρισμό των παρασιτοκτόνων σκευασμάτων από τον υπο μελέτη πληθυσμό
- Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της εφαρμογής επαγγελματικών πρακτικών και της χρήσης προστατευτικών μέτρων με τα επίπεδα των μεταβολιτών οργανοφωσφορικών παρασιτοκτόνων στα ούρα
- Η εκτίμηση της οξειδωτικής βλάβης στο DNA στους μελετώμενους πληθυσμούς μέσω της μέτρησης του προϊόντος οξείδωσης 8-OHdG, και την συγκριτική αξιολόγηση των επιπέδων της 8-OHdG στις πληθυσμιακές ομάδες
- Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων έκθεσης (συγκεντρώσεις μεταβολιτών , ιστορικό έκθεσης) και των επιπέδων της 8-OHdG

6.2 Μεθοδολογία

6.2.1 Περιοχή μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμιακές ομάδες του νομού Λάρισας και εστιάστηκε στον δήμο Αγίας και συγκεκριμένα στην δημοτική ενότητα της Αγίας. Ο δήμος Αγίας βρίσκεται στο ανατολικό τμήμα του νομού Λάρισας και καταλαμβάνει

το σύνολο των παραλίων του Νομού. Η σημερινή μορφή του δήμου προέκυψε, με το Πρόγραμμα Καλλικράτης, από την επέκταση του αρχικού δήμου Αγίας με την συνένωση των προϋπαρχόντων δήμων Λακέρειας, Ευρυμενών και Μελιβοίας. Η δημοτική ενότητα Αγίας από την οποία αποτελούνταν ο δήμος πριν την επέκτασή του καταλαμβάνει έκταση 189 Km² και έχει συνολικό πληθυσμό 7.830 κατοίκους συμφώνα με την απογραφή του 2011. Περιλαμβάνει τις παρακάτω κοινότητες και οικισμούς:

- Κοινότητα Αγίας
- Κοινότητα Αετολόφου
- Κοινότητα Ανάβρας
- Κοινότητα Γερακαρίου
- Κοινότητα Ελάφου
- Κοινότητα Μεγαλοβρύσου
- Κοινότητα Μεταξοχωρίου
- Κοινότητα Νερομύλων
- Κοινότητα Ποταμιάς

Το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού της περιοχής απασχολείται στον πρωτογενή τομέα και κυρίως στην παράγωγή μήλων αχλαδιών και κερασιών. Εκτιμάται ότι η παράγωγή μήλων στην περιοχή αντιστοιχεί στο 20% της συνολικής παράγωγης μήλων στην Ελλάδα. Συνέπεια της γεωργικής παράγωγης είναι η εντατική χρήση φυτοπροστατευτικών προϊόντων στην περιοχή.

6.2.2 Δείγμα πληθυσμού

Το πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε στην παρούσα εργασία αποτελείται από τρεις ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει παραγωγούς από την περιοχή μελέτης, οι οποίοι χειρίζονται και εφαρμόζουν προσωπικά φυτοπροστατευτικά προϊόντα. Η δεύτερη ομάδα αποτελείται από κατοίκους της περιοχής μελέτης που δεν εκτίθενται επαγγελματικά σε παρασιτοκτόνα. Τέλος, ως ομάδα σύγκρισης χρησιμοποιήθηκε δείγμα πληθυσμού από την πόλη της Λάρισας. Τα κριτήρια επιλογής και η διαδικασία για την εξεύρεση εθελοντών παρουσιάζονται παρακάτω:

A) Ψεκαστές

Από το Κέντρο Εξυπηρέτησης Πολιτών του Δήμου Αγιάς αποκτήθηκε η λίστα με τους παραγωγούς της περιοχής. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με τους παραγωγούς κατά την οποία ζητήθηκε η συμμετοχή τους στην μελέτη. Παράλληλα, αναζητηθήκαν παραγωγοί μέσω τοπικών συλλόγων. Ως κριτήρια ένταξης στην μελέτη οριστικάν τα παρακάτω:

- i) να εφαρμόζουν οι ίδιοι παρασιτοκτόνα,
- ii) να έχουν πραγματοποιήσει τουλάχιστον έναν ψεκασμό την τελευταία εβδομάδα πριν τη δειγματοληψία.

Συνολικά, στην μελέτη συμμετείχαν 80 ψεκαστές από τις κοινότητες Αγιάς, Μετζοχωρίου, Νερόμυλων και Αετόλοφου.

B) Κάτοικοι περιοχής μελέτης

Η ομάδα αυτή αποτελείται από κατοίκους της περιοχής μελέτης μη εμπλεκόμενους σε γεωργικές δραστηριότητες. Ο σκοπός της σύστασής της είναι να αξιολογηθεί η περιβαλλοντική έκθεση του πληθυσμού της αγροτικής περιοχής όπου πραγματοποιείται εντατική χρήση φυτοπροστατευτικών σκευασμάτων. Οι συμμετέχοντες απασχολούνται κυρίως στον τριτογενή τομέα, και συγκεκριμένα σε διοικητικές υπηρεσίες, υπηρεσίες δημόσιας τάξης, υγείας και πρόνοιας, στην εκπαίδευση και στο εμπόριο. Η εξεύρεση των συμμετεχόντων επιτεύχθηκε κατόπιν συνεργασίας με το δήμο Αγιάς αλλά και με πολιτιστικούς και εμπορικούς συλλόγους της περιοχής. Συνολικά εντάχθηκαν στην μελέτη 85 εθελοντές.

Γ) Κάτοικοι αστικής περιοχής

Για την συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, δημιουργήθηκε ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από αστικό πληθυσμό που επιλέχθηκε από την πόλη της Λάρισας. Η εξεύρεση των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε κατά κύριο λόγο μέσω της συνεργασίας με το τμήμα αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Κατά τη διάρκεια αιμοληψιών οι εθελοντές αιμοδότες ενημερώθηκαν για το περιεχόμενο της μελέτης και όσοι συναίνεσαν εντάχθηκαν στο πληθυσμιακό δείγμα. Το δείγμα συμπληρώθηκε από υπαλλήλους του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ενώ για την στάθμιση των πληθυσμιακών ομάδων ως

προς την ηλικία πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία στο δημοτικό γηροκομείο Λάρισας. Ως κριτήριο συμμετοχής, τέθηκε οι εθελοντές να μην έχουν καμία εμπλοκή σε γεωργικές δραστηριότητες, είτε ως κύριο επάγγελμα είτε ως δευτερεύουσα ενασχόληση. Συνολικά, η συγκεκριμένη ομάδα αποτελείται από 121 άτομα

Τα δείγματα συλλέχθηκαν κατά την διάρκεια της ψευδοεπικρατικής περιόδου (Ιούνιος 2010-Σεπτέμβριος 2010) και όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν ειδικό έντυπο συγκατάθεσης, δηλώνοντας την συναίνεση τους για την συμμετοχή στη μελέτη.

6.2.3 Σχεδιασμός ερωτηματολογίων

Συνολικά σχεδιάστηκαν τρία ερωτηματολόγια (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι) για την εκτίμηση της έκθεσης, την καταγραφή δημογραφικών στοιχείων και συνηθειών, και την καταγραφή του ιατρικού ιστορικού των συμμετεχόντων.

Ερωτηματολόγιο δημογραφικών στοιχείων-συνηθειών

Στο ερωτηματολόγιο αυτό καταγραφίκαν γενικά δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο, επάγγελμα, μορφωτικό επίπεδο κτλ), καθώς και δεδομένα που αφορούν την καπνιστική συνήθεια και την συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ μεταξύ των συμμετεχόντων. Συγκεκριμένα οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν αν είναι ενεργοί καπνιστές, καθώς και να προσδιορίσουν τον αριθμό τσιγάρων που καπνίζουν ημερησίως, αν είναι πρώην καπνιστές ,δίδοντας παράλληλα την χρονολογία έναρξης και διακοπής του καπνίσματος, ή αν δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Η συχνότητα κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών καταγράφηκε με βάση τα ισοδύναμα αλκοόλ.

Ερωτηματολόγιο Ιατρικού Ιστορικού

Καταγράφηκε η παρουσία χρόνιων νοσημάτων μεταξύ των συμμετεχόντων καθώς και η ηλικία που έγινε η διάγνωση του καθενός από αυτά. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε πληθώρα παθήσεων-ασθενειών κατηγοριοποιημένες σε i) παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος ii) παθήσεις του πεπτικού συστήματος, iii) ασθένειες του ήπατος, iv) αναπνευστικές παθήσεις-αλλεργίες, v) μεταβολικά προβλήματα, vi) οφθαλμολογικές παθήσεις, vii) μυοσκελετικές παθήσεις, viii) όγκοι-νεοπλασίες, ix)

ασθένειες του νευρικού συστήματος, x) ασθένειες του γενετικού-ουροποιητικού συστήματος, και xi) άλλα νοσήματα. Επιπλέον καταγράφηκε και η παρουσία κληρονομικών νοσημάτων σε συγγενείς πρώτου βαθμού.

Ερωτηματολόγιο επαγγελματικά εκτιθέμενων (ιστορικό έκθεσης)

Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο διανεμήθηκε μόνο στην ομάδα των ψεκαστών. Πραγματοποιήθηκε αναλυτική καταγραφή του ιστορικού έκθεσης, με ερωτήσεις που αφορούσαν τόσο τη χρόνια όσο και την εποχική αλλά και την πρόσφατη έκθεση. Κατόπιν προσωπικής συνέντευξης, συμπληρώθηκε λίστα με τα φυτοπροστατευτικά σκευάσματα που είχαν χρησιμοποιηθεί ανά συμμετέχοντα καθ' όλη τη διάρκεια της επαγγελματικής τους ενασχόλησης, η συχνότητα εφαρμογής τους και η διάρκεια της χρήσης τους σε έτη. Αντίστοιχα καταγράφηκαν όλα τα σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν κατά την ψεκαστική περίοδο που έλαβαν χώρα οι δειγματοληψίες. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε και ερωτήσεις που αφορούν στη χρήση μέσων ατομικής προστασίας, την εφαρμογή προστατευτικών μέτρων και πρακτικών, αλλά και παραμέτρων που σχετίζονται με την τελευταία εφαρμογή παρασιτοκτόνων.

6.2.4 Δειγματοληψίες

Πραγματοποιήθηκαν τακτικές επισκέψεις στην περιοχή μελέτης και οι δειγματοληψίες έλαβαν χώρα σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο που παραχωρήθηκε από τον δήμο Αγίας. Πριν από κάθε επίσκεψη οι εν δυνάμει συμμετέχοντες ειδοποιούνταν τηλεφωνικά και προσέρχονταν στον χώρο τη δειγματοληψίας. Από κάθε συμμετέχοντα συλλέχτηκαν δείγματα ούρων όγκου 20ml από μέσο ρεύμα ούρησης (spot samples), τα οποία μεταφερθήκαν υπό ψύξη στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας όπου και αποθηκεύτηκαν στους -80 °C. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε αιμοληψία 6ml περιφερικού φλεβικού αίματος. Τα δείγματα αίματος μεταφερθήκαν στο Εργαστήριο Κυτταρογενετικής και Μοριακής Γενετικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, όπου πραγματοποιήθηκε απομόνωση του DNA. Το γενετικό υλικό αποθηκεύτηκε στους °C μέχρι την ανάλυση.

6.2.5 Αναλυτική μεθοδολογία προσδιορισμού των επιπέδων διαλκυλ-φωσφορικών μεταβολιτών στα ούρα

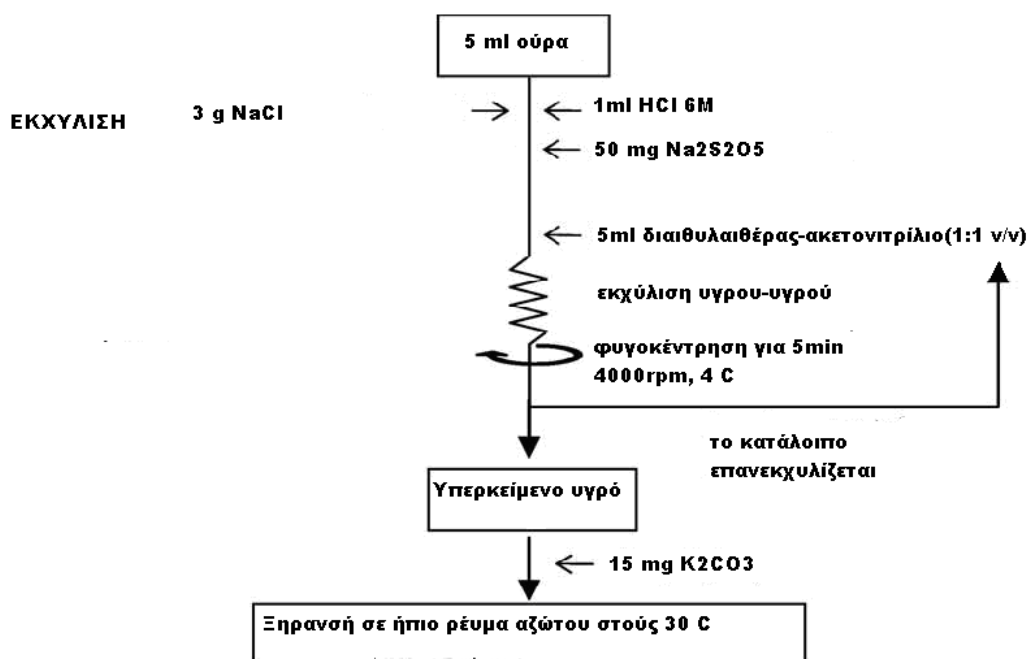
Η ανάλυση για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των DAP μεταβολιτών στα ούρα πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Τοξικολογίας και Εγκληματολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Α. Τσατσάκη. Στην παρούσα εργασία προσδιορίστηκαν ο διμεθυλο φωσφορικός (*dimethyl phosphate, DMP*), ο διαιθυλο φωσφορικός (*diethyl phosphate, DEP*), ο διαιθυλο θειο φωσφορικός (*diethyl thiophosphate, DETP*) και ο διαιθυλο διθειοφωσφορικός (*diethyl dithiophosphate, DEDTP*) μεταβολίτης, χρησιμοποιώντας ως εσωτερικό πρότυπο την διβουτυλ φωσφίνη (*dibutyl phosphate, DBP*). Κατά την προεργασία του δείγματος έγινε παραγωγοποίηση των δειγμάτων προς παραγωγή πτητικών παραγώγων χρησιμοποιώντας ως μέσο παραγωγής το πενταφθοροβενζυλο βρωμίδιο (*PFBBBr*). Ο διαχωρισμός των μεταβολιτών από το δείγμα και στην συνέχεια ο προσδιορισμός τους έγινε με την συνδυασμένη τεχνική της αέριας χρωματογραφίας - φασματοσκοπίας μαζών (*GC/MS*). Ως μέθοδος ιονισμού των δειγμάτων επιλέχθηκε ο ιονισμός με πρόσκρουση ηλεκτρονίων (*electron ionization, EI*) και ως τύπος αναλυτή μάζας η παγίδα ιόντων (*Ion Trap*).

6.2.5.1 Απομόνωση διαλκυλ φωσφορικών μεταβολιτών από την ουρία

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε σε προηγούμενη δημοσιευμένη αναλυτική μέθοδο (Ueyama et al., 2006) με ορισμένες τροποποιήσεις. Σε γυάλινο φιαλίδιο χωρητικότητας 15 ml, τοποθετούνται 5ml ούρων, 3 g NaCl, 50 mg Na₂S₂O₅ και 1 ml HCl (6M). Κατόπιν προστίθενται 5 ml οργανικού διαλύτη (ακετονιτρίλιο-διαιθυλεθέρας, 1:1 v/v) και ακολουθεί εκχύλιση υγρού-υγρού για 5 λεπτά. Η προσθήκη διαλύματος HCl πραγματοποιείται για να επιτευχθεί η ελάττωση του pH και αυτό γιατί σε ουδέτερο pH οι μεταβολίτες βρίσκονται σε ιονισμένη και όχι σε ουδέτερη μορφή. Επιπλέον, προστίθεται για να υδρολύσει υπολείμματα οργανοφωσφορικών φυτοφαρμάκων που έχουν παραμείνει στο δείγμα. Το NaCl βοηθάει σημαντικά στην παραλαβή των οργανικών ουσιών από την υδατική φάση μέσω της διαδικασίας της εξαλάτωσης, δηλαδή της δραματικής μείωσης της διαλυτότητας της οργανικής ουσίας στην ανόργανη φάση και την διευκόλυνση

παραλαβής της από τον οργανικό διαλύτη. Το $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ συνεισφέρει στην αποφυγή οξειδώσεων. Αυτό είναι σημαντικό, γιατί τα θειικά παράγωγα των μεταβολιτών οξειδώνονται εύκολα και είναι δύσκολη στην συνέχεια η ταυτοποίησή τους. Στη συνέχεια το φιαλίδιο φυγοκεντρείται για 5 λεπτά (4000 rpm, 4°C). Η οργανική φάση που περιέχει τους οργανοφωσφορικούς μεταβολίτες (DAPs) μεταφέρεται σε νέο δοκιμαστικό σωλήνα και αναμειγνύεται με 15 mg K_2CO_3 (προστίθεται προς αντιστάθμιση του όξινου περιβάλλοντος που δημιουργήθηκε από το HCl). Η διαδικασία της υγρής-υγρής εκχύλισης επαναλαμβάνεται. Στις ενωμένες στοιβάδες πραγματοποιείται ξήρανση με την διέλευση ήπιου ρεύματος αζώτου στους 45°C. Το στερεό υπόλειμμα προωθείται προς παραγωγή. Κατά την διάρκεια της εξάτμισης γίνεται συχνά καλή ανάδευση με vortex. Η διαδικασία αναπαρίσταται σχηματικά στην εικόνα 10.

Εικόνα 10: Διάγραμμα ροής για την απομόνωση των διαλυτών φωσφορικών μεταβολιτών

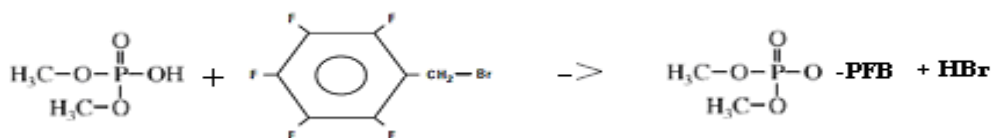


6.2.5.2. Παραγωγή των διάλυτων φωσφορικών μεταβολιτών προς πτητικά παράγωγα

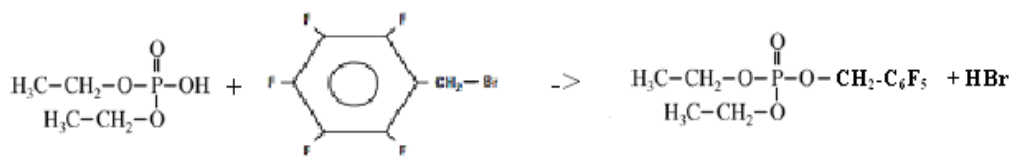
Στη συνέχεια προστίθεται στο στερεό υπόλειμμα που παρήχθη από την απομόνωση των μεταβολιτών, K_2CO_3 , ακετονιτρίλιο και πενταφθορο βενζυλο βρωμίδιο (PFBBr) ως υλικό παραγωγό και ο δοκιμαστικός σωλήνας τοποθετείται σε υδρόλουτρο στους 80°C για 30 λεπτά με περιοδική ανάδευση. Η προσθήκη του K_2CO_3 είναι αναγκαία για την δημιουργία βασικού περιβάλλοντος, έτσι ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη δραστηριότητα του αντιδραστήριου παραγωγό. Στο παρόν πείραμα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αλκυλίωσης με παραγωγό το PFBBr, με την οποία ελαττώνεται η πολικότητα του μορίου με την αντικατάσταση ενός ενεργού υδρογόνου από μια αλκυλομάδα μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης. Οι αντιδράσεις για την παρασκευή των παραγωγό των διαλυτων φωσφορικών μεταβολιτών φαίνονται παρακάτω:

Εικόνα 11: Παραγωγή των διαλυτων φωσφορικών μεταβολιτών προς πτητικά παράγωγα

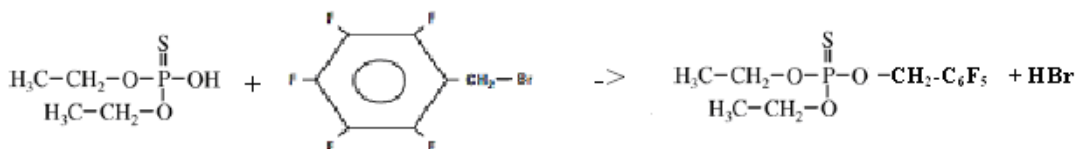
DMP



DEP



DETP



6.2.5.3. Ανάλυση GC-MS

Συνθήκες αέριου χρωματογράφου (GC)

Η θερμοκρασία εισαγωγής δείγματος ρυθμίστηκε στους 270°C και χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος splitless. Η ποσότητα του δείγματος που εισάγεται στο GC κάθε φορά ήταν 2 μl. Ως φέρον αέριο χρησιμοποιήθηκε ήλιο, καθαρότητας 99,99%. Η ταχύτητα ροής ρυθμίζεται στο 1ml/min. Οι αναλυόμενες ουσίες διαχωρίζονται με μια τριχοειδή στήλη τύπου BPX5 capillary column (SGE), (30m x 0,25mm x 0,25μm) από την Supelco Company. Το θερμοκρασιακό πρόγραμμα του φούρνου ρυθμίζεται ως εξής: η αρχική θερμοκρασία του φούρνου ρυθμίζεται στους 60°C και παραμένει σταθερή για 1min, έπειτα αυξάνεται στους 180°C με ρυθμό 20°C /min όπου και παραμένει για 1min. Έπειτα αυξήθάνεται στους 250°C με ρυθμό 4°C /min, όπου και παραμένει για 1min. Τέλος αυξάνεται με ρυθμό 25°C /min, στους 300°C όπου κρατείται σταθερή για 2min. Ο συνολικός χρόνος ανάλυσης για κάθε δείγμα ήταν 32,2min.

Συνθήκες αναλυτή μαζών (MS)

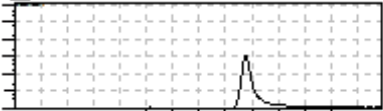
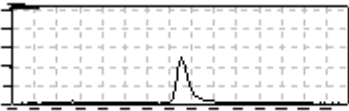
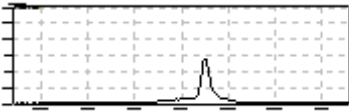
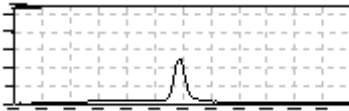
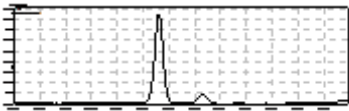
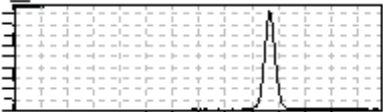
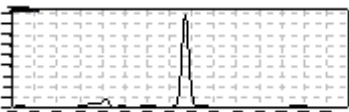
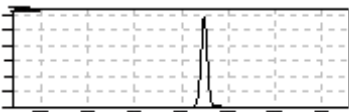
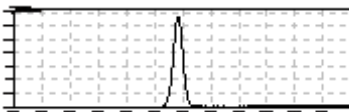
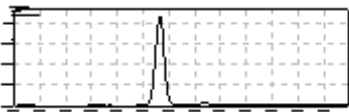
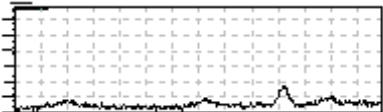
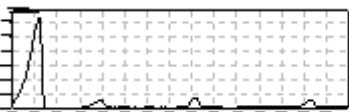
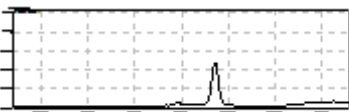

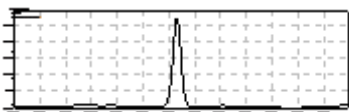
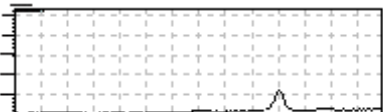
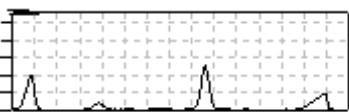
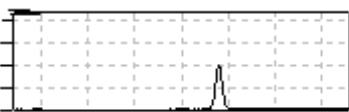
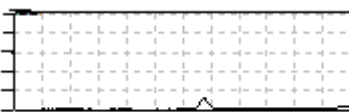
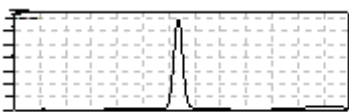
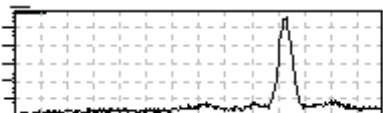
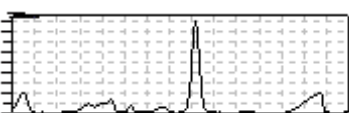
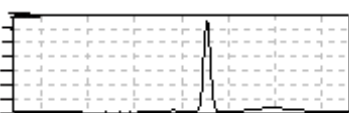

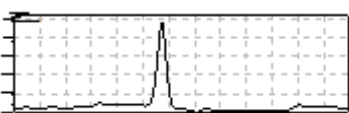
Ο ιονισμός του δείγματος πραγματοποιήθηκε με πρόσκρουση ηλεκτρονίων (electron impact, EI) με ενέργεια ηλεκτρονίων 70eV. Οι θερμοκρασίες στην πηγή ιόντων και στη γραμμή μεταφοράς ήταν αντίστοιχα 230°C και 310°C. Τα χρωματογραφήματα GC-MS με τη μέθοδο SIM (παρακολούθηση επιλεγμένων ιόντων), λήφθηκαν με 2 ιόντα θραύσματα (1 για ποσοτικό προσδιορισμό και 1 για ποιοτικό προσδιορισμό) για κάθε μελετώμενο μεταβολίτη, με χρόνο σάρωσης 0,2sec. Οι παράμετροι λειτουργίας του οργάνου GCMS-QP2010 αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα που ακολουθεί (**Πίνακας 6**). Τα παράθυρα χρόνου ανίχνευσης, οι χρόνοι έκλυσης (Rt) για κάθε μελετώμενο μη ειδικό μεταβολίτη και το εσωτερικό πρότυπο (DBP), και τα υπό μελέτη θραύσματα (m/z) που χρησιμοποιήθηκαν για τον ποσοτικό προσδιορισμό παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**. Επιπλέον στον ίδιο Πίνακα δίδονται χρωματογραφήματα για κάθε μεταβολίτη και για το εσωτερικό πρότυπο για πρότυπα διαλύματα (0,5 ng/ml) και φορτισμένα δείγματα (50 ng/ml), και ενδεικτικά χρωματογραφήματα από πραγματικά δείγματα που αναλύθηκαν στα πλαίσια της παρούσης εργασίας. Στο **διάγραμμα 1** δίδονται οι καμπύλες βαθμονόμησης για τους

τέσσερις μεταβολίτες σε πρότυπα διαλλείματα ενώ οι αντίστοιχες καμπύλες για φορτισμένα διαλύματα δίνονται στο **διάγραμμα 2**. Τα όρια ποσοτικοποίησης (Limits of Quantitation- LOQ) ήταν 0.2 ng/ml για το DMP, 0.3 ng/ml για το DEP, 0.1 ng/ml για το DETP και 0.1 ng/ml για το DEDTP. Ο προσδιορισμός των επιπέδων κρεατινίνης στα ούρα πραγματοποιήθηκε σε εξωτερικό εργαστήριο.

Πίνακας 6. Παράμετροι λειτουργίας του συστήματος GCMS QP-2010 (Shimadzu).

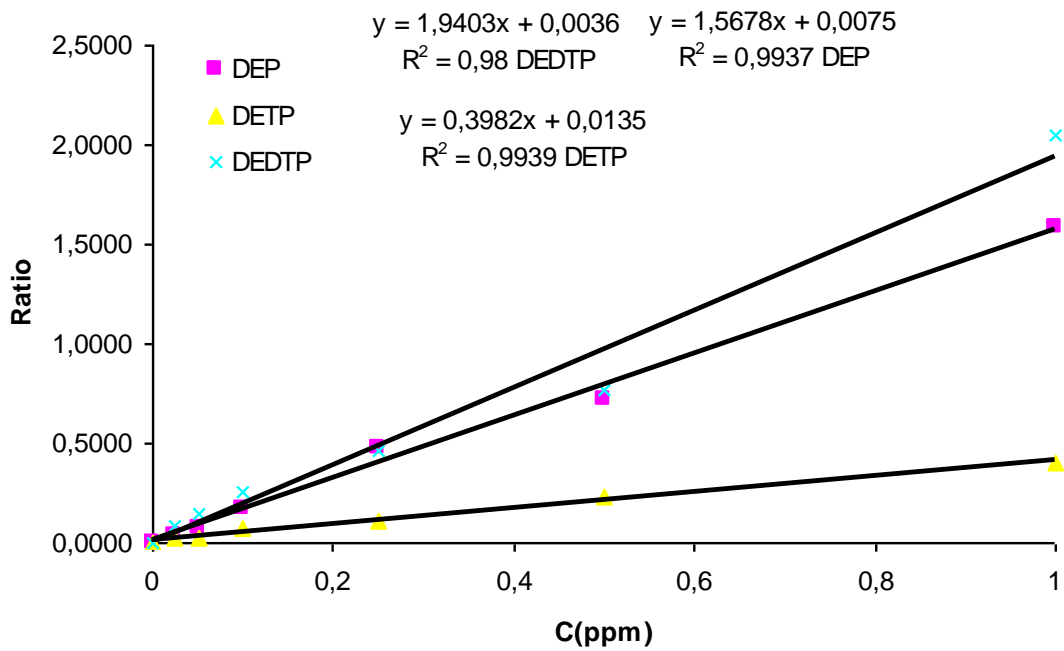
| | |
|-----------------|---|
| Injector | Splitless, 270°C, purge flow 1mL/min, liner with silica wool |
| Column | BPX5 capillary (SGE), 30m x 0,25mm i.d. x 0,25μm |
| Oven | 60 °C, hold 1min 20 °C/min to 180 °C, hold 1min 4 °C/min to 250 °C, hold 1min 25 °C/min to 300 °C, hold 2min Total run time 32,2min |
| Detector | MS (quadrupole), ion source temperature 230 °C, interface temperature 310 °C, SIM |

Πίνακας 7. Παράθυρα χρόνου ανίχνευσης, χρόνοι έκλουσης (Rt) για κάθε μελετώμενο μη ειδικό μεταβολίτη και το εσωτερικό πρότυπο (DBP) και τα υπό μελέτη θραύσματα (m/z) με έντονα μαυρισμένο αυτό που αντιστοιχεί στο ιόν που χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό.

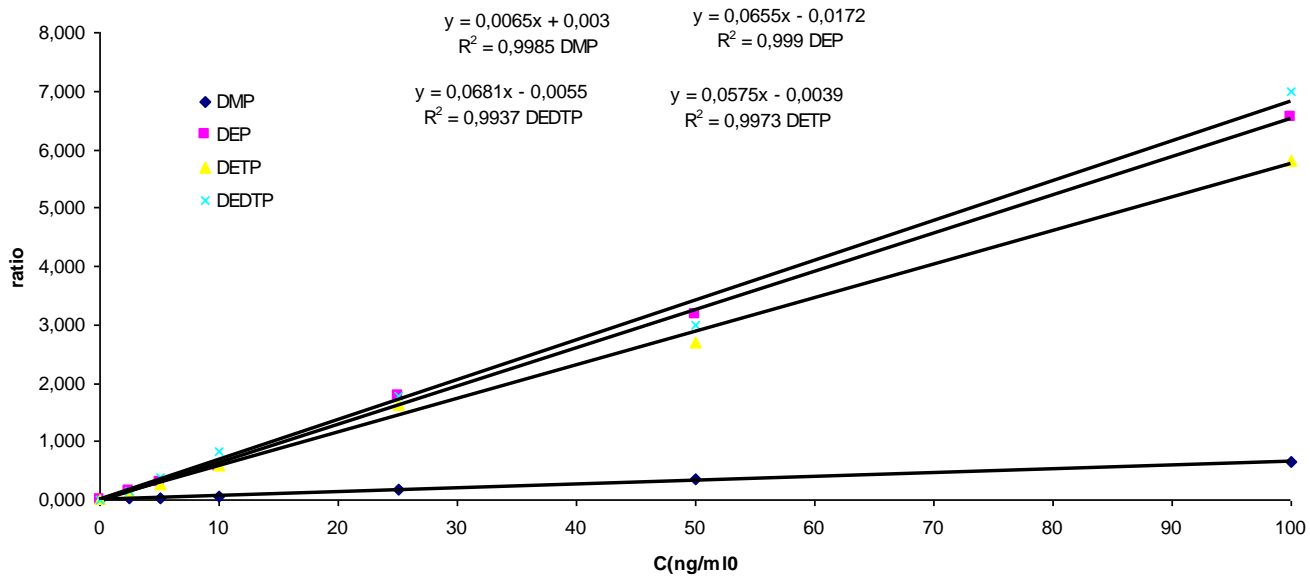
| | DMP | DEP | DETP | DEDTP | DBP (IS) |
|------------|---|---|---|---|---|
| m/z* | 110, 306 | 258, 334 | 274, 350 | 185, 366 | 335 |
| Rt# | 17.2 (16.1-17.5) | 19.8 (18.8-20.3) | 23.2 (22.1-23.9) | 24.85 (24.2-25.4) | 26.0 (26.2-27.5) |
| A1 |  |  |  |  |  |
| B1 |  |  |  |  |  |
| C1 |  |  |  |  |  |
| K11 |  |  |  |  |  |
| X33 |  |  |  |  |  |

A1: Πρότυπα διαλύματα, B1 φορτισμένα διαλύματα, C1,K11,X33 ενδεικτικά δείγματα

Διάγραμμα 1: Καμπύλη βαθμονόμησης (πρότυπα διαλλείματα)



Διάγραμμα 2: Καμπύλη βαθμονόμησης (φορτισμένα διαλλείματα)



6.2.6. Προσδιορισμός επιπέδων 8-OHdG σε γενωμικό DNA ολικού αίματος

6.2.6.1 Απομόνωση του DNA

Η απομόνωση του DNA από τα δείγματα περιφερικού φλεβικού αίματος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του iPrep™ PureLinkR gDNA Blood Kit που επιτρέπει την ταχεία και αυτοματοποιημένη απομόνωση γενωμικού DNA (genomic DNA - gDNA) από ανθρώπινο αίμα συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων υπο κατάψυξη, και συμπυκνωμένων δειγμάτων λευκοκυττάρων (buffy coat). Το γενωμικό DNA απομονώθηκε από τα δείγματα αίματος με τη χρήση του οργάνου iPrep™ της invitrogen. Η απομόνωση επιτυγχάνεται με την εφαρμογή απλής διαδικασίας καθαρισμού που βασίζεται σε μαγνητικά σφαιρίδια, χωρίς τη χρήση φυγοκέντρων ή διατάξεων κενού. Τα κύτταρα λύνονται με τη χρήση διαλύματος λύσης (Lysis Buffer) και οι πρωτεΐνες πέτονται με Proteinase K. Το προϊόν αναμιγνύεται με τα μαγνητικά σφαιρίδια για επακόλουθη δέσμευση του DNA σε αυτά. Το σύμπλεγμα DNA-σφαιριδίων διαχωρίζεται μαγνητικά από το υπόλοιπο διάλυμα. Τα σφαιρίδια εκπλένονται ενδελεχώς με κατάλληλα διαλύματα έκπλυσης (wash buffers) για την απομάκρυνση επιμολύνσεων. Στη συνέχεια, το γενωμικό DNA εκλύεται με κατάλληλο διάλυμα Elution Buffer.

6.2.6.2 Προσδιορισμός των επιπέδων 8-OHdG με ανοσοενζυμική μέθοδο

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων 8-OHdG στο γενωμικό DNA περιφερικού φλεβικού αίματος πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Βιοϊατρικής Έρευνας και Τεχνολογίας – IBET Λάρισας. Η μέθοδος πραγματοποιήθηκε με την τεχνική EIA (Ανοσοενζυμική μέθοδο) σε μικροκυψέλες επικαλυμμένες με μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού IgG που στρέφονται κατά της 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανωσίνης (8-OH-dG). Τα συγκεκριμένα αντισώματα αναγνωρίζουν τόσο την ελεύθερη μορφή όσο και τη δεσμευμένη μορφή της 8-OHdG . Αυτή η μέθοδος στηρίζεται στον ανταγωνισμό μεταξύ της 8-OH-dG και της 8-OH-dG-ακετυλοχολινεστεράσης - που χρησιμοποιείται ως ανιχνευτής - για συγκεκριμένο αριθμό μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της 8-OH-dG. Επειδή η συγκέντρωση του ανιχνευτή κρατείται σταθερή ενώ η συγκέντρωση του 8-OH-dG ποικίλλει , το ποσό του ανιχνευτή που μπορεί να δεσμευτεί στα αντίστοιχα μονοκλωνικά αντισώματα θα είναι αντιστρόφως ανάλογο με τη συγκέντρωση της 8-OH-dG στη μικροκυψέλη. Το

σύμπλεγμα αυτό που προκύπτει με τα μονοκλωνικά αντισώματα προσδένεται σε πολυκλωνικά αντισώματα κασίικας IgG τα οποία έχουν προσροφηθεί στην μικροκυψέλλη εκ των προτέρων. Η μικροπλάκα ξεπλένεται έτσι ώστε να απομακρυνθούν τα μη δεσμευμένα προϊόντα και στη συνέχεια προστίθεται στην μικροκυψέλη το αντιδραστήριο Ellman's (το οποίο περιέχει το υπόστρωμα της ακετυλοχολινεστεράσης). Το προϊόν αυτής της ενζυμικής αντίδρασης έχει ένα διακριτό κίτρινο χρώμα το οποίο απορροφά έντονα στα 412 nm. Η ένταση αυτού του χρώματος (ερμηνευόμενη φωτομετρικά) είναι ανάλογη της ποσότητας του ανιχνευτή της 8-OH-dG στην μικροκυψέλη που είναι αντιστρόφως ανάλογη του ποσού της ελεύθερης 8-OH-dG που υπάρχει στην μικροκυψέλη κατά τη διάρκεια της επώασης. Αυτή η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι παρέχει χαμηλή διακύμανση και αυξημένη ευαισθησία συγκρινόμενη με μεθόδους που χρησιμοποιούν μικροπλάκες με προσροφημένα αντιγόνα. Ο ποσοτικός προσδιορισμός γίνεται με βάση την αναλογία της απορρόφησης ενός δείγματος σε μία μικροκυψέλη προς αυτή της μέγιστης δέσμευσης του ανιχνευτή σε μία μικροκυψέλη (B/B₀), όπου το B₀ είναι το μέγιστο ποσό ανιχνευτή που μπορεί να συνδεθεί στο αντίσωμα όταν απουσιάζει η ελεύθερη μορφή του μορίου που θέλουμε να ανιχνεύσουμε. Με βάση την καμπύλη βαθμονόμησης που δημιουργείται από πρότυπα διαλύματα γνώστης συγκέντρωσης, και του $\text{Logit}(B/B_0)$ [$\text{Logit}(B/B_0)=\ln$] που αντιστοιχεί σε κάθε διάλυμα υπολογίζονται οι συγκεντρώσεις της 8-OHdG των πραγματικών δειγμάτων. Οι καμπύλες βαθμονόμησης δίνονται στο **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**.

