

# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΠΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Χρήστος ΧΑΤΖΗΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ

*Διδακτορική Διατριβή*

**«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ΦΥΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ)  
ΣΤΟΝ ΑΓΡΟΤΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΠΟΥ ΠΙΘΑΝΟΝ ΝΑ  
ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ (ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ)»**

ΥΠΌ

**ΜΑΡΙΑΣ ΚΟΚΟΥΒΑ**

Ειδικής Ιατρού Εργασίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2011

© 2011 Μαρία Κόκουβα

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**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπων)**

**Χρήστος Χατζηχριστοδούλου**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Ν. Σταθάκης**  
Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Κ. Γουργουλιάνης**  
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**4<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Γ. Χατζηγεωργίου**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**5<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Γ. Κουκούλης**  
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**6<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Αν. Τσακάλωφ**  
Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**7<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Π. Ματσουκά**  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Επίθετο: Κόκουβα  
Όνομα: Μαρία  
Καταγωγή: Ελληνική, Λάρισα  
Ημερομηνία γέννησης: 03/04/1974  
Διεύθυνση: Πετρόμπεη 20 – Τ.Κ. 41221 - Λάρισα  
Επικοινωνία: Τηλ: 2410 971109  
Fax: 2410 579663  
Κιν: 6937 191802  
Email: mkokouna@med.uth.gr

Ειδική Ιατρός Εργασίας

Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Λάρισας

Εισηγήτρια προγραμμάτων κατάρτισης εργαζομένων Λογαριασμού για την Απασχόληση και την Επαγγελματική Κατάρτιση (ΛΑΕΚ) του Οργανισμού Απασχόλησης Ανθρώπινου Δυναμικού (ΟΑΕΔ)

Υποψήφια διδάκτωρας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα:

«Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου (φυτοπροστατευτικά προϊόντα) στον αγροτικό πληθυσμό της περιοχής της Θεσσαλίας που πιθανόν να σχετίζονται με την ανάπτυξης νεοπλασιών (αιματολογικών)»

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

- Τίτλος ειδικότητας Ειδικής Ιατρού Εργασίας (2009).
- Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Τορίνου, Ιταλίας (2000) Βαθμός πτυχίου 91/110.
- Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής της Εργασίας του Τορίνου Ιταλίας. Διευθυντής Prof.Piolatto για ένα χρόνο (2000).
- Τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Πάδοβας Ιταλίας. Διευθυντής Prof. Ferraro για τρεις μήνες (1996).

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- Συνεργάτης Ιατρός Εργασίας σε επιχειρήσεις της περιοχής Λάρισας από 27/11/2010 έως και σήμερα.
- Ειδίκευση στην Ιατρική της Εργασίας και του Περιβάλλοντος στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Αγ. Παντελεήμων» από 23/12/05 έως και 22/09/09.
- Ιατρός στην ιδιωτική Κλινική «Αγία Φωτεινή ΑΕ» από 16/2/2004 έως 30/4/2005.
- Ιατρός αθλητικών αγώνων και εκδηλώσεων της Νομαρχίας Λάρισας και του Αθλητικού Οργανισμού Δήμου Λάρισας.
- Ιατρός Υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Φαλάνης από 23/11/2001 έως 22/11/2002
- Ελεγκτής Ιατρός του ΟΓΑ για τις δαπάνες νοσηλίων και εξαρτημάτων από 1/11/2001 έως 1/10/2002.
- Ιατρός Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΓΝΛ) από 23/8/2001 έως 22/11/2001.

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- Οργάνωση και διεξαγωγή εκπαιδευτικών προγραμμάτων υγιεινής και ασφάλειας στην εργασία και προαγωγής υγείας στις συνεργαζόμενες επιχειρήσεις.
- Διδακτική εμπειρία στην Ιατρική Σχολή Λάρισας για το μάθημα «Ιατρική της Εργασίας» υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή Επιδημιολογίας κ. Χατζηχριστοδούλου Χρήστο, για τα ακαδημαϊκά έτη 2002-2010.
- Διδακτική εμπειρία στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Υγιεινή και Ασφάλεια της Εργασίας» του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης για το έτος 2010 (Επιστημονικός Υπεύθυνος Θ.Κ. Κωνσταντινίδης, Αν Καθηγητής)
- Συμμετοχή στο Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2006-2007 της Β' Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας ως εκπαιδευτρια.

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- Ιταλική σε πολύ καλό επίπεδο (φοίτηση σε Ιταλικό Πανεπιστήμιο).
- Αγγλική σε πολύ καλό επίπεδο (▪ Άδεια επάρκειας της Αγγλικής γλώσσας με απόφαση του Υπουργείου Εθν. Παιδείας και Θρησκευμάτων, Αριθμός Πρωτοκόλλου Δ5/2782 ▪ Δίπλωμα Proficiency του Πανεπιστημίου του Michigan).

- Γαλλική σε ικανοποιητικό επίπεδο (Δίπλωμα Certificat του Γαλλικού Ινστιτούτου Αθηνών, παράρτημα Λάρισας).

### **ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ**

- «Υγιεινή και Ασφάλεια Τροφίμων-Εφαρμογή HACCP» 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας (2010)
- «Διαγνωστική και Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Καρδιαγγειακής Νόσου στα πλαίσια της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας» Εκπαιδευτικές Ημερίδες Γ. Παπαδάκης (2009).
- «Η συμβολή του Εργαστηρίου στην εκτίμηση του πνευμονολογικού ασθενούς» Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (2009).
- «Εκτίμηση επικινδυνότητας στην ανθρώπινη υγεία από τοξικούς χημικούς παράγοντες με τη χρήση μοντέλων προσομοίωσης» Επιχειρησιακό Πρόγραμμα: Κοινωνία της Πληροφορίας (2008).
- «Παρενέργειες Φαρμάκων στον Πνεύμονα- Ιατρικά λάθη κατά την άσκηση της πνευμονολογίας» Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (2008).
- «Κλινική Διαχείριση Προβλημάτων. Λήψη αποφάσεων με βάση τις ενδείξεις. (Evidence-based Medicine)» Επιχειρησιακό Πρόγραμμα: Κοινωνία της Πληροφορίας (2008).
- «Περιβαλλοντικό Μάνατζμεντ. Συστήματα Περιβαλλοντικής διαχείρισης κατά ΕΛΟΤ EN ISO 1400» Ελληνική Εταιρεία Διοικήσεως Επιχειρήσεων (2008).
- «Άσκηση Επείγουσας Ιατρικής στην πνευμονολογία» Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (2007).
- «Risk assessment with MAPO Method in patient manual handling» ΕΛΙΝΥΑΕ (2007).
- «Βασική Υποστήριξη της ζωής και Αυτόματος Εξωτερικός Απινιδισμός» Εκπαιδευτικές Ημερίδες Γ. Παπαδάκης Αναισθησιολογική Ομάδα (2007).
- «Επαγγελματικά Νοσήματα των Πνευμόνων» Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (2006)
- «Μεθοδολογία Σχεδιασμού, Υλοποίησης και Συγγραφής Επιδημιολογικών Ερευνητικών Εργασιών με τη χρήση εξειδικευμένου λογισμικού» Επιχειρησιακό Πρόγραμμα: Υγεία-Πρόνοια 2000-2006 (2006).

- «Λοιμώξεις Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος» 4<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο: Α΄ Παθολογικό Τμήμα Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας- Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων (2006).
- «Occupational Ergonomics and Safety» Harvard School of Public Health (2006)
- «Επίκαιρα Θέματα Επαγγελματικής Υγείας» Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας (2006).
- «Ο βασικός απεικονιστικός έλεγχος για τον Γενικό Γιατρό- Κλινικό Φροντιστήριο» Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας Παπαδάκης (2006).
- «Fundamentals of Occupational Health: Basic Prevention and Clinical Principles» Harvard School of Public Health (2005).
- «Πρόγραμμα Κατάρτισης προσωπικού στο Επιδημιολογικό Πρόγραμμα Epi Info» Επιχειρησιακό Πρόγραμμα: Ολυμπιακοί Αγώνες 2004-Υγεία (2003).
- Χρήσης ηλεκτρονικών υπολογιστών σε Εργαστήριο Ελεύθερων Σπουδών Data Line Εκπαιδευτική (2002).
- Advanced Trauma Life Support [A.T.L.S.] Τμήμα Επείγουσας Χειρουργικής και Πρώτων Βοηθειών του Πανεπιστημίου του Τορίνου (2001).