6.3. Στατιστική ανάλυση

Η επεξεργασία των δεδομένων και η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των λογισμικών Epi-Info(v.3.4.3), SPSS (v.15) και Microsoft Excel 2003. Δημιουργήθηκαν βάσεις δεδομένων όπου καταγράφηκαν τα πρωτογενή δεδομένα που προέκυψαν από τα ερωτηματολόγια και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών μετρήσεων προσδιορισμού των DAP μεταβολιτών, της 8-OHdG και της ουρικής κρεατινίνης. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές με τυπική απόκλιση είτε ως διάμεσοι με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (Interquartile Range- IQR). Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες συχνότητες με τα αντίστοιχα ποσοστά. Για τον έλεγχο διαφορών στις ποσοτικές μεταβλητές μεταξύ υποομάδων, χρησιμοποιήθηκε το t-test για κανονικά κατανομημένα δεδομένα και το

Mann-Whitney test για μη κανονικά κατανομημένα δεδομένα. Για την διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το fishers exact ή το chi-square test .Ως στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα όπου η τιμή του p-value ήταν μικρότερη ή ίση του 0,05. Η συσχέτιση μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών ελέγχθηκε με τη χρήση των συντελεστών συσχέτισης Spearman. Για την διερεύνηση της σχέσης της χρήσης μέσων ατομικής προστασίας με τον κίνδυνο για εμφάνιση αυξημένων συγκεντρώσεων DAP, δημιουργήθηκε μια νέα ποιοτική μεταβλητή που χαρακτηρίζει τους συμμετέχοντες ψεκαστές ως υψηλά ή χαμηλά εκτιθεμένους. Η μεταβλητή αυτή δημιουργήθηκε κατηγοριοποιώντας τους ψεκαστές με βάση τη διάμεση τιμή του αθροίσματος των DAP μεταβολιτών στην ομάδα των ψεκαστών. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιώντας το chi-square test και υπολογίζοντας τους σχετικούς κινδύνους (Relative Risk- RR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για την ανίχνευση συσχετίσεων μεταξύ συχνότητας εμφάνισης νοσημάτων και της ιδιότητας με βάση την οποία καθορίστηκαν οι πληθυσμιακές ομάδες της μελέτης(ψεκαστες,κάτοικοι, αστικός πληθυσμός). Για την διερεύνηση πιθανών συγχητικών επιδράσεων εφαρμόστηκαν μοντέλα πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης με υπολογισμό των λόγων πιθανοτήτων (OR) και των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης. Ως στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα ευρήματα όπου τα όρια εμπιστοσύνης δεν περιελάμβαναν την μονάδα. Αντίστοιχη διαδικασία πραγματοποιήθηκε και στην διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων της 8-OHdG με παράγοντες κίνδυνου, κατηγοριοποιώντας τους συμμετέχοντες με βάση το 75^ο εκατοστημόριο των συγκεντρώσεων της 8-OHdG. Η κατηγοριοποίηση των ψεκαστών με βάση το ιστορικό έκθεσης έγινε χρησιμοποιώντας τη διάμεση τιμή των δεικτών χρόνιας και εποχικής έκθεσης που προέκυψαν από την επεξεργασία των δεδομένων του αντίστοιχου ερωτηματολογίου (εξισώσεις 1 & 2).

| |
|---|
| <p>Δείκτης χρόνιας έκθεσης = [αριθμός ψεκασμών/έτος] * [χρονικό διάστημα καλλιέργειας]* [καλλιεργούμενη έκταση σε στρέμματα] (εξίσωση 1)</p> |
|---|

Δείκτης εποχικής έκθεσης = [αριθμός ψεκασμών/έτος] * [καλλιεργούμενη έκταση σε στρέμματα] (εξίσωση 2)

Η γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση θηκογραμμμάτων, ραβδογραμμμάτων και ιστογραμμμάτων. Ο χειρισμός των τιμών κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης για τους DAP μεταβολίτες έγινε αντικαθιστώντας τις τιμές αυτές με το 0. Αν και ο τρόπος αυτός δεν είναι ο πιο ενδεδειγμένος, τα πολύ χαμηλά όρια ποσοτικοποίησης της μεθόδου σε σχέση με τις παρατηρούμενες συγκεντρώσεις αλλά και το γεγονός ότι το ποσοστό των συμμετεχόντων με μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις ήταν μικρό συντελούν στην εκτίμηση ότι οποιοσδήποτε εναλλακτικός χειρισμός δεν θα είχε ουσιαστικό αντίκτυπο στα αποτελέσματα. Αντίθετα, για τις αντίστοιχες τιμές της 8-OHdG ο χειρισμός των τιμών κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης πραγματοποιήθηκε με βάση δημοσιευμένη μεθοδολογία (Martin-Fernandez et al., 2003).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Αποτελέσματα

7.1 Περιγραφή του πληθυσμού- συνήθειες

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το πληθυσμιακό δείγμα αποτελείται από τρεις υποκατηγορίες πληθυσμού από την περιφέρεια της Θεσσαλίας και συγκεκριμένα ψεκαστές, κατοίκους της περιοχής μελέτης και κατοίκους αστικής περιοχής. Η διάμεση ηλικία και το φύλο ανά πληθυσμιακή ομάδα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 8**. Η ηλικιακή κατανομή του δείγματος δεν παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των ομάδων. Αντίθετα οι υποκατηγορίες πληθυσμου παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς το φύλο, με δεδομένο ότι η ομάδα των ψεκαστών αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από άρρενες. Για τον λόγο αυτό είναι επιβεβλημένος ο έλεγχος του φύλου ως πιθανού συγχυτικού παράγοντα στο σύνολο των στατιστικών αναλύσεων που θα ακολουθήσουν.

Πίνακας 8: Ηλικία και φύλο ανά πληθυσμιακή ομάδα

| Παράμετρος | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|----------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------|
| Διάμεση ηλικία | 50.0 (IQR:40.0-55.0) | 46.0 (IQR:37.0-51.0) | 45(IQR:38.0-51.0) | 46 (IQR:38.0-53.0) |
| Φύλο | Άνδρες | 79 (98,8%) | 35 (41,2%) | 90 (74,4%) |
| | Γυναίκες | 1 (1,2%) | 50 (58,8%) | 31 (25,6%) |
| Σύνολο | 80 (100%) | 85 (100%) | 121 (100%) | 286 (100%) |

IQR: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος

Όσον αφορά στο μορφωτικό επίπεδο, παρατηρείται στους κατοίκους της αστικής περιοχής υψηλότερη συχνότητα αποφοίτων ανώτατης εκπαίδευσης ενώ στους κατοίκους της περιοχής μελέτης η πλειονότητα είναι απόφοιτοι δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Αναλυτικά το μορφωτικό επίπεδο του πληθυσμιακού δείγματος παρουσιάζεται στον **Πίνακα 9**.

Πίνακας 9: Μορφωτικό επίπεδο ανα πληθυσμιακή ομάδα

| Μόρφωση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής |
|----------|------------|-----------------------------|---------------------------|
| Καμία | 4 (5,0%) | 4 (4,7%) | 4 (3,3%) |
| Δημοτικό | 18 (22,5%) | 18 (21,2%) | 4 (3,3%) |
| Γυμνάσιο | 37 (46,3%) | 31 (36,5%) | 24 (19,8%) |
| Λύκειο | 7 (8,8%) | 8 (9,4%) | 20 (16,5%) |
| ΤΕΙ | 8 (10,0%) | 12 (14,1%) | 21 (17,4%) |
| ΑΕΙ | 6 (7,5%) | 12 (14,1%) | 48 (39,7%) |

Στον **Πίνακα 10** παρουσιάζεται η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ για κάθε ομάδα πληθυσμού. Η ποσότητα κατανάλωσης εκφράζεται ως ισοδύναμα αλκοόλ, όπου ένα ποτό αντιστοιχεί σε ένα μπουκάλι μπύρας ή ένα ποτήρι κρασί ή μια δόση ηδύποτου, λικέρ ή ένα αλκοολούχο μείγμα. Παρατηρείται αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ στην ομάδα των ψεκαστών, και ελαφρώς αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης στους κατοίκους της γεωργικής περιοχής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 10: Συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ ανά πληθυσμιακή ομάδα

| Συχνότητα | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|-------------------|------------|-----------------------------|---------------------------|------------|
| Ποτέ | 4 (5,0%) | 13 (15,3%) | 13 (10,7%) | 30 (10,5%) |
| <1 ποτό /μήνα | 8 (10,0%) | 13 (15,3%) | 14 (11,6%) | 35 (12,2%) |
| 2-3 ποτό /μήνα | 2 (2,5%) | 9 (10,6%) | 25 (20,7%) | 36 (12,6%) |
| 1-2 ποτά/εβδομάδα | 11 (13,8%) | 22 (25,9%) | 27 (22,3%) | 60 (21,0%) |
| 3-4 ποτά/εβδομάδα | 19 (23,8%) | 9 (10,6%) | 21 (17,4%) | 49 (17,1%) |
| 5-6 ποτά/εβδομάδα | 4 (5,0%) | 6 (7,1%) | 8 (6,6%) | 18 (6,3%) |
| 1 ποτά/ ημέρα | 11 (13,8%) | 7 (8,2%) | 11 (9,1%) | 29 (10,1%) |
| 2-3 ποτά/ ημέρα | 9 (11,3%) | 3 (3,5%) | 2 (1,7%) | 14 (4,9%) |
| 4-5 ποτά/ ημέρα | 2 (2,5%) | 2 (2,4%) | 0 (0,0%) | 4 (1,4%) |
| > 6 ποτά/ ημέρα | 10(12,5%) | 1 (1,2%) | 0 (0,0%) | 11 (3,8%) |
| Σύνολο | 80(100%) | 85(100%) | 121(100%) | 286(100%) |

Στον **Πίνακα 11** παρουσιάζεται η συχνότητα εμφάνισης της καπνιστικής συνήθειας για κάθε υποκατηγορία πληθυσμού. Ελαφρώς αυξημένη εμφανίζεται η συχνότητα εμφάνισης της καπνιστικής συνήθειας στην ομάδα έλεγχου, δηλαδή τους κατοίκους της αστικής περιοχής.

Πίνακας 11: Συχνότητα εμφάνισης καπνιστικής συνήθειας ανά πληθυσμιακή ομάδα

| Συχνότητα | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|-----------------|------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|
| Ποτέ | 28 (35,0%) | 41 (48,2%) | 39 (32,2%) | 108 (37,8%) |
| Περιστασιακά | 3 (3,8%) | 3 (3,5%) | 4 (3,3%) | 10 (3,5%) |
| Καθημερινά | 26 (32,5%) | 36 (42,4%) | 57 (47,1%) | 119 (41,6%) |
| Πρώην καπνιστής | 23 (28,8%) | 5 (5,9%) | 21 (17,4%) | 49 (17,1%) |

7.2 Ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα και χρήση μέσων ατομικής προστασίας

7.2.1 Ιστορικό έκθεσης

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται περιγραφικά στατιστικά που αφορούν το ιστορικό έκθεσης των επαγγελματικά εκτιθέμενων, καθώς και η συχνότητα χρήσης μέσων ατομικής προστασίας και άλλων προστατευτικών πρακτικών. Τα στατιστικά αυτά αφορούν μόνο την ομάδα των ψεκαστών δεδομένου ότι βάσει σχεδιασμού της μελέτης στις άλλες πληθυσμιακές ομάδες δεν περιλαμβάνονταν επαγγελματικά εκτιθέμενοι εθελοντές. Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι κυρίαρχες καλλιέργειες στην περιοχή μελέτης είναι οι δενδρώδεις καλλιέργειες. Οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη στο σύνολο τους καλλιεργούν οπωροφόρα δένδρα, με κυριότερα τη μηλιά την αχλαδιά και την κερασιά. Παράλληλα ένα 12,5% του δείγματος καλλιεργεί και δημητριακά ενώ άλλου τύπου καλλιέργειες εμφανίζονται σε πολύ μικρή συχνότητα (**Πίνακας 12**). Η σχεδόν αποκλειστική ενασχόληση του υπό μελέτη πληθυσμού με τις δενδρώδεις καλλιέργειες υποδεικνύει ότι το δείγμα πληθυσμού δεν θα πρέπει να θεωρείται αντιπροσωπευτικό του συνόλου των ψεκαστών δεδομένου ότι πολλές παράμετροι της εφαρμογής των παρασιτοκτόνων αλλά και τα ίδια τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις ανάλογα με την καλλιέργεια.

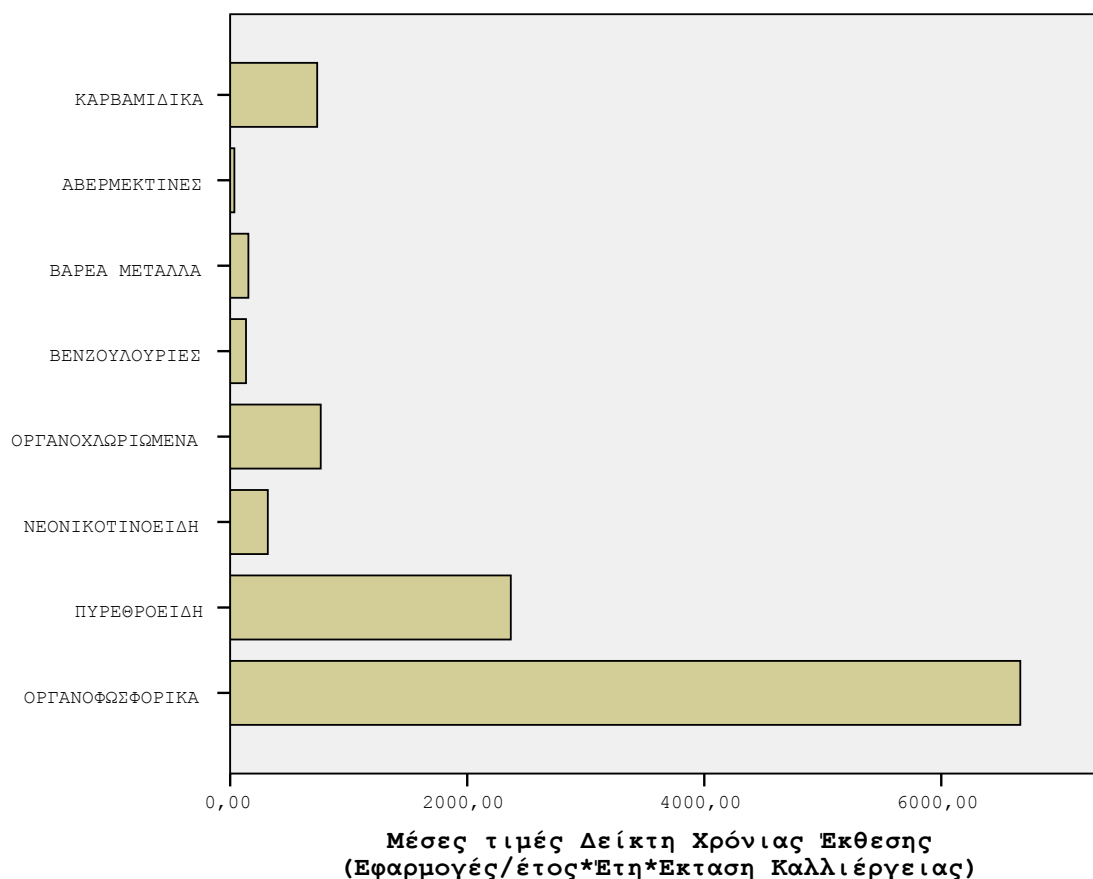
Πίνακας 12: Ποσοστό των συμμετεχόντων για κάθε είδος καλλιέργειας

| Είδος Καλλιέργειας | Ποσοστό |
|---------------------------|----------------|
| Δημητριακά | 12,50% |
| Βιομηχανικά φυτά | 3,75% |
| Δενδρώδεις καλλιέργειες | 100,00% |
| Ψυχανθή | 0,00% |
| Καλλωπιστικά φυτά | 0,00% |
| Άλλο | 2,50% |

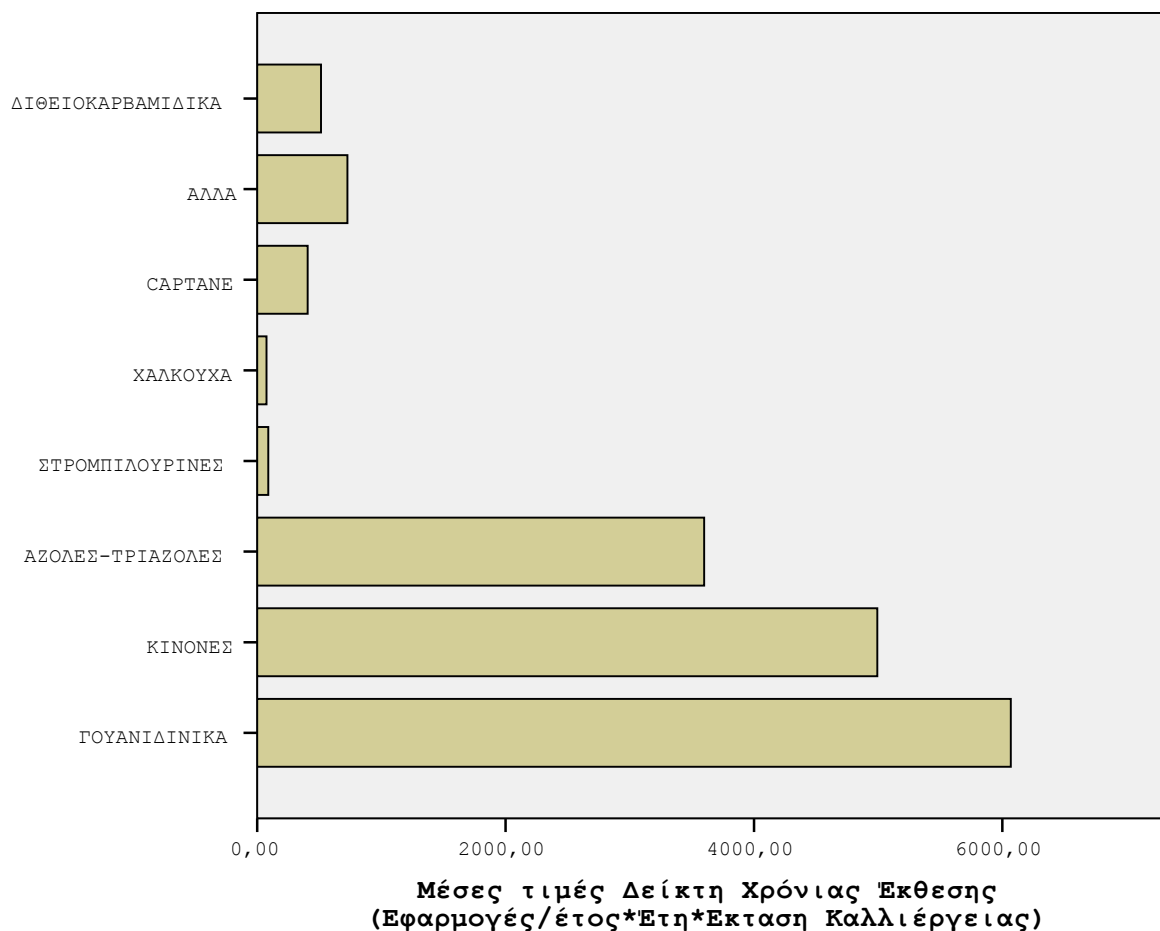
Η μέση καλλιεργούμενη έκταση ανά συμμετέχοντα ήταν 57,52 στρέμματα (τυπική απόκλιση: 63,67) και το μέσο χρονικό διάστημα καλλιέργειας ήταν 26,85 έτη (τυπική απόκλιση: 12,89). Η χρόνια έκθεση των ψεκαστών σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα περιλαμβάνει έκθεση σε ένα ευρύ φάσμα δραστικών ουσιών. Στα **διαγράμματα 3 και 4** παρουσιάζονται οι τιμές του δείκτη χρονιάς έκθεσης(αρ. εφαρμογών x έκταση καλλιέργειας x έτη) ανά χημική ομάδα παρασιτοκτόνων για τα μυκητοκτόνα και τα εντομοκτόνα. Όσον αφορά τα εντομοκτόνα φαίνεται ότι η

μεγαλύτερη έκθεση έχει υπάρξει στα οργανοφωσφωρικά που αποτελούσαν για πολλά χρόνια την πιο διαδεδομένη χημική ομάδα εντομοκτόνων. Οι κυριότερες δραστικές ουσίες οργανοφωσφορικών εντομοκτόνων που χρησιμοποιήθηκαν από το δείγμα του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν το chlorpirifos, το dimethoate, το phosmet, το methidathion, το parathion και το malathion. Η έκθεση σε οργανοχλωριωμένα συναντήθηκε σε σημαντικά μικρότερο βαθμό λόγω του ότι πολλοί από τους συμμετέχοντες ξεκίνησαν την ενασχόληση τους με την γεωργία ύστερα από την απόσυρση των περισσότερων οργανοχλωριωμένων εντομοκτόνων. Από τα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα συχνότερα εντοπίστηκε η έκθεση σε endosulfan. Στα ζιζανιοκτόνα επικρατούν τρεις δραστικές ουσίες, το paraquat, το glyphosate (Round up) και το γλυφοσινικό αμμώνιο, ενώ στα μυκητοκτόνα οι κυριότερες ομάδες ήταν οι κινόνες, τα γουανιδινικά και τα αζολικά.

Διάγραμμα 3: Δείκτης χρονιάς έκθεσης ανά χημική ομάδα εντομοκτόνων

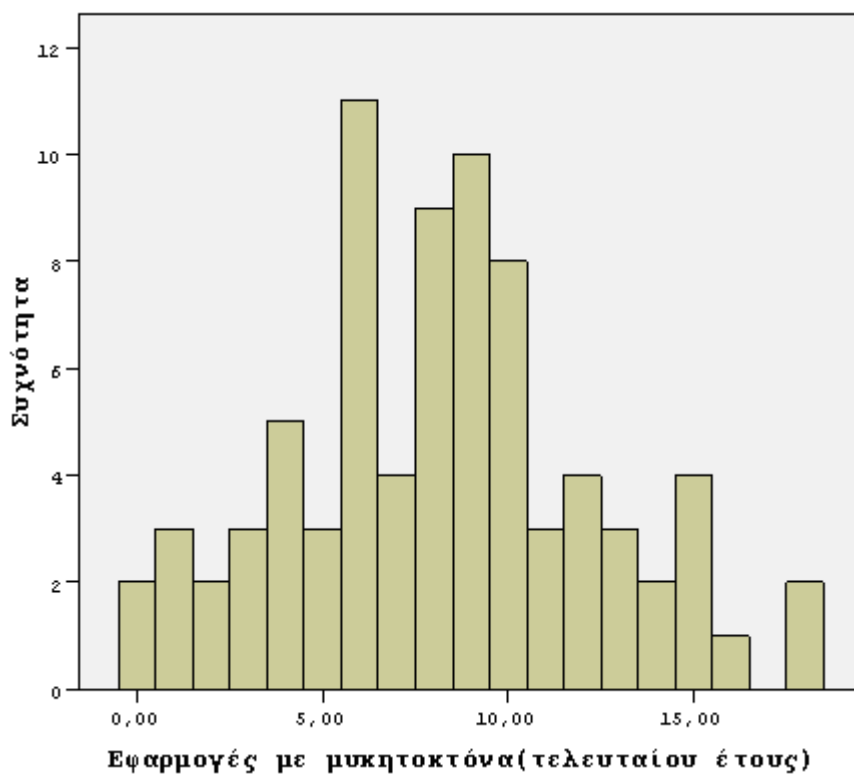


Διάγραμμα 4: Δείκτης χρονιάς έκθεσης ανά χημική ομάδα μυκητοκτόνων

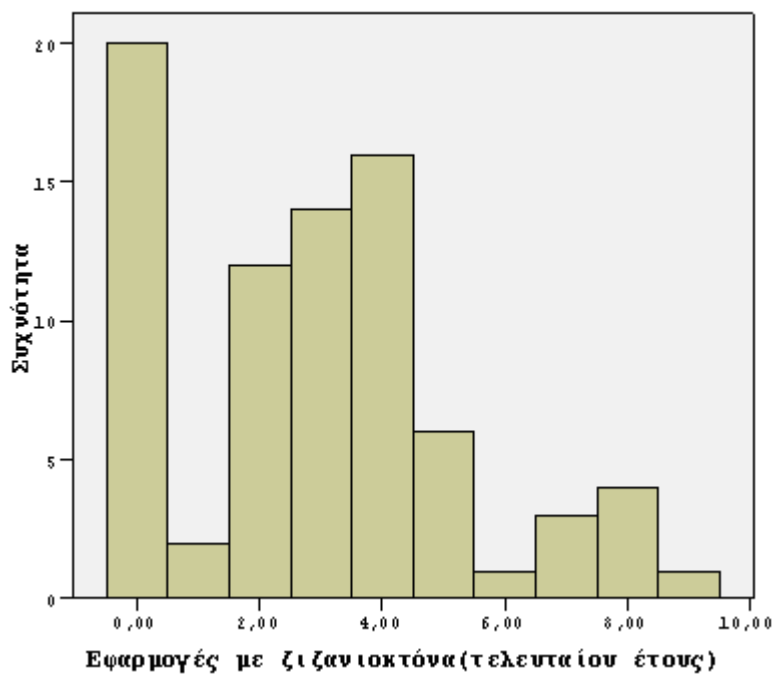


Στα **διαγράμματα 5-7** παρουσιάζεται η συχνότητα εμφάνιση του αριθμού των εφαρμογών εντομοκτόνων, μυκητοκτόνων και ζιζανιοκτόνων κατά την ψεκαστική περίοδο που έλαβε χώρα η δειγματοληψία. Οι περισσότεροι ψεκασμοί πραγματοποιήθηκαν με μυκητοκτόνα ενώ οι λιγότεροι με ζιζανιοκτόνα. Αξίζει να σημειωθεί ότι σχεδόν ένας στους τέσσερις συμμετέχοντες απέφευγε τη χρήση ζιζανιοκτόνων.

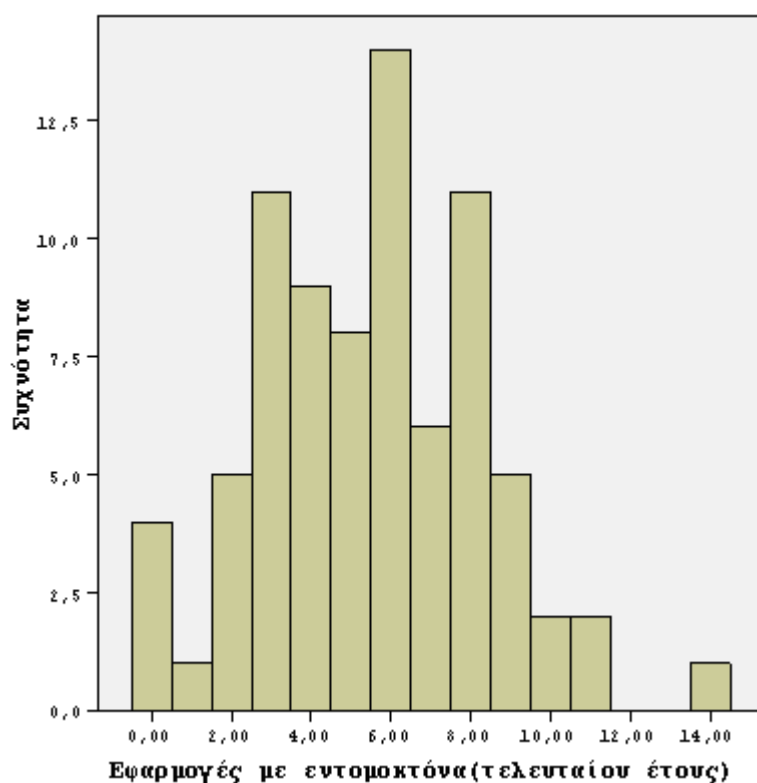
Διάγραμμα 5: Συχνότητα αριθμού εφαρμογών μυκητοκτόνων την τελευταία ψεκαστική περίοδο



Διάγραμμα 6: Συχνότητα αριθμού εφαρμογών ζιζανιοκτόνων την τελευταία ψεκαστική περίοδο



Διάγραμμα 7: Συχνότητα αριθμού εφαρμογών εντομοκτόνων την τελευταία ψεκαστική περίοδο



Η χρήση εντομοκτόνων στην περιοχή μελέτης περιελάμβανε κατά κύριο λόγο δραστικές ουσίες που ανήκουν στις ομάδες των οργανοφωσφορικών, πυρεθροειδών, νεονικοτινοειδών, παράγωγων βενζουλουρίας, και ορμονομιμητικών ουσιών. Οι εφαρμογές ζιζανιοκτόνων παραγματοποιήθηκαν κυρίως με δυο δραστικές ουσίες το glyphosate και γλυφοσινικό αμμώνιο. Τα μυκητοκτόνα που χρησιμοποιούνται στην περιοχή περιλαμβάνουν γουανιδίνες, κινόνες, αζόλες, πυριμιδίνες, στομπιλουρίνες και ενώσεις του αμμωνίου και του χαλκού. Στον **Πίνακα 13** εμφανίζεται ο κατάλογος με τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες δραστικές ουσίες από τον υπό μελέτη πληθυσμό.

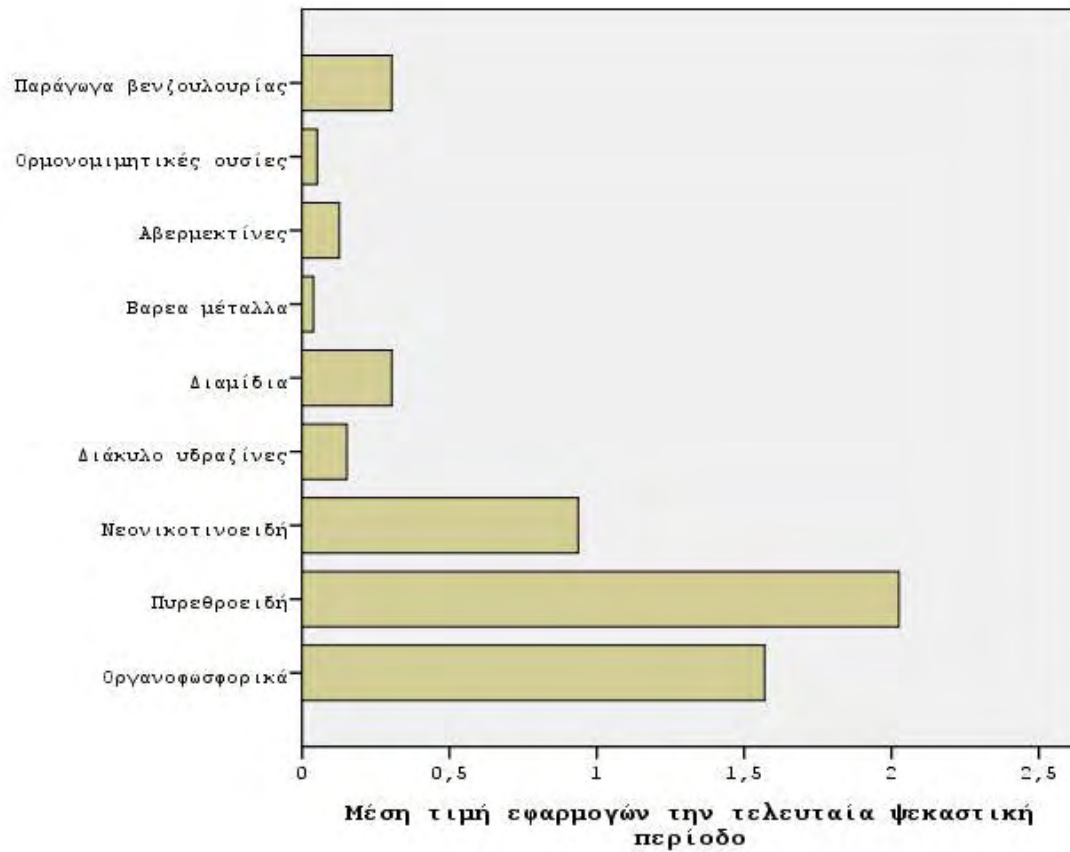
Πίνακας 13 Κατάλογος συχνότερα χρησιμοποιούμενων δραστικών ουσιών στην περιοχή μελέτης

| Εντομοκτόνα | Ζιζανιοκτόνα | Μυκητοκτόνα |
|--|-----------------------------|---|
| Οργανοφωσφορικά | | Γουανιδίνες |
| <i>chlorpyrifos</i> | <i>ammonium glufosinate</i> | <i>dodine</i> |
| <i>dimethoate</i> | <i>glyphosate</i> | Κινόνες |
| <i>phosmet</i> | | <i>dithianon</i> |
| Πυρεθροειδή | | Αζόλες |
| <i>bifenthrin</i> | | <i>flusilazole</i> |
| <i>lambda-cyhalothrin</i> | | <i>bitertanol</i> |
| <i>fluvalinate</i> | | <i>myclobutanil</i> |
| <i>deltamethrin</i> | | Πυριμιδίνες |
| Νεονικοτινοειδή | | <i>cyprodinil</i> |
| <i>imidacloprid</i> | | <i>pyrimethanil</i> |
| <i>thiacloprid</i> | | Στρομπιλουρίνες |
| Ορμονομιμητικές ουσίες | | <i>trifloxystrobin</i> |
| <i>s-Methoprene</i> | | <i>kresoxim-methyl</i> |
| <i>pyriproxifen</i> | | Βενζιμιδαζόλες |
| Ορμονομιμητικές ουσίες(διακύλο υδραζίνες) | | <i>thiophanate methyl</i> |
| <i>methoxyfenozide</i> | | Τεταρτοταγή συστατικά του αμμωνίου |
| <i>tebufenozide</i> | | <i>mepiquat chloride</i> |
| Παράγωγα Βενζοϋλουρίας | | <i>didecyl dimethyl ammonium chloride</i> |
| <i>flufenoxuron</i> | | Ενώσεις του χαλκού |
| <i>lufenuron</i> | | |
| <i>diflubenzuron</i> | | |
| Αβερμεκτίνες | | |
| <i>abamectin</i> | | |
| Βαρεα μέταλλα-οργανοκασσιτερικές ενώσεις | | |
| <i>cyhexatin</i> | | |
| Διαμίδια | | |
| <i>chlorantraniliprole</i> | | |

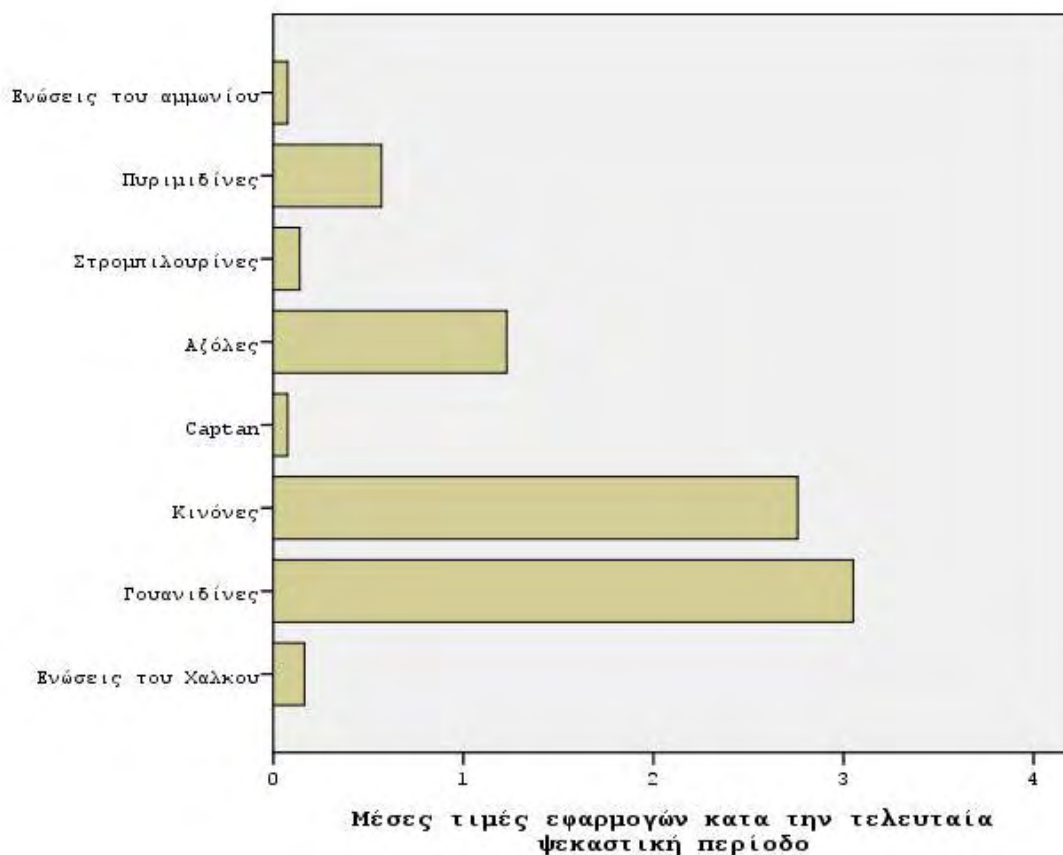
Όπως φαίνεται στο **διάγραμμα 8** στις περισσότερες εφαρμογές εντομοκτόνων χρησιμοποιήθηκαν σκευάσματα με βάση πυρεθροειδή παρασιτοκτόνα ενώ σημαντικό μερίδιο στην εφαρμογή είχαν τα οργανοφωσφορικά και τα νεονικοτινοειδή εντομοκτόνα. Οι εφαρμογές ζιζανιοκτόνων είναι σημαντικά λιγότερες σε σχέση με τα εντομοκτόνα και περιορίζεται στην χρήση των δραστικών ουσιών glyphosate και γυφουσινικό αμμωνίο. Όσον αφορά στα μυκητοκτόνα, συχνότερα αναφέρθηκε η

χρήση κινονών (dithianon) και γουανιδινικών (dodine) ενώ σε μικρότερη κλίμακα χρησιμοποιήθηκαν αζολικά και πυριμιδινικά μυκητοκτόνα (διάγραμμα 9)

Διάγραμμα 8: Μέσες τιμές αριθμού εφαρμογών εντομοκτόνων κατά την τελευταία ψεκαστική περίοδο



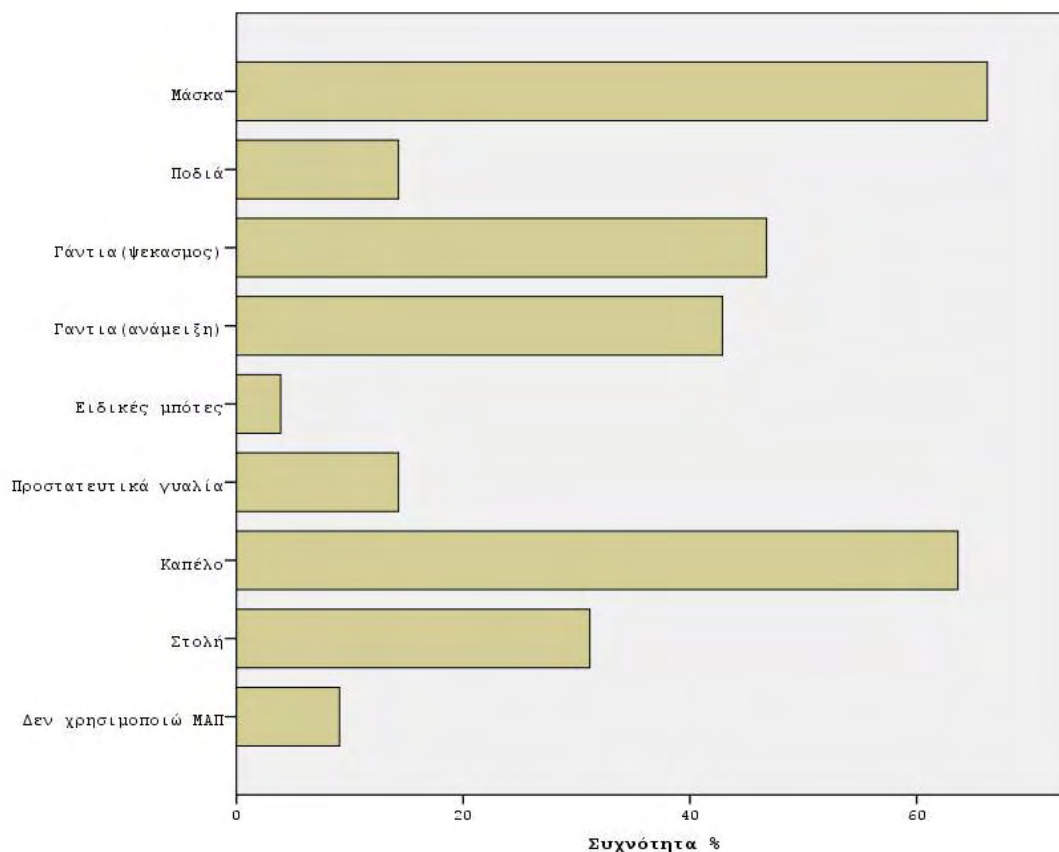
Διάγραμμα 9: Μέσες τιμές αριθμού εφαρμογών μυκητοκτόνων κατά την τελευταία ψεκαστική περίοδο



7.2.2 Χρήση μέσων ατομικής προστασίας και εφαρμογή προστατευτικών πρακτικών

Όπως έχει αναφερθεί, η χρήση μέσων ατομικής προστασίας καταγράφηκε με τη μέθοδο της προσωπικής συνέντευξης. Η συχνότητα χρήσης ΜΑΠ από την ομάδα των ψεκαστών παρουσιάζεται στο **διάγραμμα 10**. Η χρήση μάσκας κατά τον ψεκασμό δηλώθηκε από την πλειονότητα των ψεκαστών (66,7%), ενώ η χρήση προστατευτικών γαντιών στην ανάμειξη-φόρτωση και στον ψεκασμό ήταν σημαντικά μικρότερη (41,8% και 47,4% αντιστοίχως). Προστατευτική στολή ανέφερε ότι χρησιμοποιεί το 32,9%, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό (8,9%) δήλωσε ότι δεν χρησιμοποιεί μέσα ατομικής προστασίας. Στον **Πίνακα 14** φαίνεται η συχνότητα εφαρμογής άλλων προστατευτικών πρακτικών και πρακτικών υγιεινής ανάμεσα στους ψεκαστές.

Διάγραμμα 10: Συχνότητα χρήσης μέσων ατομικής προστασίας



Πίνακας 14: Επαγγελματικές πρακτικές και πρακτικές υγιεινής

| Παράμετρος | Αριθμός Παρατηρήσεων | Συχνότητα % |
|--|------------------------------------|---------------|
| Μετά από τον ψεκασμό, συνήθως κάθε πότε αλλάζετε ρούχα; | Αμέσως μετά | 62 78,48% |
| | Πριν το φαγητό | 7 8,86% |
| | Στο τέλος της επόμενης μέρας | 1 1,27% |
| | Στο τέλος της μέρας | 9 11,39% |
| | Σύνολο | 79 100,00% |
| Αν μια μικρή ποσότητα παρασιτοκτόνου χυθεί στα ρούχασ σας πότε συνήθως θα αλλάξετε ρούχα; | Αμέσως | 61 77,22% |
| | Αργότερα | 5 6,33% |
| | Πριν το φαγητό | 5 6,33% |
| | Στο τέλος της ημέρας | 6 7,59% |
| | Χρησιμοποιώ ενδυμασίες μιας χρήσης | 2 2,53% |
| | Σύνολο | 79 100,00% |

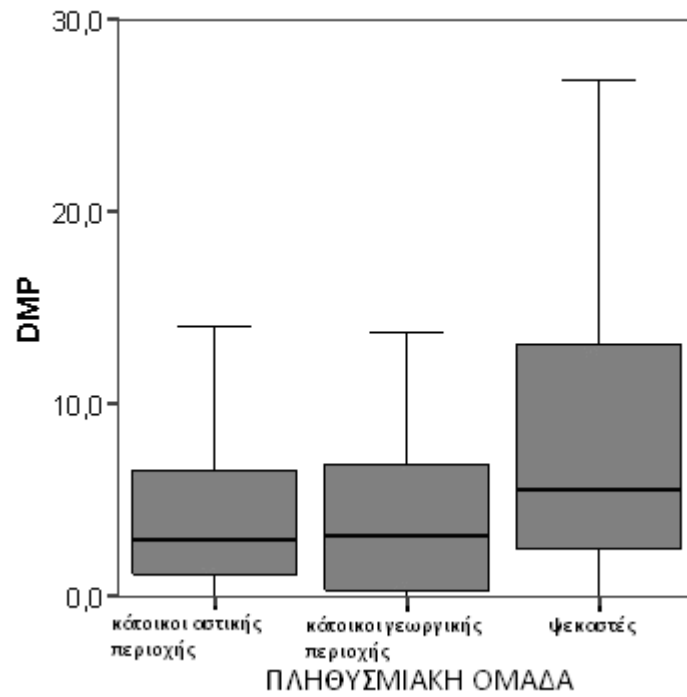
Πίνακας 14: Επαγγελματικές πρακτικές και πρακτικές υγιεινής(συνέχεια)

| Παράμετρος | | Αριθμός Παρατηρήσεων | Συχνότητα % |
|--|--------------------------------------|----------------------|-------------|
| Στο σπίτι πως πλένονται τα ρούχα μετά την ανάμειξη και εφαρμογή παρασιτοκτόνων; | Μαζί με τα υπόλοιπα ρούχα | 17 | 21,79% |
| | Ξεχωριστά με άλλο τρόπο | 12 | 15,38% |
| | Χρησιμοποιώ ενδυμασίες μιας χρήσης | 1 | 1,28% |
| | Χωριστά στο ίδιο πλυντήριο | 48 | 61,54% |
| | Σύνολο | 78 | 100,00% |
| Όταν εφαρμόζετε ή αναμειγνύετε παρασιτοκτόνα ποια σημεία του σώματός σας έρχονται σε επαφή με το φάρμακο; | Κανένα | 24 | 30,77% |
| | Πόδια | 5 | 6,41% |
| | Πρόσωπο | 16 | 20,51% |
| | Σώμα | 1 | 1,28% |
| | Χέρια | 32 | 41,03% |
| | Σύνολο | 78 | 100,00% |
| Μετά την ανάμειξη ή εφαρμογή παρασιτοκτόνων πότε συνήθως πλένεστε; | Αμέσως μετά (μόνο τα χέρια) | 9 | 11,39% |
| | Αμέσως μετά (όλο το σώμα) | 59 | 74,68% |
| | Πριν το φαγητό (όλο το σώμα) | 7 | 8,86% |
| | Στο τέλος της ημέρας | 4 | 5,06% |
| | Σύνολο | 79 | 100,00% |
| Μετά την ανάμειξη ή εφαρμογή παρασιτοκτόνων που συνήθως πλένεστε; | Άλλο | 2 | 2,53% |
| | Σε εξωτερικό Ντους | 1 | 1,27% |
| | Στο μπάνιο του σπιτιού | 76 | 96,20% |
| | Σύνολο | 79 | 100,00% |
| Ο ελκυστήρας που χρησιμοποιείτε έχει κλειστή καμπίνα; | Όχι | 53 | 67,09% |
| | Ναι | 26 | 32,91% |
| | Σύνολο | 79 | 100,00% |
| Αποθηκεύετε φυτοφάρμακα στο σπίτι | Ναι σε χωριστή αποθήκη εκτός σπιτιού | 36 | 45,57% |
| | Ναι στο γκαράζ | 1 | 1,27% |
| | Ναι στο υπόγειο | 6 | 7,59% |
| | Ναι, σε αποθήκη μέσα στο σπίτι | 1 | 1,27% |
| | Όχι | 35 | 44,30% |
| | Σύνολο | 79 | 100,00% |
| Επισκευάζετε προσωπικά τον εξοπλισμό εφαρμογής παρασιτοκτόνων | Όχι | 53 | 67,09% |
| | Ναι | 26 | 32,91% |
| | Σύνολο | 79 | 100,00% |
| Καπνίζετε κατά τη διάρκεια της εργασίας; | Όχι | 61 | 77,22% |
| | Ναι | 18 | 22,78% |
| | Σύνολο | 79 | 100,00% |
| Τρώτε κατά τη διάρκεια της εργασίας; | Όχι | 71 | 89,87% |
| | Ναι | 8 | 10,13% |
| | Σύνολο | 79 | 100,00% |

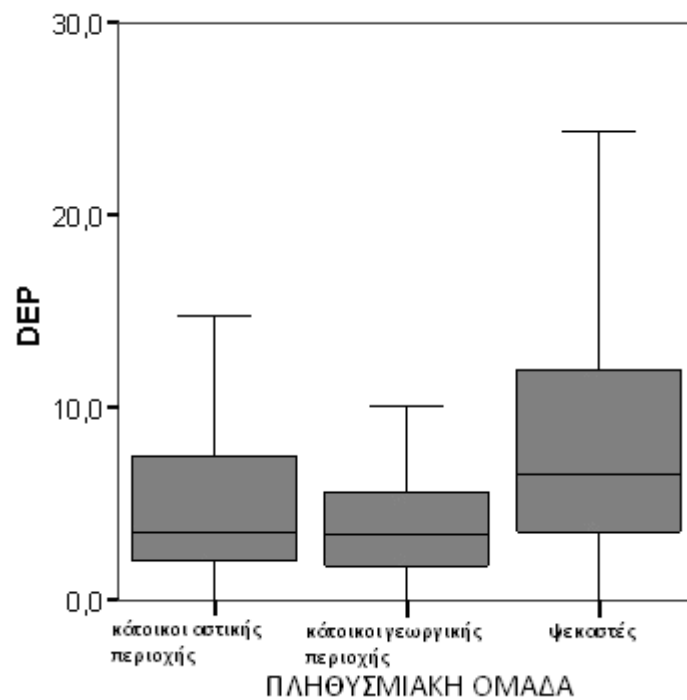
7.3. Επίπεδα Διαλυτών Φωσφορικών Μεταβολιτών στον υπό μελέτη πληθυσμό και ανίχνευση παραγόντων κινδύνου

Οι διαλυτοί φωσφορικοί μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στη συντριπτική πλειονότητα των εξεταζόμενων δειγμάτων ούρων. Μεταξύ των ψεκαστών, το DMP ανιχνεύθηκε στο 97,4% των δειγμάτων, το DEP στο 98,7%, ενώ το DETP και το DEDTP ανιχνεύθηκαν στο 100% των δειγμάτων. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους κατοίκους της περιοχής μελέτης ήταν 81,3% για το DMP, 84,7% για το DEP, 93,3% για το DETP και 98,7% για το DEDTP, ενώ στους κατοίκους της Λάρισας, τα ποσοστά ήταν 88,4% για το DMP, 98,2% για το DEP, 92,0% για το DETP και 99,1% για το DEDTP. Στα **διαγράμματα 10-14**, παρουσιάζεται η κατανομή των τιμών των συγκεντρώσεων DAP στα ούρα για κάθε ομάδα του πληθυσμού. Οι διάμεσες τιμές του συνόλου των μεταβολιτών DAP ήταν 24,9 μg/g κρεατινίνης (IQR: 13.0-42.1) για τους ψεκαστές, 11,3 μg/g κρεατινίνης (IQR: 5.3-18.7) για τους κατοίκους της περιοχής μελέτης και 11,9 μg/g κρεατινίνης (IQR: 6.3-20.3) για τον αστικό πληθυσμό. Στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ψεκαστών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου για τα DMP, DEP και DETP ($p < 0.001$), αλλά όχι για DEDTP ($p = 0.856$). Αυτές οι συσχετίσεις παρέμειναν σημαντικές μετά τον έλεγχο του φύλου ως συχνητικού παράγοντα. Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των κατοίκων αγροτικής και αστικής περιοχής.

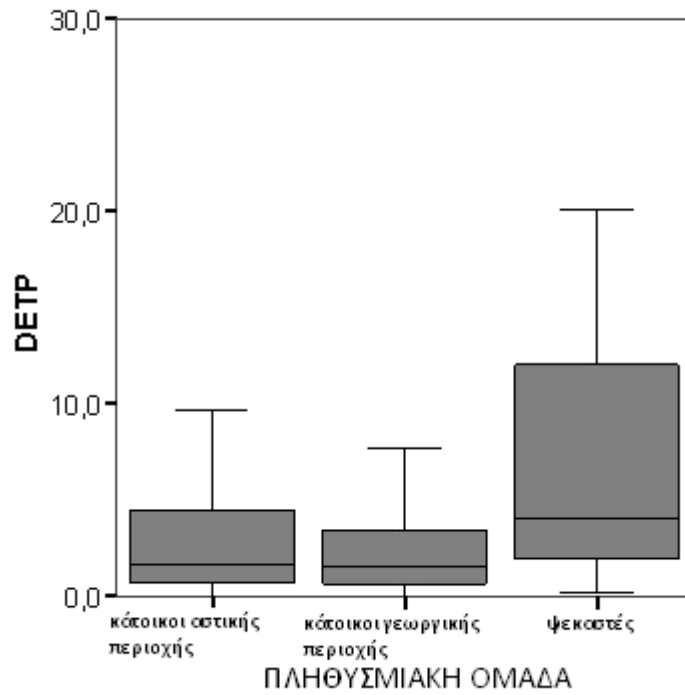
Διάγραμμα 10: Θηκόγραμμα τιμών DMP($\mu\text{g/g}$ κρεατινίνης)



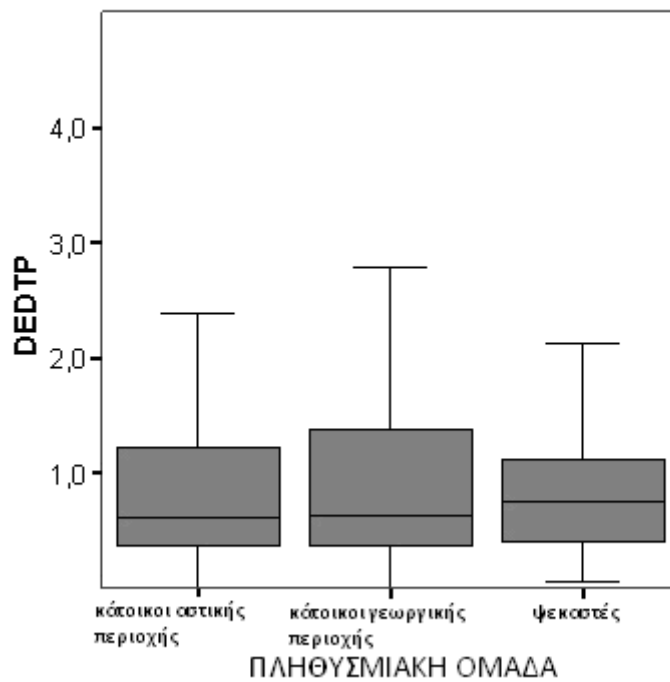
Διάγραμμα 11: Θηκόγραμμα τιμών DEP($\mu\text{g/g}$ κρεατινίνης)



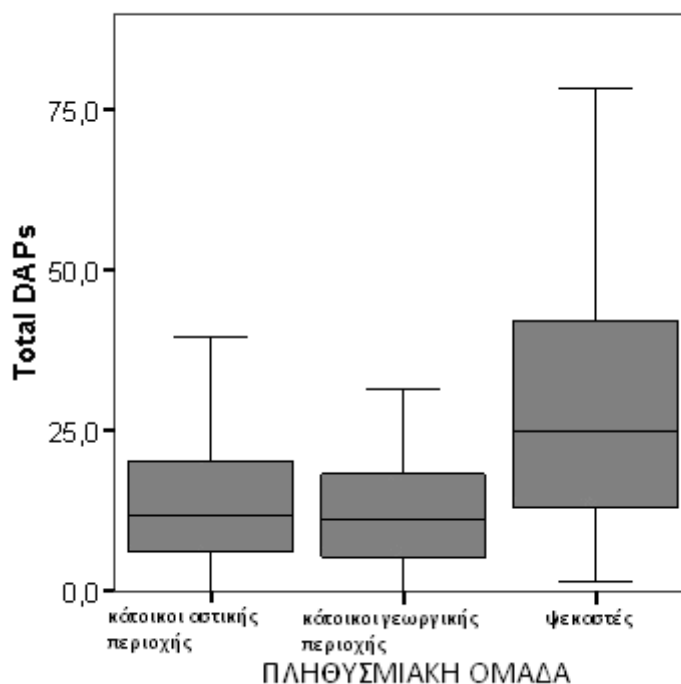
Διάγραμμα 12 Θηκόγραμμα τιμών DETP(μg/g κρεατινίνης)



Διάγραμμα 13: Θηκόγραμμα τιμών DEDTP(μg/g κρεατινίνης)



Διάγραμμα 14: Θηκόγραμμα τιμών ολικών DAP(μg/g κρεατίνινης)



Στον **Πίνακα 15** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης για την ανίχνευση σχέσεων μεταξύ την χρήσης ΜΑΠ και των κατηγοριών έκθεσης (υψηλής/χαμηλής) όπως αυτές προέκυψαν από τα επίπεδα DAP μεταβολιτών που μετρήθηκαν στα ούρα. Όσοι συμμετέχοντες δεν φορούσαν προστατευτική στολή βρέθηκε να έχουν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο να έχουν υψηλή έκθεση [**RR: 2.24 (1.15-4.34), p=0.004**], όπως και όσοι δεν φορούσαν γάντια κατά την ανάμειξη και φόρτωση των παρασιτοκτόνων [**1.75 (1.04-2.96), p=0.022**]. Αντιστοίχως η μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ επαγγελματικών πρακτικών και πρακτικών υγιεινής (**Πίνακας 16**) και επίπεδων DAP έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλής έκθεσης και της αντίδρασης στην περίπτωση που ποσότητα του σκευάσματος χυθεί στα ρούχα. Συγκεκριμένα, όσοι συμμετέχοντες που απάντησαν ότι δεν θα αλλάξουν ρουχα αμέσως είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο έκθεσης [**RR: 1.80 (1.23-2.65), p=0.010**].

Πίνακας 15: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ χρήσης Μέσων Ατομικής Προστασίας και επιπέδων DAP

| Χρήση ΜΑΠ | Ποσοστό στην ομάδα υψηλής έκθεσης | Σχετικός Κίνδυνος (95%CI) | P-Value |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------|
| Δε χρησιμοποιώ | | | |
| Ναι | 4/5 (80,0%) | 1,62 (0,98-2,67) | 0.195 |
| Όχι | 35/71 (49,3%) | | |
| Μάσκα | | | |
| Όχι | 13/25 (52%) | 1.04 (0.64-1.70) | 0.869 |
| Ναι | 26/52 (50%) | | |
| Καπέλο | | | |
| Όχι | 23/26 (50%) | 0.96 (0.59-1.6) | 0.869 |
| Ναι | 26/50 (52%) | | |
| Προστατευτικά γυαλιά | | | |
| Όχι | 34/65 (52,3%) | 1,14 (0,63-2,08) | 0,461 |
| Ναι | 5/11 (45,5%) | | |
| Γάντια κατά τον ψεκασμό | | | |
| Όχι | 24/41 (58.5%) | 1.41 (0.89-2.22) | 0.140 |
| Ναι | 15/36 (41.7%) | | |
| Γάντια κατά την ανάμειξη | | | |
| Όχι | 28/45 (62.2%) | 1.75 (1.04-2.96) | 0.022** |
| Ναι | 11/31 (35.5%) | | |
| Μπότες | | | |
| Όχι | 36/73 (49,3%) | 0,49 (0,39-0,62) | 0,130 |
| Ναι | 3/3 (100%) | | |
| Στολή | | | |
| Όχι | 32/51 (62.7%) | 2.24 (1.15-4.34) | 0.004** |
| Ναι | 7/25 (28.0%) | | |

*Fisher's exact test

**Στατιστικά σημαντικό $p < 0.05$

Πίνακας 16: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ εφαρμογής επαγγελματικών πρακτικών και πρακτικών υγιεινής και επιπέδων DAP

| | Ποσοστό στην ομάδα υψηλής έκθεσης | Σχετικός Κίνδυνος (95%CI) | P-Value |
|--|-----------------------------------|---------------------------|---------|
| Χρησιμοποιείτε ελκυστήρα με κλειστή καμπίνα; | | | |
| Όχι | 29/53 (54.7%) | 1.26 (0.74-2.13) | 0.368 |
| Ναι | 10/23 (43.5%) | | |
| Μετά από τον ψεκασμό, συνήθως κάθε πότε αλλάζετε ρούχα; | | | |
| Αργότερα | 8/17 (47.1%) | 0.90 (0.53-1.51) | 0.690 |
| Αμέσως | 31/59 (52.5%) | | |

Πίνακας 16: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ εφαρμογής επαγγελματικών πρακτικών και πρακτικών υγιεινής και επιπέδων DAP (συνέχεια)

| | Ποσοστό στην ομάδα υψηλής έκθεσης | Σχετικός Κίνδυνος (95%CI) | P-Value |
|---|-----------------------------------|---------------------------|---------|
| Αν μια μικρή ποσότητα παρασιτοκτόνου χυθεί στα ρούχα σας πότε συνήθως θα αλλάξετε ρούχα; | | | |
| Αργότερα | 14/18 (77.8%) | 1.80 (1.23-2.65) | 0.010** |
| Αμέσως | 25/58 (43.1%) | | |
| Στο σπίτι πως πλένονται τα ρούχα μετά την ανάμειξη και εφαρμογή παρασιτοκτόνων; | | | |
| Μαζί | 11/16 (68.8%) | 1.45 (0.95-2.22) | 0.130 |
| Χωριστά | 28/59 (47.5%) | | |
| Μετά την ανάμειξη ή εφαρμογή παρασιτοκτόνων πότε συνήθως πλένεστε; | | | |
| Αργότερα | 10/19 (52.6%) | 1.04(0.60-1.78) | 0.895 |
| Αμέσως | 29/57 (50.7%) | | |
| Αποθηκεύετε φυτοφάρμακα στο σπίτι | | | |
| Όχι | 18/34 (52.9%) | 1.06(0.67-1.70) | 0.799 |
| Ναι | 21/42 (50.0%) | | |
| Επισκευάζετε προσωπικά τον εξοπλισμό εφαρμογής παρασιτοκτόνων | | | |
| Όχι | 27/51 (52.9%) | 1.10(0.69-1.78) | 0.686 |
| Ναι | 12/25 (48.0%) | | |
| Καπνίζετε κατά τη διάρκεια της εργασίας; | | | |
| Όχι | 29/58 (50.0%) | 0.89(0.50-1.58) | 0.680 |
| Ναι | 10/18 (55.6%) | | |
| Τρώτε κατά τη διάρκεια της εργασίας; | | | |
| Ναι | 3/8(37,50%) | 0,71(0,28-1,78) | 0,325 |
| Όχι | 36/68(52,90%) | | |

*Fisher's exact test

**Στατιστικά σημαντικό $p < 0.05$

Για να αναδειχθεί η σχέση της κάθε παραμέτρου με την υψηλή έκθεση ανεξαρτήτως άλλων παραμέτρων που πιθανόν δρουν ως συγχητικοί παράγοντες

εφαρμόστηκε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης. Στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης συμπεριλήφθησαν όλες οι παράμετροι που βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική σχέση στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Επιπλέον, στο μοντέλο εντάθηκε η ηλικία καθώς και η χρήση ελκυστήρος με κλειστή καμπίνα για το λόγο ότι το μέτρο αυτό θεωρείται ως το πλέον αποτελεσματικό από την υπάρχουσα επιστημονική γνώση. Το φύλο δεν εντάθηκε στο μοντέλο επειδή όλοι οι συμμετέχοντες ψεकाστές πλην ενός ήταν άνδρες. Η αλλαγή ρούχων σε περίπτωση ατυχήματος και η χρήση προστατευτικής στολής παρέμειναν στατιστικώς σημαντικά, όχι όμως και η χρήση γαντιών (**Πίνακας 17**). Η χρήση του τρακτέρ με κλειστή καμπίνα παρουσιάζει ισχυρότερη συσχέτιση σε σχέση με την μονοπαραγοντική ανάλυση, αλλά και πάλι η σχέση αυτή δεν εμφανίζει στατιστική σημαντικότητα.

Πίνακας 17: Ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ μέτρων προστασίας και υψηλής έκθεσης

| Παράμετρος | OR (95% CI) | p-value |
|--|--------------------------|---------------|
| Ηλικία (≥ 50 / < 50) | 1.50 (0.52-4.29) | 0.450 |
| Τρακτέρ με κλειστή καμπίνα (Όχι/Ναι) | 2.38 (0.72-7.89) | 0.157 |
| Γάντια κατά την ανάμειξη/φόρτωση(Όχι/Ναι) | 1.85 (0.62-5.50) | 0.267 |
| Αλλαγή ρούχων σε περίπτωση ατυχηματικής ρύπανσης των ρούχων (αργότερα/αμέσως) | 4.04 (1.05-15.57) | 0.042* |
| Χρήση προστατευτικής στολής (Όχι/Ναι) | 4.06 (1.22-13.46) | 0.022* |

* Στατιστικά σημαντικό $p < 0.05$

Σημαντική συσχέτιση βρέθηκε επίσης μεταξύ των επιπέδων DAP και του σκευάσματος που χρησιμοποιήθηκε κατά τον τελευταίο ψεκασμό πριν τη δειγματοληψία. Κατά την ανάλυση, οι ψεκαστές χωριστήκαν σε εκείνους που ψέκασαν με οργανοφωσφορικό εντομοκτόνο στην πιο πρόσφατη εφαρμογή και σε εκείνους που ψέκασαν με σκευάσμα που η κύρια δραστική ανήκει σε άλλη χημική ομάδα. Στον **Πίνακα 18** παρουσιάζονται τα επίπεδα για κάθε μεταβολίτη σε σχέση με την κάθε υποομάδα των ψεκαστών. Οι ουσίες με τις οποίες βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση είναι το DEP και το DETP.

Επιπλέον διερευνήθηκε η σχέση και άλλων παραμέτρων του τελευταίου ψεκασμού σε σχέση με την παρουσία υψηλών επιπέδων DAP, όπως η έκταση της καλλιέργειας, η διάρκεια της εφαρμογής αλλά και ο χρόνος που πέρασε από την τελευταία εφαρμογή μέχρι την δειγματοληψία. Η ανάλυση περιορίστηκε στην ομάδα

των ψεκαστών που χρησιμοποίησε οργανοφωσφορικό παρασιτοκτόνο στην πιο πρόσφατη εφαρμογή (n=28). Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση συσχετίσεων, για τον λόγο ότι οι εξεταζόμενες παράμετροι άλλα και οι συγκεντρώσεις DAP δεν παρουσιάζουν κανονική κατανομή. Οι τιμές των μεταβολιτών παρουσίασαν ισχυρή αρνητική συσχέτιση (**p=0.009**) με τον χρόνο που πέρασε μεταξύ ψεκασμού και δειγματοληψίας, εύρημα που δηλώνει ότι οι συγκεντρώσεις DAP μειώνονται σημαντικά όσο ο εκτιθέμενος απομακρύνεται χρονικά από το περιστατικό έκθεσης. Για τις υπόλοιπες παραμέτρους δεν ανιχνεύθηκε σημαντική συσχέτιση. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης δίδονται στο **Πίνακα 19**.

Πίνακας 18 : Διάμεσες(IQR) τιμές DAP μεταβολιτών στα ούρα (μg/g creatinine) μεταξύ των ψεκαστών σε σχέση με το παρασιτοκτόνο που χρησιμοποιήθηκε στον πιο πρόσφατο ψεκασμό.

| Μεταβολίτης | Σύνολο ψεκαστών | Μη ΟΦ παρασιτοκτόνο | ΟΦ παρασιτοκτόνο | p-value* |
|-------------|------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| DMP | 5.5 (2.4-13.1) | 5.3 (1.8-12.9) | 6.9 (2.6-15.4) | 0.253 |
| DEP | 6.5 (3.6-12.0) | 4.9 (2.9-8.8) | 10.9 (5.6-24.8) | < 0.001 * |
| DETP | 4.1 (1.9-12.0) | 3.6 (1.7-5.9) | 7.6 (2.3-23.5) | 0.007 * |
| DEDTP | 0.7 (0.4-1.1) | 0.6 (0.3-1.1) | 0.9 (0.6-1.6) | 0.111 |
| ΣDAP | 24.9 (13.0-42.1) | 20.5 (11.9-33.8) | 31.8 (22.3-117.2) | 0.009 * |

*Mann-Whitney test

** Στατιστικά σημαντικό p<0.05

Πίνακας 19: Συντελεστές συσχέτισης Spearman μεταξύ επιπέδων DAP και παραμέτρων της τελευταίας εφαρμογής

| Μεταβολίτης | Παράμετρος | Συντελεστής συσχέτισης | p-value |
|-------------|---|------------------------|---------------|
| DMP | Χρόνος μεταξύ τελευταίας εφαρμογής και δειγματοληψίας (ημέρες) | -0.257 | 0.187 |
| | Έκταση εφαρμογής (στρέμματα) | 0.004 | 0.986 |
| | Διάρκεια εφαρμογής(ώρες) | 0.135 | 0.492 |
| DEP | Χρόνος μεταξύ τελευταίας εφαρμογής και δειγματοληψίας (ημέρες) | -0.588 | 0.001* |
| | Έκταση εφαρμογής (στρέμματα) | 0.091 | 0.644 |
| | Διάρκεια εφαρμογής(ώρες) | 0.098 | 0.620 |
| DETTP | Χρόνος μεταξύ τελευταίας εφαρμογής και δειγματοληψίας (ημέρες) | -0.586 | 0.001* |
| | Έκταση εφαρμογής (στρέμματα) | 0.309 | 0.110 |
| | Διάρκεια εφαρμογής(ώρες) | 0.196 | 0.317 |
| DEDTP | Χρόνος μεταξύ τελευταίας εφαρμογής και δειγματοληψίας (ημέρες) | -0.009 | 0.966 |
| | Έκταση εφαρμογής (στρέμματα) | 0.065 | 0.741 |
| | Διάρκεια εφαρμογής(ώρες) | -0.030 | 0.878 |
| ΣDAP | Χρόνος μεταξύ τελευταίας εφαρμογής και δειγματοληψίας (ημέρες) | -0.608 | 0.001* |
| | Έκταση εφαρμογής (στρέμματα) | 0.308 | 0.111 |
| | Διάρκεια εφαρμογής(ώρες) | 0.268 | 0.168 |

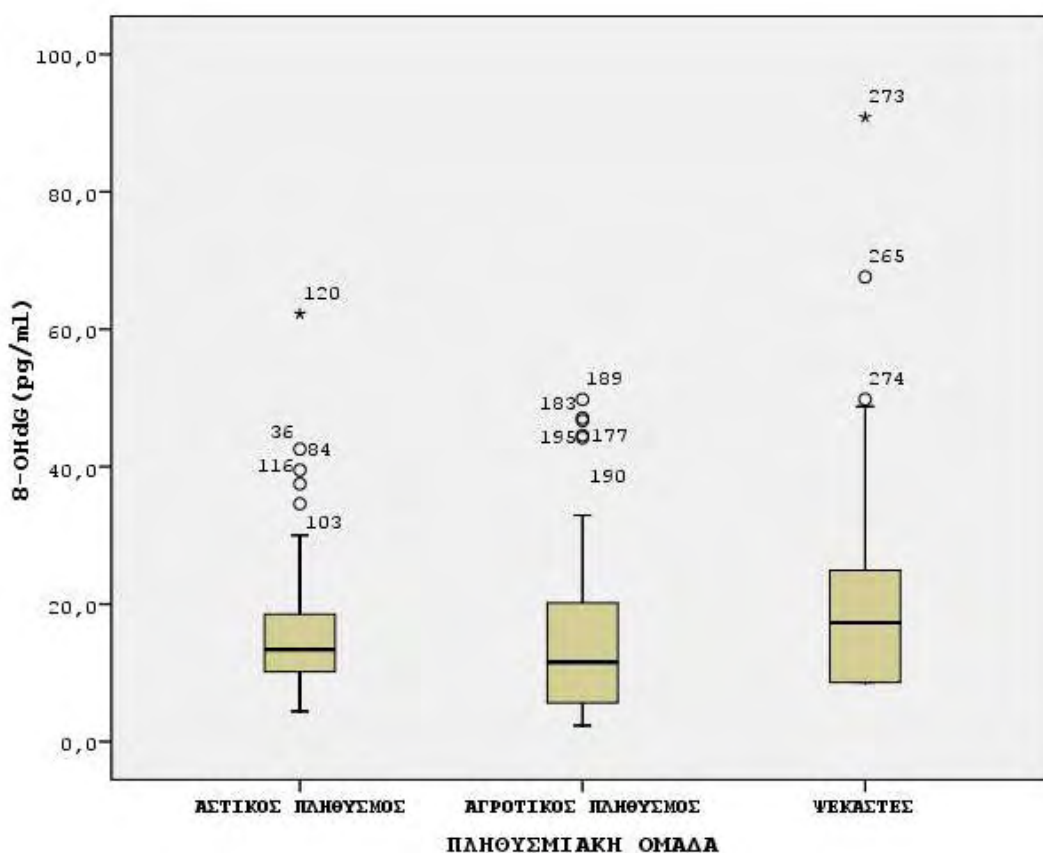
* Στατιστικά σημαντικό p<0.05

7.4. Επίπεδα 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανωσίνης στον υπό μελέτη πληθυσμό και ανίχνευση παραγόντων κίνδυνου

7.4.1. Ανίχνευση συσχετίσεων επιπέδων 8-OHdG με δημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες και συγκεντρώσεις DAP μεταβολιτών

Η οξειδωτική βλάβη στο DNA εκφρασμένη ως επίπεδα 8-OHdG σε γενωμικό DNA ολικού αίματος αξιολογήθηκε σε σχέση με μια σειρά παραμέτρων που καταγράφηκαν από τα ερωτηματολόγια αλλά και σε σχέση με τις εργαστηριακές μετρήσεις για τον προσδιορισμό των DAP μεταβολιτών. Στο **διάγραμμα 15** παρουσιάζεται το θηκόγραμμα όπου φαίνεται η κατανομή των τιμών για τις τρεις υποομάδες πληθυσμού. Στην ομάδα των ψεκαστών εμφανίζονται σημαντικά υψηλότερες τιμές. Συγκεκριμένα η διάμεση συγκέντρωση για την ομάδα των ψεκαστών ήταν 17.31 pg/ml (IQR: 8.59-24.91) ενώ οι συγκεντρώσεις για την ομάδα των κατοίκων αγροτικής και αστικής περιοχής ήταν 11.53 pg/ml (IQR: 5.61-20.18) και 13.39 ng/ml (IQR: 10.16-18.53) αντιστοίχως.

Διάγραμμα 15: Θηκόγραμμα συγκεντρώσεων 8-OHdG ανά πληθυσμιακή ομάδα



Δεδομένου ότι οι μη επαγγελματικά εκτιθέμενες πληθυσμιακές ομάδες δεν παρουσιάζουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά τις συγκεντρώσεις της 8-OHdG, στις αναλύσεις που ακολουθούν οι δύο πληθυσμιακές ομάδες ενοποιήθηκαν σε μια κατηγορία που αντιπροσωπεύει τον μη επαγγελματικά εκτιθέμενο πληθυσμό. Στον **Πίνακα 20** δίνονται οι διάμεσοι και οι μέσες τιμές όπου διαπιστώνεται ότι οι ψεκαστές έχουν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις 8-OHdG.

Πίνακας 20: Επίπεδα 8-OHdG(pg/ml) ανα πληθυσμιακή ομάδα

| | Ομάδα | Διάμεσος | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση | P-value |
|---------------|------------------------------|----------|-----------|-----------------|---------------|
| 8-OHdG(pg/ml) | Ψεκαστές | 17,31 | 20,26 | 14,67 | 0,007* |
| | Μη επαγγελματικά εκτιθέμενοι | 13,24 | 15,02 | 10,08 | reference |

Mann-Whitney test

* $p < 0,05$

Στη συνέχεια παρουσιάζονται στατιστικά που αφορούν στα επίπεδα 8-OHdG σε σχέση με δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού (**Πίνακας 21**), την καπνιστική συνήθεια (**Πίνακας 22**) και τη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ (**Πίνακας 23**). Παρατηρείται ότι οι άνδρες έχουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις, ενώ αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται και στην ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών, χωρίς ωστόσο το εύρημα να είναι στατιστικά σημαντικό. Η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της οξειδωτικής βλάβης ειδικότερα στην ομάδα που δήλωσε ότι καταναλώνει περισσότερα από 6 ποτά ημερησίως.

Πίνακας 21 : Επίπεδα 8-OHdG(pg/ml) ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο

| | Ηλικιακή ομάδα | Διάμεσος | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση | p-value |
|----------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|--------------------|
| 8-OHdG (pg/ml) | 60+ | 16,42 | 21,43 | 17,99 | 0,830 |
| | 45-60 | 14,80 | 15,41 | 8,39 | 0,539 |
| | 31-45 | 12,15 | 16,38 | 13,39 | 0,305 |
| | 0-30 | 13,99 | 17,85 | 11,13 | Reference |
| | Φύλο | | | | |
| | Άρρεν | 15,39 | 18,19 | 12,34 | <0,001** |
| | Θήλυ | 10,02 | 12,16 | 8,78 | Reference |

Mann-Whitney test

** $p < 0,001$

Πίνακας 22: Επίπεδα 8-OHdG(pg/ml) σε σχέση με την καπνιστική συνήθεια

| | Καπνιστική συνήθεια | Διάμεσος | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση | p-value* |
|---------------------------|--------------------------------------|----------|-----------|--------------------|-----------|
| 8-OHdG (pg/ml) | Καθημερινά | 15,15 | 17,54 | 12,26 | 0,403 |
| | Περιστασιακά ή πρώην καπνιστής | 13,29 | 16,73 | 15,15 | 0,79 |
| | Ποτέ | 13,34 | 15,15 | 8,72 | Reference |

*Mann-Whitney test

Πίνακας 23: Επίπεδα 8-OHdG(pg/ml) σε σχέση με τη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ

| | Κατανάλωση αλκοόλ | Διάμεσος | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση | p-value* |
|---------------------------|-----------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|
| 8-OHdG (pg/ml) | > 6 ποτά/ ημέρα | 19,31 | 25,25 | 23,29 | 0,045** |
| | 4-5 ποτά/ ημέρα | 8,98 | 10,56 | 5,74 | 0,847 |
| | 2-3 ποτά/ ημέρα | 20,76 | 20,80 | 9,79 | 0,029** |
| | 1 ποτά/ ημέρα | 16,05 | 19,59 | 14,15 | 0,056 |
| | 5-6 ποτά/εβδομάδα | 16,22 | 20,98 | 15,43 | 0,107 |
| | 3-4 ποτά/εβδομάδα | 13,13 | 15,78 | 9,46 | 0,145 |
| | 1-2 ποτά/εβδομάδα | 12,51 | 15,19 | 10,67 | 0,411 |
| | 2-3 ποτό /μήνα | 12,53 | 13,19 | 5,92 | 0,649 |
| | <1 ποτό /μήνα Ποτέ | 14,47 11,87 | 17,27 13,32 | 12,36 9,65 | 0,177 Reference |

*Mann-Whitney test

**p<0,05

Η πιθανή συσχέτιση των συγκεντρώσεων των DAP μεταβολιτών με τα επίπεδα της 8-OHdG διερευνήθηκε με τον υπολογισμό των συντελεστών συσχέτισης spearman. Δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση σε κανέναν από τους τέσσερις μεταβολίτες με τις συγκεντρώσεις της 8-OHdG στις ομάδες των επαγγελματικά και μη επαγγελματικά εκτιθέμενων πληθυσμών (Πίνακας 24).