#### **ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο για την Υγεία και την Ασφάλεια της εργασίας «Η πρόληψη συμφέρει όλους» (2010)
- 8<sup>th</sup> International Scientific Conference: Health, Work and Responsibility - The occupational hygienist and the integration of the environment, health and safety, Rome, Italy (2010)
- 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας «Κοινωνικές Επιδημίες» (2010)
- 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας στους Τομείς της Υγείας (2009)
- Πολυήμερες Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης» (2006), (2007), (2008), (2009).
- 1<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο: Προκλήσεις και Καινοτομίες στα Μέσα Ατομικής Προστασίας (Μ.Α.Π.) για την Υγιεινή και την Ασφάλεια των Εργαζομένων (2009)
- 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας -Περιβάλλον και Δημόσια Υγεία (2008).

- 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (2008)
- Quam Artem Exerceat. Β' Δορυφορικό Συμπόσιο Επαγγελματικής Υγείας (2008)
- 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων και 1<sup>η</sup> Ημερίδα Χημειοθεραπείας (2007).
- Διεθνές Συνέδριο: Επαγγελματικοί Κίνδυνοι για τους Εργαζόμενους στον τομέα της Υγείας: προκλήσεις για πρόληψη (2007).
- 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας. Το Μέλλον της Δημόσιας Υγείας: από την Τοπική στην Παγκόσμια Κοινωνία (2006).
- Εξελίξεις στο Τραύμα του άνω άκρου (2005).
- 12<sup>th</sup> International Symposium on Toxicity Assessment (2005).
- 8<sup>th</sup> International Symposium of ISSA Research Section: Tools for the application of European Directives on Health at the workplace. The example of the chemical risk (2003).

### **ΗΜΕΡΙΔΕΣ**

- 1<sup>ο</sup> Ελληνο-Ιταλικό Συμπόσιο Ιατρικής της Εργασίας «Σύγχρονη Ιατρική της Εργασίας – Επαγγελματικοί κίνδυνοι, προσεγγίσεις και προοπτικές» Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας Θριάσιο(2010)
- «Ασφαλείς και Υγιείς Χώροι Εργασίας – Οφέλη για εσένα προσωπικά – Οφέλη για τις επιχειρήσεις» Ευρωπαϊκή εκστρατεία 2010-2011 Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικής Ασφάλισης, Βόλος (2010)
- 1<sup>η</sup> Ημερίδα Εταιρείας Δημόσιας Υγείας & Περιβαλλοντικής Υγιεινής (2010)
- «Εκτίμηση κινδύνου- Φυσικοί και χημικοί παράγοντες στους χώρους εργασίας» Υπουργείο Εργασίας (2009).
- «Αρχές, Στόχοι, Μεθοδολογία και Αξιολόγηση Προγραμμάτων Προαγωγής και Αγωγής Υγείας στο Νοσοκομείο» ΕΝΔΥΠΥ (2009).
- «Υγιεινή και Ασφάλεια στην Εργασία» Επιστημονική Ένωση Τεχνολογικής Εκπαίδευσης Μηχανικών – Περιφερειακό Τμήμα Ν. Λάρισας (2008).
- «Ασφάλεια και Υγεία στην Εργασία- Πρόληψη Επαγγελματικού Κινδύνου» ΕΛΙΝΥΑΕ (2008).
- «Ασφαλείς και Υγιείς χώροι εργασίας. Εκτίμηση Κινδύνου» ΙΔΙΠ-ΠΟΥ (2008).
- «Εκτίμηση και πρόληψη επαγγελματικού κινδύνου στα ξενοδοχεία» ΕΛΙΝΥΑΕ (2007).



- «Κάλλιον το προλαμβάνει ή το θεραπεύειν» 3<sup>η</sup> Ημερίδα Ιατρών Εργασίας- Γενικό Επιτελείο Στρατού, Διεύθυνση Υγειονομικών (2003).
- «Επικίνδυνες χημικές ουσίες» ΕΛΙΝΥΑΕ (2003).

#### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ**

- «Pesticide exposure and lymphohaemopoietic cancers: a case control study in an agricultural area (Larissa, Thessaly, Greece)» M. Kokouva, N. Bitsolas, G. Hadjigeorgiou, G. Rachiotits, N. Papadoulis, C. Hadjichristodoulou 8<sup>th</sup> International Scientific Conference: Health, Work and Responsibility - The occupational hygienist and the integration of the environment, health and safety, Rome, Italy (2010)
- «Συσχέτιση μεταξύ του ενζυμικού πολυμορφισμού της Παραοξονάσης 1 (PON1) και της ανάπτυξης Αιματολογικών νεοπλασιών» M. Κόκουβα, Γ. Χατζηγεωργίου, Γ. Ραχιώτης, Ο. Πινακά, Ν. Παπαδούλης, Χ. Χατζηχριστοδούλου 1<sup>η</sup> Ημερίδα Εταιρείας Δημόσιας Υγείας & Περιβαλλοντικής Υγιεινής (2010)
- «Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα και Αιματολογικές νεοπλασίες: μελέτη πασχόντων-μαρτύρων στην περιοχή της Λάρισας, Θεσσαλία» M. Κόκουβα, Ν. Μπιτσόλας, Γ. Χατζηγεωργίου, Γ. Ραχιώτης, Ν. Παπαδούλης, Χ. Χατζηχριστοδούλου 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας (2010)
- «Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά» Ε. Κατσαδόρου, Δ. Κουϊμντζής, Θ. Βλαντ, Θ. Γόγαλης, M. Κόκουβα, Ο. Καταχισαρλή, Χ. Δρακούλης 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (2008).
- «Συγκριτική ανάλυση εργατικών ατυχημάτων» Ε. Γιαννοπούλου, Π. Παπαδάκης, Π. Αγγελόπουλος, Μ.Γ. Μπατζάνο, Ε. Κορολόγου, M. Κόκουβα, Μ. Πείου, Γ. Ντουινιάς 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας (2008).
- «Αξιολόγηση διπλωματικών εργασιών της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας» M. Κόκουβα, Μ. Πείου, Γ. Ντουινιάς 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας (2008).
- «Συχνότητα του Μεταβολικού Συνδρόμου σε ενδοσοκομειακούς ασθενείς» Σ. Νικολάου, Η. Σκοπελίτης, Σ Θεοδωρακοπούλου, Ε. Λάσκαρη, M. Κόκουβα, Α Νέλλα, Ε. Βλάχου, Κ. Γεωργακόπουλος, Θ. Γόγαλης, Ε. Κατσαδώρου, Γ. Γκρούμας, Ν. Ταμπούρης, Μ. Μηνάδακη, Χ. Μπιλίνης 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (2007).

- «Awareness and Attitude of health care workers towards protective measures regarding Hepatitis and HIV» M. Kokouva, V. Babali, Hager IF, Th.A Peppas, M Minadaki, G. Katsaris Διεθνές Συνέδριο: Επαγγελματικοί Κίνδυνοι για τους Εργαζόμενους στον τομέα της Υγείας: προκλήσεις για πρόληψη (2007).
- «Virologic profile and serum protection to hepatitis B of workers of the General Hospital of Nikaia, Pireus» M. Kokouva, S. Stefanakou, V. Fakitsa, C. Drakoulis, S. Tsioni, M. Minadaki, K. Sofroniadou Διεθνές Συνέδριο: Επαγγελματικοί Κίνδυνοι για τους Εργαζόμενους στον τομέα της Υγείας: προκλήσεις για πρόληψη (2007).
- «Εμβολιαστική κάλυψη ηπατίτιδας Β σε εργαζόμενους νοσοκομείου και αναφορά στην επιτροπή λοιμώξεων συμβαμάτων νυγμών από αιχμηρά: θεωρία και πραγματικότητα» Ν. Ζάχος, Σ. Χατζηαναστασίου Ο. Κοσμοπούλου, Μ. Κόκουβα, Β. Μπαμπάλη, Θ.Α. Πέππας, Ν. Γαλανάκης 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων (2007).