Πίνακας 24: Συντελεστές συσχέτισης Spearman μεταξύ συγκεντρώσεων DAP μεταβολιτών και 8-OHdG

| Μεταβολίτης | | Ψεκαστές | Μη επαγγελματικά εκτιθέμενοι |
|--------------|------------------------|----------|------------------------------|
| DMP | Συντελεστής συσχέτισης | 0,025 | 0,004 |
| | p-value | 0,839 | 0,953 |
| DEP | Συντελεστής συσχέτισης | -0,179 | -0,041 |
| | p-value | 0,138 | 0,596 |
| DETP | Συντελεστής συσχέτισης | -0,178 | 0,027 |
| | p-value | 0,140 | 0,720 |
| DEDTP | Συντελεστής συσχέτισης | 0,037 | -0,069 |
| | p-value | 0,762 | 0,367 |
| ΣDAP | Συντελεστής συσχέτισης | -0,014 | -0,004 |
| | p-value | 0,910 | 0,962 |

Για την περαιτέρω διερεύνηση των παραπάνω ευρημάτων αλλά και για την πιθανή συγχητική επίδραση κάποιων παραμέτρων στις συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν, εφαρμόστηκαν αναλύσεις μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης. Οι αναλύσεις εφαρμόστηκαν αφού όλες οι μεταβλητές μετατράπηκαν σε ποιοτικές. Η κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων με βάση τα επίπεδα της 8-OHdG έγινε χρησιμοποιώντας ως σημείο αποκοπής το 75ο εκατοστημόριο (20,62 pg/ml). Όσοι συμμετέχοντες είχαν συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του σημείου αποκοπής εντάχθηκαν στην ομάδα που χαρακτηρίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις ενώ όσοι είχαν χαμηλότερες κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα που χαρακτηρίζεται από χαμηλές συγκεντρώσεις. Αντίστοιχα όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές μετατράπηκαν επίσης σε ποιοτικές. Η διάμεσος χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αποκοπής για το άθροισμα των DAP μεταβολιτών. Για την κατανάλωση αλκοόλ επιλέχθηκε σημείο αποκοπής η κατανάλωση δυο ποτών ημερησίως, λόγω του ότι από αυτό το σημείο και πάνω παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος. Οι ενεργοί, πρώην και περιστασιακοί καπνιστές κατηγοριοποιήθηκαν σε μία ομάδα και συγκρίθηκαν με εκείνους που δήλωσαν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση (Πίνακας 25) έδειξε ισχυρή συσχέτιση επαγγελματικής έκθεσης και υψηλών επιπέδων 8-OHdG, καθώς επίσης και συσχέτιση

κατανάλωσης αλκοόλ και υψηλών επιπέδων 8-OHdG. Επιπλέον οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκουν στην ομάδα που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα οξειδωτικής βλάβης, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση με τις τιμές των DAP μεταβολιτών αλλά ούτε και με τη καπνιστική συνήθεια

Πίνακας 25: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ παραγόντων κινδύνου και αυξημένων επιπέδων 8-OHdG (σημείο αποκοπής: 75^ο εκατοστημόριο)

| Παράγοντας κινδύνου | Σχετικός Κίνδυνος (RR) | 95% διάστημα εμπιστοσύνης | | p-value |
|--|------------------------|---------------------------|-------------|---------------|
| Τιμές DAP Μεταβολιτών(Υψηλή/Χαμηλή) | 1,03 | 0,67 | 1,60 | 0,882 |
| Καπνιστές(Ναι/Όχι) | 1,02 | 0,67 | 1,56 | 0,909 |
| Ψεκαστές/Μη ψεκαστές | 1,92 | 1,28 | 2,88 | 0,002* |
| Φύλο (Ανδρας/Γυναίκα) | 1,99 | 1,11 | 3,60 | 0,014* |
| Κατανάλωση αλκοόλ (Υψηλή/Χαμηλή) | 1,75 | 1,05 | 2,91 | 0,048* |

Chi-square test

*Στατιστικά σημαντικό

Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (**Πίνακας 26**) δείχνει ότι υπάρχει συγχυτική αλληλεπίδραση μεταξύ φύλου, επαγγέλματος και κατανάλωσης αλκοόλ, όσον αφορά τη σχέση των παραμέτρων αυτών με τα επίπεδα της οξειδωτικής βλάβης. Οι λόγοι πιθανοτήτων για τους τρεις αυτούς παράγοντες κινδύνου υποδεικνύουν πιθανή σχέση όμως σε καμιά από τις παραμέτρους δεν καταγράφεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Το γεγονός ότι σχεδόν όλοι οι ψεκαστές είναι άνδρες αλλά και ότι καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ σε σχέση με τον μη επαγγελματικά εκτιθέμενο πληθυσμό, φαίνεται ότι επιδρά στην στατιστικώς σημαντική συσχέτιση που εντοπίστηκε στην μονοπαραγοντική ανάλυση ως συγχυτικός παράγοντας. Παρόλα αυτά η συσχέτιση της ιδιότητας του ψεκαστή με τον κίνδυνο παρουσίας υψηλών επιπέδων 8-OHdG είναι οριακά μη σημαντική ($p=0.066$), γεγονός που δείχνει ότι η σχέση είναι πιθανή, και δικαιολογείται η περαιτέρω διερεύνηση της υπόθεσης ότι η χρήση φυτοφαρμάκων εμπλέκεται στην επαγωγή του οξειδωτικού stress και των οξειδωτικών βλαβών στο DNA.

Πίνακας 26: Μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ παραγόντων κινδύνου και αυξημένων επιπέδων 8-OHdG (σημείο αποκοπής: 75^ο εκατοστημόριο)

| Παράγοντας κινδύνου | Λόγος πιθανοτήτων (OR) | 95% διάστημα εμπιστοσύνης | | p-value |
|---|------------------------|---------------------------|------|--------------------------|
| Φύλο (Ανδρας/Γυναίκα) | 1,81 | 0,83 | 3,91 | 0,133 |
| Ηλικία | 1,00 | 0,98 | 1,03 | 0,776 |
| Ψεκαστές/Μη ψεκαστές | 1,88 | 0,96 | 3,70 | 0,066¹ |
| Κατανάλωση αλκοόλ (Υψηλή/Χαμηλή) | 1,54 | 0,63 | 3,73 | 0,341 |
| Καπνιστές (Ναι/Όχι) | 1,07 | 0,59 | 1,92 | 0,826 |

¹ Οριακά μη στατιστικά σημαντικό

7.4.2 Ανίχνευση συσχετίσεων μεταξύ επιπέδων 8-OHdG και ιστορικού έκθεσης σε παρασιτοκτόνα

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, ο δείκτης χρόνιας έκθεσης για κάθε φυτοφάρμακο που χρησιμοποιήθηκε, προκύπτει ως το γινόμενο των εφαρμογών ανά έτος επί τα έτη εφαρμογής επί την έκταση της καλλιέργειας. Για τη διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ χρονιάς έκθεσης και κινδύνου για εμφάνιση αυξημένων επιπέδων 8-OHdG οι ψεκαστές κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τις τιμές του δείκτη χρόνιας έκθεσης σε υψηλά και χαμηλά εκτιθέμενους, χρησιμοποιώντας ως σημείο αποκοπής την διάμεση τιμή του δείκτη. Η κατηγοριοποίηση έγινε με βάση τον δείκτη συνολικής έκθεσης αλλά και χωριστά με βάση τους δείκτες έκθεσης για εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα και μυκητοκτόνα. Η πιθανή συσχέτιση διερευνήθηκε υπολογίζοντας τους σχετικούς κινδύνους για κάθε κατηγορία φυτοφαρμάκων. Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 27** υπάρχει αυξημένος κίνδυνος χωρίς όμως τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά. Αντίθετα όσον αφορά στη συσχέτιση της εποχικής έκθεσης με τις τιμές της 8-OHdG εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική σχέση με τα ζιζανιοκτόνα τα εντομοκτόνα και τη συνολική έκθεση σε παρασιτοκτόνα (**Πίνακας 28**).

Πίνακας 27: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ χρόνιας έκθεσης και αυξημένων επιπέδων 8-OHdG (σημείο αποκοπής: 75^ο εκατοστημόριο)

| Έκθεση | | % με υψηλα επίπεδα 8-OHdG | Σχετικός Κίνδυνος (RR) | 95% διάστημα εμπιστοσύνης | | p-value* |
|------------------------|--------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------|----------|
| Συνολική έκθεση | Υψηλή | 48,6% | 1,80 | 0,96 | 3,37 | 0,059 |
| | Χαμηλή | 27,0% | | | | |
| Εντομοκτόνα | Υψηλή | 47,2% | 1,7 | 0,91 | 3,19 | 0,088 |
| | Χαμηλή | 27,8% | | | | |
| Ζιζανιοκτόνα | Υψηλή | 45,9% | 1,61 | 0,86 | 3,02 | 0,128 |
| | Χαμηλή | 28,6% | | | | |
| Μυκητοκτόνα | Υψηλή | 44,7% | 1,52 | 0,81 | 2,85 | 0,18 |
| | Χαμηλή | 29,4% | | | | |

*Chi-square test

Πίνακας 28: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ δείκτη εποχικής έκθεσης και αυξημένων επιπέδων 8-OHdG (σημείο αποκοπής: 75^ο εκατοστημόριο)

| Έκθεση | | % με υψηλα επίπεδα 8-OHdG | Σχετικός Κίνδυνος (RR) | 95% διάστημα εμπιστοσύνης | | p-value* |
|------------------------|--------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------|----------|
| Συνολική έκθεση | Υψηλή | 48,6% | 2,06 | 1,03 | 4,14 | 0,030** |
| | Χαμηλή | 23,5% | | | | |
| Εντομοκτόνα | Υψηλή | 50,0% | 2,19 | 1,09 | 4,38 | 0,019** |
| | Χαμηλή | 22,9% | | | | |
| Ζιζανιοκτόνα | Υψηλή | 51,5% | 2,32 | 1,16 | 4,64 | 0,011** |
| | Χαμηλή | 22,2% | | | | |
| Μυκητοκτόνα | Υψηλή | 45,9% | 1,84 | 0,92 | 3,68 | 0,071 |
| | Χαμηλή | 24,0% | | | | |

*Chi-square test

**Στατιστικά σημαντικό $p < 0.05$

Προκειμένου να απομονωθεί η επίπτωση της έκθεσης σε διαφορετικές χημικές ομάδες φυτοφαρμάκων στα επίπεδα της οξειδωτικής βλάβης στο DNA, πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις για τον προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ του αριθμού εφαρμογών της τελευταίας περιόδου με τις συγκεντρώσεις της 8-

OHdG. Η έκθεση σε κάθε χημική ομάδα χαρακτηρίστηκε ως υψηλή ή χαμηλή με βάση τη διάμεση τιμή των εφαρμογών. Σε περιπτώσεις όπου η διάμεσος ήταν ίση με το μηδέν η κατηγοριοποίηση έγινε σε δύο ομάδες τους καθόλου εκτιθεμένους και αυτούς που πραγματοποίησαν τουλάχιστον μια εφαρμογή με την συγκεκριμένη ουσία ή ομάδα ουσιών. Στον **Πίνακα 29** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την έκθεση σε εντομοκτόνα, όπου βρέθηκε οριακά στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ συνολικού αριθμού εφαρμογών και επιπέδων 8-OHdG (**RR: 1,85, 95%CI: 1.01-3.38**). Οι αναλύσεις στις επί μέρους χημικές ομάδες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με εξαίρεση την έκθεση σε νεονικοτινοειδή εντομοκτόνα όπου εμφανίζεται στατιστικά σημαντική σχέση. Η έκθεση σε ζιζανιοκτόνα βρέθηκε επίσης να έχει ισχυρή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις 8-OHdG (**RR: 2,60, 95%CI: 1.35-5.04**), καθώς επίσης και η έκθεση σε σκευάσματα με βάση τη δραστική ουσία γλυφωσινικό αμμώνιο (**Πίνακας 30**). Όσον αφορά στα μυκητοκτόνα η συσχέτιση είναι μικρή και μη στατιστικά σημαντική (**Πίνακας 31**), ενώ από τις υποομάδες μυκητοκτόνων καμία δεν εμφάνισε σημαντική σχέση.

Πίνακας 29: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό συσχέτισης μεταξύ έκθεσης σε εντομοκτόνα του τελευταίου έτους με τα επίπεδα 8-OHdG

| | Έκθεση | % με υψηλά επίπεδα 8-OHdG | Σχετικός Κίνδυνος (RR) | 95% Διάστημα εμπιστοσύνης | p-value* | |
|---|----------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-------------|----------------|
| Εντομοκτόνα | Υψηλή ¹ | 52,2% | 1,85 | 1,01 | 3,38 | 0,051** |
| | Χαμηλή | 28,3% | | | | |
| Οργανοφωσφορικά | Υψηλή ² | 38,7% | 1,13 | 0,61 | 2,11 | 0,699 |
| | Χαμηλή | 34,2% | | | | |
| Πυρεθροειδή | Υψηλή ³ | 34,8% | 0,94 | 0,48 | 1,85 | 0,859 |
| | Χαμηλή | 37,0% | | | | |
| Νεονικοτινοειδή | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 48,6% | 2,22 | 1,07 | 4,63 | 0,021** |
| | Καθόλου | 21,9% | | | | |
| Βενζουλουρίες | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 33,3% | 0,89 | 0,43 | 1,88 | 0,766 |
| | Καθόλου | 37,3% | | | | |
| Ορμονομιμητικές ουσίες | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 50,0% | 1,95 | 0,5 | 7,53 | 0,327 |
| | Καθόλου | 33,9% | | | | |
| Αβερμεκτινες | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 14,3% | 0,37 | 0,06 | 1,82 | 0,203 |
| | Καθόλου | 38,7% | | | | |
| Βαρεα μέταλλα-οργανοκασσιτερικές ενώσεις | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 66,7% | 1,91 | 0,81 | 4,55 | 0,262 |
| | Καθόλου | 34,8% | | | | |
| Διαμίδια | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 38,5% | 1,08 | 0,5 | 2,33 | 0,853 |
| | Καθόλου | 35,7% | | | | |

*Chi square test

**Στατιστικά σημαντικό

$p < 0.05$

1 Υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε 6 η

περισσότερους ψεκασμούς μέσα στην περίοδο

2 Υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε 2 η

περισσότερους ψεκασμούς μέσα στην περίοδο

3 Υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε 3 η

περισσότερους ψεκασμούς μέσα στην περίοδο

Πίνακας 30: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό συσχέτισης μεταξύ έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα του τελευταίου έτους με τα επίπεδα 8-OHdG

| | Έκθεση | % με υψηλά επίπεδα 8-OHdG | Σχετικός Κίνδυνος (RR) | 95% Διάστημα εμπιστοσύνης | | p-value* |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------|----------|
| Ζιζανιοκτόνα | Υψηλή ¹ | 57,1% | 2,60 | 1,35 | 5,04 | 0,003* |
| | Χαμηλή | 22,0% | | | | |
| Glufosinate-ammonium | Υψηλή ² | 52,6% | 3,26 | 1,38 | 7,69 | 0,002* |
| | Χαμηλή | 16,1% | | | | |
| Glyphosate | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 43,8% | 1,47 | 0,78 | 2,77 | 0,227 |
| | Καθόλου | 27,9% | | | | |
| | | | | | | |

*Chi square test

**Στατιστικά σημαντικό p<0.05

1 Υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε 4 η περισσότερους ψεκασμούς μέσα στην περίοδο

2 Υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε 2 η περισσότερους ψεκασμούς μέσα στην περίοδο

Πίνακας 31: Μονοπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό συσχέτισης μεταξύ έκθεσης σε μυκητοκτόνα του τελευταίου έτους με τα επίπεδα 8-OHdG

| | Έκθεση | % με υψηλά επίπεδα 8-OHdG | Σχετικός Κίνδυνος (RR) | 95% Διάστημα εμπιστοσύνης | | p-value* |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------|----------|
| Μυκητοκτόνα | Υψηλή ¹ | 39,5% | 1,28 | 0,65 | 0,46 | 0,463 |
| | Χαμηλή | 30,8% | | | | |
| Γουανιδίνες | Υψηλή ² | 34,1% | 0,85 | 0,45 | 1,6 | 0,621 |
| | Χαμηλή | 40,0% | | | | |
| Κινόνες | Υψηλή ² | 40,5% | 1,37 | 0,69 | 2,72 | 0,36 |
| | Χαμηλή | 29,6% | | | | |
| Αζόλες-Τριαζόλες | Υψηλή ³ | 31,6% | 0,78 | 0,4 | 1,5 | 0,444 |
| | Χαμηλή | 40,0% | | | | |
| Στρομπιλουρίνες | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 37,5% | 1,04 | 0,4 | 2,7 | 0,937 |
| | Καθόλου | 36,1% | | | | |
| | | | | | | |
| Άλλα μυκητοκτόνα | Τουλάχιστον ένας ψεκασμός | 42,1% | 1,45 | 0,75 | 2,82 | 0,261 |
| | Καθόλου | 29,0% | | | | |
| | | | | | | |

*Chi square test

1 Υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε 7 η περισσότερους ψεκασμούς μέσα στην περίοδο

2 Υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε 3 η περισσότερους ψεκασμούς μέσα στην περίοδο

3 Υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε 2 η περισσότερους ψεκασμούς μέσα στην περίοδο

7.5 Συχνότητα εμφάνισης παθήσεων μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων και αναζήτηση συσχετίσεων

Στον **Πίνακα 32** εμφανίζεται η συχνότητα εμφάνισης παθήσεων του κυκλοφορικού συστήματος και ο αριθμός των παρατηρήσεων για κάθε ομάδα πληθυσμού. Στον **Πίνακα 33** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης και δίδονται οι σχετικοί κίνδυνοι (RR-Relative risks) για κάθε νόσημα χωριστά. Σε κάθε ανάλυση ως πληθυσμός αναφοράς χρησιμοποιούνται οι κάτοικοι της αστικής περιοχής. Για ορισμένα σπάνια νοσήματα όπως το πνευμονικό οίδημα οι κυκλοφορικές διαταραχές του εγκεφάλου κ.α., δεν ήταν δυνατός ο υπολογισμός των σχετικών κινδύνων δεδομένου ότι δεν υπήρχαν παρατηρήσεις. Για τις συγκεκριμένες παθήσεις το δείγμα πληθυσμού θεωρείται μικρό και συνεπώς η ανάλυση δεν μπορεί να οδηγήσει σε συμπεράσματα. Η μονοπαραγοντική ανάλυση δείχνει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση ορισμένων παθήσεων του κυκλοφορικού για την ομάδα των ψεκαστών και των κατοίκων της περιοχής μελέτης. Συγκεκριμένα βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση για την εμφάνιση κισσών και την παρουσία ημικρανιών στην ομάδα των κατοίκων ενώ για την ομάδα των ψεκαστών εμφανίζεται αυξημένος κίνδυνος για αυξημένα τριγλυκερίδια. Επιπλέον φαίνεται να υπάρχει και κάποια συσχέτιση στην συχνότητα εμφάνισης θρομβοφλεβίτιδας αλλά και στην εμφάνιση υπέρτασης, όμως η σχέση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Για την περεταίρω διερεύνηση των παραπάνω ευρημάτων χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων. Το φύλο και η ηλικία εντάχτηκαν στα μοντέλα αυτά. Στους **Πίνακες 34-40** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αναλύσεων πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης. Από τα ευρήματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης μόνο τα αυξημένα τριγλυκερίδια στην ομάδα των κατοίκων συνέχισαν να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Επιπλέον βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της εμφάνισης κισσών με το φύλο με τους άνδρες να παρουσιάζουν περίπου τέσσερις φορές μικρότερη πιθανότητα να εμφανίζουν κισσούς. Η υπέρταση συσχετιστικέ με την ηλικία ενώ η συχνότητα εμφάνισης ημικρανιών συσχετίστηκε και με την ηλικία αλλά και με το φύλο με τους άνδρες να παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο. Επιπρόσθετα όπως φαίνεται στον **Πίνακα 40** διαφαίνεται μια τάση για

αυξημένο κίνδυνο ημικρανιών στην ομάδα των ψεκαστών η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 32 : Συχνότητα εμφάνισης παθήσεων του κυκλοφορικού συστήματος ανά πληθυσμιακή ομάδα

| Πάθηση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|--|-----------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Έμφραγμα του μυοκαρδίου | | | | |
| Ναι | 3 (3,8%) | 0 (0%) | 1 (0,8%) | 4 (1,4%) |
| Όχι | 77 (96%) | 85 (100%) | 120 (99,2%) | 282 (98,6%) |
| Στηθάγχη | | | | |
| Ναι | 3 (3,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (1%) |
| Όχι | 77 (96%) | 85 (100%) | 121 (100%) | 283 (99%) |
| Ρευματική Καρδιοπάθεια | | | | |
| Ναι | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0,8%) | 1 (0,3%) |
| Όχι | 80 (100%) | 85 (100%) | 120 (99,2%) | 285 (99,7%) |
| Εγκεφαλικό επεισόδιο | | | | |
| Ναι | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0,8%) | 1 (0,3%) |
| Όχι | 80 (100%) | 85 (100%) | 120 (99,2%) | 285 (99,7%) |
| Θρομβοφλεβίτιδα | | | | |
| Ναι | 1 (1,3%) | 5 (5,9%) | 1 (0,8%) | 7 (2,4%) |
| Όχι | 79 (98,7%) | 80 (94,1%) | 120 (99,2%) | 279 (97,6%) |
| Κυκλοφορικές διαταραχές του εγκεφάλου | | | | |
| Ναι | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (1,7%) | 2 (0,7%) |
| Όχι | 80 (100%) | 85 (100%) | 119 (98,3%) | 284 (99,3%) |
| Υπέρταση | | | | |
| Ναι | 14 (17,5%) | 18 (21,2%) | 14 (11,6%) | 46 (16,1%) |
| Όχι | 66 (82,5%) | 67 (78,8%) | 107 (88,4%) | 240 (83,9%) |
| Αυξημένα τριγλυκερίδια | | | | |
| Ναι | 12 (15%) | 11 (12,9%) | 7 (5,8%) | 30 (10,5%) |
| Όχι | 68 (85%) | 75 (87,1%) | 114 (94,5%) | 256 (89,5%) |
| Ημικρανίες | | | | |
| Ναι | 4 (5%) | 15 (17,6%) | 9 (7,4%) | 28 (9,8%) |
| Όχι | 76 (95%) | 70 (82,4%) | 112 (92,6%) | 258 (90,2%) |
| Αρρυθμία | | | | |
| Ναι | 1 (1,3%) | 4 (4,7%) | 2 (1,7%) | 7 (2,4%) |
| Όχι | 79 (98,7%) | 81 (95,3%) | 119 (98,3%) | 279 (97,6%) |
| Πνευμονικό οίδημα | | | | |
| Ναι | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Όχι | 80 (100%) | 85 (100%) | 121 (100%) | 286 (100%) |

Πίνακας 33 : Μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ ασθενειών του κυκλοφορικού συστήματος και των πληθυσμιακών ομάδων

| Πάθηση | Relative Risk | 95% CI | | p-value |
|--|----------------------|---------------|--------------|----------------|
| Έμφραγμα του μυοκαρδίου | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Ψεκαστές vs Controls | 4,54 | 0,48 | 42,86 | 0,146 |
| Στηθάγχη | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Ψεκαστές vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Ρευματική Καρδιοπάθεια | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Ψεκαστές vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Εγκεφαλικό επεισόδιο | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Ψεκαστές vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Θρομβοφλεβίτιδα | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 7,12 | 0,85 | 59,84 | 0,084 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,51 | 0,10 | 23,83 | 0,767 |
| Κιρσοί | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 4,27 | 1,43 | 12,79 | 0,004 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,76 | 0,14 | 4,03 | 0,743 |
| Κυκλοφορικές διαταραχές του εγκεφάλου | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Ψεκαστές vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Υπέρταση | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 1,83 | 0,96 | 3,47 | 0,061 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,51 | 0,76 | 3,00 | 0,235 |
| Αυξημένα τριγλυκερίδια | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 2,24 | 0,90 | 5,54 | 0,073 |
| Ψεκαστές vs Controls | 2,59 | 1,07 | 6,30 | 0,029 |
| Ημικρανίες | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 2,37 | 1,09 | 5,17 | 0,025 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,67 | 0,21 | 2,11 | 0,492 |
| Αρρυθμία | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 2,85 | 0,53 | 15,19 | 0,233 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,76 | 0,07 | 8,20 | 0,818 |
| Πνευμονικό οίδημα | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |
| Ψεκαστές vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | | |

Πίνακας 34 : Θρομβοφλεβίτιδα- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Κάτοικοι vs Controls)

| Παράμετρος | Odds Ratio | 95% CI | P-Value |
|------------------------|------------|------------|---------|
| Κάτοικοι vs Controls | 3,76 | 0,41 34,38 | 0,240 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 0,32 | 0,04 2,98 | 0,320 |
| Φύλο (Ανδρας/ Γυναίκα) | 0 | 0 >1.0E12 | 0,964 |

Πίνακας 36: Υπέρταση- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Κάτοικοι vs Controls)

| Παράμετρος | Odds Ratio | 95% CI | P-Value |
|------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Κάτοικοι vs Controls | 2,02 | 0,88 4,64 | 0,098 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 3,37 | 1,47 7,73 | 0,004 |
| Φύλο (Ανδρας/ Γυναίκα) | 0,95 | 0,4 2,26 | 0,915 |

Πίνακας 38 Αυξημένα τριγλυκερίδια- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Ψεκαστές vs Controls)

| Παράμετρος | Odds Ratio | 95% CI | P-Value |
|------------------------|------------|-----------|---------|
| Ψεκαστές vs Controls | 2,75 | 0,95 7,98 | 0,063 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 1,58 | 0,58 4,31 | 0,372 |
| Φύλο (Ανδρας/ Γυναίκα) | 0,88 | 0,17 4,65 | 0,885 |

Πίνακας 40: Ημικρανίες- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Ψεκαστές vs Controls)

| Παράμετρος | Odds Ratio | 95% CI | P-Value |
|------------------------|------------|-----------|---------|
| Ψεκαστές vs Controls | 2,75 | 0,95 7,98 | 0,063 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 1,58 | 0,58 4,31 | 0,372 |
| Φύλο (Ανδρας/ Γυναίκα) | 0,88 | 0,17 4,65 | 0,885 |

Πίνακας 35 : Κιρσοί- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Κάτοικοι vs Controls)

| Παράμετρος | Odds Ratio | 95% CI | P-Value |
|------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Κάτοικοι vs Controls | 3,27 | 0,96 11,2 | 0,059 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 0,87 | 0,29 2,64 | 0,81 |
| Φύλο (Ανδρας/ Γυναίκα) | 0,28 | 0,08 0,97 | 0,044 |

Πίνακας 37 : Αυξημένα τριγλυκερίδια- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Κάτοικοι vs Controls)

| Παράμετρος | Odds Ratio | 95% CI | P-Value |
|------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Κάτοικοι vs Controls | 3,15 | 1,09 9,09 | 0,034 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 1,82 | 0,66 5,03 | 0,249 |
| Φύλο (Ανδρας/ Γυναίκα) | 2,38 | 0,75 7,58 | 0,143 |

Πίνακας 39: Ημικρανίες- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Κάτοικοι vs Controls)

| Παράμετρος | Odds Ratio | 95% CI | P-Value |
|------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Κάτοικοι vs Controls | 1,86 | 0,71 4,83 | 0,205 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 0,34 | 0,12 0,99 | 0,048 |
| Φύλο (Ανδρας/ Γυναίκα) | 0,25 | 0,09 0,69 | 0,008 |

Η συχνότητα εμφάνισης διαβήτη για κάθε υποκατηγορία πληθυσμού παρουσιάζεται στον **Πίνακα 41** και η αντίστοιχη μονοπαραγοντική ανάλυση στον **Πίνακα 42**. Η ανάλυση δείχνει ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης διαβήτη μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων.

Πίνακας 41: Συχνότητα εμφάνισης διαβήτη ανά πληθυσμιακή ομάδα

| Πάθηση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|-----------------|-----------|-----------------------------|---------------------------|------------|
| Διαβήτης | | | | |
| Ναι | 5(6,3%) | 5(5,9%) | 6(5,0%) | 16(5,6%) |
| Όχι | 75(93,8%) | 80(94,1%) | 115(95,0%) | 270(94,4%) |

Πίνακας 42: Μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ συχνότητας εμφάνισης διαβήτη και των πληθυσμιακών ομάδων

| | Relative Risk | 95% CI | P-Value |
|-----------------------------|---------------|-------------|---------|
| Κάτοικοι vs Controls | 1,19 | 0,37 - 3,76 | 0,772 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,26 | 0,40 - 3,99 | 0,694 |

Στον **Πίνακα 43** δίδονται οι συχνότητες εμφάνισης ασθενειών του πεπτικού συστήματος για κάθε ομάδα πληθυσμού. Στον **Πίνακα 44** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης η οποία δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Για οφθαλμολογικές παθήσεις (καταρράκτης, γλαύκωμα) οι περιπτώσεις ήταν ελάχιστες και κατά συνέπεια δεν ήταν δυνατό να εξαχθούν συμπεράσματα (**Πίνακας 45**).

Πίνακας 43: Συχνότητα εμφάνισης ασθενειών του πεπτικού συστήματος ανά πληθυσμιακή ομάδα

| Πάθηση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|-------------------------------------|------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|
| Χολολιθίαση | | | | |
| Ναι | 1 (1,3%) | 3 (3,5%) | 5 (4,1%) | 16 (5,6%) |
| Όχι | 79 (98,7%) | 82 (96,5%) | 116 (95,9%) | 270 (94,4%) |
| Έλκος στομάχου | | | | |
| Ναι | 4 (5%) | 6 (7,1%) | 5 (4,1%) | 15 (5,2%) |
| Όχι | 76 (5,0%) | 79 (92,9%) | 116 (95,5%) | 271 (64,8%) |
| Έλκος δωδεκαδακτύλου | | | | |
| Ναι | 4 (5%) | 5 (5,9%) | 8 (6,6%) | 17 (5,9%) |
| Όχι | 76 (95%) | 80 (94,1%) | 113 (93,4%) | 269 (94,1%) |
| Πολύποδας του παχέως εντέρου | | | | |
| Ναι | 3 (3,8%) | 0 (0,0%) | 4 (3,3%) | 7 (2,4%) |
| Όχι | 77 (96,3%) | 85 (100%) | 117 (96,7%) | 279 (97,6%) |

Πίνακας 44: Μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ ασθενειών του πεπτικού συστήματος και των πληθυσμιακών ομάδων

| Πάθηση | Relative risk | 95% CI | p-value |
|-------------------------------------|----------------|-------------|---------|
| Χολολιθίαση | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 0,85 | 0,21 - 3,48 | 0,826 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,3 | 0,03 - 2,54 | 0,24 |
| Έλκος στομάχου | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 1,71 | 0,54 - 5,42 | 0,358 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,22 | 0,32 - 4,69 | 0,771 |
| Έλκος δωδεκαδακτύλου | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 0,89 | 0,3 - 2,63 | 0,358 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,74 | 0,22 - 2,56 | 0,638 |
| Πολύποδας του παχέως εντέρου | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,14 | 0,25 - 5,23 | 0,867 |

Πίνακας 45: Συχνότητα εμφάνισης οφθαλμολογικών παθήσεων

| Πάθηση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|--------------------|-----------|-----------------------------|---------------------------|------------|
| Καταρράκτης | | | | |
| Ναι | 2(2,5%) | 2(2,4%) | 4(3,3%) | 8(2,8%) |
| Όχι | 78(97,5%) | 83(97,6%) | 117(96,7%) | 278(97,2%) |
| Γλαύκωμα | | | | |
| Ναι | 0(0,0%) | 2(2,4%) | 0(0,0%) | 2(0,7%) |
| Όχι | 80(100%) | 83(97,6%) | 80(100%) | 284(99,3%) |

Για τις παθήσεις του αναπνευστικού και τις αλλεργίες που εξετάσθηκαν στην παρούσα εργασία, φαίνεται να υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στους κατοίκους της περιοχής μελέτης και στους ψεκαστές (**Πίνακας 46**). Τα ευρήματα με βάση την μονοπαραγοντική ανάλυση είναι στατιστικά σημαντικά για την αλλεργική ρινίτιδα όπου φαίνεται περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στην ομάδα των ψεκαστών αλλά και αυτή των κατοίκων (**Πίνακας 47**). Παράλληλα, στην ομάδα των κατοίκων διαφαίνεται μια τάση για αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση άσθματος και βρογχίτιδας, όμως το εύρημα δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Μετά την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ελέγχοντας για ηλικία και φύλο (**Πίνακες 48-50**), η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο για την αλλεργική ρινίτιδα στην ομάδα των ψεκαστών. Στην ομάδα των κατοίκων η συσχέτιση μετά την λογιστική παλινδρόμηση ήταν οριακά μη σημαντική (p-value 0.059).

Πίνακας 46 : Συχνότητα εμφάνισης παθήσεων του αναπνευστικού

| Πάθηση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|---------------------------|------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|
| Άσθμα | | | | |
| Ναι | 2 (2,5%) | 6 (7,1%) | 3 (2,5%) | 11 (3,8%) |
| Όχι | 78 (97,5%) | 79 (92,9%) | 118 (97,5%) | 275 (96,2%) |
| Αλλεργική καταρροή | | | | |
| Ναι | 17 (21,3%) | 17 (20,0%) | 10 (8,3%) | 44 (15,4%) |
| Όχι | 63 (78,7%) | 68 (80,0%) | 111 (91,7%) | 242 (84,6%) |
| Έκζεμα | | | | |
| Ναι | 1 (1,3%) | 5 (5,9%) | 4 (3,3%) | 10 (3,5%) |
| Όχι | 79 (98,8%) | 80 (94,1%) | 117 (69,7%) | 276 (96,5%) |
| Χρόνια Βρογχίτιδα | | | | |
| Ναι | 1 (1,3%) | 4 (4,7%) | 2 (1,7%) | 7 (2,4%) |
| Όχι | 79 (98,8%) | 81 (95,3%) | 119 (98,3%) | 279 (97,6%) |

Πίνακας 47: Μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ παθήσεων του αναπνευστικού και αλλεργιών και των πληθυσμιακών ομάδων

| Πάθηση | Relative risk | 95% CI | p-value |
|-----------------------------|---------------|--------------------|--------------|
| Άσθμα | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 2,85 | 0,73 - 11,07 | 0,113 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,01 | 0,17 - 5,90 | 0,993 |
| Αλλεργική καταρροή | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 2,42 | 1,17 - 5,02 | 0,014 |
| Ψεκαστές vs Controls | 2,57 | 1,24 - 5,33 | 0,008 |
| Έκζεμα | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 1,78 | 0,49 - 6,43 | 0,373 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,38 | 0,04 - 3,32 | 0,366 |
| Χρόνια βρογχίτιδα | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 2,85 | 0,53 - 15,19 | 0,200 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,76 | 0,07 - 8,20 | 0,818 |

Πίνακας 48: Άσθμα-Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης(Κάτοικοι vs Controls)

| | Odds Ratio | 95% CI | | p-value |
|---------------------------------|-------------------|---------------|------|----------------|
| Κάτοικοι vs Controls | 2,14 | 0,47 | 9,73 | 0,326 |
| Φύλο (Άνδρας/Γυναίκα) | 0,32 | 0,07 | 1,49 | 0,146 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 1,05 | 0,99 | 1,11 | 0,119 |

Πίνακας 49: Αλλεργική καταρροή -Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης(Κάτοικοι vs Controls)

| | Odds Ratio | 95% CI | | p-value |
|---------------------------------|-------------------|---------------|------|----------------|
| Κάτοικοι vs Controls | 2,35 | 0,97 | 5,73 | 0,059 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 1,08 | 0,46 | 2,52 | 0,861 |
| Φύλο(Άνδρας/Γυναίκα) | 0,61 | 0,25 | 1,48 | 0,274 |

Πίνακας 50 : Αλλεργική καταρροή -Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης(Ψεκαστές vs Controls)

| | Odds Ratio | 95% CI | | |
|---------------------------------|-------------------|---------------|-------------|---------------|
| Ψεκαστές vs Controls | 2,60 | 1,07 | 6,33 | 0,036* |
| Ηλικία (>46, <=46) | 1,58 | 0,66 | 3,68 | 0,312 |
| Φύλο (Άνδρας/Γυναίκα) | 1,44 | 0,29 | 7,08 | 0,650 |

* Στατιστικά σημαντικό p<0.05

Η συχνότητα εμφάνισης μυοσκελετικών παθήσεων ανά πληθυσμιακή ομάδα παρουσιάζεται στον **Πίνακα 51**. Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση (**Πίνακας 52**) προέκυψε ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην ομάδα των ψεκαστών. Η λογιστική παλινδρόμηση (**Πίνακας 53**) έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση δίδοντας μάλιστα πολύ μεγάλο λόγο πιθανοτήτων (**OR: 13,56, 95% CI: 1.14-160.71**).