#### **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

- 1<sup>ο</sup> βραβείο προφορικής ανακοίνωσης στο 7<sup>ο</sup> Πανελλαδικό Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας. Quam Artem Exerceat. Β' Δορυφορικό Συμπόσιο Επαγγελματικής Υγείας (2008).
- Υποτροφία για τη συμμετοχή στο πρόγραμμα «Occupational Ergonomics and Safety» της Σχολής του Harvard στην Κύπρο (2006)
- Υποτροφία για τη συμμετοχή στο πρόγραμμα «Fundamentals of Occupational Health:Basic Prevention and Clinical Principles» της Σχολής του Harvard στην Κύπρο (2005)
- Υποτροφίες με βαθμολογικά κριτήρια κατά τη διάρκεια της φοίτησης στην Ιατρική Σχολή, για τα ακαδημαϊκά έτη (1996-97), (1997-98),(1998-99).
- Διακρίσεις σε κάθε σχολική χρονιά κατά τη φοίτησή στο 2<sup>ο</sup> Γυμνάσιο και 2<sup>ο</sup> Λύκειο Λάρισας.

#### **ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ**

- Διπλωματική εργασία με θέμα «Έκθεση σε Φυτοπροστατευτικά Προϊόντα. Πρακτικός Οδηγός Ασφαλούς Διαχείρισης για Κλινικούς Λειτουργούς Υγείας» (2009)  
Επιβλέπων: Γ. Ντουνιάς, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας (ΕΣΔΥ)

- Πτυχιακή εργασία με θέμα: «Ποιοτική και ποσοτική εκτίμηση της παρουσίας Αμιάντου σε μαζικά δείγματα.» (2000) Επιβλέποντες: Prof.G. Piolatto, Prof.C. Pira, Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής της Εργασίας Νοσοκομείου CTO Τορίνου Ιταλίας

#### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

- “Pesticide exposure and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece)” Kokouva M, Bitsolas N, Hadjigeorgiou GM, Rachiotis G, Papadoulis N, Hadjichristodoulou C *BMC Public Health*.2011 Jan 4;11(1):5
- “Association of Paraoxonase 1 (PON1) polymorphism and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region of Greece” Kokouva M, Hadjigeorgiou GM, Pinaka O, Dardiotis E, Almpnidou P, Koureas M, Kyriakou D, Hadjichristodoulou C *Toxicol*. Accepted

**«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ΦΥΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ)  
ΣΤΟΝ ΑΓΡΟΤΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΠΟΥ ΠΙΘΑΝΟΝ ΝΑ  
ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ (ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ)»**

**ΜΑΡΙΑ ΚΟΚΟΥΒΑ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2011

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Χ. Χατζηχριστοδούλου**, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας- *(Επιβλέπων)*,
2. **Ν. Σταθάκης**, Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Κ. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Περίληψη

Η Θεσσαλία περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη πεδιάδα της χώρας και είναι η δεύτερη περιφέρεια σε αγροτική παραγωγή μετά την Κεντρική Μακεδονία στην Ελλάδα. Η προληπτική ιατρική επικεντρώνεται περισσότερο στη βαριά βιομηχανία, επηρεασμένη από την ιδιαίτερη φύση του αγροτικού επαγγέλματος, από το μύθο ότι αποτελεί μια υγιή ενασχόληση και τον συχνά οικογενειακό χαρακτήρα της, αγνοώντας επίσης τους εποχιακούς και μεταναστευτικούς εργατικούς πληθυσμούς στη γεωργία. Διεθνείς μελέτες έδειξαν ότι η ζωή στην ύπαιθρο και η ενασχόληση με αγροτικές εργασίες είναι συνυφασμένη με μια σειρά προβλημάτων για την υγεία που οφείλονται κατά κύριο λόγο στην έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα (φππ), σε αλλεργιογόνους παράγοντες, στην άρση φορτίων και στην κακή στάση του σώματος.

Είναι γνωστό από τη διεθνή βιβλιογραφία ότι η χρήση φππ έχει συσχετιστεί με προβλήματα που αφορούν τόσο στην ανθρώπινη υγεία όσο και στο περιβάλλον. Πέρα από τα ατυχήματα και τις οξείες δηλητηριάσεις, η έκθεση σε φππ μπορεί να προκαλέσει χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού, του νευρικού, του αναπαραγωγικού, του ενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη συγκεκριμένων μορφών καρκίνου όπως της ουροδόχου κύστης, του προστάτη, του θυρεοειδούς, του στομάχου, του εγκεφάλου και του αίματος.

Είναι γνωστό ότι η γενετική προδιάθεση, δηλαδή το πώς το γενετικό υλικό (γονότυπος) επηρεάζει ή διαφοροποιεί την πιθανότητα εμφάνισης μιας νόσου στα άτομα ενός πληθυσμού, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των παραπάνω νοσολογικών οντοτήτων. Υπάρχει μια πληθώρα (πάνω από 2,5 εκατομμύρια) καταγεγραμμένων πολυμορφισμών (SNPs) στο γενικό πληθυσμό. Από γενετικές μελέτες που έχουν γίνει, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πολυμορφισμοί της Παραοξονάσης 1 (PON1) παίζουν σημαντικό ρόλο ενάντια στην κυτταρική βλάβη από τοξικούς παράγοντες (όπως οι οργανοφωσφορικοί εστέρες) και τα οξειδωμένα λιπίδια στις πρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL). Η ανθρώπινη PON1 έχει δύο πολυμορφισμούς στην περιοχή που κωδικοποιείται (L55M και Q192R) και αρκετούς στην ρυθμιστική περιοχή του εκκινητή αλλά και στη μη κωδικοποιημένη περιοχή. Έχουν γίνει μελέτες που συσχετίζουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς με την ανάπτυξη νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του αίματος, μετά από χρόνια έκθεση σε φππ.

Η επιστημονική κοινότητα συμφωνεί ότι η αιτιολογία της ανάπτυξης των αιματολογικών νεοπλασιών είναι πολυπαραγοντική. Οι μελέτες πάνω στο θέμα έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ της έκθεσης σε φππ και της ανάπτυξης νεοπλασιών στην περιοχή της Θεσσαλίας με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις αιματολογικές νεοπλασίες. Οι κυριότεροι στόχοι είναι η ποσοτικοποίηση της έκθεσης και η διερεύνηση των πρακτικών εφαρμογής των φππ και η χρήση των μέτρων ατομικής προστασίας. Επιπλέον στόχος, ήταν η διερεύνηση των πολυμορφισμών της PON1 (L55M και Q192R) σε σχέση με τις αιματολογικές νεοπλασίες στη Θεσσαλία η οποία αποτελεί μια κατεχοχρήν αγροτική περιοχή.

Πρόκειται για μια μελέτη πασχόντων και μαρτύρων. Ως πάσχοντες χαρακτηρίζονται άτομα που νοσηλεύτηκαν στα νοσοκομεία της πόλης της Λάρισας και νόσησαν από αιματολογικές νεοπλασίες με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση. Για κάθε έναν πάσχοντα χρησιμοποιήθηκε τουλάχιστον ένας μάρτυρας από το ίδιο νοσοκομείο ο οποίος νοσηλεύονταν για κάποιον άλλο λόγο, κυρίως οξέα νοσήματα, εκτός από καρκίνο. Η επιλογή έγινε σύμφωνα με το φύλο και την ηλικία με προσέγγιση πενταετίας. Για να ελέγξουμε για την επίδραση γνωστών ή ύποπτων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών χρησιμοποιήθηκε ένα προτυποποιημένο ερωτηματολόγιο κοινό για πάσχοντες και μάρτυρες που περιλαμβάνει πληροφορίες οι οποίες είναι χωρισμένες στα εξής έξι τμήματα: προσωπικά στοιχεία, κατοικία, επάγγελμα, αγροτική έκθεση και συνήθειες κατά την αγροτική εργασία, οικογενειακό και ατομικό ιατρικό ιστορικό και συνήθειες. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το επιδημιολογικό πακέτο Epi- info 3.4.3. (November 8, 2007) και το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 15.1. (Statistical Package for Social Sciences). Για τον κάθε γονότυπο, πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία απόκλισης από τη γενετική ισορροπία κατά Hardy-Weinberg (H-W) με την εκτίμηση των μέσων τιμών με το πρόγραμμα GENOPOP έκδοση 3.4. ([www.genopop.curtin.edu.au](http://www.genopop.curtin.edu.au)). Η ισχύς της μελέτης υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το CaTS Power Calculator for Genetic Studies (Center for Statistical Genetics, University of Michigan).

Από το 2004 έως το 2006 συγκεντρώθηκαν 354 ιστολογικά επιβεβαιωμένοι πάσχοντες και 455 υγιείς μάρτυρες. Βρέθηκε ότι η έκθεση σε φππ αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αιματολογικών νεοπλασιών (OR 1,46 95% CI 1,05-2,04), μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) (OR 1,87 95% CI 1,00-3,51) και λευχαιμίας (OR 2,14 95% CI 1,09-4,20). Παρατηρήθηκε σχέση δόσοεξάρτησης μεταξύ της έκθεσης σε φππ και του συνόλου των αιματολογικών νεοπλασιών που μελετήθηκαν (P = 0,004), του ΜΔΣ (P= 0,024) και της

λευχαιμίας ( $P= 0,002$ ). Μετά τον έλεγχο των ακόλουθων συγχυτικών παραγόντων: οικογενειακό ιστορικό (για νεοπλασίες όλων των τύπων, αιματολογικές νεοπλασίες, ανοσολογικά νοσήματα), ηλικία και κάπνισμα, βρέθηκε ότι η έκθεση σε φππ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών (OR 1,41 95% CI 1,00- 2,00) και συγκεκριμένα της λευχαιμίας (OR 2,05 95% CI 1,02-4,12). Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εργασίας βρέθηκε ότι έχει ισχυρή συσχέτιση με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών (OR 3,29 95% CI 1,81-5,98), ΜΔΣ (OR 3,67, 95% CI 1,18-12,11), λευχαιμίας (OR 10,15 95% CI 2,15-65,69) και λεμφώματος (OR 2,72 95% CI 1,02-8,00). Αυτή η συσχέτιση ήταν ακόμη μεγαλύτερη όταν ταυτόχρονα συνδυαζόταν και με την κατανάλωση φαγητού κατά την εργασία (OR 18,18 95% CI 2,38-381,17).

Τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στην εργαστηριακή ανάλυση για τη γονοτύπωση της PON1 πληρούσαν 316 δείγματα πασχόντων και 351 δείγματα μαρτύρων. Η παρουσία του αλληλίου 192Q συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιματολογικών νεοπλασιών στους ομοζυγώτες (OR 1,94 95% CI 1,42-2,66) ενώ δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση για τους ετεροζυγώτες (OR 1,81 95% CI 0,95-3,44). Μετά τον έλεγχο και των συγχυτικών παραγόντων (έκθεση σε φππ, οικογενειακό ιστορικό, ηλικία, φύλο και κάπνισμα) ο γονότυπος QQ βρέθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών (OR 1,92 95 % CI 1,40-2,65), λευχαιμίας (OR 1,99 95% CI 1,13-3,49), λεμφώματος (OR 2,17 95% CI 1,21-3,90) πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών (OR 1,92 95% CI 1,40-2,65). Δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση για τον πολυμορφισμό M55L της PON1.

Ενώ οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες περιορίζονται στις ποιοτικές μετρήσεις έκθεσης, η παρούσα μελέτη προσπαθεί να ποσοτικοποιήσει την συνολική έκθεση για όλη τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων, ενσωματώνοντας μεγέθη όπως η συχνότητα, η διάρκεια και η ένταση της έκθεσης. Αυτού του είδους η προσέγγιση έκανε δυνατή την ανάδειξη μιας δόσοεξαρτώμενης απάντησης μεταξύ έκθεσης και αιματολογικών νεοπλασιών. Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των μελετών του τύπου πασχόντων-μαρτύρων η έκθεση σε φππ, το κάπνισμα και το φαγητό κατά τη διάρκεια της αγροτικής εργασίας καθώς και ο γονότυπος QQ βρέθηκε ότι συνδέονται με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών στον πληθυσμό της περιοχής της Θεσσαλίας. Νέες μελέτες και κυρίως μελέτες σειράς θα βοηθήσουν στην περεταίρω διερεύνηση του θέματος. Ο προσδιορισμός του γονοτύπου και του φαινοτύπου της PON1 σε άτομα που εκτίθενται σε φππ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον για την προστασία των ευαίσθητων

πληθυσμών. Η αγροτική υγεία είναι ανάγκη να αποτελέσει πεδίο προτεραιότητας για τις υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στην ελληνική ύπαιθρο. Η πρόληψη και η χρήση των απαραίτητων μέτρων ατομικής προστασίας αποτελεί αναγκαιότητα, αλλά κάτι τέτοιο προϋποθέτει την ύπαρξη οργανωμένων υποδομών καθώς και κατάλληλη εκπαίδευση του αγροτικού πληθυσμού.



## Abstract

Thessaly region includes the biggest plain of the country and ranks second among the agricultural producing regions of Greece (after Central Macedonia). Preventive medicine is predisposed to focus most to the heavy industry, to the myth that farming is a healthy occupation, ignoring the particular nature of agriculture, the family business character and the seasonal and emigrating populations working in the agricultural sector. Many studies have shown that living in rural regions and working in farming are related to various health complains that derive from the exposure to plant protective products (ppp), allergens, heavy loads and bad postures of the body at work.

It is already known that the use of ppp is associated to many problems concerning human health and environmental issues. Beyond the accidents and the acute poisoning, exposure to ppp can induce chronic diseases of the respiratory, the nervous, the reproductive, the hormonal and the immune system. Furthermore, exposure to ppp is associated to the development of certain types of cancers such as cancers of the bladder, the prostate, the thyroid, the stomach, the brain and the lymphoheamopoietic system.

We know that the genetic predisposition, meaning the genetic constitution (genotype) which influences or alter the probability of the development of a disease in a certain population, has an important role in the health problems mentioned above. There is a great number (more than 2.5 millions) of polymorphisms (SNPs) recorded in the general population. Genetic studies have shown that Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms play an important role for the cellular damage from toxic agents, such as organophosphates and oxidized lipids in the plasma low-density lipoproteins (LDL). Human PON1 has two polymorphisms in the coding region (L55M and Q192R) and several polymorphisms in the promoter and in the non transcripitive regions. Some studies found associations between specific PON1 polymorphisms and certain types of cancers, including lymphohaematopietic cancers (LHC), among individuals exposed to ppp.

After a great number of studies, scientists agreed that the casualty o LHC is multivariate. The purpose of this study was to investigate the association between exposure to pesticide and cancers, especially LHC, in the region of Thessaly (central Greece), which has a substantial agricultural labor force. The principal aim of the study was to quantify the exposure and to explore the ppp application practices and the use of personal protective equipment. Moreover, we investigated the PON1 polymorphisms (L55M and Q192R) in

relation to LHC in this population.

A case-control study was conducted. Histologically confirmed cases of LHC of the hospitals of Larissa city were collected. The control group comprised cancer-free subjects from the same hospitals who were admitted for acute conditions and were matched according to age and sex. To control for Known and suspected risk factors for LHC a structured questionnaire was developed which was common for cases and controls and included the following sections: 1) demographics, 2) residence, 3) occupation, 4) exposure and agricultural practices, 5) family history and 6) habits and medical history. Standard statistical procedures were carried out using the epidemiological software Epi-info (version 3.4.3.) and the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (version 15.0). For each genotype, we tested Hardy-Weinberg (H-W) equilibrium that was assessed by means of an exact H-W test, implemented in the GENOPOP version 3.4. program ([www.genopop.curtin.edu.au](http://www.genopop.curtin.edu.au)). Power was calculated using CaTS Power Calculator for Genetic Studies (Center for Statistical Genetics, University of Michigan).