Πίνακας 51 : Συχνότητα εμφάνισης μυοσκελετικών παθήσεων

| Πάθηση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|--------------------------------|------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | | | | |
| Ναι | 6 (7,5%) | 4 (4,7%) | 2 (1,7%) | 12 (4,2%) |
| Όχι | 74 (92,5%) | 81 (95,3%) | 119 (98,3%) | 274 (95,8%) |
| Εκφυλιστική αρθροπάθεια | | | | |
| Ναι | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Όχι | 80 (100%) | 85 (100%) | 121 (100%) | 286 (100%) |
| Οστεοπόρωση | | | | |
| Ναι | 1 (1,3%) | 3 (3,5%) | 1 (0,8%) | 5 (1,7%) |
| Όχι | 79 (98,8%) | 82 (96,5%) | 120 (99,2%) | 281 (98,3%) |
| Άλλη | | | | |
| Ναι | 2 (2,5%) | 2 (2,5%) | 8 (6,6%) | 12 (4,2%) |
| Όχι | 78 (97,5%) | 83 (97,6%) | 113 (93,4%) | 274 (95,8%) |

Πίνακας 52: Μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ παθήσεων του αναπνευστικού και αλλεργιών και των πληθυσμιακών ομάδων

| Πάθηση | Relative risk | 95% CI | p-value |
|--------------------------------|----------------|---------------------|--------------|
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 2,85 | 0,53 - 15,19 | 0,200 |
| Ψεκαστές vs Controls | 4,54 | 0,94 - 21,92 | 0,038 |
| Εκφυλιστική αρθροπάθεια | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | |
| Ψεκαστές vs Controls | Μη υπολογίσιμο | | |
| Οστεοπόρωση | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 4,27 | 0,45 - 40,36 | 0,166 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,51 | 0,10 - 23,83 | 0,767 |
| Άλλο | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 0,36 | 0,08 - 1,63 | 0,161 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,38 | 0,08 - 1,73 | 0,189 |

Πίνακας 53: Ρευματοειδής αρθρίτιδα - Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Ψεκαστές vs Controls)

| Πάθηση | Odds Ratio | 95% CI | p-value |
|-----------------------|------------|-------------|---------|
| Ψεκαστές vs Controls | 13,56 | 1,14 160,71 | 0,039* |
| Ηλικία (>46, <=46) | 1,46 | 0,31 6,84 | 0,629 |
| Φύλο (Ανδρας/Γυναίκα) | 0,09 | 0,01 1,19 | 0,068 |

* Στατιστικά σημαντικό p<0.05

Η διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ σπανιότερων χρόνιων νοσημάτων (στο ηλικιακό εύρος του δείγματος) όπως ο καρκίνος και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα δεν ήταν δυνατό να οδηγήσει σε συμπεράσματα λόγω του μικρού αριθμού περιπτώσεων που παρατηρήθηκαν. Συγκεκριμένα, μόνο τρεις από τους συμμετέχοντες δήλωσαν ότι έχει διαγνωστεί σε αυτούς κάποια μορφή καρκίνου ενώ μονό μια περίπτωση πάσχοντα από νόσο του Πάρκινσον καταγράφηκε (**Πίνακας 54**). Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς με σοβαρά νοσήματα είναι πιθανόν είχαν μικρότερη διάθεση να συμμετέχουν στην μελέτη σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό ενώ παράλληλα μπορεί να ήταν και δυσκολότερη η προσέλευση τους στα σημεία δειγματοληψίας για πρακτικούς λόγους.

Στον **Πίνακα 55** παρουσιάζεται η συχνότητα εμφάνισης άλλων νοσημάτων και συγκεκριμένα νεφρολιθίαση, υπερτροφία προστάτη αϋπνία και κατάθλιψη που χρειάστηκε θεραπεία. Στην μόνοπαραγοντική ανάλυση (**Πίνακας 56**) η νεφρολιθίαση συσχετίστηκε με το να ανήκει κάποιος στην ομάδα των κάτοικων ενώ αυξημένη ήταν η εμφάνιση της νόσου και στους ψεκαστές σε σχέση με τους κατοίκους της Λάρισας. Μετά τη λογιστική παλινδρόμηση (**Πίνακες 57-58**) καμία συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική παρόλο που και στην ομάδα των ψεκαστών αλλά και σε αυτή των κάτοικων οι λόγοι πιθανοτήτων έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τον αστικό πληθυσμό. Στα υπόλοιπα νοσήματα δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων.

Πίνακας 54 : Συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων στις πληθυσμιακές ομάδες

| Πάθηση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|---|-----------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Καρκίνοι και άλλοι όγκοι κακοήθεις | | | | |
| Ναι | 1 (1,3%) | 2 (2,5%) | 0 (0%) | 3 (1,0%) |
| Όχι | 79 (98,8%) | 83 (97,6%) | 121 (100%) | 283 (99,0%) |
| Νόσος του Πάρκινσον-Παρκινσονισμός | | | | |
| Ναι | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0,8%) | 1 (0,3%) |
| Όχι | 80 (100%) | 85 (100%) | 120 (99,2%) | 285 (99,7%) |
| Άλλες νευροεκφυλιστικές | | | | |
| Ναι | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Όχι | 80 (100%) | 85 (100%) | 121 (100%) | 286 (100%) |

Πίνακας 55: Συχνότητα εμφάνισης νεφρολιθίασης, υπερτροφίας προστάτη αυπνίας και κατάθλιψης στις πληθυσμιακές ομάδες

| Πάθηση | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|----------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Νεφρολιθίαση | | | | |
| Ναι | 7 (8,8%) | 10 (11,8%) | 4 (3,3%) | 21 (7,3%) |
| Όχι | 73 (91,2%) | 75 (88,2%) | 117 (96,7%) | 265 (92,7%) |
| Υπερτροφία προστάτη | | | | |
| Ναι | 5 (6,3%) | 3 (3,5%) | 5 (4,1%) | 13 (4,5%) |
| Όχι | 75 (93,8%) | 82 (96,5%) | 116 (95,9%) | 273 (95,5%) |
| Αϋπνία | | | | |
| Ναι | 3 (3,8%) | 4 (4,7%) | 2 (1,7%) | 9 (3,1%) |
| Όχι | 77 (96,3%) | 81 (95,3%) | 119 (98,3%) | 277 (96,9%) |
| Κατάθλιψη | | | | |
| Ναι | 2 (2,5%) | 2 (2,4%) | 3 (2,5%) | 7 (2,4%) |
| Όχι | 78 (97,5%) | 83 (97,6%) | 118 (97,5%) | 277 (97,6%) |

Πίνακας 56: Μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ νεφρολιθίασης, υπερτροφίας προστάτη, αϋπνίας και κατάθλιψης και των πληθυσμιακών ομάδων

| Πάθηση | Relative risk | 95% CI | | p-value |
|-----------------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------|
| Νεφρολιθίαση | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 3,56 | 1,15 | 10,97 | 0,018 |
| Ψεκαστές vs Controls | 2,65 | 0,8 | 8,75 | 0,097 |
| Υπερτροφία προστάτη | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 0,85 | 0,21 | 3,48 | 0,826 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,51 | 0,45 | 5,06 | 0,499 |
| Αϋπνία | | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 2,85 | 0,53 | 15,19 | 0,200 |
| Ψεκαστές vs Controls | 2,27 | 0,39 | 13,28 | 0,35 |
| Κατάθλιψη | | | | |
| Κατοικοι vs Controls | 0,95 | 0,16 | 5,56 | 0,953 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,01 | 0,17 | 5,9 | 0,993 |

Πίνακας 57: Νεφρολιθίαση- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (κάτοικοι vs controls)

| | Odds Ratio | 95% CI | | p-value |
|-----------------------|-------------------|---------------|-------|----------------|
| Κάτοικοι vs Controls | 2,86 | 0,80 | 10,15 | 0,103 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 2,03 | 0,64 | 6,39 | 0,223 |
| Φύλο (Ανδρας/Γυναίκα) | 0,4 | 0,11 | 1,39 | 0,152 |

Πίνακας 58: Νεφρολιθίαση- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (ψεκαστές vs controls)

| Πάθηση | Odds Ratio | 95% CI | p-value |
|------------------------|------------|--------------|---------|
| Νεφρολιθίαση | | | |
| Ψεκαστές vs Controls | 3,31 | 0,76 - 14,41 | 0,111 |
| Ηλικία (>46, <=46) | 2,04 | 0,65 - 6,39 | 0,224 |
| Φύλο (Ανδρας/ Γυναίκα) | 0,34 | 0,05 - 2,21 | 0,259 |

Η συχνότητα εμφάνισης παθήσεων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το ουροποιητικό και το αναπαραγωγικό σύστημα εμφανίζονται στον **Πίνακα 59**. Όπως προκύπτει από την μονοπαραγοντική ανάλυση (**Πίνακας 60**) κανένα από τα συμπτώματα και τις παθήσεις δεν συσχετίστηκε με το να ανήκει κάποιος στην ομάδα των ψεκαστών ή των κάτοικων της γεωργικής περιοχής.

Πίνακας 59: Συχνότητα εμφάνισης παθήσεων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το αναπαραγωγικό και το ουροποιητικό σύστημα στις πληθυσμιακές ομάδες

| Παθήσεις- Συμπτώματα | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|---|------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|
| Επίσκεψη σε Ιατρό για στειρότητα | | | | |
| Ναι | 2 (2,5%) | 1 (1,2%) | 2 (1,7%) | 5 (1,7%) |
| Όχι | 78 (97,5%) | 84 (98,8%) | 119 (98,3%) | 281 (98,3%) |
| Δυσκολία στην προσπάθεια να ξεκινήσει η ούρηση | | | | |
| Συχνά | 1 (1,3%) | 2 (2,4%) | 1 (0,8%) | 4 (1,4%) |
| Σπάνια | 10 (12,5%) | 4 (4,7%) | 8 (6,6%) | 22 (7,7%) |
| Ποτέ | 69 (86,3%) | 79 (92,9%) | 112 (92,6%) | 260 (90,9%) |

Πίνακας 59: Συχνότητα εμφάνισης παθήσεων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το αναπαραγωγικό και το ουροποιητικό σύστημα στις πληθυσμιακές ομάδες (συνέχεια)

| Παθήσεις-Συμπτώματα | Ψεκαστές | Κάτοικοι γεωργικής περιοχής | Κάτοικοι αστικής περιοχής | Σύνολο |
|------------------------------------|------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|
| Πόνος κατά την ούρηση | | | | |
| Συχνά | 2 (2,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (0,7%) |
| Σπάνια | 4 (5,0%) | 9 (10,6%) | 10 (8,3%) | 23 (8%) |
| Ποτέ | 74 (92,5%) | 76 (89,4%) | 111 (91,7%) | 261 (91,3%) |
| Αργή ροή ούρων | | | | |
| Συχνά | 1 (1,3%) | 1 (1,2%) | 1 (0,8%) | 3 (1,0%) |
| Σπάνια | 8 (10,0%) | 5 (5,9%) | 9 (7,4%) | 22 (7,7%) |
| Ποτέ | 71 (88,7%) | 79 (92,9%) | 111 (91,7%) | 261 (91,3%) |
| Λοιμώξεις του ουροποιητικού | | | | |
| Ναι | 3 (3,8%) | 11 (12,9%) | 10 (8,3%) | 24 (8,4%) |
| Όχι | 77 (96,3%) | 74 (87,1%) | 111 (91,7%) | 262 (91,6%) |

Πίνακας 60: Μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ παθήσεων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το αναπαραγωγικό και το ουροποιητικό σύστημα και των πληθυσμιακών ομάδων

| Παθήσεις-Συμπτώματα | Relative risk | 95% CI | p-value |
|---|---------------|--------------|---------|
| Επίσκεψη σε Ιατρό για στειρότητα | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 0,71 | 0,07 - 7,72 | 0,779 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,53 | 0,21 - 11,05 | 0,676 |
| Δυσκολία στην προσπάθεια να ξεκινήσει η ούρηση | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 0,95 | 0,32 - 2,76 | 0,918 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,98 | 0,78 - 5,03 | 0,149 |
| Πόνος κατά την ούρηση | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 1,31 | 0,51 - 3,39 | 0,571 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,9 | 0,31 - 2,58 | 0,845 |
| Αργή ροή ούρων | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 0,84 | 0,29 - 2,42 | 0,751 |
| Ψεκαστές vs Controls | 1,41 | 0,55 - 3,63 | 0,48 |
| Λοιμώξεις του ουροποιητικού | | | |
| Κάτοικοι vs Controls | 1,65 | 0,67 - 4,08 | 0,278 |
| Ψεκαστές vs Controls | 0,43 | 0,12 - 1,62 | 0,214 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο: Συζήτηση

Στο παρόν κεφάλαιο γίνεται συζήτηση των βασικότερων ευρημάτων τις μελέτης, αξιολόγηση τους υπό το πρίσμα της υπάρχουσας επιστημονικής γνώσης και σύγκριση των αποτελεσμάτων σε σχέση με ευρήματα αντιστοιχών μελετών από την διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία. Παράλληλα, αναλύονται οι περιορισμοί της παρούσης μελέτης και αναδεικνύονται οι ανάγκες για μελλοντική έρευνα.

8.1 Ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης σε παρασιτοκτόνα και χρήση μέσω ατομικής προστασίας

Συγκρίνοντας το ιστορικό χρόνιας έκθεσης σε φυτοφάρμακα με το ιστορικό της τελευταίας ψεκαστικής περιόδου, που εν πολλοίς αντιπροσωπεύει την τρέχουσα κατάσταση, ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν. Ενώ τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα αποτελούσαν την κυρίαρχη χημική ομάδα στην καταπολέμηση των εντόμων για μεγάλο χρονικό διάστημα, τα τελευταία χρόνια η κατάσταση αυτή φαίνεται ότι έχει αλλάξει. Η τωρινή κατάσταση χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ποικιλία χημικών ομάδων δραστικών, με τα πυρεθροειδή εντομοκτόνα να έχουν τις περισσότερες εφαρμογές, αλλά και σημαντική χρήση νεονικοτινοειδών και παραγώγων βενζουλουρίας. Η χρήση οργανοφωσφορικών είναι ακόμα διαδεδομένη αλλά αισθητά μικρότερη σε σχέση με το παρελθόν λόγω των πολλών δραστικών ουσιών, η χρήση των οποίων έχει πλέον απαγορευτεί. Επιπλέον καταγράφηκε η χρήση νέων χημικών ομάδων με ορμονομιμική δράση. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ καταγράφηκε η χρήση οργανοχλωριωμένων εντομοκτόνων από το ιστορικό χρόνιας έκθεσης η τιμή του αντιστοίχου δείκτη έκθεσης ήταν μικρή. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ηλικιακή κατανομή του δείγματος (διάμεση ηλικία: 46 έτη), καθώς οι μικρότεροι σε ηλικία ψεκαστές δεν είχαν ξεκινήσει την ενασχόληση τους με την γεωργία την περίοδο που η χρήση των οργανοχλωριωμένων εντομοκτόνων ήταν ευρέως διαδεδομένη. Όσον αφορά τα ζιζανιοκτόνα κυριαρχούν το glyphosate και το γλυφωσινικό αμμώνιο, ενώ καταγράφηκε και παλαιότερη έκθεση στο paraquat, όχι όμως σε άλλες παραδοσιακές ομάδες ζιζανιοκτόνων (όπως π.χ τα τριαζινικά). Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι οι συμμετέχοντες στην παρούσα έρευνα αποτελούν μια ομοιογενή ομάδα με καθορισμένα χαρακτηριστικά, που επηρεάζουν άμεσα το εύρος των χρησιμοποιούμενων φυτοφαρμάκων. Συγκεκριμένα, η ομάδα των ψεκαστών επιλέχθηκε από καθορισμένη γεωγραφική περιοχή και απασχολούταν σχεδόν

αποκλειστικά με συγκεκριμένες καλλιέργειες. Πρέπει να σημειωθεί επίσης, ότι όσον αφορά το ιστορικό μακροχρόνιας έκθεσης το σφάλμα ανάκλησης πρέπει να θεωρηθεί σημαντικό, καθώς είναι πρακτικά αδύνατο για κάποιον ψεκαστή να θυμηθεί με ακρίβεια όλα τα σκευάσματα που έχει χρησιμοποιήσει και να δώσει ποσοτικές εκτιμήσεις. Για την έκθεση της τελευταίας περιόδου όμως το σφάλμα ανάκλησης είναι σημαντικά μικρότερο.

Κάποια συμπεράσματα μπορούν επίσης να εξαχθούν από την συχνότητα εφαρμογής των μέσων ατομικής προστασίας και των λοιπών προστατευτικών πρακτικών μεταξύ των ψεκαστών. Πιο συχνά αναφέρθηκε η χρήση μάσκας, σε ποσοστό 66,7% σε αντίθεση με τα μέσα προστασίας από διαδερμική έκθεση (γάντια, στολή κτλ) όπου τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν κάτω του 50%. Το γεγονός αυτό αποτελεί μια ένδειξη λανθασμένης αντιμετώπισης των ψεκαστών όσον αφορά τις προτεραιότητες που θέτουν για την προστασία τους από την έκθεση σε παρασιτοκτόνα. Ενώ η επιστημονική γνώση έχει τεκμηριώσει ότι η διαδερμική έκθεση αποτελεί την κυρίαρχη δίοδο έκθεσης για τους ψεκαστές (Aprea, 2012), η γνώση αυτή δεν φαίνεται να έχει περάσει στους ψεκαστές, οι οποίοι θεωρούν την αναπνευστική οδό ως την κύρια δίοδο έκθεσης. Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει υποεκτίμηση του κινδύνου έκθεσης κατά την διάρκεια της ανάμειξης και φόρτωσης των φυτοφαρμάκων καθώς μόλις το 41,8% ανέφερε την χρήση γαντιών κατά την ανάμειξη. Ο χειρισμός των φυτοφάρμακων σε συμπυκνωμένη μορφή για την ανάμειξη και φόρτωση τους στην δεξαμενή του ελκυστήρα αποτελεί μια διαδικασία με υψηλό κίνδυνο κυρίως διαδερμικής έκθεσης. Για τον ψεκασμό τα σκευάσματα αραιώνονται σε αναλογία της τάξης του 1:1000 πριν την εφαρμογή τους, συνεπώς οι ψεκαστές κατά την ανάμειξη χειρίζονται διαλύματα που περιέχουν 1000 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση δραστικής ουσίας σε σχέση με το διάλυμα που χρησιμοποιείται στον ψεκασμό. Τέλος, περίπου ένας στους τρεις (32,9%), δήλωσε ότι έχει τρακτέρ με κλειστή καμπίνα που θεωρείται το αποτελεσματικότερο μέσο προστασίας, ενώ το ίδιο ποσοστό δήλωσε ότι χρησιμοποιεί προστατευτική στολή. Κατά την διεξαγωγή των συνεντεύξεων δηλώθηκε από πολλούς συμμετέχοντες ότι η χρήση ελκυστήρα με κλειστή καμπίνα αποτελεί σημαντικό μέσο προστασίας, άλλα οικονομικοί λόγοι δεν τους επιτρέπουν να το αποκτήσουν. Εκτός από τη χρήση ΜΑΠ, όσον αφορά σε άλλες προστατευτικές πρακτικές και πρακτικές υγιεινής φαίνεται ότι η πλειονότητα των ψεκαστών συμμορφώνεται.

8.2 Επίπεδα DAP μεταβολιτών στα ούρα μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων

Η έκθεση σε οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα των υπό μελέτη πληθυσμιακών ομάδων της Θεσσαλίας αξιολογήθηκε και συσχετίστηκε με την χρήση ΜΑΠ και την εφαρμογή πρακτικών υγιεινής. Οι DAP μεταβολίτες στα ούρα ανιχνεύθηκαν στην μεγάλη πλειονότητα των ατόμων και στις τρεις υποομάδες πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων των μη-επαγγελματικά εκτιθέμενων κατοίκων γεωργικής και αστικής περιοχής. Η παρουσία των DAP μεταβολιτών στον ελληνικό πληθυσμό έχει επίσης αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες βιολογικής παρακολούθησης απασχολουμένων στον γεωργικό τομέα, σε έγκυες γυναίκες και γενικό πληθυσμό (Margariti and Tsatsakis, 2009; Tsatsakis et al., 2009; Tsatsakis et al., 2010). Τα αποτελέσματα δεν είναι συγκρίσιμα με την παρούσα μελέτη δεδομένου ότι οι συγκεκριμένες μελέτες προσδιόρισαν τα επίπεδα DAP σε δείγματα τριχών και στο μηκόνιο. Συγκρίνοντας τα επίπεδα που βρέθηκαν σε αυτή τη μελέτη με τα επίπεδα που είχαν καταγραφεί στον πληθυσμό των ΗΠΑ στη Εθνική Μελέτη Υγείας και Διατροφής (NHANES) (Barr et al., 2011), παρατηρήσαμε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σε όλους τους μεταβολίτες. Αντίθετα, σε μελέτη που εξέτασε τα επίπεδα DAP στο γερμανικό πληθυσμό, οι τιμές του DMP ήταν μία τάξη μεγέθους μεγαλύτερες, ενώ τα επίπεδα για τους διαιθυλ μεταβολίτες ήταν παρόμοια (Heudorf and Angerer, 2001). Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι αυτές οι συγκρίσεις πρέπει να ερμηνεύονται με μεγάλη προσοχή. Στη γερμανική μελέτη, τα δείγματα συλλέχθηκαν το 1998, και σημαντικές αλλαγές στη χρήση φυτοφαρμάκων και στη νομοθεσία έχουν γίνει στην ΕΕ από τότε. Αν και υπάρχουν πολλές μελέτες στην επιστημονική βιβλιογραφία που ποσοτικοποίησαν DAP μεταβολίτες στα ούρα, η συγκριτική αξιολόγηση των επιπέδων που βρέθηκαν στην παρούσα εργασία δεν είναι μια απλή διαδικασία. Τα επίπεδα DAP στα ούρα μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά από ποικίλες παραμέτρους. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι οι διαφοροποιήσεις το εύρος των φυτοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται χρονικά και γεωγραφικά, τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, η περιοχή της μελέτης, ο χρόνος της μελέτης, η στιγμή της δειγματοληψίας, η αναλυτική μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε, επαγγελματικές πρακτικές, κλιματολογικές παράμετροι και η ισχύουσα νομοθεσία. Με δεδομένες λοιπόν τις μεγάλες διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται στις τιμές των μεταβολιτών στις δημοσιευμένες μελέτες, ως

αποτέλεσμα τον παραπάνω παραμέτρων δεν επιχειρήθηκε περαιτέρω συγκριτική αξιολόγηση των συγκεντρώσεων που βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη σε σχέση με την επιστημονική βιβλιογραφία.

Όπως αναφέρθηκε οι μεταβολίτες των οργανοφωσφορικών εντομοκτόνων ανιχνεύθηκαν σε πολύ υψηλό ποσοστό και στο γενικό πληθυσμό. Ο γενικός πληθυσμός εκτίθεται σε ΟΦ μέσω της διαιτητικής πρόσληψης και της οικιακής χρήσης ΟΦ φυτοφαρμάκων. Η διαιτητική πρόσληψη έχει μελετηθεί διεξοδικά και έχει τεκμηριωθεί ως η βασικότερη δίοδος έκθεσης για τον γενικό πληθυσμό. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ σε παιδιά που ζουν σε αστικές / ημιαστικές περιοχές εξέτασε την επίδραση των διατροφικών συνηθειών σε σχέση με επίπεδα ΟΦ μεταβολιτών στα ούρα (Lu et al., 2008). Παιδιά 3-11 ετών που ακλουθούσαν συμβατική δίαιτα παρακολούθηθηκαν για ένα χρόνο. Βρέθηκε ότι όταν στη δίαιτα των παιδιών τα φρούτα και τα λαχανικά συμβατικής καλλιέργειας αντικαταστάθηκαν από βιολογικά, οι διάμεσες τιμές των μεταβολιτών ΟΦ στα ούρα μειώθηκαν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Παράλληλα, μεγάλη μελέτη που διεξήχθη στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ και εκτίμησε την έκθεση του πληθυσμού συνδυάζοντας μετρήσεις βιολογικών δεικτών με μοντέλα έκθεσης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διατροφική πρόσληψη είναι η πιο κοινή και η κυρίαρχη δίοδος έκθεσης τόσο για τις αστικές όσο και για τις αγροτικές περιοχές (McKone et al., 2007). Στη μελέτη μας αξιολογήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες με ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και εξετάστηκαν πιθανές συσχετίσεις της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με τα επίπεδα DAP, αλλά δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Για την τεκμηρίωση της σχέσης έκθεσης-διατροφής ίσως ένα ερωτηματολόγιο ανάκλησης 24ωρου θα ήταν πιο κατάλληλο, ενώ απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού. Όσον αφορά την έκθεση μέσω οικιακής χρήσης παρασιτοκτόνων η παρούσα μελέτη δεν ήταν δυνατό να αναδείξει συσχετίσεις εφόσον δεν εντοπίστηκαν δραστικές ουσίες που ανήκουν στην ομάδα των οργανοφωσφορικών, στα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται από τον υπό μελέτη πληθυσμό. Μετά την απόσυρση της δραστικής ουσίας chlorpyrifos από τα οικιακά παρασιτοκτόνα, τα περισσότερα που κυκλοφορούν στο εμπόριο χρησιμοποιούν πυρεθροειδή εντομοκτόνα.

Ένα από τα ενδιαφέροντα ευρήματα της παρούσης μελέτης είναι ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μη επαγγελματικά εκτιθέμενων κατοίκων της περιοχής μελέτης και του αστικού πληθυσμού, παρόλο που η

δειγματοληψία έγινε κατά την ψεκαστική περίοδο και η περιοχή μελέτης μας χαρακτηρίζεται από την εντατική χρήση φυτοφαρμάκων. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι τα μονοπάτια της έκθεσης που απαντώνται σε κατοίκους των αστικών κέντρων είναι οι κύριοι συνεισφέροντες στη συνολική έκθεση και των κατοίκων της συγκεκριμένης γεωργικής περιοχής που μελετήθηκε. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι συμμετέχοντες που εντάχθηκαν στην ομάδα «κάτοικοι γεωργικής περιοχής» δεν συμμετείχαν οι ίδιοι σε καμία γεωργική δραστηριότητα, ούτε ζούσαν στην ίδια σπίτια με αγρότες ή ψεκαστές. Από την άλλη πλευρά, οι ψεκαστές φυτοφαρμάκων είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα DMP, DEP και DETP επιβεβαιώνοντας ότι η επαγγελματική χρήση των φυτοφαρμάκων συσχετίζεται με μεγαλύτερη έκθεση. Τα αποτελέσματα είναι συνεπή με μια προηγούμενη μελέτη που διεξήχθη στον ελληνικό πληθυσμό, που εξέτασε τις διαφορές στα επίπεδα DAP σε δείγματα τρίχας σε επαγγελματικά εκτιθέμενους και γενικό πληθυσμό (Tsatsakis et al., 2010). Το γεγονός ότι τα επίπεδα DEDTP δε διαφέρουν σε επαγγελματικά και μη επαγγελματικά εκτιθέμενες ομάδες, είναι λογικό δεδομένου ότι οι δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται με DEDTP όπως τα disulfoton, ethion, phorate και terbufos έχουν απαγορευτεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Σημαντικό αντίκτυπο στις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών βρέθηκε να έχουν παράμετροι που αφορούσαν την πιο πρόσφατη εφαρμογή φυτοφαρμάκων. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ψεκαστές που χρησιμοποίησαν ΟΦ παρασιτοκτόνο στην πιο πρόσφατη εφαρμογή βρέθηκαν να έχουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις DAP στα ούρα σε σύγκριση με ψεκαστές που δεν χρησιμοποίησαν ΟΦ πρόσφατα. Επιπλέον, ο χρόνος που παρήλθε μεταξύ της τελευταίας εφαρμογής και της δειγματοληψίας είχε στατιστικά σημαντικά αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα των DAP. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν επίσης αναμενόμενο καθώς οι τιμές των DAP μεταβολιτών στα ούρα είναι δοσομετρητές μικρής διάρκειας και αντανakλούν μόνο την έκθεση που έλαβε χώρα τις τελευταίες ημέρες. Σε μελέτη που διερεύνησε τη φαρμακοκινητική του chlorpyrifos στον άνθρωπο, οι χρόνοι ημιζωής για τους DAP μεταβολίτες εκτιμήθηκαν σε 15,5 ώρες μετά την από του στόματος δόση chlorpyrifos και σε 30 ώρες μετά την διαδερμική δόση (Griffin et al., 1999). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η καταγραφή του χρονικού διαστήματος μεταξύ του επεισοδίου έκθεσης και της δειγματοληψίας είναι απαραίτητη σε μελέτες όπου χρησιμοποιούνται βραχύβιοι μεταβολίτες στα ούρα για την αξιολόγηση της επαγγελματικής έκθεσης, ενώ παράλληλα υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα για την ανάπτυξη βιολογικών δεικτών χρόνιας έκθεσης σε μη επίμονα φυτοφάρμακα. Μια

ακόμα παρατήρηση που προκύπτει από τα αποτελέσματα, είναι ότι αν και οι ψεκαστές που δεν είχαν εφαρμοστεί πρόσφατα ΟΦ είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα DAP σε σχέση με όσους έκαναν χρήση ΟΦ στον τελευταίο ψεκασμό, είχαν μεγαλύτερη έκθεση από τις μη-επαγγελματικά εκτιθέμενες πληθυσμιακές ομάδες. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από παραεπαγγελματικές διόδους έκθεσης που συναντώνται σε εφαρμοστές φυτοφαρμάκων. Υπολείμματα φυτοφαρμάκων που παραμένουν στα ρούχα ή τον εξοπλισμό μπορεί να μεταφερθούν στο σπίτι ρυπαίνοντας τη σκόνη του σπιτιού και τις επιφάνειες. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως "κατ' οίκον" δίοδος έκθεσης (take home pathway), και έχει διερευνηθεί για να εξηγήσει τις αυξημένες συγκεντρώσεις φυτοφαρμάκων σε παιδιά αγροτών. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα σπίτια των αγροτών είναι σημαντικά πιο επιβαρυνμένα με υπολείμματα παρασιτοκτόνων σε σχέση με τα υπόλοιπα σπίτια (Curwin et al., 2005; Fenske et al., 2002; Lu et al., 2000).

Η χρήση προστατευτικών μέτρων είναι σημαντική για τη μείωση των επιπέδων έκθεσης. Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι η χρήση προστατευτικής στολής κατά την ανάμειξη / φόρτωση και την εφαρμογή των φυτοφαρμάκων είχε σημαντικό αντίκτυπο στο μετριασμό της έκθεσης. Επίσης, συσχετίσεις βρέθηκαν στη χρήση τρακτέρ με κλειστή καμπίνα και η χρήση προστατευτικών γαντιών, αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Σε γενικές γραμμές, τα μέτρα προστασίας που σχετίζονται με την προστασία από την απορρόφηση από το δέρμα φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στο μετριασμό της έκθεσης. Εκτιμάται ότι η απορρόφηση από το δέρμα είναι η κύρια οδός της έκθεσης για αγρότες και ψεκαστές, και συνεισφέρει σε περισσότερο από το 90% της συνολικής δόσης (Aprea, 2012). Η προστασία από την έκθεση μέσω του δέρματος θα πρέπει να είναι η πρώτη προτεραιότητα για χειριστές των φυτοφαρμάκων. Από τις λοιπές παραμέτρους που εξετάστηκαν, η αντίδραση σε ατυχηματική ρύπανση των ειδών ένδυσης με μικρή ποσότητα φυτοφαρμάκου, συσχετίστηκε με χαμηλότερες συγκεντρώσεις DAP. Τα άτομα που απάντησαν ότι δεν αλλάζουν τα ρούχα αμέσως σε περίπτωση τυχαίας ρύπανσης είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα μεταβολιτών. Η ρύπανση των ειδών ένδυσης μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες εκθέσεις απευθείας, μέσω της διείσδυσης από τα ρούχα και της απορρόφησης από το δέρμα ή μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενή έκθεση μέσω της μεταφοράς και εναπόθεσης του παρασιτοκτόνου στο σπίτι. Η διαπίστωση αυτή σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα DAP στους ψεκαστές φυτοφαρμάκων που δεν σχετίζονται άμεσα με το χειρισμό τους, υπογραμμίζουν τη σημασία της

συμμόρφωσης με τις πρακτικές υγιεινής για τη μείωση του κινδύνου έκθεσης. Ωστόσο, το γεγονός ότι μεταξύ όλων των προστατευτικών μέτρων που εξεταστήκαν, η αντίδραση για την τυχαία ρύπανση των ρούχων βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη επίδραση στα επίπεδα των μεταβολιτών, προκαλεί σε ένα βαθμό έκπληξη. Ίσως αυτή η δήλωση είναι μια έμμεση ένδειξη της μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης κατά το χειρισμό και την χρήση φυτοφαρμάκων. Είναι πιθανό, ότι οι συμμετέχοντες που απάντησαν ότι θα αλλάξουν ρούχα αμέσως σε περίπτωση τυχαίας διαρροής, είναι περισσότερο ευαισθητοποιημένοι για τους κινδύνους της έκθεσης σε φυτοφάρμακα, με αποτέλεσμα την πιο κατάλληλη χρήση των ΜΑΠ.

Ορισμένοι περιορισμοί πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Η χρήση των δειγμάτων ούρων από το μέσο ρεύμα ούρησης για τον προσδιορισμό των επιπέδων των μεταβολιτών, έχει επικριθεί επειδή αυτές οι μετρήσεις χαρακτηρίζονται από μεγάλη μεταβλητότητα. Η συλλογή δειγμάτων ούρων εικοσιτετραώρου θα ήταν πιο κατάλληλη, αλλά δεν εφαρμόστηκε για πρακτικούς λόγους στη συγκεκριμένη μελέτη, και διορθωμένες συγκεντρώσεις ως προς κρεατινίνη χρησιμοποιήθηκαν για να μειωθεί η μεταβλητότητα. Επιπλέον, τα επίπεδα DAP αντικατοπτρίζουν τον βαθμό έκθεσης από όλα τα μονοπάτια και διόδους έκθεσης, γεγονός που περιπλέκει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς είναι δύσκολο να απομονωθεί το αντίκτυπο των μέτρων προστασίας ή των παραμέτρων εφαρμογής στα επίπεδα των μεταβολιτών. Εκτός από τις παραμέτρους επαγγελματικής έκθεσης, οι συγκεντρώσεις DAP μπορεί να επηρεαστούν από την διαιτητική πρόσληψη, τη χρήση παρασιτοκτόνων στο σπίτι, την ρύπανση του χώρου κατοικίας, την περιβαλλοντική έκθεση, την ηλικία κ.α.. Πρόσφατα, ένα άλλο σημαντικό ζήτημα που αφορά την εγκυρότητα των DAP ως βιοδείκτες της έκθεσης έχει ανακύψει. Η παρουσία των μεταβολιτών DAP στα ούρα μπορεί να είναι προϊόν του μεταβολισμού των ΟΦ, αλλά μπορεί επίσης να προκύψει από την περιβαλλοντική έκθεση σε DAP. Τα DAP's έχουν ανιχνευθεί σε οπωροκηπευτικά (Lu et al., 2005; Zhang et al., 2008), αλλά και σε δείγματα οικιακής σκόνης (Weerasekera et al., 2009) γεγονός που δείχνει ότι απαντώνται σε τρόφιμα σε και περιβαλλοντικά υποστρώματα. Η παρουσία τους στο περιβάλλον σε συνδυασμό με το γεγονός ότι τα DAPs δεν μεταβολίζονται πριν από την απέκκριση από τα ούρα, μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της πραγματικής έκθεσης σε ΟΦ (Sudakin and Stone, 2011). Ένας άλλος πιθανός περιορισμός είναι ότι ψεκαστές φυτοφαρμάκων θα μπορούσαν να

έχουν υπερ-αναφερει τη χρήση των προστατευόμενων μέτρων, δεδομένου ότι δεν διεξήχθησαν επιτόπιες παρατηρήσεις.

8.3 Επίπεδα 8-OHdG στις πληθυσμιακές ομάδες και συσχέτιση με την έκθεση σε παρασιτοκτόνα

Στην παρούσα εργασία παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα 8-OHdG στην ομάδα των ψεκαστών. Υπάρχει πλήθος μελετών στη βιβλιογραφία που αναφέρονται στην επαγωγή του οξειδωτικού στρες από τα παρασιτοκτόνα και έχει δηχθεί ότι ορισμένα παρασιτοκτόνα μπορούν να διαταράζουν την οξειδωτική ομοιόσταση μέσω έμμεσων και άμεσων διόδων, συμπεριλαμβανομένης της μιτοχονδριακής και εξωμιτοχονδριακής παραγωγής ελευθέρων ριζών, της οξείδωσης των θειολών, και της εξάντλησης του αντιοξειδωτικού δυναμικού. (Abdollahi et al., 2004b; Braconi et al., 2010; Mostafalou et al., 2012). Παρόλα αυτά, η βιβλιογραφία που αφορά την σχέση των επιπέδων 8-OHdG με την επαγγελματική έκθεση των ψεκαστών είναι σχετικά φτωχή. Μόλις τρεις δημοσιευμένες μελέτες αναγνωριστήκαν όπου εξετάστηκε η σχέση της επαγγελματικής έκθεσης σε φυτοφάρμακα με συγκεντρώσεις 8-OHdG. Οι Muniz et al. (Muniz et al., 2008) σε δείγμα 31 ατόμων (12 ψεκαστών, 9 εργατών σε καλλιέργειες και 9 μη επαγγελματικά εκτεθειμένων) αναφέρουν 2.3 φορές υψηλότερες τιμές ουρικής 8-OHdG μεταξύ των ψεκαστών και 8.5 φορές υψηλότερες τιμές μεταξύ των εργατών. Αντίθετα, οι Tope και Panemangarole (Tope and Panemangalore, 2007) δεν εντόπισαν διαφορές στα επίπεδα ουρικής 8-OHdG μεταξύ ψεκαστών και δείγματος έλεγχου, ανέφεραν όμως αυξημένα επίπεδα της βλάβης στο πλάσμα. Οι Lee et al. (Lee et al., 2007) σε δείγμα 18 ψεκαστών και 18 μη εκτιθέμενων αναφέρουν 3-4 φορές μεγαλύτερα επίπεδα τόσο στα ούρα όσο και σε απομονωμένο DNA λευκοκυττάρων. Παρόλο, λοιπόν, που υπάρχουν ενδείξεις για την στήριξη της υπόθεσής ότι η επαγγελματική έκθεση των ψεκαστών συνδέεται με αυξημένη οξειδωτική βλάβη στο DNA σε διάφορα βιολογικά δείγματα είναι εμφανές ότι η τεκμηρίωση της σχέσης αυτής απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Επίσης, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της παρούσης εργασίας με τις προηγούμενες δημοσιευμένες εργασίες, όπως αυτές περιγράφονται παραπάνω, φαίνεται ότι η αύξηση στις τιμές που βρέθηκε είναι μικρή, σε σχέση με τις άλλες μελέτες. Επιπλέον, στα αποτελέσματα της παρούσης εργασίας δεν βρέθηκε καμιά συσχέτιση μεταξύ των τιμών των DAP μεταβολιτών και των συγκεντρώσεων της 8-OHdG. Πρακτικά αυτό

σημαίνει ότι η πρόσφατη έκθεση στα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα που χρησιμοποιούνται στην περιοχή μελέτης δεν επάγει την οξειδωτική βλάβη στο γενωμικό DNA. Αυτό το εύρημα φαινομενικά έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες όπου τα επίπεδα των DAP μεταβολιτών συσχετίστηκαν με αυξημένη ουρική 8-OHdG (Atherton et al., 2009b; Ding et al., 2012; Lee et al., 2007a; Muniz et al., 2008a). Η ερμηνεία των φαινομενικά αντιφατικών αυτών ευρημάτων πρέπει να αναζητηθεί στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων όσον αφορά το φάσμα των ουσιών που εκτίθενται, αλλά και στα διαφορετικά βιολογικά δείγματα που εξεταστήκαν σε κάθε περίπτωση. Οι DAP μεταβολίτες από τοξικολογικής σκοπιάς δεν έχουν κανένα ενδιαφέρον πλην του να αποτυπώσουν την έκθεση σε ΟΦ, συνεπώς η συσχέτιση επιπέδων DAP-8OHdG είναι μια απεικόνιση της συσχέτισης της έκθεσης στις μητρικές δραστικές ουσίες και της οξειδωτικής βλάβης στο DNA. Επομένως, η απουσία συσχέτισης στην παρούσα μελέτη σε αντίθεση με προηγούμενες είναι πιθανόν να οφείλεται σε διαφορετικό φάσμα ουσιών στις οποίες εκτίθενται οι συμμετέχοντες. Πράγματι, εάν εξετάσουμε τις δραστικές ουσίες οργανοφωσφορικών στις οποίες εκτίθενται τα πληθυσμιακά δείγματα θα παρατηρήσουμε σημαντικές διαφορές. Στην μελέτη των Muniz et al. (Muniz et al., 2008) αναφέρεται συχνή έκθεση στο azinphos-methyl, ενώ οι Lee et al. αναφέρουν έκθεση σε diazinon, fenitrothion και dichlorvos και οι Atherton και συν. αναφέρουν έκθεση σε malathion και pirimphos-methyl. Η μελέτη των Ding και συν. (Ding et al., 2012) αφορούσε πληθυσμό της Κίνας όπου πολλές ουσίες που έχουν αποσυρθεί στην Ευρώπη χρησιμοποιούνται ευρύτατα. Πρακτικά, λοιπόν, η μόνη ουσία που είναι κοινή με την παρούσα μελέτη είναι το chlorpyrifos. Μια ακόμα ουσιαστική διαφορά της συγκεκριμένης μελέτης, είναι ότι μετρήθηκε η βλάβη στο DNA, σε αντίθεση με τις προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες που στην πλειονότητα τους μέτρησαν την συγκεκριμένη αλλοίωση στα ούρα. Μεγάλο ποσοστό των επιπέδων της βλάβης στα ούρα πιστεύεται ότι δεν εχει προέλθει από αλλοίωση του DNA αλλά από οξείδωση του deoxygouanosine triphosphate(dGTP) ή του deoxygouanosine diphosphate(dGDP). Είναι λοιπόν πιθανό τα επίπεδα της 8-OHdG στα ούρα να μην είναι ο κατάλληλος ποσοτικός δείκτης οξειδωτικής βλάβης της γουανίνης (Halliwell, 2002).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η συγχρονική ανάλυση μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων παρήγαγε ενδείξεις για πιθανή εμπλοκή της έκθεσης σε φυτοφάρμακα στην αύξηση των επιπέδων 8-OHdG. Μετά τον έλεγχο για

συγχετιτικούς παράγοντες ο αυξημένος κίνδυνος για τους ψεκαστές παρέμεινε, τα αποτελέσματα όμως χαρακτηρίζονται από αβεβαιότητα εφόσον η συσχέτιση ήταν οριακά μη στατιστικά σημαντική. Για την περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής αυτής συσχέτισης αξιοποιήθηκαν τα δεδομένα που προήλθαν από το ιστορικό έκθεσης των ψεκαστών. Πράγματι, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη έκθεσης της τελευταίας περιόδου σε ζιζανιοκτόνα και εντομοκτόνα με τον κίνδυνο παρουσίας υψηλών επιπέδων 8-OHdG. Το γεγονός αυτό ενισχύει σημαντικά την υπόθεση ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις στους ψεκαστές οφείλονται στην έκθεση σε φυτοφάρμακα, και όχι σε κάποιον άλλο συγγενικό παράγοντα. Επίσης αναδεικνύεται ότι μεγαλύτερη συχνότητα έκθεσης μέσα στην ψεκαστική περίοδο συνεπάγεται αύξηση της βλάβης. Για την εξέταση της επίδρασης της έκθεσης σε υποομάδες παρασιτοκτόνων, χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός των εφαρμογών μέσα στην τελευταία περίοδο και όχι ο δείκτης εποχικής έκθεσης. Η επιλογή αυτή έγινε διότι ο δείκτης έκθεσης περιλαμβάνει την έκταση της καλλιέργειας η οποία προφανώς αποτελεί ένα μέγεθος που περιγράφει την έκταση της έκθεσης σε όλες τις δραστικές ουσίες που έχουν εφαρμοστεί, καθιστώντας έτσι προβληματική την απομόνωση της έκθεσης σε συγκεκριμένες ομάδες φυτοφαρμάκων. Η συχνότητα έκθεσης σε εντομοκτόνα βρέθηκε να σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο παρουσίας υψηλών επιπέδων οξειδωτικής βλάβης. Από τις υποομάδες εντομοκτόνων βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με την έκθεση σε νεονικοτινοειδή εντομοκτόνα. Τα νεονικοτινοειδή αποτελούν σχετικά νέα ομάδα εντομοκτόνων και συνεπώς δεν υπάρχουν πολλές αναφορές στην βιβλιογραφία. Κάποιες μελέτες πειραματοζώων αναφέρουν ότι η έκθεση σε νεονικοτινοειδή έχει επίπτωση στα αντιοξειδωτικά ένζυμα (SOD, CAT, GPx)(Aydin, 2011;Duzguner and Erdogan, 2010;Kapoor et al., 2010), ενώ πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πιθανή κυταροτοξική και γονοτοξική δράση (Calderon-Segura et al., 2012). Ισχυρή συσχέτιση βρέθηκε επίσης στην παρούσα μελέτη μεταξύ έκθεσης σε σκευάσματα βασισμένα στη δραστική ουσία γλυφοσινικό αμμώνιο και οξειδωτικής βλάβης στο DNA. Το γλυφοσινικό αμμώνιο είναι ένα ζιζανιοκτόνο που δρα αναστέλλοντας την δράση του ενζύμου glutamine synthetase στα φυτά με σκοπό να εμποδίζει τη φωτοσύνθεση και να προκαλέσει τον θάνατο του φυτού, αναστέλλει όμως το ίδιο ένζυμο και στα θηλαστικά. Εχει βρεθεί ότι το γλυφοσινικό αμμώνιο μπορεί να επηρεάσει τα αντιοξειδωτικά ένζυμα σε υδρόβια άλγη (Qian et al., 2008), όμως δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες σε πειραματόζωα, ούτε και επιδημιολογικές μελέτες. Τα ευρήματα της παρούσης εργασίας αναδεικνύουν την ανάγκη για

περεταίρω διερεύνηση της δράσης τόσο των νεονικοτινοειδών εντομοκτόνων όσο και του γλυφωσινικού αμμωνίου, όσον αφορά στην επαγωγή του οξειδωτικού στρες και την πιθανή οξείδωση του γενετικού υλικού.

8.4 Συχνότητα εμφάνισης νοσημάτων στις πληθυσμιακές ομάδες

Η ανάλυση έδειξε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αλλεργικής ρινίτιδας και ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην ομάδα των ψεκαστών. Μέχρι στιγμής, η σχέση της έκθεσης σε φυτοφάρμακα με συμπτώματα του άνω αναπνευστικού όπως η ρινίτιδα δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Μία από τις λίγες μελέτες διεθνώς, που ανέφεραν συσχετίσεις, πραγματοποιήθηκε στην περιοχή Μαλεβιζίου στο νομό Ηρακλείου Κρήτης, όπου σε συγχρονική μελέτη εξετάστηκε ο επιπολασμός της ρινίτιδας σε καλλιεργητές αμπέλου που εφήρμοζαν φυτοφάρμακα σε σχέση με καλλιεργητές που δεν εφήρμοζαν αλλά και με γενικό πληθυσμό (Chatzi et al., 2007). Βρέθηκε αυξημένος επιπολασμός στους εκτιθέμενους και σημαντική συσχέτιση με την έκθεση σε βιπυριδιλία, διθειοκαρβαμιδικά μυκητοκτόνα και καρβαμιδικά εντομοκτόνα. Νέα δεδομένα για τη στήριξη της υπόθεσης ότι η αλλεργική ρινίτιδα σχετίζεται με την έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα ήρθαν στο φως από ανάλυση δεδομένων από την Μελέτη Αγροτικής Υγείας (Agricultural Health Study) στις Η.Π.Α (Slager et al., 2009). Η μελέτη περιελάμβανε 2245 ψεκαστές και ανιχνεύτηκε σχέση του κινδύνου εμφάνισης ρινίτιδας με την έκθεση σε 4 δραστικές ουσίες (2, 4- D, glyphosate, diazinon, benomyl). Διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης έχουν προταθεί ως πιθανοί για την εμφάνιση ρινίτιδας. Για παράδειγμα, έκθεση σε οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα μπορεί να προκαλέσει χολινεργική διέγερση του ρινικού βλεννογόνου οδηγώντας σε αυξημένες ρινικές εκκρίσεις και ρινική συμφόρηση. Όμως, οι προτεινόμενοι μηχανισμοί παραμένουν σε επίπεδο υπόθεσης και δεν έχουν τεκμηριωθεί ικανοποιητικά.

Στην ανάλυση συγχρονικών δεδομένων παρατηρήθηκε επίσης μεγάλη συσχέτιση της εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας με την ιδιότητα του ψεκαστή (OR: 13.56, 95% CI: 1.14-160.71). Η επαγγελματική ενασχόληση με τη γεωργία έχει συσχετιστεί με αυτοάνοση ρευματοειδή αρθρίτιδα σε διαφορετικούς πληθυσμούς και χρησιμοποιώντας διαφορετικούς σχεδιασμούς μελέτης, με αρκετές μελέτες να αποδίδουν αυτή την σχέση στην έκθεση σε φυτοφάρμακα (Gold et al., 2007; Khuder

et al., 2002;Li et al., 2008;Reckner Olsson et al., 2004). Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα παρασιτοκτόνα μπορούν να προκαλέσουν ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι ποικίλοι και λίγες μελέτες πειραματοζώων έχουν διεξαχθεί. Οι τοξικολογικές μελέτες υποδεικνύουν μια περίπλοκη σχέση με δεδομένη την ποικιλομορφία των επιπτώσεων των φυτοφαρμάκων επί του ανοσοποιητικού συστήματος (Holsapple, 2002). Τα παρασιτοκτόνα μπορούν να προκαλέσουν διαφοροποίηση και ρύθμιση της επίκτητης και φυσικής ανοσολογικής απόκρισης, οδηγώντας σε οξεία ή χρόνια ανοσοκαταστολή και μειωμένη απόκριση σε λοιμώξεις, φλεγμονές και αυτοανοσία. Η έκθεση σε φυτοφάρμακα μπορεί να προκαλέσει άμεσο κίνδυνο νόσου, αλλά να δράσει και έμμεσα, τροποποιώντας τις αποκρίσεις σε άλλες εκθέσεις.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή, δεδομένων των περιορισμών που υπάρχουν στην συγκεκριμένη εργασία. Οι δυο βασικοί περιορισμοί είναι: i) ότι τα ευρήματα βασίζονται σε ανάλυση συγχρονικών δεδομένων και ii) ο χαρακτηρισμός ενός συμμετέχοντα ως πάσχοντα βασίζεται σε αυτοαναφορά. Οι συγχρονικές μελέτες παρόλο που μπορούν να παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για την παρουσία συσχετίσεων είναι λιγότερο αξιόπιστες από μελέτες πασχόντων-μαρτύρων ή μελέτες σειράς, και εφαρμόζονται ως προκαταρκτικές μελέτες για τη δημιουργία υποθέσεων. Παρόλο που η παρούσα μελέτη έχει συγκριτικό πλεονέκτημα σε σχέση με κλασικές συγχρονικές μελέτες, δεδομένου ότι έχει καθορισμένες ομάδες σύγκρισης, δεν είναι ξεκάθαρο εάν η έκθεση έχει προηγηθεί του αποτελέσματος. Επιπλέον, η κατάταξη των συμμετεχόντων ως πάσχοντες με βάση τη δήλωση τους στο ερωτηματολόγιο, είναι προφανώς λιγότερο αξιόπιστη από την πιστοποίηση των περιπτώσεων με εγκυρότερους τρόπους (Ιατρική διάγνωση, εξετάσεις, αρχεία νοσοκομείων κτλ). Πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι η μη εύρεση συσχετίσεων με χρόνια νοσήματα όπως ο καρκίνος και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα ήταν αναμενόμενη, καθώς το μέγεθος άλλα και το ηλικιακό εύρος του δείγματος δεν έδιναν στη μελέτη την απαιτούμενη ισχύ για να αναδειχτούν τυχόν συσχετίσεις.

8.5 Σύνοψη ευρημάτων και συμπερασμάτων

Τα βασικότερα ευρήματα της παρούσης εργασίας συνοψίζονται παρακάτω:

- Οι DAP μεταβολίτες ανιχνεύτηκαν στη μεγάλη πλειονότητα του πληθυσμού αναδεικνύοντας την παρουσία της έκθεσης σε ΟΦ και στους μη επαγγελματικά εκτιθέμενους πληθυσμούς.
- Οι ψεκαστές παρασιτοκτόνων είχαν σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα DAP μεταβολιτών.
- Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη έκθεση στους κατοίκους της περιοχής μελέτης σε σχέση με τους κατοίκους της Λάρισας
- Οι χειρίστες φυτοφαρμάκων που δήλωσαν ότι φορούν προστατευτική στολή είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα DAP μεταβολιτών, όπως και όσοι δήλωσαν ότι αλλάζουν αμέσως ρούχα σε περίπτωση που χυθεί επάνω στα ρούχα μικρή ποσότητα φυτοφαρμάκου.
- Μεταξύ των ψεκαστών, παράμετροι που αφορούσαν την τελευταία εφαρμογή παρασιτοκτόνου, όπως το σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε και ο χρόνος μεταξύ τελευταίου ψεκασμού και δειγματοληψίας είχαν σημαντική επίδραση στις τιμές των DAP μεταβολιτών.
- Δεν ανιχνεύτηκε συσχέτιση μεταξύ των τιμών των DAP μεταβολιτών και αυτών της 8-OHdG.
- Βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις 8-OHdG στην ομάδα των ψεκαστών.
- Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας έκθεσης σε φυτοφάρμακα, όπως αυτή εκτίμηθηκε από το ερωτηματολόγιο έκθεσης, και αυξημένης οξειδωτικής βλάβης στο DNA, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική.
- Η εποχική έκθεση σε ζιζανιοκτόνα και εντομοκτόνα, όπως αυτή εκτίμηθηκε από το ερωτηματολόγιο έκθεσης, είχε στατιστικά σημαντική σχέση με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση υψηλών επιπέδων 8-OHdG.

- Η εποχική έκθεση σε νεονικοτινοειδή εντομοκτόνα και στο ζιζανιοκτόνο γλυφωσινικό αμμώνιο συσχετίστηκε σημαντικά με την οξειδωτική βλάβη.
- Βρέθηκε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός αλλεργικής ρινίτιδας και ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην ομάδα των ψεκαστών.

ΛΙΣΤΑ ΑΝΑΦΟΡΩΝ

1. Ομήρου Οδύσσεια, Ραψωδία Χ. 481-482.
2. Βαλαβανίδης Θ. και Ευσταθίου Κ. Η χημική ένωση του μήνα: DDT. 2006. 6-6-2013.
Ref Type: Internet Communication
3. Abdollahi,M., Donyavi,M., Pournourmohammadi,S., Saadat,M., 2004a.
Hyperglycemia associated with increased hepatic glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following subchronic exposure to malathion. Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology 137(4), 343-347.
4. Abdollahi,M., Ranjbar,A., Shadnia,S., Nikfar,S., Rezaie,A., 2004b. Pesticides and oxidative stress: A review. Med. Sci. Monit. 10(6), RA141-RA147.
5. Akhtar,N., Kayani,S.A., Ahmad,M.M., Shahab,M., 1996. Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. J. APPL. TOXICOL. 16(5), 397-400.
6. Alavanja,M.C.R., Dosemeci,M., Samanic,C., Lubin,J., Lynch,C.F., Knott,C., Barker,J., Hoppin,J.A., Sandler,D.P., Coble,J., Thomas,K., Blair,A., 2004. Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. Am. J. Epidemiol. 160(9), 876-885.
7. Alavanja,M.C.R., Sandler,D.P., Lynch,C.F., Knott,C., Lubin,J.H., Tarone,R., Thomas,K., Dosemeci,M., Barker,J., Hoppin,J.A., Blair,A., 2005.

Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scand. J. Work Environ. Health* 31(SUPPL. 1), 39-45.

8. Albers, J.W., Berent, S., Garabrant, D.H., Giordani, B., Schweitzer, S.J., Garrison, R.P., Richardson, R.J., 2004a. The Effects of Occupational Exposure to Chlorpyrifos on the Neurologic Examination of Central Nervous System Function: A Prospective Cohort Study. *J. Occup. Environ. Med.* 46(4), 367-378.
9. Albers, J.W., Garabrant, D.H., Berent, S., Richardson, R.J., 2010. Paraoxonase status and plasma butyrylcholinesterase activity in chlorpyrifos manufacturing workers. *J. Expos. Sci. Environ. Epidemiol.* 20(1), 79-89.
10. Albers, J.W., Garabrant, D.H., Mattsson, J.L., Burns, C.J., Cohen, S.S., Sima, C., Garrison, R.P., Richardson, R.J., Berent, S., 2007. Dose-effect analyses of occupational chlorpyrifos exposure and peripheral nerve electrophysiology. *Toxicol. Sci.* 97(1), 196-204.
11. Albers, J.W., Garabrant, D.H., Schweitzer, S.J., Garrison, R.P., Richardson, R.J., Berent, S., 2004b. The effects of occupational exposure to chlorpyrifos on the peripheral nervous system: A prospective cohort study. *Occup. Environ. Med.* 61(3), 201-211.
12. Alguacil, J., Kauppinen, T., Porta, M., Partanen, T., Malats, N., Kogevinas, M., Benavides, F.G., Obiols, J., Bernal, F., Rifol, J., Carrato, A., 2000. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. *Ann. Occup. Hyg.* 44(5), 391-403.
13. Andreotti, G., Freeman, L.E.B., Hou, L., Coble, J., Rusiecki, J., Hoppin, J.A., Silverman, D.T., Alavanja, M.C.R., 2009. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Int. J. Cancer* 124(10), 2495-2500.

14. Anger,W.K., Moody,L., Burg,J., Brightwell,W.S., Taylor,B.J., Russo,J.M., Dickerson,N., Setzer,J.V., Johnson,B.L., Hicks,K., 1986.
Neurobehavioral evaluation of soil and structural fumigators using methyl bromide and sulfuryl fluoride. *NEUROTOXICOLOGY* 7(3), 137-156.
15. Aprea,C., Sciarra,G., Lunghini,L., 1996. Analytical method for the determination of urinary alkylphosphates in subjects occupationally exposed to organophosphorus pesticides and in the general population. *J. Anal. Toxicol.* 20(7), 559-563.
16. Aprea,M.C., 2012. Environmental and biological monitoring in the estimation of absorbed doses of pesticides. *Toxicol. Lett.* 210(2), 110-118.
17. Arnold L.Aspelin. *PESTICIDE USAGE IN THE UNITED STATES: Trends During the 20th Century.* Center for Integrated Pest Management, North Carolina State University, Raleigh, N.C . 2003.
Ref Type: Generic
18. Asami,S., Hirano,T., Yamaguchi,R., Tomioka,Y., Itoh,H., Kasai,H., 1996.
Increase of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxyguanine, and its repair activity in human leukocytes by cigarette smoking. *Cancer Research* 56(11), 2546-2549.
19. Asami,S., Manabe,H., Miyake,J., Tsurudome,Y., Hirano,T., Yamaguchi,R., Itoh,H., Kasai,H., 1997. Cigarette smoking induces an increase in oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. *Carcinogenesis* 18(9), 1763-1766.
20. Atherton,K.M., Williams,F.M., Egea Gonzaklez,F.J., Glass,R., Rushton,S., Blain,P.G., Mutch,E., 2009b. DNA damage in horticultural farmers: A pilot study showing an association with organophosphate pesticide exposure. *Biomarkers* 14(7), 443-451.

21. Autrup,H., 1993. Transplacental transfer of genotoxins and transplacental carcinogenesis. ENVIRON. HEALTH PERSPECT. 101(SUPPL. 2), 33-38.
22. Aydin,B., 2011. Effects of thiacloprid, deltamethrin and their combination on oxidative stress in lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma of rats. Pesticide Biochemistry and Physiology 100(2), 165-171.
23. Bahar,G., Feinmesser,R., Shpitzer,T., Popovtzer,A., Nagler,R.M., 2007. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. Cancer 109(1), 54-59.
24. Bailey,H.D., Armstrong,B.K., De Klerk,N.H., Fritschi,L., Attia,J., Scott,R.J., Smibert,E., Milne,E., 2011. Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Int. J. Cancer 129(7), 1678-1688.
25. Baker,S.E., Olsson,A.O., Barr,D.B., 2004. Isotope Dilution High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Quantifying Urinary Metabolites of Synthetic Pyrethroid Insecticides. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 46(3), 281-288.
26. Baldi,I., Filleul,L., Mohammed-Brahim,B., Fabrigoule,C., Dartigues,J.F., Schwall,S., Drevet,J.P., Salamon,R., Brochard,P., 2001. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: Results from the French phytoneer study. Environ. Health Perspect. 109(8), 839-844.
27. Barr,D.B., 2008. Biomonitoring of exposure to pesticides. Journal of Chemical Health and Safety 15(6), 20-29.

28. Barr,D.B., Barr,J.R., Maggio,V.L., Whitehead,J., Sadowski,M.A.,
Whyatt,R.M., Needham,L.L., 2002. A multi-analyte method for the
quantification of contemporary pesticides in human serum and plasma
using high-resolution mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal.
Technol. Biomed. Life Sci.* 778(1-2), 99-111.

29. Barr,D.B., Wong,L.Y., Bravo,R., Weerasekera,G., Odetokun,M., Restrepo,P.,
Kim,D.G., Fernandez,C., Whitehead,J., Perez,J., Gallegos,M.,
Williams,B.L., Needham,L.L., 2011. Urinary concentrations of
dialkylphosphate metabolites of organophosphorus pesticides: National
Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Int. J. Environ.
Res. Public Health* 8(8), 3063-3098.

30. Bazylewicz-Walczak,B., Majczakowa,W., Szymczak,M., 1999a. Behavioral
effects of occupational exposure to organophosphorous pesticides in
female greenhouse planting workers. *NEUROTOXICOLOGY* 20(5),
819-826.

31. Berkowitz,G.S., Obel,J., Deych,E., Lapinski,R., Godbold,J., Liu,Z.,
Landrigan,P.J., Wolff,M.S., 2003. Exposure to indoor pesticides during
pregnancy in a multiethnic, urban cohort. *Environmental health
perspectives* 111(1), 79-84.

32. Berkowitz,G.S., Wetmur,J.G., Birman-Deych,E., Obel,J., Lapinski,R.H.,
Goldbold,J.H., Holzman,I.R., Wolff,M.S., 2004. In Utero pesticides
exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference.
Environ. Health Perspect. 112(3), 388-391.

33. Blair,A., Zahm,S.H., 1991. Cancer among farmers. *Occup Med* 6(3), 335-354.

34. Blair,A., Zahm,S.H., 1995. Agricultural exposures and cancer. *ENVIRON.
HEALTH PERSPECT.* 103(SUPPL. 8), 205-208.

35. Blanco-Munoz,J., Morales,M.M., Lacasanna,M., guilar-Gardudio,C., Bassol,S., Cebrin,M.E., 2010. Exposure to organophosphate pesticides and male hormone profile in floriculturist of the state of Morelos, Mexico. *Hum. Reprod.* 25(7), 1787-1795.
36. Bohnen,N.I., Kurland,L.T., 1995. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: A review of the epidemiologic data. *J. NEUROL. SCI.* 132(2), 110-121.
37. Bolognesi,C., 2003. Genotoxicity of pesticides: A review of human biomonitoring studies. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 543(3), 251-272.
38. Bouchard,M.F., Bellinger,D.C., Wright,R.O., Weisskopf,M.G., 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 125(6).
39. Brugger,J., Bakke,P., Eide,G.E., Gulsvik,A., 2002. Comparison of telephone and postal survey modes on respiratory symptoms and risk factors. *AM. J. EPIDEMIOLOG.* 155(6), 572-576.
40. Braconi,D., Bernardini,G., Fiorani,M., Azzolini,C., Marzocchi,B., Proietti,F., Collodel,G., Santucci,A., 2010. Oxidative damage induced by herbicides is mediated by thiol oxidation and hydroperoxides production. *Free Radic. Res.* 44(8), 891-906.
41. Bravo,R., Caltabiano,L.M., Fernandez,C., Smith,K.D., Gallegos,M., Whitehead,J., Weerasekera,G., Restrepo,P., Bishop,A.M., Perez,J.J., Needham,L.L., Barr,D.B., 2005. Quantification of phenolic metabolites of environmental chemicals in human urine using gas chromatography-tandem mass spectrometry and isotope dilution quantification. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 820(2), 229-236.

42. Bravo,R., Caltabiano,L.M., Weerasekera,G., Whitehead,R.D., Fernandez,C., Needham,L.L., Bradman,A., Barr,D.B., 2004. Measurement of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in human urine using lyophilization with gas chromatography-tandem mass spectrometry and isotope dilution quantification. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 14(3), 249-259.
43. Bravo,R., Driskell,W.J., Whitehead,J., Needham,L.L., Barr,D.B., 2002. Quantitation of dialkyl phosphate metabolites of organophosphate pesticides in human urine using GC-MS-MS with isotopic internal standards. *J. Anal. Toxicol.* 26(5), 245-252.
44. Buchanan,D., Pilkington,A., Sewell,C., Tannahill,S.N., Kidd,M.W., Cherrie,B., Hurley,J.F., 2001. Estimation of cumulative exposure to organophosphate sheep dips in a study of chronic neurological health effects among United Kingdom sheep dippers. *Occup. Environ. Med.* 58(11), 694-701.
45. Bulayeva,N.N., Watson,C.S., 2004. Xenoestrogen-induced ERK-1 and ERK-2 activation via multiple membrane-initiated signaling pathways. *Environ. Health Perspect.* 112(15), 1481-1487.
46. Bull,S., Fletcher,K., Boobis,A.R., Battershill,J.M., 2006. Evidence for genotoxicity of pesticides in pesticide applicators: A review. *Mutagenesis* 21(2), 93-103.
47. Calderon-Segura,M.E., Gomez-Arroyo,S., Villalobos-Pietrini,R., Martinez-Valenzuela,C., Carbajal-Lopez,Y., Calderon-Ezquerro,M.D.C., Cortis-Eslava,J., Garcia-Martinez,R., Flores-Ramirez,D., Rodriguez-Romero,M.I., Mendez-Perez,P., Baguelos-Ruiz,E., 2012. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects in human peripheral blood lymphocytes exposed *in vitro* to neonicotinoid insecticides news. *Journal of Toxicology* 2012.

48. Calvert,G.M., Mueller,C.A., Fajen,J.M., Chrislip,D.W., Russo,J., Briggie,T., Fleming,L.E., Suruda,A.J., Steenland,K., 1998. Health effects associated with sulfuryl fluoride and methyl bromide exposure among structural fumigation workers. AM. J. PUBLIC HEALTH 88(12), 1774-1780.
49. Cantor,K.P., Strickland,P.T., Brock,J.W., Bush,D., Helzlsouer,K., Needham,L.L., Zahm,S.H., Comstock,G.W., Rothman,N., 2003. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines: +-Hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene. ENVIRON. HEALTH PERSPECT. 111(2), 179-183.
50. Casida,J.E., 2010. Pest Toxicology: The Primary Mechanisms of Pesticide Action. In: Robert Krieger(Ed.), Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology. 103-117.
51. Castorina,R., Bradman,A., McKone,T.E., Barr,D.B., Harnly,M.E., Eskenazi,B., 2003. Cumulative organophosphate pesticide exposure and risk assessment among pregnant women living in an agricultural community: A case study from the CHAMACOS cohort. Environ. Health Perspect. 111(13), 1640-1648.
52. Chang,D., Wang,F., Zhao,Y.S., Pan,H.Z., 2008. Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. Biomedical and Environmental Sciences 21(4), 286-289.
53. Chang,M.J.W., Lin,C.Y., Lo,L.W., Lin,R.S., 1996. Biological monitoring of exposure to chlorpyrifos by high performance liquid chromatography. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 56(3), 367-374.

54. Chatzi,L., Alegakis,A., Tzanakis,N., Siafakas,N., Kogevinas,M., Lionis,C., 2007. Association of allergic rhinitis with pesticide use among grape farmers in Crete, Greece. *Occup. Environ. Med.* 64(6), 417-421.
55. Chen,H., Xiao,J., Hu,G., Zhou,J., Xiao,H., Wang,X., 2002. Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 65(19), 1419-1435.
56. Chuma,M., Hige,S., Nakanishi,M., Ogawa,K., Natsuizaka,M., Yamamoto,Y., Asaka,M., 2008. 8-Hydroxy-2 Γ A--deoxy-guanosine is a risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23(9), 1431-1436.
57. Cocco,P., 2002. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica* 18(2), 379-402.
58. Cole,D.C., Carpio,F., Julian,J., Leon,N., Carbotte,R., De Almeida,H., 1997. Neurobehavioral outcomes among farm and nonfarm rural ecuadorians. *NEUROTOXICOL. TERATOL.* 19(4), 277-286.
59. Cooke,M.S., Evans,M.D., Dizdaroglu,M., Lunec,J., 2003. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB Journal* 17(10), 1195-1214.
60. Corsini, E., Sokooti, M., Galli, C. L., Moretto, A., and Colosio, C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology* . 2012.
Ref Type: In Press

61. Curwin,B.D., Hein,M.J., Sanderson,W.T., Nishioka,M.G., Reynolds,S.J., Ward,E.M., Alavanja,M.C., 2005. Pesticide contamination inside farm and nonfarm homes. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2(7), 357-367.
62. Daniell,W., Barnhart,S., Demers,P., Costa,L.G., Eaton,D.L., Miller,M., Rosenstock,L., 1992. Neuropsychological performance among agricultural pesticide applicators. *ENVIRON. RES.* 59(1), 217-228.
63. Dick,R.B., Steenland,K., Krieg,J., Hines,C.J., 2001. Evaluation of acute sensory-motor effects and test sensitivity using termiticide workers exposed to chlorpyrifos. *Neurotoxicol. Teratol.* 23(4), 381-393.
64. Ding,G., Han,S., Wang,P., Gao,Y., Shi,R., Wang,G., Tian,Y., 2012. Increased levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine are attributable to organophosphate pesticide exposure among young children. *Environmental Pollution* 167, 110-114.
65. Dockery,D.W., Pope III,C.A., Xu,X., Spengler,J.D., Ware,J.H., Fay,M.E., Ferris,J., Speizer,F.E., 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *NEW ENGL. J. MED.* 329(24), 1753-1759.
66. Dolk,H., Elliott,P., Shaddick,G., Walls,P., Thakrar,B., 1997. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. II. All high power transmitters. *AM. J. EPIDEMIOL.* 145(1), 10-17.
67. Dulaurent,S., Saint-Marcoux,F., Marquet,P., Lachatre,G., 2006. Simultaneous determination of six dialkylphosphates in urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 831(1-2), 223-229.

68. Duramad,P., Tager,I.B., Holland,N.T., 2007. Cytokines and other immunological biomarkers in children's environmental health studies. *Toxicology Letters* 172(1-2), 48-59.
69. Duzguner,V., Erdogan,S., 2010. Acute oxidant and inflammatory effects of imidacloprid on the mammalian central nervous system and liver in rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 97(1), 13-18.
70. Καπετανάκης Ευάγγελος. Μεθόδοι αντιμετώπισης φυτοπαράσιτων. 2004. ΤΕΙ Κρητης, Σχολη τεχνολογίας Γεωπονίας .
71. Elliott,P., Briggs,D., Morris,S., De Hoogh,C., Hurt,C., Jensen,T.K., Maitland,I., Richardson,S., Wakefield,J., Jarup,L., 2001. Risk of adverse birth outcomes in populations living near landfill sites. *Br. Med. J.* 323(7309), 363-368.
72. Engel,S.M., Berkowitz,G.S., Barr,D.B., Teitelbaum,S.L., Siskind,J., Meisel,S.J., Wetmur,J.G., Wolff,M.S., 2007. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am. J. Epidemiol.* 165(12), 1397-1404.
73. Eskenazi,B., Harley,K., Bradman,A., Weltzien,E., Jewell,N.P., Barr,D.B., Furlong,C.E., Holland,N.T., 2004. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ. Health Perspect.* 112(10), 1116-1124.
74. Eskenazi,B., Marks,A.R., Bradman,A., Harley,K., Barr,D.B., Johnson,C., Morga,N., Jewell,N.P., 2007. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ. Health Perspect.* 115(5), 792-798.

75. Everett,C.J., Matheson,E.M., 2010. Biomarkers of pesticide exposure and diabetes in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ. Int.* 36(4), 398-401.
76. Fang,H., Tong,W., Branham,W.S., Moland,C.L., Dial,S.L., Hong,H., Xie,Q., Perkins,R., Owens,W., Sheehan,D.M., 2003. Study of 202 Natural, Synthetic, and Environmental Chemicals for Binding to the Androgen Receptor. *Chem. Res. Toxicol.* 16(10), 1338-1358.
77. Farahat,T.M., Abdelrasoul,G.M., Amr,M.M., Shebl,M.M., Farahat,F.M., Anger,W.K., 2003. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup. Environ. Med.* 60(4), 279-286.
78. Fenske,R.A., Lu,C., Barr,D., Needham,L., 2002. Children's exposure to chlorpyrifos and parathion in an agricultural community in central Washington State. *Environ. Health Perspect.* 110(5), 549-553.
79. Fenster,L., Eskenazi,B., Anderson,M., Bradman,A., Hubbard,A., Barr,D.B., 2007. In utero exposure to DDT and performance on the Brazelton neonatal behavioral assessment scale. *NEUROTOXICOLOGY* 28(3), 471-477.
80. Figa-Talamanca,I., Mearelli,I., Valente,P., Bascherini,S., 1993. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *INT. J. EPIDEMIOL.* 22(4), 579-583.
81. Fleming,L., Mann,J.B., Bean,J., Briggles,T., Sanchez-Ramos,J.R., 1994. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *ANN. NEUROL.* 36(1), 100-103.

82. Francis J.Peryea. Historical use of lead arsenate insecticides, resulting soil contamination and implications for soil remediation. 19-12-1998a. 6th World Congress of Soil Science, Montpellier, France.
Ref Type: Generic
83. Gold,L.S., Ward,M.H., Dosemeci,M., De Roos,A.J., 2007. Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis Rheum.* 56(10), 3189-3201.
84. Gomes,J., Lloyd,O.L., Revitt,D.M., 1999. The influence of personal protection, environmental hygiene and exposure to pesticides on the health of immigrant farm workers in a desert country. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72(1), 40-45.
85. Gordon,E.B., 2010. Chapter 90 - Captan and Folpet. In: Robert,K.(Ed.), *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition)*. Academic Press, New York, 1915-1949.
86. Grandjean,P., Harari,R., Barr,D.B., Debes,F., 2006. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. *Pediatrics* 117(3), e546-e556.
87. Griffin,P., Mason,H., Heywood,K., Cocker,J., 1999. Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: A human volunteer study. *Occup. Environ. Med.* 56(1), 10-13.
88. Halliwell,B., 2002b. Effect of diet on cancer development: Is oxidative DNA damage a biomarker? *Free Radic. Biol. Med.* 32(10), 968-974.
89. Han,Y., Xia,Y., Han,J., Zhou,J., Wang,S., Zhu,P., Zhao,R., Jin,N., Song,L., Wang,X., 2008. The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and

male reproductive hormones among non-occupational exposure males. *Chemosphere* 72(5), 785-790.

90. Hardell,L., Liljegren,G., Lindstrom,G., Van Bavel,B., Broman,K., Fredrikson,M., Hagberg,H., Nordstrom,M., Johansson,B., 1996. Increased concentrations of chlordane in adipose tissue from non-Hodgkin's lymphoma patients compared with controls without a malignant disease. *INT. J. ONCOL.* 9(6), 1139-1142.
91. Hatcher,J.M., Pennell,K.D., Miller,G.W., 2008. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol. Sci.* 29(6), 322-329.
92. Hatcher,J.M., Richardson,J.R., Guillot,T.S., McCormack,A.L., Di Monte,D.A., Jones,D.P., Pennell,K.D., Miller,G.W., 2007. Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp. Neurol.* 204(2), 619-630.
93. Hernandez,A.F., Parrin,T., Alarcon,R., 2011. Pesticides and asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11(2), 90-96.
94. Heudorf,U., Angerer,J., 2001. Metabolites of organophosphorous insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area. *Environmental Research* 86(1), 80-87.
95. Hill,J., Head,S.L., Baker,S., Gregg,M., Shealy,D.B., Bailey,S.L., Williams,C.C., Sampson,E.J., Needham,L.L., 1995a. Pesticide residues in urine of adults living in the United States: Reference range concentrations. *Environ. Res.* 71(2), 99-108.
96. Hill,J., Shealy,D.B., Head,S.L., Williams,C.C., Bailey,S.L., Gregg,M., Baker,S.E., Needham,L.L., 1995b. Determination of pesticide

metabolites in human urine using an isotope dilution technique and tandem mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 19(5), 323-329.

97. Hoek,G., Brunekreef,B., Goldbohm,S., Fischer,P., Van Den Brandt,P.A., 2002. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: A cohort study. *Lancet* 360(9341), 1203-1209.
98. Holsapple,M.P., 2002. Autoimmunity by pesticides: A critical review of the state of the science. *Toxicol. Lett.* 127(1-3), 101-109.
99. Hoppin,J.A., Tolbert,P.E., Holly,E.A., Brock,J.W., Korrick,S.A., Altshul,L.M., Zhang,R.H., Bracci,P.M., Burse,V.W., Needham,L.L., 2000. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9(2), 199-205.
100. Hoppin,J.A., Valcin,M., Henneberger,P.K., Kullman,G.J., Limbach,D.M., London,S.J., Alavanja,M.C.R., Sandler,D.P., 2007. Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the agricultural health study. *AM. J. IND. MED.* 50(12), 969-979.
101. Horton,M.K., Rundle,A., Camann,D.E., Barr,D.B., Rauh,V.A., Whyatt,R.M., 2011. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. *Pediatrics* 127(3), e699-e706.
102. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. 1-82. 1971.
Ref Type: Report
103. Ishihara,A., Nishiyama,N., Sugiyama,S.I., Yamauchi,K., 2003. The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to

Japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor. *Gen. Comp. Endocrinol.* 134(1), 36-43.

104. Ji, B.T., Silverman, D.T., Stewart, P.A., Blair, A., Swanson, G.M., Baris, D., Greenberg, R.S., Hayes, R.B., Brown, L.M., Lillemoe, K.D., Schoenberg, J.B., Pottner, L.M., Schwartz, A.G., Hoover, R.N., 2001. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *American Journal of Industrial Medicine* 39(1), 92-99.
105. Ji, G., Xia, Y., Gu, A., Shi, X., Long, Y., Song, L., Wang, S., and Wang, X. Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men. *Reprod. Toxicol.* 2011.
Ref Type: In Press
106. Kapoor, U., Srivastava, M.K., Bhardwaj, S., Srivastava, L.P., 2010. Effect of imidacloprid on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in female rats to derive its no observed effect level (NOEL). *Journal of Toxicological Sciences* 35(4), 577-581.
107. Karami-Mohajeri, S., Abdollahi, M., 2011. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: A systematic review. *Human and Experimental Toxicology* 30(9), 1119-1140.
108. Kasai, H., 1997. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research* 387(3), 147-163.
109. Katsouyanni, K., Zmirou, D., Spix, C., Sunyer, J., Schouten, J.P., Ponka, A., Anderson, H.R., Le Moullec, Y., Wojtyniak, B., Vigotti, M.A., Bacharova, L., 1995. Short-term effects of air pollution on health: A

European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: Background, objectives, design. EUR. RESPIR. J. 8(6), 1030-1038.