Overall 354 cases and 455 healthy controls were collected from 2004 to 2006. Pesticide exposure was associated with total LHC cases (OR 1.46, 95% CI 1.05-2.04), myelodysplastic syndrome (MDS) (OR 1.87, 95% CI 1.00-3.51) and leukaemia (OR 2.14, 95% CI 1.09-4.20). A dose-response pattern was observed for total LHC cases ( $P = 0.004$ ), MDS ( $P = 0.024$ ) and leukaemia ( $P = 0.002$ ). Pesticide exposure was independently associated with total LHC cases (OR 1.41, 95% CI 1.00- 2.00) and leukaemia (OR 2.05, 95% CI 1.02-4.12) after controlling for age, smoking and family history (cancers, LHC and immunological disorders). Smoking during application of pesticides was strongly associated with total LHC cases (OR 3.29, 95% CI 1.81-5.98), MDS (OR 3.67, 95% CI 1.18-12.11), leukaemia (OR 10.15, 95% CI 2.15-65.69) and lymphoma (OR 2.72, 95% CI 1.02-8.00). This association was even stronger for total LHC cases (OR 18.18, 95% CI 2.38-381.17) when eating simultaneously with pesticide application.

The requirements regarding the integrity of the samples and the data needed for the genetic analysis for PON1 were covered only by 316 cases/samples and 351 controls/samples. The presence of the 192Q allele was associated with increased risk of LHC in the homozygote genotype (OR 1.94, 95% CI 1.42-2.66), while there was no statistically significant association in the heterozygote genotype (OR 1.81, 95% CI 0.95-3.44). The QQ genotype in the recessive model was independently associated with LHC (OR 1.92, 95 % CI 1.40-2.65), leukaemia (OR 1.99, 95% CI 1.13-3.49), lymphoma (OR 2.17, 95% CI 1.21-3.90)

and plasmacell disease (OR 1.92, 95% CI 1.40-2.65) even after controlling for age, sex, pesticide exposure, smoking and family history (for cancers, LHC and immunological disorders) as confounders. We found no association between M55L polymorphism and LHC.

While previous studies were limited to qualitative measures of pesticide exposure, the present study tried to quantify total lifetime exposure of the participants, by assessing frequency, duration and intensity of the exposure. This type of approach made it possible to reveal a dose-response relationship between exposure and LHC. Taken into consideration all the limitations of all case-control studies, we found that exposure to ppp, smoking and eating during farming as well as QQ genotype were risk factors for developing LHC in the population of Thessaly. Further studies especially cohort studies should be conducted to confirm the present results. The determination of PON1 genotypes and phenotypes of people employed in jobs involving exposure to pesticides could be considered in the future in order to protect susceptible populations. Health in the agricultural sector should be predicated for the primary health care services of the Greek rural regions. Developing the sense of prevention and the use of appropriate personal protective measures are essential, but require well organized structures and proper educational campaigns for farmers.

## Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη .....	13
Abstract .....	17
Πρόλογος .....	23
Εισαγωγή .....	25
<b>Γενικό Μέρος .....</b>	<b>27</b>
<b>1 Φυτοπροστατευτικά Προϊόντα (φππ).....</b>	<b>28</b>
1.1. Ιστορική εξέλιξη .....	28
1.2. Ορισμοί .....	32
1.3. Ιδιότητες – Μηχανισμός δράσης .....	34
1.4. Κατάταξη .....	37
1.5. Μορφές τυποποίησης .....	48
<b>2 Τοξικολογικές Μελέτες Έγκρισης των Φυτοφαρμάκων .....</b>	<b>54</b>
2.1. Ιδιότητες της δραστικής ουσίας .....	54
2.2. Ιδιότητες του σκευάσματος .....	60
<b>3 Θεσμικό Πλαίσιο .....</b>	<b>61</b>
3.1. Εθνικό .....	61
3.2. Ευρωπαϊκό .....	62
3.3. Διεθνές .....	65
<b>4 Σύγχρονη Φυτοπροστασία .....</b>	<b>69</b>
4.1. Γενικά .....	69
4.2. Στην Ευρώπη .....	76
4.3. Η κατάσταση στην Ελλάδα .....	83
<b>5 Επιπτώσεις στην Ανθρώπινη Υγεία .....</b>	<b>88</b>
5.1. Νέοι εργαζόμενοι και παιδιά .....	90
5.2. Οξείες δηλητηριάσεις .....	91
5.3. Ατυχήματα .....	92
5.4. Χρόνια νοσήματα .....	93
<b>6 Αιματολογικές Νεοπλασίες .....</b>	<b>100</b>
6.1. Μυελοειδείς Νεοπλασίες .....	102
6.1.1. Μυελοϋπερπλαστικές Διαταραχές- Νεοπλασίες (ΜΥΔ- ΜΡΝ) .....	102
6.1.2. Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ-ΜΔΣ) .....	112
6.1.3. Μυελοδυσπλαστικές/Μυελοϋπερπλαστικές Νεοπλασίες .....	118
6.1.4. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΑΜΛ) .....	120
6.1.5. Λοιπές Μυελοειδείς Νεοπλασίες .....	122

6.2.	Λεμφοειδείς Νεοπλασίες .....	124
6.2.1.	Ταξινόμηση κατά ΠΟΥ (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας) του 2008 .....	124
6.2.2.	Ταξινόμηση κατά Rey (1965) .....	127
6.2.3.	Ταξινόμηση κατά Rappaport (1966) .....	127
6.2.4.	Ταξινόμηση κατά Lukes-Collins (1974) .....	128
6.2.5.	Ταξινόμηση κατά Kiel (1974) .....	129
6.2.6.	Ταξινόμηση της Working Formulation (1982) .....	130
6.2.7.	Ταξινόμηση Revised European-American Lymphoma – REAL (1994) .....	132
6.2.8.	Κυριότερες νοσολογικές οντότητες .....	133
7	Παραοξονάση .....	142
8	Επιδράσεις στο Περιβάλλον .....	151
8.1.	Βιοποικιλότητα .....	151
8.2.	Υδατικοί πόροι .....	152
8.3.	Κλιματική αλλαγή .....	153
8.4.	Έδαφος .....	154
8.5.	Εμμένοντες οργανικοί ρύποι (Persistent Organic Pollutants-POPs) .....	154
8.6.	Ανάπτυξη ανοχής των παρασίτων .....	155
8.7.	Αντιδραστική ανάπτυξη και δευτερεύουσες επιδημίες εχθρών των καλλιεργειών .....	155
9	Σκοπός .....	156
<b>Ειδικό Μέρος .....</b>		<b>157</b>
1	Υλικά και Μέθοδος .....	158
1.1.	Περιοχή συλλογής των δεδομένων (Λάρισα, Θεσσαλία) .....	158
1.2.	Πάσχοντες .....	163
1.3.	Μάρτυρες .....	167
1.4.	Ερωτηματολόγιο .....	167
1.5.	Εργαστηριακή ανάλυση για τον προσδιορισμό της παρόξυνσης .....	171
1.6.	Πιλοτική δοκιμή του ερωτηματολογίου .....	172
1.7.	Εκτίμηση της έκθεσης σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα .....	173
1.8.	Στατιστική ανάλυση .....	175
1.9.	Δεοντολογία .....	176
2	Αποτελέσματα .....	177
2.1.	Επιδημιολογικά αποτελέσματα .....	177
2.1.1.	Περιγραφή πληθυσμού .....	177
2.1.2.	Πάσχοντες .....	181
2.1.3.	Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές .....	186