110. Kavvalakis,M.P., Tsatsakis,A.M., 2012. The atlas of dialkylphosphates; assessment of cumulative human organophosphorus pesticides' exposure. Forensic Science International 218(1-3), 111-122.
111. Keller-Byrne,J.E., Khuder,S.A., Schaub,E.A., McAfee,O., 1997. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. AM. J. IND. MED. 31(4), 442-444.
112. Khuder,S.A., Peshimam,A.Z., Agraharam,S., 2002. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Rev. Environ. Health 17(4), 307-315.
113. Kim,J.Y., Mukherjee,S., Ngo,L., Christiani,D.C., 2004. Urinary 8-hydroxy-2GA--deoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to fine particulates. Environ. Health Perspect. 112(6), 666-671.
114. Kislev,M.E., Weiss,E., Hartmann,A., 2004. Impetus for sowing and beginning of agriculture: Ground collecting of wild cereals. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101(9), 2692-2695.
115. Kiyosawa,H., Suko,M., Okudaira,H., Murata,K., Miyamoto,T., Chung,M.H., Kasai,H., Nishimura,S., 1990. Cigarette smoking induces formation of 8-hydroxydeoxyguanosine, one of the oxidative DNA damages in human peripheral leukocytes. Free Radical Research Communications 11(1-3), 23-27.
116. Kokouva,M., Bitsolas,N., Hadjigeorgiou,G.M., Rachiotis,G., Papadoulis,N., Hadjichristodoulou,C., 2011. Pesticide exposure and

lymphohaematopoietic cancers: A case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece). *BMC Public Health* 11.

117. Koureas,M., Tsakalof,A., Tsatsakis,A., Hadjichristodoulou,C., 2012. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicol. Lett.* 210(2), 155-168.
118. Koutros,S., Alavanja,M.C.R., Lubin,J.H., Sandler,D.P., Hoppin,J.A., Lynch,C.F., Knott,C., Blair,A., Freeman,L.E.B., 2010. An update of cancer incidence in the agricultural health study. *J. Occup. Environ. Med.* 52(11), 1098-1105.
119. Kryston,T.B., Georgiev,A.B., Pissis,P., Georgakilas,A.G., 2011. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 711(1-2), 193-201.
120. Kuo,H.W., Chang,S.F., Wu,K.Y., Wu,F.Y., 2003. Chromium (VI) induced oxidative damage to DNA: Increase of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine concentrations (8-OHdG) among electroplating workers. *OCCUP. ENVIRON. MED.* 60(8), 590-594.
121. Kuo,H.W., Chou,S.Y., Hu,T.W., Wu,F.Y., Chen,D.J., 2007. Urinary 8-hydroxy-2 Γ A--deoxyguanosine (8-OHdG) and genetic polymorphisms in breast cancer patients. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 631(1), 62-68.
122. Lacasana,M., Lopez-Flores,I., Rodriguez-Barranco,M., Aguilar-Garduno,C., Blanco-Munoz,J., Perez-Mendez,O., Gamboa,R., Bassol,S., Cebrian,M.E., 2010. Association between organophosphate pesticides

exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 243(1), 19-26.

123. Lagorio,S., Tagesson,C., Forastiere,F., Iavarone,I., Axelson,O., Carere,A., 1994. Exposure to benzene and urinary concentrations of 8-hydroxydeoxyguanosine, a biological marker of oxidative damage to DNA. *OCCUP. ENVIRON. MED.* 51(11), 739-743.
124. Lee,C.H., Kamijima,M., Kim,H., Shibata,E., Ueyama,J., Suzuki,T., Takagi,K., Saito,I., Gotoh,M., Hibi,H., Naito,H., Nakajima,T., 2007a. 8-Hydroxydeoxyguanosine levels in human leukocyte and urine according to exposure to organophosphorus pesticides and paraoxonase 1 genotype. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 80(3), 217-227.
125. Lemaire,G., Terouanne,B., Mauvais,P., Michel,S., Rahmani,R., 2004. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation *in vitro*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 196(2), 235-246.
126. Lemarie,E., Musset,M., Charbonnier,C., Renoux,M., Renoux,G., 1986. Clinical characterization of Imuthiol. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 8(1), 51-54.
127. Li,X., Sundquist,J., Sundquist,K., 2008. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: A nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J. Rheumatol.* 35(6), 986-991.
128. Liu,L., Zhang,Q., Feng,J., Deng,L., Zeng,N., Yang,A., Zhang,W., 1996. The study of DNA oxidative damage in benzene-exposed workers. *MUTAT. RES. GENET. TOXICOL.* 370(3-4), 145-150.

129. Loft,S., Vistisen,K., Ewertz,M., Tjonneland,A., Overvad,K., Poulsen,H.E., 1992. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: Influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 13(12), 2241-2247.
130. London,L., Myers,J.E., 1998b. Use of a crop and job specific exposure matrix for retrospective assessment of long term exposure in studies of chronic neurotoxic effects of agrichemicals. *Occup. Environ. Med.* 55(3), 194-201.
131. Lu,C., Barr,D.B., Pearson,M.A., Waller,L.A., 2008. Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. *Environ. Health Perspect.* 116(4), 537-542.
132. Lu,C., Bravo,R., Caltabiano,L.M., Irish,R.M., Weerasekera,G., Barr,D.B., 2005. The presence of dialkylphosphates in fresh fruit juices: Implication for organophosphorus pesticide exposure and risk assessments. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 68(3), 209-227.
133. Lu,C., Fenske,R.A., Simcox,N.J., Kalman,D., 2000. Pesticide exposure of children in an agricultural community: Evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ. Res.* 84(3), 290-302.
134. Luchtrath,H., 1983. The consequences of chronic arsenic poisoning among moselle wine growers. Pathoanatomical investigations of post-mortem examination performed between 1960 and 1977. *J. CANCER RES. CLIN. ONCOL.* 105(2), 173-182.
135. Mabuchi,K., Lilienfeld,A.M., Snell,L.M., 1979. Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *ARCH. ENVIRON. HEALTH* 34(5), 312-320.

136. Mabuchi,K., Lilienfeld,A.M., Snell,L.M., 1980. Cancer and occupational exposure to arsenic: A study of pesticide workers. *PREV. MED.* 9(1), 51-77.
137. Mahjoubi-Samet,A., Hamadi,F., Soussia,L., Fadhel,G., Zeghal,N., 2005. Dimethoate effects on thyroid function in suckling rats. *Ann. Endocrinol.* 66(2 I), 96-104.
138. Manabe,M., Kanda,S., Fukunaga,K., Tsubura,A., Nishiyama,T., 2006. Evaluation of the estrogenic activities of some pesticides and their combinations using MtT/Se cell proliferation assay. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 209(5), 413-421.
139. Margariti,M.G., Tsakalof,A.K., Tsatsakis,A.M., 2007. Analytical methods of biological monitoring for exposure to pesticides: Recent update. *Therapeutic Drug Monitoring* 29(2), 150-163.
140. Margariti,M.G., Tsatsakis,A.M., 2009b. Analysis of dialkyl phosphate metabolites in hair using gas chromatography-mass spectrometry: A biomarker of chronic exposure to organophosphate pesticides. *Biomarkers* 14(3), 137-147.
141. Marks,A.R., Harley,K., Bradman,A., Kogut,K., Barr,D.B., Johnson,C., Calderon,N., Eskenazi,B., 2010. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: The CHAMACOS study. *Environ. Health Perspect.* 118(12), 1768-1774.
142. Martin-Fernakndez,J.A., Barceli-Vidal,C., Pawlowsky-Glahn,V., 2003. Dealing with Zeros and Missing Values in Compositional Data Sets Using Nonparametric Imputation. *Mathematical Geology* 35(3), 253-278.

143. McCauley,L., Lasarev,M., Muniz,J., Stewart,V.N., Kisby,G., 2008. Analysis of pesticide exposure and DNA damage in immigrant farmworkers. *J. Agromedicine* 13(4), 237-246.
144. McKinlay,R., Plant,J.A., Bell,J.N.B., Voulvoulis,N., 2008. Endocrine disrupting pesticides: Implications for risk assessment. *Environ. Int.* 34(2), 168-183.
145. McKone,T.E., Castorina,R., Harnly,M.E., Kuwabara,Y., Eskenazi,B., Bradman,A., 2007. Merging models and biomonitoring data to characterize sources and pathways of human exposure to organophosphorus pesticides in the Salinas Valley of California. *Environ. Sci. Technol.* 41(9), 3233-3240.
146. Meeker,J.D., Barr,D.B., Hauser,R., 2006. Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reprod. Toxicol.* 22(3), 437-442.
147. Meeker,J.D., Barr,D.B., Hauser,R., 2008. Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum. Reprod.* 23(8), 1932-1940.
148. Meeker,J.D., Barr,D.B., Hauser,R., 2009. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod. Toxicol.* 27(2), 155-160.
149. Meeker,J.D., Ryan,L., Barr,D.B., Herrick,R.F., Bennett,D.H., Bravo,R., Hauser,R., 2004a. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ. Health Perspect.* 112(17), 1665-1670.

150. Meeker,J.D., Singh,N.P., Ryan,L., Duty,S.M., Barr,D.B., Herrick,R.F., Bennett,D.H., Hauser,R., 2004b. Urinary levels of insecticide metabolites and DNA damage in human sperm. *Hum. Reprod.* 19(11), 2573-2580.
151. Merhi,M., Raynal,H., Cahuzac,E., Vinson,F., Cravedi,J.P., Gamet-Payrastre,L., 2007a. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: Meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 18(10), 1209-1226.
152. Moate,T.F., Lu,C., Fenske,R.A., Hahne,R.M.A., Kalman,D.A., 1999. Improved cleanup and determination of dialkyl phosphates in the urine of children exposed to organophosphorus insecticides. *J. Anal. Toxicol.* 23(4), 230-236.
153. Montgomery,M.P., Kamel,F., Saldana,T.M., Alavanja,M.C.R., Sandler,D.P., 2008. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *American Journal of Epidemiology* 167(10), 1235-1246.
154. Mostafalou,S., Abdollahi,M., Eghbal,M.A., Kouzehkonani,N.S., 2012. Protective effect of NAC against malathion-induced oxidative stress in freshly isolated rat hepatocytes. *Adv. Pharm. Bull.* 2(1), 79-88.
155. Muniz,J.F., McCauley,L., Scherer,J., Lasarev,M., Koshy,M., Kow,Y.W., Nazar-Stewart,V., Kisby,G.E., 2008a. Biomarkers of oxidative stress and DNA damage in agricultural workers: A pilot study. *Toxicology and Applied Pharmacology* 227(1), 97-107.
156. Ohayo-Mitoko,G.J.A., Kromhout,H., Simwa,J.M., Boleij,J.S.M., Heederik,D., 2000. Self reported symptoms and inhibition of acetylcholinesterase activity among Kenyan agricultural workers. *Occup. Environ. Med.* 57(3), 195-200.

157. Olsson,A.O., Nguyen,J.V., Sadowski,M.A., Barr,D.B., 2003. A liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry method for quantification of specific organophosphorus pesticide biomarkers in human urine. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 376(6), 808-815.
158. Padungtod,C., Savitz,D.A., Overstreet,J.W., Christiani,D.C., Ryan,L.M., Xu,X., 2000. Occupational pesticide exposure and semen quality among chinese workers. *J. Occup. Environ. Med.* 42(10), 982-992.
159. Perera,F.P., Rauh,V., Tsai,W.Y., Kinney,P., Camann,D., Barr,D., Bernert,T., Garfinkel,R., Tu,Y.H., Diaz,D., Dietrich,J., Whyatt,R.M., 2003. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ. Health Perspect.* 111(2), 201-205.
160. Perry,M.J., Venners,S.A., Barr,D.B., Xu,X., 2007. Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. *Reprod. Toxicol.* 23(1), 113-118.
161. Petit,A.N., Fontaine,F., Vatsa,P., Climent,C., Vaillant-Gaveau,N., 2012. Fungicide impacts on photosynthesis in crop plants. *Photosyn. Res.* 111(3), 315-326.
162. Phillips,T.M., 2000. Assessing environmental exposure in children: Immunotoxicology screening. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 10(6 II SUPPL.), 769-775.
163. Pilkington,A., Buchanan,D., Jamal,G.A., Gillham,R., Hansen,S., Kidd,M., Hurley,J.F., Soutar,C.A., 2001b. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup. Environ. Med.* 58(11), 702-710.

164. Porta,M., Malats,N., Jariod,M., Grimait,J.O., Rifot,J., Carrato,A., Guarner,L., Salas,A., Santiago-Silva,M., Corominas,J.M., Andreu,M., Real,F.X., 1999. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 354(9196), 2125-2129.
165. Pournourmohammadi,S., Ostad,S.N., Azizi,E., Ghahremani,M.H., Farzami,B., Minaie,B., Larijani,B., Abdollahi,M., 2007. Induction of insulin resistance by malathion: Evidence for disrupted islets cells metabolism and mitochondrial dysfunction. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 88(3), 346-352.
166. Priemin,H., Loft,S., Nyssinen,K., Salonen,J.T., Poulsen,H.E., 1997. No effect of supplementation with vitamin E, ascorbic acid, or coenzyme Q10 on oxidative DNA damage estimated by 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine excretion in smokers. *American Journal of Clinical Nutrition* 65(2), 503-507.
167. Qian,H., Chen,W., Sheng,G.D., Xu,X., Liu,W., Fu,Z., 2008. Effects of glufosinate on antioxidant enzymes, subcellular structure, and gene expression in the unicellular green alga *Chlorella vulgaris*. *Aquatic Toxicology* 88(4), 301-307.
168. R.Peshin. Economic Benefits of Pest Management. *Encyclopedia of Pest Management* , 224-227. 2002. Marcel Dekker.
Ref Type: Generic
169. Rauh,V.A., Garfinkel,R., Perera,F.P., Andrews,H.F., Hoepner,L., Barr,D.B., Whitehead,R., Tang,D., Whyatt,R.W., 2006. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 118(6), e1845-e1859.
170. Raun Andersen,H., Vinggaard,A.M., Rasmussen,T., Gjermansen,I.M., Cecilie Bonfeld-Jurgensen,E., 2002. Effects of currently used

pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 179(1), 1-12.

171. Recio,R., Ocampo-Gomez,G., Moran-Martinez,J., Borja-Aburto,V., Lopez-Cervantes,M., Uribe,M., Torres-Sanchez,L., Cebrian,M.E., 2005. Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. *Environ. Health Perspect.* 113(9), 1160-1163.
172. Recio,R., Robbins,W.A., Ocampo-Gomez,G., Borja-Aburto,V., Moran-Martinez,J., Froines,J.R., Hernandez,R.M., Cebrian,M.E., 2001. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ. Health Perspect.* 109(12), 1237-1240.
173. Recio-Vega,R., Ocampo-Gomez,G., Borja-Aburto,V.H., Moran-Martinez,J., Cebrian-Garcia,M.E., 2008. Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *J. Appl. Toxicol.* 28(5), 674-680.
174. Reckner Olsson, Skogh,T., Axelson,O., Wingren,G., 2004. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup. Environ. Med.* 61(3), 233-238.
175. Rees,H., 1996. Exposure to sheep dip and the incidence of acute symptoms in a group of Welsh sheep farmers. *Occup. Environ. Med.* 53(4), 258-263.
176. Rekleiti,M., Kyloudis,P., 2012. Pesticides: Their consequences on health and the management of poisoning in primary health care. *Nosileftiki* 51(4), 364-374.

177. Renoux,G., Renoux,M., Guillaumin,J.M., 1988. Immunopharmacology and immunotoxicity of zinc diethyldithiocarbamate. *International Journal of Immunopharmacology* 10(4), 489-493.
178. Richard,S., Moslemi,S., Sipahutar,H., Benachour,N., Seralini,G.E., 2005. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ. Health Perspect.* 113(6), 716-720.
179. Richardson,J.R., Caudle,W.M., Wang,M., Dean,E.D., Pennell,K.D., Miller,G.W., 2006. Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J.* 20(10), E976-E985.
180. Rosas,L.G., Eskenazi,B., 2008. Pesticides and child neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics* 20(2), 191-197.
181. Rothlein,J., Rohlman,D., Lasarev,M., Phillips,J., Muniz,J., McCauley,L.A., 2006. Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and nonagricultural Hispanic workers. *Environ. Health Perspect.* 114(5), 691-696.
182. Ruckart,P.Z., Kakolewski,K., Bove,F.J., Kaye,W.E., 2004. Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ. Health Perspect.* 112(1), 46-51.
183. Sanchez Lizardi,P., O'Rourke,M.K., Morris,R.J., 2008. The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning. *J. Pediatr. Psychol.* 33(1), 91-101.
184. Sanchez-Pena,L.C., Reyes,B.E., Lopez-Carrillo,L., Recio,R., Moran-Martinez,J., Cebrian,M.E., Quintanilla-Vega,B., 2004.

Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 196(1), 108-113.

185. Sanderson, J.T., Seinen, W., Giesy, J.P., Van Den Berg, M.D., 2000. 2-chloro-s-triazine herbicides induce aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells: A novel mechanism for estrogenicity? *Toxicol. Sci.* 54(1), 121-127.
186. Schettgen, T., Koch, H.M., Drexler, H., Angerer, J., 2002. New gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of urinary pyrethroid metabolites in environmental medicine. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 778(1-2), 121-130.
187. Slager, R.E., Poole, J.A., LeVan, T.D., Sandler, D.P., Alavanja, M.C.R., Hoppin, J.A., 2009. Rhinitis associated with pesticide exposure among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup. Environ. Med.* 66(11), 718-724.
188. Soldin, O.P., Nsouly-Maktabi, H., Genkinger, J.M., Loffredo, C.A., Ortega-Garcia, J.A., Colantino, D., Barr, D.B., Luban, N.L., Shad, A.T., Nelson, D., 2009. Pediatric acute lymphoblastic leukemia and exposure to pesticides. *Ther. Drug Monit.* 31(4), 495-501.
189. Steenland, K., Dick, R.B., Howell, R.J., Chrislip, D.W., Hines, C.J., Reid, T.M., Lehman, E., Laber, P., Krieg, J., Knott, C., 2000a. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ. Health Perspect.* 108(4), 293-300.

190. Stephens,R., Spurgeon,A., Calvert,I.A., Beach,J., Levy,L.S., Berry,H., Harrington,J.M., 1995. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *LANCET* 345(8958), 1135-1139.
191. Stephens,R., Sreenivasan,B., 2004. Neuropsychological effects of long-term low-level organophosphate exposure in orchard sprayers in England. *ARCH. ENVIRON. HEALTH* 59(11), 566-574.
192. Stewart,P., Reihman,J., Lonky,E., Darvill,T., Pagano,J., 2000. Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *NEUROTOXICOL. TERATOL.* 22(1), 21-29.
193. Strong,L.L., Thompson,B., Coronado,G.D., Griffith,W.C., Vigoren,E.M., Islas,I., 2004. Health symptoms and exposure to organophosphate pesticides in farmworkers. *Am. J. Ind. Med.* 46(6), 599-606.
194. Sudakin,D.L., Stone,D.L., 2011. Dialkyl phosphates as biomarkers of organophosphates: The current divide between epidemiology and clinical toxicology. *Clin. Toxicol.* 49(9), 771-781.
195. Sun,F., Anantharam,V., Latchoumycandane,C., Kanthasamy,A., Kanthasamy,A.G., 2005. Dieldrin induces ubiquitin-proteasome dysfunction in +-synuclein overexpressing dopaminergic neuronal cells and enhances susceptibility to apoptotic cell death. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315(1), 69-79.
196. Swan,S.H., Kruse,R.L., Liu,F., Barr,D.B., Drobnis,E.Z., Redmon,B., Wang,C., Brazil,C., Overstreet,J.W., 2003. Semen quality relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ. Health Perspect.* 111(12), 1478-1484.

197. Tagesson,C., Chabiuk,D., Axelson,O., Baranski,B., Palus,J., Wyszynska,K., 1993. Increased urinary excretion of the oxidative DNA adduct, 8-hydroxydeoxyguanosine, as a possible indicator of occupational cancer hazards in the asbestos, rubber, and azo-dye industries. *POL. J. OCCUP. MED. ENVIRON. HEALTH* 6(4), 357-368.
198. Tielemans,E., Burdorf,A., Te Velde,E.R., Weber,R.F.A., Van Kooij,R.J., Veulemans,H., Heederik,D.J.J., 1999. Occupationally related exposures and reduced semen quality: A case- control study. *Fertility and Sterility* 71(4), 690-696.
199. Tope,A.M., Panemangalore,M., 2007. Assessment of oxidative stress due to exposure to pesticides in plasma and urine of traditional limited-resource farm workers: Formation of the dna-adduct 8-hydroxy-2-deoxy-guanosine (8-ohdg). *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 42(2), 151-155.
200. Tsatsakis,A.M., Barbounis,M.G., Kavalakis,M., Kokkinakis,M., Terzi,I., Tzatzarakis,M.N., 2010. Determination of dialkyl phosphates in human hair for the biomonitoring of Exposure to organophosphate pesticides. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 878(17-18), 1246-1252.
201. Tsatsakis,A.M., Tzatzarakis,M.N., Koutroulakis,D., Toutoudaki,M., Sifakis,S., 2009. Dialkyl phosphates in meconium as a biomarker of prenatal exposure to organophosphate pesticides: A study on pregnant women of rural areas in Crete, Greece. *Xenobiotica* 39(5), 364-373.
202. Ueyama,J., Saito,I., Kamijima,M., Nakajima,T., Gotoh,M., Suzuki,T., Shibata,E., Kondo,T., Takagi,K., Miyamoto,K.I., Takamatsu,J., Hasegawa,T., Takagi,K., 2006b. Simultaneous determination of urinary dialkylphosphate metabolites of organophosphorus pesticides

using gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 832(1), 58-66.

204. Valavanidis,A., Vlachogianni,T., Fiotakis,C., 2009. 8-Hydroxy-2 Γ A- - deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews* 27(2), 120-139.
205. van der Mark,M., Brouwer,M., Kromhout,H., Nijssen,P., Huss,A., Vermeulen,R., 2012. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ. Health Perspect.* 120(3), 340-347.
206. Van Hemmen,J.J., 2001. EUROPOEM, a predictive occupational exposure database for registration purposes of pesticides. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 16(2), 246-250.
207. Van Maele-Fabry,G., Duhayon,S., Mertens,C., Lison,D., 2008. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: A review and meta-analysis of cohort studies. *Environ. Res.* 106(1), 121-137.
208. Van Maele-Fabry,G., Hoet,P., Lison,D., 2013. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 56, 19-31.
209. Van Maele-Fabry,G., Hoet,P., Vilain,F., Lison,D., 2012. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ. Int.* 46, 30-43.
210. Van Maele-Fabry,G., Lantin,A.C., Hoet,P., Lison,D., 2010. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: A

systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 21(6), 787-809.

211. Van Maele-Fabry,G., Willems,J.L., 2004. Prostate cancer among pesticide applicators: A meta-analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77(8), 559-570.
212. Van Wendel De Joode,B., Wesseling,C., Kromhout,H., Monge,P., Garcia,M., Mergler,D., 2001. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet* 357(9261), 1014-1016.
213. Vinson,F., Merhi,M., Baldi,I., Raynal,H., Gamet-Payrastre,L., 2011. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: A meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup. Environ. Med.* 68(9), 694-702.
214. Weerasekera,G., Smith,K.D., Quiros-Alcala,L., Fernandez,C., Bradman,A., Eskenazi,B., Needham,L.L., Barr,D.B., 2009. A mass spectrometry-based method to measure dialkylphosphate degradation products of organophosphorous insecticides in dust and orange juice. *J. Environ. Monit.* 11(7), 1345-1351.
215. Weichenthal,S., Moase,C., Chan,P., 2010. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort. *ENVIRON. HEALTH PERSPECT.* 118(8), 1117-1125.
216. Whyatt,R.M., Rauh,V., Barr,D.B., Camann,D.E., Andrews,H.F., Garfinkel,R., Hoepner,L.A., Diaz,D., Dietrich,J., Reyes,A., Tang,D., Kinney,P.L., Perera,F.P., 2004. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ. Health Perspect.* 112(10), 1125-1132.

217. Wigle,D.T., Turner,M.C., Krewski,D., 2009. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *ENVIRON. HEALTH PERSPECT.* 117(10), 1505-1513.
218. Xia,Y., Han,Y., Wu,B., Wang,S., Gu,A., Lu,N., Bo,J., Song,L., Jin,N., Wang,X., 2008. The relation between urinary metabolite of pyrethroid insecticides and semen quality in humans. *Fertil. Steril.* 89(6), 1743-1750.
219. Yang,Y., Tian,Y., Yan,C., Jin,X., Tang,J., Shen,X., 2009. Determinants of urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in Chinese children with acute leukemia. *Environmental Toxicology* 24(5), 446-452.
220. Young,J.G., Eskenazi,B., Gladstone,E.A., Bradman,A., Pedersen,L., Johnson,C., Barr,D.B., Furlong,C.E., Holland,N.T., 2005. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *NeuroToxicology* 26(2), 199-209.
221. Yucra,S., Gasco,M., Rubio,J., Gonzales,G.F., 2008. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: Association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environ. Health Global Access Sci. Sour.* 7.
222. Zhang, FuBin Jiang¹, and JianFeng Ou¹. Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus. *Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences*, 1[2], 125-144. 2011.
Ref Type: Generic
224. Zhang,X., Driver,J.H., Li,Y., Ross,J.H., Krieger,R.I., 2008. Dialkylphosphates (DAPs) in fruits and vegetables may confound biomonitoring in organophosphorus insecticide exposure and risk assessment. *J. Agric. Food Chem.* 56(22), 10638-10645.

225. Zhang, Y., Zhao, M., Jin, M., Xu, C., Wang, C., Liu, W., 2010. Immunotoxicity of pyrethroid metabolites in an *in vitro* model. *Environmental Toxicology and Chemistry* 29(11), 2505-2510.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι -ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΕΚΤΙΘΕΜΕΝΩΝ

Α/Α:

Ημερομηνία: / / 2010

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1.Επώνυμο.....2.Όνομα.....

3.Πατρώνυμο.....

4.Φύλο Άρρεν 3.Ηλικία ετών 4.Σωματικό Βάρος.....κιλά
 Θήλυ

5.Επάγγελμα: Αγρότης Ψεκαστής Εποχιακός εργάτης
 Γεωργοκτηνοτρόφος Άλλο προσδιορίστε.....

6, Κατοικία

Ημιαστική Αγροτική
Νομός..... Πόλη/Χωριό
Οδός Αριθμός.....

7. Έχετε αλλάξει κάτοικος κατοικία τα τελευταία 20 χρόνια;

ναι
 όχι

Αν ναι

8. 2η Κατοικία

Αστική Ημιαστική Αγροτική
Νομός..... Πόλη/Χωριό
Οδός Αριθμός.....

9.Μόρφωση Καμία Δημοτικό Γυμνάσιο Λύκειο (ΙΕΚ)
 Ανώτερη (ΤΕΙ) Ανώτατη (Πανεπιστήμιο)

ΚΥΡΙΑ ΕΡΓΑΣΙΑ

10. 1^η Εργασία

Είδος Διάστημα εργασίαςέτη
 Αστική Ημιαστική Αγροτική
Νομός Πόλη/Χωριό

11. 2^η Εργασία

Είδος Διάστημα εργασίαςέτη
 Αστική Ημιαστική Αγροτική

Νομός Πόλη/Χωριό

ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΕΝΑΣΧΟΛΗΣΕΙΣ-ΕΡΓΑΣΙΕΣ

12. 1^η Εργασία

Είδος Διάστημα εργασίαςέτη
 Αστική Ημιαστική Αγροτική
Νομός Πόλη/Χωριό

13. 2^η Εργασία

Είδος Διάστημα εργασίαςέτη
 Αστική Ημιαστική Αγροτική
Νομός Πόλη/Χωριό

14. 3^η Εργασία

Είδος Διάστημα εργασίαςέτη
 Αστική Ημιαστική Αγροτική
Νομός Πόλη/Χωριό

ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

15. Δημητριακά (σιτάρι, κριθάρι, βρώμη, σίκαλη)
Χρονικό διάστημαέτη
Έκταση καλλιέργειας στρέμματα
16. Βιομηχανικά φυτά (βαμβάκι, καπνός, καλαμπόκι, τεύτλα, πατάτες)
Χρονικό διάστημαέτη
Έκταση καλλιέργειας στρέμματα
17. Δενδρώδεις καλλιέργειες (ελιές, εσπεριδοειδή, μηλιές)
Χρονικό διάστημαέτη
Έκταση καλλιέργειας στρέμματα
18. Ψυχανθή (τριφύλλι, φακές, φασόλια, αρακάς, βίκος)
Χρονικό διάστημαέτη
Έκταση καλλιέργειας στρέμματα
19. Καλλωπιστικά φυτά
Χρονικό διάστημαέτη
Έκταση καλλιέργειας στρέμματα
20. Άλλο (προσδιορίστε)
Χρονικό διάστημαέτη
Έκταση καλλιέργειας στρέμματα

ΦΥΤΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

| Όνομα | Αρ. εφαρμ/έτος | Έτη | Περιοχή | Τρόπος Εφαρμογής |
|---------|----------------|-------|---------|------------------|
| 21..... | | | | (α) (β) (γ) |
| 22..... | | | | (α) (β) (γ) |
| 23..... | | | | (α) (β) (γ) |
| 24..... | | | | (α) (β) (γ) |
| 25..... | | | | (α) (β) (γ) |
| 26..... | | | | (α) (β) (γ) |
| 27..... | | | | (α) (β) (γ) |
| 28..... | | | | (α) (β) (γ) |

(α) υδραυλικό ψεκαστικόέτη

(β) πνευματικό ψεκαστικό έτη

(γ) χειροκίνητο ψεκαστικό.....έτη

**Δραστική ουσία* (να συμπληρωθεί από την ερευνητική ομάδα)

- 21)
- 22)
- 23)
- 24)
- 25)
- 26)
- 27)
- 28)

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥ ΕΤΟΥΣ

ΦΥΤΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

| Όνομα εφαρμογής | Αρ. εφαρμογών | Περιοχή | Τρόπος |
|--------------------|---------------|---------|-------------|
| 29) | | | (α) (β) (γ) |
| 30) | | | (α) (β) (γ) |
| 31) | | | (α) (β) (γ) |
| 32) | | | (α) (β) (γ) |
| 33) | | | (α) (β) (γ) |
| 34) | | | (α) (β) (γ) |
| 35) | | | (α) (β) (γ) |
| 36) | | | (α) (β) (γ) |

(α) υδραυλικό ψεκαστικό(β) πνευματικό ψεκαστικό (γ) χειροκίνητο ψεκαστικό

**Δραστική ουσία* (να συμπληρωθεί από την ερευνητική ομάδα)

- 29)
- 30)
- 31)
- 32)
- 33)
- 34)
- 35)
- 36)

| Επαγγελματικές Πρακτικές | |
|---|---|
| Ερώτηση | |
| 37. Τι τύπους παρασιτοκτόνων εφαρμόζετε η αναμειγνύεται; | <input type="checkbox"/> Εντομοκτόνα <input type="checkbox"/> Ζιζανιοκτόνα <input type="checkbox"/> Μυκητοκτόνα <input type="checkbox"/> Απολυμαντικά <input type="checkbox"/> Άλλο προσδιορίστε..... |
| 38. Προστατευτικός εξοπλισμός που χρησιμοποιείτε όταν χειρίζεστε παρασιτοκτόνα; | <input type="checkbox"/> Δεν χρησιμοποιώ προστατευτικό εξοπλισμό <input type="checkbox"/> Μάσκα αερίων <input type="checkbox"/> Μάσκα σκόνης <input type="checkbox"/> Καπέλο <input type="checkbox"/> Προστατευτικά Γυαλιά <input type="checkbox"/> Γάντια κατά τον ψεκασμό <input type="checkbox"/> Γάντια κατά την ανάμειξη <input type="checkbox"/> Ειδικές μπότες (για προστασία από χημικά) <input type="checkbox"/> Ποδιά <input type="checkbox"/> Στολή <input type="checkbox"/> Ενδυμασία μιας χρήσης |
| 39. Μετά τη χρήση φυτοπροστατευτικών ποτέ συνήθως αλλάζετε ρούχα εργασίας; | <input type="checkbox"/> Αμέσως μετά τη χρήση <input type="checkbox"/> Πριν το φαγητό <input type="checkbox"/> Στο τέλος της ημέρας <input type="checkbox"/> στο τέλος της επόμενης ημέρας <input type="checkbox"/> Αργότερα <input type="checkbox"/> Πάντα χρησιμοποιώ ενδυμασίες μιας χρήσης |
| 40. Φοράτε συνήθως γυαλιά μωπίας η ηλίου όταν αναμειγνύετε η εφαρμόζετε παρασιτοκτόνα: (η ερώτηση δεν αναφέρεται σε προστατευτικά γυαλιά) | <input type="checkbox"/> ναι <input type="checkbox"/> όχι |
| 41. Αν μια μικρή ποσότητα παρασιτοκτόνου χυθεί στα ρούχα σας ποτέ συνήθως θα αλλάξετε ρούχα; | <input type="checkbox"/> Αμέσως μετά τη χρήση <input type="checkbox"/> Πριν το φαγητό <input type="checkbox"/> Στο τέλος της ημέρας <input type="checkbox"/> στο τέλος της επόμενης ημέρας <input type="checkbox"/> Αργότερα <input type="checkbox"/> Πάντα χρησιμοποιώ ενδυμασίες μιας χρήσης |

| | |
|--|---|
| <p>42. Όταν αναμειγνύετε η εφαρμόζετε παρασιτοκτόνα, για ποσόν καιρό φοράτε τα ίδια γάντια πριν αλλάξετε ζευγάρι ;</p> | <p><input type="checkbox"/> Δεν φοράω γάντια <input type="checkbox"/> Αλλάζω γάντια κάθε φορά <input type="checkbox"/> Αλλάζω γάντια μια φορά κάθε μηνά <input type="checkbox"/> Αλλάζω γάντια 1-4 φορές κάθε χρόνο <input type="checkbox"/> Δεν αλλάζω γάντια</p> |
| <p>43. Στο σπίτι πως πλένονται τα ρούχα μετά την εφαρμογή ή ανάμειξη παρασιτοκτόνων;</p> | <p><input type="checkbox"/> Χρησιμοποιώ ενδυμασίες μίας χρήσης <input type="checkbox"/> Μαζί με τα υπόλοιπα ρούχα <input type="checkbox"/> Χωριστά στο ίδιο πλυντήριο <input type="checkbox"/> Ξεχωριστά, με άλλο τρόπο</p> |
| <p>44. Όταν εφαρμόζετε η αναμειγνύετε παρασιτοκτόνα ποια σημεία του σώματος σας έρχονται σε επαφή με το σκεύασμα;</p> | <p><input type="checkbox"/> Κανένα <input type="checkbox"/> Χεριά <input type="checkbox"/> Πόδια <input type="checkbox"/> Πρόσωπο <input type="checkbox"/> Σώμα <input type="checkbox"/> Κανένα</p> |
| <p>45. Μετά την ανάμειξη η εφαρμογή παρασιτοκτόνων ποτέ συνήθως πλένεστε;</p> | <p><input type="checkbox"/> Αμέσως μετά (μόνο τα χεριά) <input type="checkbox"/> Αμέσως μετά (Όλο το σώμα) <input type="checkbox"/> Πριν το φαγητό (Όλο το σώμα) <input type="checkbox"/> Πριν το φαγητό (μόνο τα χέρια) <input type="checkbox"/> Στο τέλος της ημέρας(μόνο τα χεριά) <input type="checkbox"/> Στο τέλος της ημέρας(Όλο το σώμα)</p> |
| <p>46. Μετά την ανάμειξη η εφαρμογή παρασιτοκτόνων, που συνήθως πλένεστε;</p> | <p><input type="checkbox"/> Στο μπάνιο του σπιτιού <input type="checkbox"/> Σε εξωτερικό ντους <input type="checkbox"/> Άλλο, προσδιορίστε.....</p> |
| <p>47. Ο ελκυστήρας (τρακτέρ) που χρησιμοποιείτε για την εφαρμογή παρασιτοκτόνων έχει κλειστή καμπίνα;</p> | <p><input type="checkbox"/> Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/> Δε χρησιμοποιώ τρακτέρ</p> |
| <p>48. Αποθηκεύετε φυτοπροστατευτικά σκευάσματα στο σπίτι;</p> | <p><input type="checkbox"/> Ναι, σε αποθήκη μέσα στο σπίτι <input type="checkbox"/> Ναι, στο υπόγειο <input type="checkbox"/> Ναι, στο γκαράζ <input type="checkbox"/> Ναι σε χωριστή αποθήκη, εκτός σπιτιού <input type="checkbox"/> Όχι</p> |
| <p>49. Επισκευάζετε εσείς προσωπικά τον εξοπλισμό εφαρμογής παρασιτοκτόνων;</p> | <p><input type="checkbox"/> Ναι <input type="checkbox"/> Όχι</p> |
| <p>50. Ποσό απέχει η κατοικία σας από την πλησιέστερη περιοχή</p> | <p>.....m</p> |

| | |
|--|--|
| οπού γίνεται ανάμειξη παρασιτοκτόνων; | |
| 51. Ποσό απέχει η κατοικία σας από την πλησιέστερη περιοχή οπού γίνεται εφαρμογή παρασιτοκτόνων; |m |
| 52. Καπνίζετε κατά τη διάρκεια της εργασίας; | <input type="checkbox"/> Πάντα <input type="checkbox"/> Μερικές φορές <input type="checkbox"/> Σπάνια <input type="checkbox"/> Ποτέ |
| 53. Τρώτε κατά τη διάρκεια της εργασίας; | <input type="checkbox"/> Πάντα <input type="checkbox"/> Μερικές φορές <input type="checkbox"/> Σπάνια <input type="checkbox"/> Ποτέ |

Τελευταία Εφαρμογή

| | |
|--|---|
| 55. Ποια ημερομηνία έγινε η τελευταία εφαρμογή(ψεκασμός) παρασιτοκτόνων? | / /2010 |
| 56. Ποιό προϊόν (σκευάσμα) χρησιμοποιήθηκε? | |
| 57. Μορφή σκευάσματος | <input type="checkbox"/> Βρέξιμη σκόνη (WP) ή Υδατοδιαλυτή σκόνη <input type="checkbox"/> Βρέξιμοι κόκκοι(WG) ή Υδατοδιαλυτοί Κόκκοι(SG) <input type="checkbox"/> Πελλετές-σφαιρίδια(Water soluble bags) <input type="checkbox"/> Υδατικό διάλυμα <input type="checkbox"/> Οργανικό διάλυμα |
| 58. Δόση εφαρμογής |kg σκευάσματος/ στρέμμα |
| 59. Ποσότητα εφαρμογής |l/στρέμμα |
| 60. Έκταση Καλλιέργειας | στρέμματα |
| 61. Διάρκεια Ψεκασμού |h |
| 62. Μέθοδος Εφαρμογής | <input type="checkbox"/> Ελκυστήρας με Υδραυλικό ψεκαστικό <input type="checkbox"/> Ελκυστήρας με Πνευματικό ψεκαστικό <input type="checkbox"/> Χειροκίνητο ψεκαστικό χωρίς ελκυστήρα |
| 63. Είδος καλλιέργειας | <input type="checkbox"/> Δημητριακά (σιτάρι, κριθάρι, βρώμη, σίκαλη) <input type="checkbox"/> Βιομηχανικά φυτά (βαμβάκι, καπνός, καλαμπόκι, τεύτλα, πατάτες) <input type="checkbox"/> Δενδρώδεις καλλιέργειες (ελιές, εσπεριδοειδή, μηλιές) <input type="checkbox"/> Ψυχανθή (τριφύλλι, φακές, φασόλια, αρακάς, βίκος) <input type="checkbox"/> Καλλωπιστικά φυτά |

| | |
|---|---|
| | <input type="checkbox"/> Άλλο (προσδιορίστε) |
| 64. Δραστική ουσία(συμπληρώνεται από την ερευνητική ομάδα) | |
| 65. Συγκέντρωση δραστικής ουσίας στο σκεύασμα(συμπληρώνεται από την ερευνητική ομάδα) | |

ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

66. Κάπνισμα

- Ποτέ Περιστασιακά, αριθμός τσιγάρων την εβδομάδα
- Καθημερινά, αριθμός τσιγάρων την ημέρα
- Πρώην καπνιστής, χρονολογία έναρξης..... χρονολογία διακοπής.....