2.1.4.	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο .....	190
2.1.5.	Λευχαιμία .....	195
2.1.6.	Λέμφωμα .....	199
2.1.7.	Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες .....	202
2.1.8.	Ομάδα υψηλού κινδύνου .....	206
<b>3</b>	<b>Συγκεντρωτικά Αποτελέσματα .....</b>	<b>215</b>
3.1.	Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα .....	215
3.2.	Κάπνισμα και φαγητό κατά την εργασία .....	217
3.3.	Οικογενειακό ιστορικό .....	219
<b>4</b>	<b>Εργαστηριακά Αποτελέσματα .....</b>	<b>221</b>
<b>5</b>	<b>Συζήτηση .....</b>	<b>225</b>
<b><u>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ</u> .....</b>		<b>237</b>
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 <sup>ο</sup>	Κατάταξη με βάση την επικινδυνότητα της δραστικής ουσίας κατά Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) .....	238
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 <sup>ο</sup>	Φράσεις κινδύνων και προφυλάξεων .....	270
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3 <sup>ο</sup>	Ερωτηματολόγιο .....	280
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4 <sup>ο</sup>	Πληθυσμός κατά φύλο και ομάδες ηλικιών. Σύνολο Θεσσαλίας κατά βαθμό αστικότητας και νομοί κατά αστικές και αγροτικές περιοχές Απογραφή πληθυσμού της 18ης Μαρτίου 2001 .....	289
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5 <sup>ο</sup>	Απομόνωση DNA (με εξαλάτωση) από ολικό αίμα .....	299
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6 <sup>ο</sup>	Νομοθεσία .....	302
<b><u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u> .....</b>		<b>306</b>

## Πρόλογος

Η παρούσα διατριβή εντάσσεται στα πλαίσια της υγιεινής και ασφάλειας των εργαζομένων στον αγροτικό τομέα, που είναι απαίτηση της κοινωνίας και των κανονισμών της Ευρωπαϊκής Ένωσης για μια γεωργία φιλικότερη στο περιβάλλον. Η Θεσσαλία αποτελεί μια από τις πιο παραγωγικές και με μεγάλη ποικιλία στις καλλιέργειες, αγροτικές περιοχές της Ελλάδας. Οι τοπικοί παραγωγοί, οι εργάτες και οι οικογένειες τους έχουν σημαντική συμβολή στην τοπική και εθνική οικονομία.

Η επιτήρηση της δημόσιας υγείας είναι ο κεντρικός άξονας της Προληπτικής Ιατρικής καθώς και της Ιατρικής της Εργασίας. Αντικείμενο του έργου, είναι η επιδημιολογική και γενετική διερεύνηση των καρκίνων στον πληθυσμό της Θεσσαλίας και κυρίως στο Νομό Λάρισας. Ειδικότερα το ενδιαφέρον εστιάζεται στις αιματολογικές νεοπλασίες και την έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα (φυτοφάρμακα). Το εργαστηριακό κομμάτι της διατριβής αναλύει τους πολυμορφισμούς του ενζύμου της Παραοξονάσης 1 (PON1) στον ανωτέρω πληθυσμό και η οποία αποτελεί ένα ένζυμο με γνωστή υδρολυτική δραστηριότητα ενάντια στα οργανοφωσφορικά υποστρώματα.

Η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας αποτέλεσε για εμένα ένα ταξίδι επιστημονικής αλλά και προσωπικής ωρίμανσης στη διάρκεια του οποίου καταβλήθηκε κόπος δικαίως, και κάποιες φορές ίσως αδίκως, αλλά πάντα προς την επιθυμητή κατεύθυνση. Πέρα από τις ειδικές γνώσεις που απέκτησα κατά τη διάρκεια των ετών της εκπόνησης της διατριβής αυτής, το μεγαλύτερο όφελος για εμένα αποτέλεσε η συνειδητοποίηση των ορίων της σημερινής γνώσης και επιστήμης, που συντελέστηκε μέσα από την μύηση μου στην επιδημιολογική σκέψη, και τονίζω, την ευρεία έννοια αυτής. Αυτό πιστεύω με έκανε καλύτερη γιατρό και άνθρωπο. Για το λόγο αυτό χρωστώ ευγνωμοσύνη στον επιβλέποντα καθηγητή μου και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Χρήστο Χατζηχριστοδούλου. Ευχαριστώ για την ευκαιρία που μου προσφέρθηκε να ασχοληθώ με την έρευνα σε πεδίο συναφές με την ιατρική μου ειδικότητα και τη γενέτειρα περιοχή μου, για την πολύτιμη βοήθεια του στο σχεδιασμό της μελέτης, την καθοδήγηση του στην πραγμάτωση και τη συγγραφή της παρούσας εργασίας και κυρίως για τη συμβολή του στην εξέλιξη της σκέψης μου ώστε να μπορεί να συνδυάζει πιο εύκολα τα επιμέρους με την ολότητα και αντίστροφα.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στο διευθυντή του Τμήματος Αιμοδοσίας του Γενικού

Νοσοκομείου Λάρισας, αιματολόγο κ. Νίκο Παπαδούλη για την καταλυτική συμβολή του στη συλλογή των πασχόντων και μαρτύρων της μελέτης, για τη φιλοξενία του στο καθημερινό αιματολογικό ιατρείο του και για την υποστήριξη μετά από κάθε πρακτική δυσκολία που αντιμετώπιζα. Ευχαριστώ ιδιαίτερως την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δέσποινα Κυριάκου, αιματολόγο, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για τη πολύτιμη βοήθειά της στην αναζήτηση και συλλογή των πασχόντων.

Θα ήθελα να αναφερθώ ιδιαίτερα στους συνεργάτες του εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας που ασχολήθηκαν με τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων κ. Νίκο Μπιτσόλα και κ. Αντώνη Κατσιούλη. Τους ευχαριστώ τα μέγιστα για το χρόνο που αφιέρωσαν για τη διεξαγωγή των αναλύσεων και την καθοδήγηση τους στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Τις ευχαριστίες μου οφείλω και στο Λέκτορα κ. Γιώργο Ραχιώτη για τις χρήσιμες επισημάνσεις του και το συναδελφικό του πνεύμα.

Εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γιώργο Χατζηγεωργίου για την οργάνωση, τη διεξαγωγή και την ερμηνεία των γενετικών αναλύσεων και τις χρήσιμες συμβουλές του κατά τη συγγραφή των άρθρων προς δημοσίευση. Ευχαριστώ επίσης τους συνεργάτες του εργαστηρίου νευρογενετικής κ. Θέμη Δαδιώτη, κ. Παυλίνα Αλμπανίδου και κ. Γιώργο Νούλα. Ευχαριστώ ιδιαίτερως την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παναγιώτα Ματσουκά για τα χρήσιμες υποδείξεις της στη διαμόρφωση του τελικού κειμένου της διδακτορικής μου διατριβής.

Πρέπει επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Κώστα Κατσιούλα, διοικητικό υπάλληλο του λογιστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και όλους τους βοηθούς εργαστηρίων των τμημάτων αιμοληψίας των δύο νοσοκομείων της πόλης. Σημαντική ήταν η βοήθεια του γεωπόνου Βύρωνα Διαμαντά ο οποίος με την πολύχρονη εμπειρία του και τη συνεχή συναναστροφή του με τους αγρότες της περιοχής συνετέλεσε στη δημιουργία του ερωτηματολογίου και την αξιολόγηση των δεδομένων που συλλέχθηκαν και τον ευχαριστώ γι' αυτό. Ευχαριστώ θερμά την κ. Αφροδίτη Λεοντίτση και την κ. Μάγδα Οικονόμου για την υποστήριξη και γενικότερη διευκόλυνση που μου παρείχαν.

Τέλος εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου σε όλους τους συμμετέχοντες της μελέτης αυτής που από την κλίνη νοσηλείας τους δέχθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο και να παρέχουν δείγματα προς εργαστηριακή ανάλυση. Ευγνωμοσύνη οφείλω στο σύζυγο μου, τους γονείς μου και τους φίλους μου που πολύ πριν το ξεκίνημα αυτό με στήριξαν υλικά και κυρίως ηθικά και συνεχίζουν να με εμπυχώνουν και να μου συμπαραστέκονται στα προσωπικά μου ενδιαφέροντα.



## Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι οι αγροτικοί πληθυσμοί έχουν μεγαλύτερο συνολικά δείκτη επιβίωσης από τους αστικούς, διεθνείς μελέτες Επαγγελματικής Υγιεινής για τους αγρότες, έδειξαν ότι παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων μορφών καρκίνου όπως του δέρματος, του στομάχου, του εγκεφάλου, του προστάτη, του ήπατος, του ουροποιητικού και αναπαραγωγικού συστήματος, και κυρίως του αιματολεμτικού συστήματος.

Καλά οργανωμένα συστήματα Επαγγελματικής Υγιεινής για τους Αγρότες συναντώνται μόνο σποραδικά παγκοσμίως. Υπάρχει όμως ενδιαφέρον και μια τάση ανάπτυξης αυτού του τομέα τα τελευταία χρόνια, καθώς είναι πλέον εμφανές ότι η γεωργία είναι ένας επικίνδυνος επαγγελματικός κλάδος. Η σπορά, η διαχείριση και η συγκομιδή των αγαθών, θέτουν τις επαγγελματικές αυτές ομάδες σε πολλούς κινδύνους για την υγεία και την ασφάλεια τους.

Η καθιερωμένη Προληπτική Ιατρική της Εργασίας επικεντρώνεται περισσότερο στη βαριά βιομηχανία, επηρεασμένη από την ιδιαίτερη φύση του αγροτικού επαγγέλματος, από το μύθο ότι αποτελεί μια υγιή ενασχόληση και τον συχνά οικογενειακό χαρακτήρα της, αγνοώντας επίσης τους εποχιακούς και μεταναστευτικούς εργατικούς πληθυσμούς στη γεωργία. Έτσι λοιπόν τόσο οι μελέτες όσο και η νομοθεσία έχουν μείνει πίσω στη βελτίωση και την ενημέρωσή τους. Η επιστημονική έρευνα μπορεί να δώσει μια νέα αντίληψη για την αιτιολογία των ασθενειών και των ατυχημάτων στη γεωργία και να αποτελέσει τη βάση για την ανανέωση στην επαγγελματική υγεία και στην πολιτική ασφάλειας.

Δεν έχουν καθοριστεί πλήρως οι καρκινογόνοι παράγοντες του αγροτικού περιβάλλοντος, παρ' όλα αυτά αρκετοί φαίνεται να επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού και αιμοποιητικού συστήματος. Οι αγροτικοί πληθυσμοί εκτίθενται σε πολλούς παράγοντες που μπορούν να δράσουν με αυτόν τον τρόπο. Οι κυριότεροι είναι τα φυτοφάρμακα, τα καυσαέρια μηχανών, κάποιοι διαλύτες, η σκόνη και κάποια ζώνονσα μικρόβια και ιοί. Μέρος των καθημερινών δραστηριοτήτων των αγροτών είναι το ράντισμα, η λειτουργία κάποιων μηχανών, η ξυλουργία, οι συγκολλήσεις, η κτηνοτροφία και πτηνοτροφία.

Σύμφωνα με την παγκόσμια βιβλιογραφία, υπάρχει μια ένδειξη αύξησης συγκεκριμένων καρκίνων του αίματος όπως τα Λεμφώματα Non Hodgkin και το Πολλαπλό Μυέλωμα στον γενικό πληθυσμό γι' αυτό θα πρέπει να διερευνηθεί αν το ίδιο ισχύει και για

την Ελλάδα και κατά πόσο η αύξηση αυτών των καρκίνων είναι μεγαλύτερη στους αγροτικούς πληθυσμούς.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια σε ότι αφορά στα είδη και στη συχνότητα των καρκίνων στους αγροτικούς πληθυσμούς στην παγκόσμια βιβλιογραφία. Αυτό καθιστά απαραίτητη την περαιτέρω διερεύνηση του θέματος και για τη χώρα μας.

Καθώς δεν υπάρχει κάποιος οργανισμός καταγραφής των επαγγελματικών καρκίνων και ιδιαίτερα των αγροτών, αυτή η μελέτη μπορεί να αποτελέσει έναν πρώτο οδηγό των τάσεων των νεοπλασιών στον αγροτικό πληθυσμό της περιοχής.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# 1 Φυτοπροστατευτικά Προϊόντα (φππ)

## 1.1. Ιστορική εξέλιξη

Από το 2500 π.Χ. αναγνωρίζονται τα προβλήματα από τους ανεπιθύμητους παράγοντες για τα φυτά που οδηγούν σταδιακά στη χρήση χημικών προϊόντων για τον έλεγχο τους. Τα πρώτα χρόνια οι παρεμβάσεις ήταν αδρές. Τα ήδη υπάρχοντα χημικά όπως το αρσενικό, φυτικά εκχυλίσματα, το θείο και μεταλλικά έλαια χρησιμοποιούταν για τον έλεγχο των εχθρών των καλλιεργειών. Τελετουργικά, θρησκείες και τελετές μάγων καταπιάνονται επίσης με τα προβλήματα αυτά. Κατά καιρούς οι εκκλησιαστικοί λειτουργοί αναλαμβάνουν δράση με αφορισμούς των βλαπτικών παραγόντων σύμφωνα με τα προβλήματα της εποχής. Το ίδιο γίνεται κατανοητό μέσα από τις Βιβλικές αφηγήσεις όπου οι λοιμοί - «πληγές» αποδίδονται στον Θεό όπως η επιδρομή των ακριδών στους αιγυπτίους.

Τα πρώτα χρόνια της ανακάλυψης των φυτοφαρμάκων, η συμβολή τους στην προστασία της αγροτικής παραγωγής, γέννησε πολλές ελπίδες για τη λύση του προβλήματος της τροφής που αντιμετώπιζε η ανθρωπότητα με την αύξηση του πληθυσμού. Ταυτόχρονα η προσφορά τους ήταν μεγάλη και στην προστασία της δημόσιας υγείας με την καταπολέμηση ενοχλητικών εντόμων, που έφεραν διάφορες ασθένειες στον άνθρωπο και ανοίχθηκαν νέοι ορίζοντες στη βελτίωση της ποιότητας της ανθρώπινης ζωής. Έτσι τα φυτοφάρμακα αντιμετωπίστηκαν απ' όλους μόνο από τη θετική τους πλευρά και οι βιομηχανίες φαρμάκων συναγωνίζονται μεταξύ τους για την παραγωγή νέων φυτοφαρμάκων με μεγαλύτερη δράση (Whitford F et al, 2006).

Μόνο τα τελευταία χρόνια διατυπώνονται οι πρώτες ανησυχίες για τη δράση τους, αφού σε ορισμένες περιοχές εξαφανίζονται ομάδες φυτών και ζώων, ενώ επιστήμονες ανακαλύπτουν και δημοσιεύουν αποτελέσματα ερευνών με τις οποίες διαπιστώνονται βλάβες στην υγεία του ανθρώπου. Έτσι μερικά από τα πρώτα φυτοφάρμακα αποσύρονται από την κυκλοφορία στις σύγχρονες χώρες, εξακολουθούν όμως να κυκλοφορούν σε άλλες. Οι ανησυχίες όμως των επιστημόνων πλέον μεγαλώνουν, διαπιστώνοντας καθημερινά τις αρνητικές τους επιπτώσεις στην υγεία και το περιβάλλον, χωρίς να παραβλέπουν βέβαια τη χρησιμότητά τους στη σύγχρονη γεωργία, η οποία χωρίς τη δράση των λιπασμάτων και των φυτοφαρμάκων δε θα είχε αυτή τη μεγάλη ανάπτυξη (Aspelin AL, 2003).

Σήμερα όλοι πλέον αναγνωρίζουν ότι τα φυτοφάρμακα έχουν σημαντική ευθύνη για

την αλλοίωση του φυσικού περιβάλλοντος και γίνεται προσπάθεια ώστε να παρθούν μέτρα για την καλύτερη αξιοποίησή τους, ελαχιστοποιώντας τις αρνητικές τους συνέπειες. Μάλιστα υπάρχει μια στροφή των παραγωγών και των καταναλωτών στη βιολογική γεωργία. Είναι ίσως η λύση στο πρόβλημα και θα πρέπει όλοι μας να στραφούμε προς αυτήν την κατεύθυνση, με πρώτους τους αγρότες μας, οι οποίοι όμως θα πρέπει να έχουν την συνεργασία και υποστήριξη του κράτους.