67. Οινόπνευμα ποτό : ένα μπουκάλι μπύρας ή ένα ποτήρι κρασί ή μια δόση ηδύποτου, λικέρ ή ένα αλκοολούχο μίγμα, κοκτέιλ.

- Δεν πίνω ποτέ
- 1 ποτό το μήνα η λιγότερο
- 2-3 ποτά το μήνα
- 1-2 ποτά την εβδομάδα
- 3-4 ποτά την εβδομάδα
- 5-6 ποτά την εβδομάδα
- 1 ποτό την ημέρα
- 2-3 ποτά την ημέρα
- 4-5 ποτά την ημέρα
- 6 ή περισσότερα ποτά την ημέρα

Ταυτότητα Συμμετέχοντα _____ Επίσκεψη _____ Ημερομηνία ___/___/_____
Τηλέφωνο επικοινωνίας:

Ερωτηματολόγιο Γενικού Περιεχομένου Ιατρικό Ιστορικό

ΕΝΟΤΗΤΑ Α

1. Ποια είναι η ημερομηνία γεννήσεώς σας; / / 19
Ημέρα/ μήνας/ έτος
2. Ποιο είναι το φύλο σας;
 άρρεν
 θήλυ
3. Ποια είναι η οικογενειακή σας κατάσταση ;
 άγαμος/η
 έγγαμος/έγγαμη
 χήρος, χήρα
 διαζευγμένος/η
 σε διάσταση
 συμβίωση με σύντροφο
4. Ποιά είναι η υψηλότερη εκπαιδευτική κλίμακα στην οποία έχετε φτάσει;
 Καμία επίσημη εκπαίδευση
 Πρωτοβάθμια εκπαίδευση
 Δευτεροβάθμια εκπαίδευση
 Δευτεροβάθμια επαγγελματική εκπαίδευση
 Ανώτερη επαγγελματική εκπαίδευση
 Πανεπιστημιακή εκπαίδευση
5. Απασχολείστε επί του παρόντος σε έμμισθη εργασία;
 ναι
 όχι, ασχολούμαι με οικιακά
 όχι, είμαι άνεργη/άνεργος
 όχι, είμαι συνταξιούχος/
λαμβάνω πρόωγη σύνταξη
 όχι, είμαι ανίκανος για εργασία
 άλλο, (παρακαλώ
εξηγήστε).....

**Σας είπε ποτέ ο γιατρός ότι έχετε ή είχατε μία ή και περισσότερες από τις παρακάτω ασθένειες ή ιατρικά Προβλήματα;
Αν ναι, σε ποια ηλικία πρωτοδιαγνώστηκε;**

6. ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

| | | | |
|--|---------|---------|-------------|
| 6.1 Έμφραγμα του μυοκαρδίου Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.2 Στηθάγχη Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.3 Ρευματική Καρδιοπάθεια Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.4 Εγκεφαλικό επεισόδιο Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.5 Θρομβοφλεβίτιδα Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.6 Κιρσοί Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.7 Κυκλοφορικές διαταραχές του Εγκεφάλου Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.8 Υπέρταση Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.9 Αυξημένα τριγλυκερίδια Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.10 Ημικρανίες Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.11 Αρρυθμία Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |
| 6.12 Πνευμονικό οίδημα Αν ναι, ακολουθείτε θεραπεία γι'αυτό; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | |

7. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ

7.1 Διαβήτης (σάκχαρο)
Αν ναι, κάνετε ενέσεις
ινσουλίνης; 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

8. ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

8.1 Χολολιθίαση
Αν ναι, κάνατε χειρουργική
επέμβαση (χολοκυστεκτομή); 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

8.2 Έλκος στομάχου
Αν ναι, ακολουθήσατε ιατρική
θεραπεία; 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

8.3 Έλκος του δωδεκαδακτύλου
Αν ναι, ακολουθήσατε ιατρική
θεραπεία; 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

8.4 Πολύποδας του παχέως εντέρου
Αν ναι, κάνατε χειρουργική
Επέμβαση; 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

8.5 Σκωληκοειδίτιδα
Αν ναι, κάνατε χειρουργική
επέμβαση (σκωληκοειδεκτομή); 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

9. Ασθένεια ήπατος (διευκρινίστε)

9.1 Ιογενής ηπατίτιδα 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

9.2 Πρωτοπαθής Καρκίνος 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

9.3 Μεταστατικός Καρκίνος 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

9.4 Κίρρωση 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

9.5 Άλλο 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

10. ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ

10.1 Καταρράκτης 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

10.2 Γλαύκωμα (υψηλή πίεση στο μάτι) 1|_|Ναι 2|_|Όχι |_|_| Ηλικία

11. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ/ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

| | | | |
|------------------------------------|---------|---------|-------------|
| 11.1 Άσθμα | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 11.2 Αλλεργική καταρροή (ρινίτιδα) | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 11.3 Έκζεμα | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 11.4 Χρόνια βρογχίτιδα/Εμφύσημα | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |

12. ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΑ

| | | | |
|------------------------------|---------|---------|-------------|
| 12.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 12.2 Εκφυλιστική αρθροπάθεια | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 12.3 Άλλη | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 12.4 Οστεοπόρωση | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 12.5 Κάταγμα | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |

13. ΆΛΛΑ

| | | | |
|---|---------|---------|-------------|
| 13.1 Φυματίωση | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 13.2 Νεφρολιθίαση | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| Αν ναι, κάνατε χειρουργική Επέμβαση; | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 13.3 Υπερτροφία προστάτη | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 13.4 Αϋπνία που χρειάστηκε θεραπεία | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 13.5 Κατάθλιψη που χρειάστηκε Θεραπεία | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| 13.6 Φάρμακα για την Κατάθλιψη | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |
| Μάρκα | 1 _ Ναι | 2 _ Όχι | _ _ Ηλικία |

14. ΟΓΚΟΙ/ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Καρκίνοι και άλλοι όγκοι (κακοήθης)

1|__|Ναι

2|__|Όχι

Αν ναι, σημειώστε τις εντοπίσεις (σε ποια μέρη του σώματος παρουσιάστηκε) και τις ηλικίες στις οποίες διαγνώστηκε η κάθε εντόπιση:

| | | | |
|-------------------------------------|----------|----------|---------------|
| 14.1 Οισοφάγος | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.2 Στομάχι | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.3 Συκώτι | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.4 Χοληδόχος κύστη | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.5 Πάγκρεας | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.6 Πνεύμονας | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.7 Λάρυγγας | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.8 Οστά | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.9 Δέρμα | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.10 Μαστός | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.11 Μήτρα | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.12 Α) Ενδομήτριο | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.13 Β) Τράχηλος | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.14 Ωοθήκες | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.15 Προστάτης | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.16 Όρχεις | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.17 Ουροδόχος κύστη | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.18 Νεφρό | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.19 Οφθαλμός | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.20 Θυρεοειδής | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.21 Κεντρικού Νευρικού Συστήματος | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 14.22 Άλλο | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 15. Λέμφωμα | | | |
| 15.1 Hodgkin's | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 15.2 Non-Hodgkin's | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 16. Λευχαιμία | | | |
| 16.1 Οξεία λεμφογενής | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 16.2 Χρόνια λεμφογενής | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 16.2 Οξεία μυελογενής | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 16.4 Χρόνια μυελογενής | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |
| 17 Άλλο | 1 __ Ναι | 2 __ Όχι | __ __ Ηλικία |

18. ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

18.1 Νόσος του Πάρκινσον- Παρκινσονισμός 1|__|Ναι 2|__|Όχι __|__| Ηλικία

18.2 Νευροεκφυλιστικές ασθένειες 1|__|Ναι 2|__|Όχι __|__| Ηλικία

19. ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ-ΟΥΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- 19.1 Είδατε ποτέ το γιατρό για προβλήματα στειρότητας; 1|__|Ναι 2|__|Όχι
- 19.2 Είδε ποτέ ο σύζυγος σας ή ο σύντροφος σας γιατρό για κάποιο πρόβλημα στειρότητας; 1|__|Ναι 2|__|Όχι
- 19.3 Χρησιμοποιήσατε ποτέ φάρμακα για στειρότητα; 1|__|Ναι 2|__|Όχι
- 19.4 Κάνατε ποτέ εγχείρηση για στειρότητα; 1|__|Ναι 2|__|Όχι

Έχετε κανένα από τα παρακάτω συμπτώματα από το ουροποιητικό σύστημα;

- 19.5 Δυσκολία στην προσπάθεια να ξεκινήσετε την ούρηση; 1|__|συχνά 2|__|σπάνια 3|__|ουδέποτε
- 19.6 Πόνο κατά την ούρηση; 1|__|συχνά 2|__|σπάνια 3|__|ουδέποτε
- 19.7 Αργή ροή ούρων 1|__|συχνά 2|__|σπάνια 3|__|ουδέποτε

19.8 Έχετε πάρει ή παίρνετε ορμονικά φάρμακα για άλλους λόγους (όχι για την εμμηνόπαυση); 1|__|Ναι 2|__|Όχι

- 19.8.1 Για γυναικολογικά/αναπαραγωγικά προβλήματα 1|__|Ναι 2|__|Όχι
- 19.8.2 Σκεύασμα.....
- 19.8.3 Για προβλήματα θυρεοειδούς 1|__|Ναι 2|__|Όχι
- 19.8.4 Σκεύασμα.....
- 19.8.5 Για σακχαρώδη διαβήτη 1|__|Ναι 2|__|Όχι
- 19.8.6 Σκεύασμα
- 19.8.7 Για άλλους λόγους 1|__|Ναι 2|__|Όχι
- 19.8.8 Σκεύασμα

19.9 Λοιμώξεις του ουροποιητικού (εξαιρούνται λοιμώξεις του ουροποιητικού κατά την εγκυμοσύνη) 1|__|Ναι 2|__|Όχι |__|__| Ηλικία

20. Κληρονομικές ασθένειες

Είχε κάποιος συγγενής πρώτου βαθμού κάποια από τις παρακάτω ασθένειες;

20.1 Ογκοί, Νεοπλασίες όλων των τύπων Ναι Όχι

Προσδιορίστε.....

20.2 Καρδιαγγειακά Ναι Όχι
Προσδιορίστε.....

20.3 Αναπνευστικά Ναι Όχι
Προσδιορίστε.....

20.4 Ανοσολογικά Ναι Όχι
Προσδιορίστε.....

20.5 Λοιμώξεις Ναι Όχι
Προσδιορίστε.....

20.6 Ενδοκρινολογικά Ναι Όχι
Προσδιορίστε.....

20.7 Διαβήτης Ναι Όχι

Προσδιορίστε.....

ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

21. ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ, ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Πόσων ετών είσαστε όταν είχατε την πρώτη σας έμμηνη ρύση Ηλικία

21.1 Ποια είναι η παρούσα κατάσταση σας σχετικά με την περίοδο;
Έχετε περίοδο;

- 1| | Ναι
2| | Όχι (περισσότερο από 24 μήνες)
3| | Είμαι στην κλιμακτήριο
4| | Είμαι έγκυος

21.2. Πόσων ετών είσαστε όταν σταματήσατε να έχετε περίοδο; ετών

21.3 Χρησιμοποίησατε ποτέ αντισυλληπτικά δισκία (χάπι); 1| | Ναι 2| | Όχι

21.3.1 Αν ναι, για πόσο διάστημα συνολικά παίρνατε το χάπι; έτη

21.3.2 Πόσων ετών είσαστε όταν πρωτοαρχίσατε το χάπι; ετών

21.3.3 Παίρνετε αντισυλληπτικά χάπια αυτήν την εποχή; 1| | Ναι 2| | Όχι

21.4 Μείνατε ποτέ έγκυος; 1| | Ναι 2| | Όχι

21.5 Αν ναι, ποιό ήταν το αποτέλεσμα της πρώτης εγκυμοσύνης σας;

- 1| | Αποβολή
2| | Έκτρωση
3| | Εξωμήτρια
4| | Γέννηση Νεκρού
5| | Γέννηση ζωντανού (μετά από εγκυμοσύνη τουλάχιστον 6 συμπληρωμένων μηνών)

20.8 Αποβάλλατε ποτέ; 1| | Ναι 2| | Όχι

20.8.1 Αν ναι, πόσες φορές; φορές

20.9 Έχετε γεννήσει ζωντανά παιδιά; 1| | Ναι 2| | Όχι

20.9.1 Πόσα; παιδιά

20.10 Έχετε γεννήσει πρόωρα παιδιά; 1| | Ναι 2| | Όχι

20.10.1 Πόσα; παιδιά

20.10.2 Πόσων μηνών πρόωρο; μηνών

20.11 Έχετε γεννήσει παιδί με χαμηλό σωματικό βάρος; 1| | Ναι 2| | Όχι

20.11.1 Αν ναι, πόσα; παιδιά

20.11.2 Βάρος μωρού; γραμμάρια

ΟΙΚΙΑΚΗ ΕΚΘΕΣΗ-ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

A/A:

Ημερομηνία: / /2012

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο.....**Όνομα**

.....**Πατρώνυμο**.....

Φύλο Άρρεν Θήλυ

Ηλικία **ετών**

Σωματικό Βάρος**κιλά**

Επάγγελμα: Προσδιορίστε.....

Κατοικία

1^η Κατοικία

Αστική Ημιαστική Αγροτική

Νομός..... Πόλη/Χωριό

Οδός Αριθμός.....

2^η Κατοικία

Αστική Ημιαστική Αγροτική

Νομός..... Πόλη/Χωριό

Οδός Αριθμός.....

Πόσους μήνες το χρόνο περνάτε στην 1^η η στην 2^η κατοικία σας;

1^η Κατοικία.....**μήνες/έτος**

2^η Κατοικία.....**μήνες/έτος**

Μόρφωση Καμία Δημοτικό Γυμνάσιο Λύκειο(ΙΕΚ)
 Ανώτερη (ΤΕΙ) Ανώτατη (Πανεπιστήμιο)

ΚΥΡΙΑ ΕΡΓΑΣΙΑ

1^η Εργασία

Είδος Διάστημα εργασίαςέτη

Αστική Ημιαστική Αγροτική

Νομός Πόλη/Χωριό

2^η Εργασία

Είδος Διάστημα εργασίαςέτη

Αστική Ημιαστική Αγροτική

Νομός Πόλη/Χωριό

Οικιακή έκθεση

Τους τελευταίους 6 μήνες χρησιμοποιήθηκε μέσα στην οικία κάποιο σκεύασμα για την καταπολέμηση κατσαρίδων, μυρμηγκιών ή άλλων εντόμων;

Ναι

Εμπορική ονομασία

A).....

B).....

Γ).....

Δραστική ουσία(συμπληρώνεται από ερευνητική ομάδα)

A).....

B).....

Γ).....

Όχι

Τους τελευταίους 6 μήνες χρησιμοποιήθηκε μέσα στον εξωτερικό χώρο της οικίας σας κάποιο σκεύασμα για την καταπολέμηση κατσαρίδων, μυρμηγκιών ή άλλων εντόμων;

Ναι

Εμπορική ονομασία

A).....

B).....

Γ).....

Δραστική ουσία(συμπληρώνεται από ερευνητική ομάδα)

A).....

B).....

Γ).....

Όχι

Υπάρχουν κατοικίδια ζώα στο σπίτι;

Ναι, προσδιορίστε

A).....

B).....

Γ).....

Όχι

Αν, ναι χρησιμοποιείτε κάποιο σκεύασμα για την καταπολέμηση παρασίτων(ψύλλοι, τσιμπούρια) στα κατοικίδια ζώα;

Ναι

Εμπορική ονομασία

A).....

B).....

Γ).....

Δραστική ουσία(συμπληρώνεται από ερευνητική ομάδα)

A).....

B).....

Γ).....

Όχι

ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Κάπνισμα

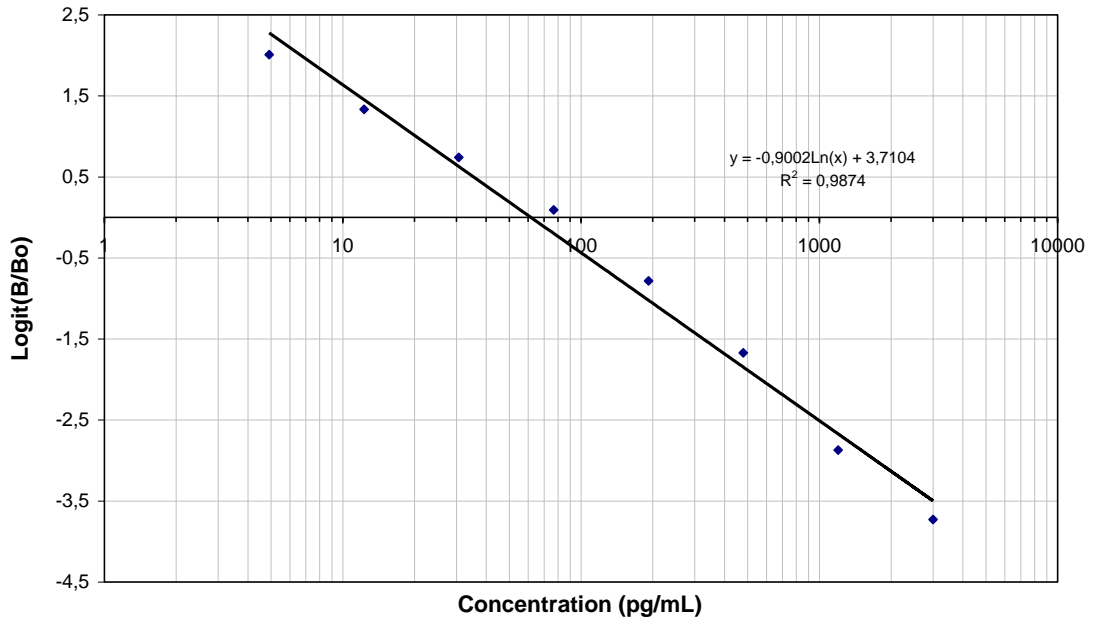
- Ποτέ Περιστασιακά, αριθμός τσιγάρων την εβδομάδα
- Καθημερινά, αριθμός τσιγάρων την ημέρα
- Πρώην καπνιστής, χρονολογία έναρξης..... χρονολογία διακοπής.....

Οινόπνευμα ποτό : ένα μπουκάλι μπύρας ή ένα ποτήρι κρασί ή μια δόση ηδύποτου, λικέρ ή ένα αλκοολούχο μίγμα, κοκτέιλ.

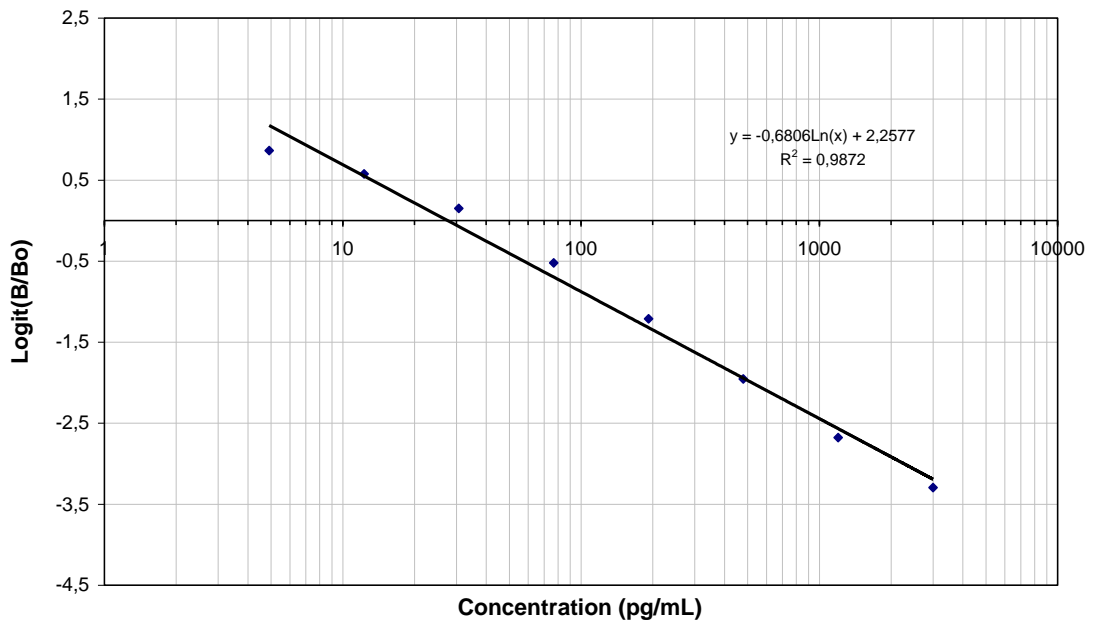
- Δεν πίνω πότε
- 1 ποτό το μήνα η λιγότερο
- 2-3 ποτά το μήνα
- 1-2 ποτά την εβδομάδα
- 3-4 ποτά την εβδομάδα
- 5-6 ποτά την εβδομάδα
- 1 ποτό την ημέρα
- 2-3 ποτά την ημέρα
- 4-5 ποτά την ημέρα
- 6 ή περισσότερα ποτά την ημέρα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ-ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ELISA

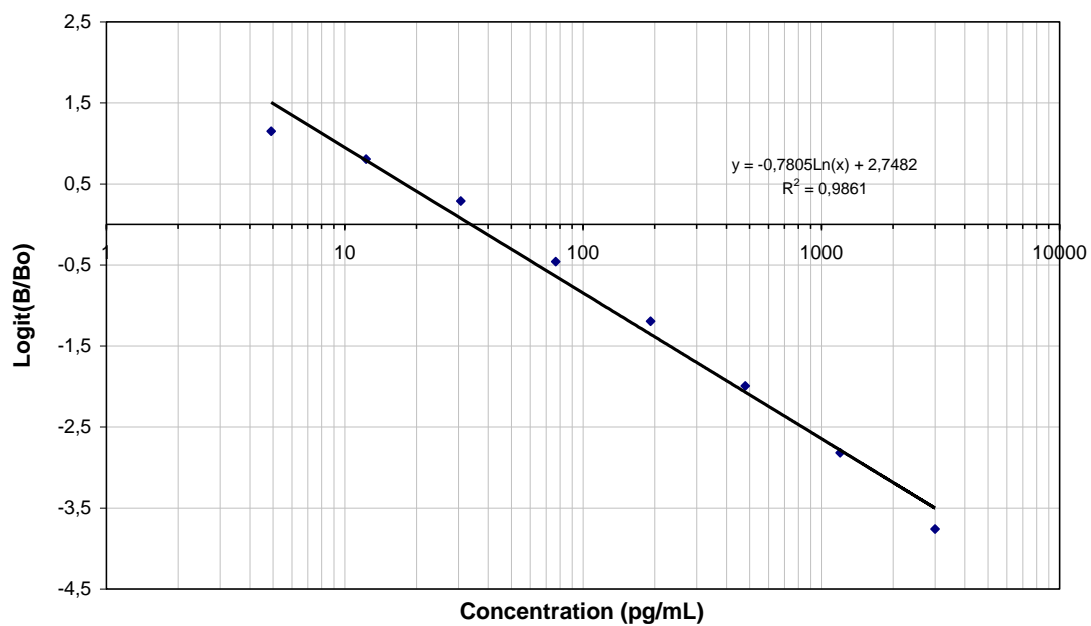
Standard Curve



Standard Curve



Standard Curve



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ- ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΩΝ 8-OHdG ΣΤΗΝ
ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ ΚΑΤΟΙΚΩΝ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στο παράρτημα αυτό παρουσιάζονται αναλύσεις για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ διατροφικών συνηθειών και επιπέδων 8-OHdG στην ομάδα των κατοίκων της περιοχής μελέτης (n=85). Οι διατροφικές συνήθειες καταγράφηκαν με τη χρήση ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωση τροφίμων.

ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ SPEARMAN ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΕΙΔΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΩΝ 8-OHdG

Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα)

| | | |
|--|--|---------------|
| Μαρούλι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,256 |
| | p-value | 0,023 |
| Σπανάκι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,070 |
| | p-value | 0,538 |
| Ρόκα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,181 |
| | p-value | 0,111 |
| Φρέσκες τομάτες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,031 |
| | p-value | 0,786 |
| Αγγούρι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,118 |
| | p-value | 0,298 |
| Καρότα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,256 |
| | p-value | 0,023 |
| Πράσινες πιπεριές | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,011 |
| | p-value | 0,920 |
| Κόκκινες πιπεριές και πιπεριές Φλωρίνης | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,356 |
| | p-value | 0,001 |
| Μελιτζάνες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,036 |
| | p-value | 0,752 |
| Μπρόκολο | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,176 |
| | p-value | 0,120 |
| Λάχανο | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,127 |
| | p-value | 0,265 |
| Κουνουπίδι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,293 |
| | p-value | 0,009 |
| Φασολάκια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,015 |
| | p-value | 0,892 |
| Αρακάς | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,102 |
| | p-value | 0,373 |

| Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα) | | |
|--|--|---------------|
| Μπάμιες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,211 |
| | p-value | 0,062 |
| Αγκινάρες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,157 |
| | p-value | 0,168 |
| Καλαμπόκι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,072 |
| | p-value | 0,526 |
| Κολοκυθάκια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,173 |
| | p-value | 0,127 |
| Παντζάρια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,245 |
| | p-value | 0,029 |
| Ξηρά κρεμμύδια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,059 |
| | p-value | 0,608 |
| Κρεμμύδια φρέσκα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,147 |
| | p-value | 0,195 |
| Πράσσα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,334 |
| | p-value | 0,003 |
| Σκόρδο, συμπεριλαμβάνεται το μαγείρεμα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,145 |
| | p-value | 0,203 |
| Μαγειρεμένα φυλλώδη λαχανικά (π.χ. σπανάκι) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,169 |
| | p-value | 0,136 |
| Βραστά βλήτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,130 |
| | p-value | 0,252 |
| Τηγανιτές πατάτες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,213 |
| | p-value | 0,060 |
| Πατάτες (Βραστές, ψητές και πουρέ) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,237 |
| | p-value | 0,035 |
| Ελιές | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,214 |
| | p-value | 0,058 |
| Ελαιόλαδο νωπό | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,171 |
| | p-value | 0,132 |
| Ελαιόλαδο μαγειρεμένο | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,124 |
| | p-value | 0,276 |
| Ανιθος | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,097 |
| | p-value | 0,397 |
| Μαϊντανός | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,200 |
| | p-value | 0,077 |

| Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα) | Συντελεστής συσχέτισης | |
|---|--|---------------|
| Σέλινο | Spearman | -0,259 |
| | p-value | 0,021 |
| Δυόσμος | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,011 |
| | p-value | 0,925 |
| ΦΡΟΥΤΑ | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | . |
| | p-value | . |
| Μήλα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,184 |
| | p-value | 0,104 |
| Αχλάδια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,090 |
| | p-value | 0,429 |
| Μπανάνες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,013 |
| | p-value | 0,912 |
| Ροδάκινα και νεκταρίνια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,004 |
| | p-value | 0,973 |
| Βερίκοκα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,003 |
| | p-value | 0,976 |
| Δαμάσκηνα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,215 |
| | p-value | 0,057 |
| Κορόμηλα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,040 |
| | p-value | 0,724 |
| Πορτοκάλια, γκρέιπφρουτ και μανταρίνια (εκτός από χυμούς) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,210 |
| | p-value | 0,063 |
| Λεμόνια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,182 |
| | p-value | 0,109 |
| Καρπούζι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,224 |
| | p-value | 0,048 |
| Πεπόνι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,017 |
| | p-value | 0,880 |
| Σταφύλια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,073 |
| | p-value | 0,521 |
| Φράουλες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,371 |
| | p-value | 0,001 |
| Βατόμουρα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,162 |
| | p-value | 0,155 |
| Κεράσια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,008 |
| | p-value | 0,946 |

Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα)

| | | |
|---|------------------------------------|--------|
| Κομπόστα (βερίκοκο, ροδάκινο, αχλάδι και ανανάς) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,147 |
| | p-value | 0,195 |
| Αποξηραμένα φρούτα (βερίκοκα, σταφίδες, σύκα και δαμάσκηνα) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,121 |
| | p-value | 0,288 |
| Δημητριακά σε μπόλ | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,100 |
| | p-value | 0,378 |
| Δημητριακά σε μπόλ με σοκολάτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,149 |
| | p-value | 0,191 |
| Δημητριακά σε μπόλ με ξηρούς καρπούς | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,044 |
| | p-value | 0,702 |
| Δημητριακά σε μπόλ με αποξηραμένα φρούτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,165 |
| | p-value | 0,146 |
| Γάλα με δημητριακά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,044 |
| | p-value | 0,699 |
| Κρουασάν και μπισκότα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,016 |
| | p-value | 0,888 |
| Κέικ | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,014 |
| | p-value | 0,899 |
| Λευκό ψωμί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,162 |
| | p-value | 0,153 |
| Μαύρο ψωμί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,179 |
| | p-value | 0,114 |
| Ψωμί από καλαμποκάλευρο | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,108 |
| | p-value | 0,342 |
| Κουλούρι με σουσάμι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,153 |
| | p-value | 0,177 |
| Φρυγανιές | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,117 |
| | p-value | 0,305 |
| Παξιμάδι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,024 |
| | p-value | 0,831 |
| Βούτυρο ή βιτάμ στο ψωμί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,049 |
| | p-value | 0,669 |
| Μαρμελάδα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,052 |
| | p-value | 0,647 |
| Μέλι (και στον καφέ, το γάλα και το τσάι) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,036 |
| | p-value | 0,750 |

Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα)

| | | |
|---|--|--------------|
| Ζάχαρη (και στον καφέ, το γάλα και το τσάι) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,057 |
| | p-value | 0,617 |
| Πλάκες (Bars) δημητριακών | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,019 |
| | p-value | 0,868 |
| Πατατάκια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,004 |
| | p-value | 0,971 |
| Ποπ-κορν | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,211 |
| | p-value | 0,062 |
| Κρακεράκια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,093 |
| | p-value | 0,416 |
| Ξηροί καρποί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,170 |
| | p-value | 0,134 |
| Γάλα ως ρόφημα (όλων των τύπων) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,160 |
| | p-value | 0,160 |
| Γιαούρτι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,046 |
| | p-value | 0,687 |
| Φέτα | N | 79,000 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,052 |
| Μυζήθρα | p-value | 0,646 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,070 |
| Τυρί τύπου cottage | p-value | 0,542 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,142 |
| Κίτρινο τυρί | p-value | 0,212 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,129 |
| Κίτρινο τυρί μειωμένων λιπαρών | p-value | 0,256 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,071 |
| Τυρί σε κρέμα | p-value | 0,533 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,169 |
| Κρέμα γάλακτος | p-value | 0,137 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,028 |
| Αυγά | p-value | 0,806 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,112 |
| Τηγανιτά αυγά | p-value | 0,326 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,296 |
| Μπείκον και λουκάνικα | p-value | 0,008 |
| | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,060 |
| | p-value | 0,601 |

Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα)

| | | |
|---|--|---------------|
| Αλλαντικά (π.χ. ζαμπόν, γαλοπούλα) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,075 |
| | p-value | 0,512 |
| Μοσχαρίσιο κρέας ή κιμά (ψητό ή μαγειρεμένο) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,083 |
| | p-value | 0,469 |
| Χοιρινό κρέας ή κιμά (ψητό ή μαγειρεμένο) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,040 |
| | p-value | 0,728 |
| Αρνί ή κατσίκι (ψητό ή μαγειρεμένο) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,148 |
| | p-value | 0,193 |
| Συκώτι και άλλα εντόσθια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,130 |
| | p-value | 0,254 |
| Κοτόπουλο (ψητό ή μαγειρεμένο) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,005 |
| | p-value | 0,962 |
| Κουνέλι (ψητό ή μαγειρεμένο) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,039 |
| | p-value | 0,731 |
| Γαλοπούλα (ψητή ή μαγειρεμένη) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,113 |
| | p-value | 0,320 |
| Οστρακοειδή (π.χ. γαρίδες, μύδια) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,028 |
| | p-value | 0,807 |
| Μαλάκια (π.χ. χταπόδι, καλαμάρι, σουπιά) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,077 |
| | p-value | 0,497 |
| Τόνος σε κονσέρβα ή τονοσαλάτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,048 |
| | p-value | 0,674 |
| Τηγανιτό ψαρί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,096 |
| | p-value | 0,402 |
| Λευκό ψάρι (ψητό ή μαγειρεμένο) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,164 |
| | p-value | 0,150 |
| Κόκκινο ψάρι (π.χ. σολομός) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,028 |
| | p-value | 0,808 |
| Ζυμαρικά με κόκκινη σάλτσα με κιμά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,079 |
| | p-value | 0,488 |
| Ζυμαρικά με κρέας | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,047 |
| | p-value | 0,683 |
| Παστίσιο | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,027 |
| | p-value | 0,810 |
| Ζυμαρικά με κόκκινη σάλτσα με λαχανικά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,231 |
| | p-value | 0,041 |

Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα)

| | | |
|---|--|---------------|
| Ζυμαρικά με λάδι ή τυρί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,121 |
| | p-value | 0,289 |
| Φακές | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,073 |
| | p-value | 0,524 |
| Φασόλια (σούπα) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,049 |
| | p-value | 0,670 |
| Φασόλια φούρνου | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,157 |
| | p-value | 0,167 |
| Ρεβύθια | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,034 |
| | p-value | 0,764 |
| Φάβα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,138 |
| | p-value | 0,224 |
| Κουκιά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,081 |
| | p-value | 0,477 |
| Ρύζι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,206 |
| | p-value | 0,069 |
| Ρύζι με κρέας | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,129 |
| | p-value | 0,258 |
| Ρύζι με θαλασσινά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,114 |
| | p-value | 0,316 |
| Ρύζι με λαχανικά (Αρακά, καλαμπόκι, φασολάκια, πιπεριές) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,224 |
| | p-value | 0,047 |
| Ντολμαδάκια με αμπελόφυλλα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,104 |
| | p-value | 0,360 |
| Λαχανοντολμάδες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,183 |
| | p-value | 0,106 |
| Σπανακόρυζο | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,169 |
| | p-value | 0,136 |
| Πρασσόρυζο | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,053 |
| | p-value | 0,641 |
| Γεμιστά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,193 |
| | p-value | 0,088 |
| Κρέας με λαχανικά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,111 |
| | p-value | 0,330 |
| Κρέας με πατάτες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,218 |
| | p-value | 0,053 |

Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα)

| | | |
|--------------------------------|---------------------------------|--------|
| Φρिकासέ | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,144 |
| | p-value | 0,206 |
| Μουσακάς | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,049 |
| | p-value | 0,669 |
| Λαδερά λαχανικά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,267 |
| | p-value | 0,017 |
| Λαχανικά στο φούρνο (Μπριάμ) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,090 |
| | p-value | 0,430 |
| Κρεατόσουπα, πατσά, μαγειρίτσα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,035 |
| | p-value | 0,757 |
| Κοτόσουπα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,141 |
| | p-value | 0,216 |
| Ψαρόσουπα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,062 |
| | p-value | 0,589 |
| Τραχανόσουπα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,093 |
| | p-value | 0,414 |
| Τυρόπιτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,113 |
| | p-value | 0,323 |
| Χορτόπιτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,177 |
| | p-value | 0,118 |
| Πίτα με γύρο ή σουβλάκι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,000 |
| | p-value | 0,997 |
| Χάμπουργκερ | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,266 |
| | p-value | 0,018 |
| Πίτσα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,003 |
| | p-value | 0,977 |
| Club sandwich και πατάτες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,062 |
| | p-value | 0,584 |
| Τοστ (Ζαμπόν - Τυρί) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,078 |
| | p-value | 0,496 |
| Σκορδαλιά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,077 |
| | p-value | 0,499 |
| Ρώσικη | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,112 |
| | p-value | 0,325 |
| Μελιτζανοσαλάτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,054 |
| | p-value | 0,634 |

Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα)

| | | |
|--|--|---------------|
| Τυροσαλάτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,052 |
| | p-value | 0,650 |
| Τζατζίκι | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,081 |
| | p-value | 0,480 |
| Κέτσαπ | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,008 |
| | p-value | 0,947 |
| Μαγιονέζα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,129 |
| | p-value | 0,256 |
| Μουστάρδα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,046 |
| | p-value | 0,687 |
| Παγωτό ή milkshakes | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,019 |
| | p-value | 0,867 |
| Πάστες | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,142 |
| | p-value | 0,211 |
| Σοκολάτα γάλακτος | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,079 |
| | p-value | 0,491 |
| Μαύρη σοκολάτα | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,121 |
| | p-value | 0,289 |
| Γλυκά κουταλιού (μήλο φουρίκι, βύσσινο, κεράσι, σύκο, καρύδι, πορτοκάλι, κυδώνι, τοματάκι) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,193 |
| | p-value | 0,088 |
| Γλυκά ταψιού (μπακλαβάς, καταΐφι, ρεβανί, γαλακτομπούρεκο, καρυδόπιτα) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,064 |
| | p-value | 0,576 |
| Ρόφηματα σοκολάτας, cappuccino και mochaccino | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,154 |
| | p-value | 0,176 |
| Καφές (ελληνικός, γαλλικός και nescafe) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,112 |
| | p-value | 0,328 |
| Τσάι (όλων των τύπων) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,187 |
| | p-value | 0,099 |
| Χυμός πορτοκαλιού και γκρέιπφρουτ | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,340 |
| | p-value | 0,002 |
| Άλλοι ανάμικτοι χυμοί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,084 |
| | p-value | 0,459 |
| Αναψυκτικά διαίτης | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,235 |
| | p-value | 0,037 |
| Κανονικά αναψυκτικά | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,079 |
| | p-value | 0,490 |

Είδος Διατροφής(Αναγόμενη σε μερίδες ανά ημέρα)

| | | |
|------------------------|---------------------------------|--------|
| Μπίρα (όλων των τύπων) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,105 |
| | p-value | 0,356 |
| Κόκκινο κρασί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,195 |
| | p-value | 0,085 |
| Ροζέ κρασί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,092 |
| | p-value | 0,422 |
| Λευκό κρασί | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,021 |
| | p-value | 0,851 |

ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ SPEARMAN ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΕΙΔΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΩΝ 8-OHdG ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΑ 1000 KCAL

| | | |
|------------------------------------|--|---------------|
| GRAIN GROUP | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,005 |
| | p-value | 0,967 |
| VEGETABLE ,S GROUP (CUPS) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,295 |
| | p-value | 0,009 |
| FRUIT GROUP (CUPS) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,172 |
| | p-value | 0,135 |
| MEAT & BEANS GROUP (OZ) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,269 |
| | p-value | 0,018 |
| MILK GROUP(CUP) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,020 |
| | p-value | 0,866 |
| TOTAL FAT (gr) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,084 |
| | p-value | 0,468 |
| SATURATED FAT (gr) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | 0,018 |
| | p-value | 0,878 |
| SODIUM (mg) | Συντελεστής συσχέτισης Spearman | -0,027 |
| | p-value | 0,815 |