Παρακάτω αναφέρονται με χρονολογική σειρά τα σημαντικότερα βήματα γεωργικής ανάπτυξης και της φυτοπροστατευτικής ιστορίας (United States Department of Agriculture USDA, 2000).

- Αναφέρεται ότι στην Παλαιολιθική εποχή το κόκκινο σκιλλοκρέμμυδο χρησιμοποιήθηκε σαν δηλητήριο για τα τρωκτικά.
- Το 12000 π.Χ. έχουμε την πρώτη ιστορική καταγραφή για την παρουσία εντόμων στην ανθρώπινη κοινωνία.
- Το 8000 π.Χ. έχουμε την απαρχή της γεωργίας. Τα δημητριακά αποτελούν την βασική τροφή του ανθρώπου, αποθηκεύονται μεταξύ των περιόδων συγκομιδής και δημιουργούνται οι πρώτοι οικισμοί.
- Το 2500 π.Χ. οι αρχαίοι Σουμέριοι χρησιμοποιούν το θείο για την εξουδετέρωση τρωκτικών και εντόμων.
- Το 1200 π.Χ. τα Βιβλικά στρατεύματα διέσπειραν αλάτι και στάχτη στους κατακτημένους αγρούς ώστε να μην είναι πλέον παραγωγικοί.
- Οι Ρωμαίοι εφαρμόζουν το φυτό ελλέβορο για την καταπολέμηση τρωκτικών και εντόμων.
- Το 1000 π.Χ. ο Όμηρος αναφέρεται στη χρήση θείου για την απολύμανση του παλατιού και της γύρω περιοχής μετά την επιστροφή του στην Ιθάκη και τον διωγμό των μνηστήρων.
- Το 324 π.Χ. οι Κινέζοι χρησιμοποιούν μυρμήγκια στις καλλιέργειες κίτρου για τον έλεγχο της κάμπιας. Μπορούν να χαρακτηριστούν ως οι πρώτες προσπάθειες βιολογικής προστασίας ή ολοκληρωμένης διαχείρισης καλλιέργειας.
- Το 70 μ.Χ Πλίνιος σημειώνει τη χρήση του δηλητηρίου της πράσινης σαύρας για την προστασία των μήλων από τα σκουλήκια και τη σήψη. Το πρώτο οργανικό χημικό.
- Το 900 μ.Χ. Κινέζοι χρησιμοποιούν αρσενικό για την καταπολέμηση των εντόμων στους κήπους. Το πρώτο ανόργανο φυτοφάρμακο στομάχου.

- Το 1300 μ.Χ. ο Μάρκο Πόλο καταγράφει τη χρήση ορυκτών ελαίων εναντίων της ψώρας στις καμήλες. Επίσης ισχυρίζεται ότι έχει εισαγάγει τη πέρυθρο στην Ευρώπη ως ένα θαυμαστό συστατικό μουσικής προέλευσης. Είναι ένα βιολογικό προϊόν που ακόμη χρησιμοποιείται και ενέπνευσε τη δημιουργία των συνθετικών πυρεθρινοειδών.
- Οι ιθαγενείς της Νοτίου Αμερικής χρησιμοποιούν φυτικά παρασκευάσματα *sabadilla* ως αντιφθειρικά.
- Το 1669 χρησιμοποιείται το αρσενικό από τον δυτικό κόσμο ως εντομοκτόνο.
- Τον 18<sup>ο</sup> αιώνα χρησιμοποιούνται το πετρέλαιο, η κηροζίνη, το κρεοζώτο και το νέφτι ως εντομοκτόνα.
- Το 1763 στη Γαλλία γίνεται σύσταση για τη χρήση του καπνού για την καταπολέμηση των αφίδων
- Το 1787 το σαπούνι και το νέφτι συνιστώνται ως εντομοαπωθητικά.
- Το 1809 στη Γαλλία ανακαλύπτεται ότι η νικοτίνη σκοτώνει τις αφίδες.
- Το 1825 το BHC (benzene hexachloride) παράγεται από τον Michele Faraday. Οι ιδιότητες του σαν εντομοκτόνο δεν είναι ακόμη γνωστές.
- Η ουσία rotenone φυτικής προέλευσης χρησιμοποιείται σαν εντομοκτόνο. Χρησιμοποιήθηκε ευρέως την δεκαετία του '20 και περισσότερο του '30.
- Το 1867 ανακαλύπτεται ότι η χρωστική Πράσινον των Παρισίων (ακετοαρσενικός χαλκός) έχει εντομοκτόνο δράση (για τα μασητικά έντομα). Χρησιμοποιήθηκε στην περιοχή των βραχωδών ορέων για τον έλεγχο των σκαθαριών της πατάτας.
- Το 1873 το DDT ανακαλύπτεται στο εργαστήριο (Otto Zielder) αλλά οι εντομοκτόνες ιδιότητες του ανακαλύπτονται αργότερα (1939).
- Το 1882 ο Βορδιγάλειος πολτός (πρωτίστως θειούχος χαλκός) ανακαλύπτεται στη Γαλλία για τον έλεγχο των ασθενειών των φυτών.
- Το 1883 ο John Bean εφευρίσκει τον ψεκαστήρα υπό πίεση για την εφαρμογή των φυτοφαρμάκων, που αποτέλεσε κλειδί για τον αποτελεσματικό ψεκασμό των καλλιεργειών. Θα οδηγήσει αργότερα στην πυροσβεστική μηχανή mfg (molded fiber glass) από την εταιρεία FMC (faxon manufacturing company).
- Το 1878 ο καθηγητής John Cook του πανεπιστημίου του Michigan διαλύει κηροζίνη σε σαπούνι για την εξουδετέρωση μυζητικών εντόμων.
- Το 1886 εκπλύματα ανόργανου ασβεστούχου χαλκού χρησιμοποιούνται ως

εντομοκτόνα στη Καλιφόρνια. Εισάγεται η χρήση υδροκυανίου ως απολυμαντικό. Αναπτύσσεται η πρώτη αντοχή σε χημικά από έντομα.

- Το 1892 το μολυβδούχο αρσενικό χρησιμοποιείται ως σκοροκτόνο στη Μασαχουσέτη καθώς και σε προϊόντα οικιακής χρήσης.
- Γύρω στο 1900 ξεκινάει η χρήση ατμοκίνητου, μηχανοκίνητου εξοπλισμού καθώς και η χρήση ζώων για την κίνηση μηχανών ψεκασμού μεγάλων εκτάσεων.
- Το 1907 η χημική βιομηχανία ξεκινά να παράγει μολυβδούχο αρσενικό. Η οικιακή παρασκευή φυτοφαρμάκων παύει να συστήνεται.
- Η USDA (United States Department of Agriculture) συστήνει κάποια χημικά προϊόντα για τα εκτροφεία ζώων και σαν απολυμαντικά.
- Το 1921 γίνεται η πρώτη εφαρμογή εντομοκτόνων με αεροπλάνο.
- Από το 1913 χρησιμοποιούνται οργανικές ενώσεις υδραργύρου σαν μυκητοκτόνα.
- Το 1928 το οξείδιο του αιθυλενίου παίρνει άδεια ευρεσιτεχνίας σαν εντομοκτόνο.
- Το 1932 το μεθυλο-βρωμίδιο χρησιμοποιείται στη Γαλλία σαν απολυμαντικό.
- 1932-39: τα εργαστήρια της ελβετικής εταιρείας Geigy (Dr. Paul H. Mueller) καταλήγουν στην ανακάλυψη του DDT ως εντομοκτόνο. Η ουσία έχει ισχυρή δράση, αντοχή στο περιβάλλον και τις καιρικές συνθήκες, ενώ ο Mueller κερδίζει το βραβείο Nobel.
- Το 1940 ανακαλύπτονται σε εργαστήρια της Αγγλίας και της Γαλλίας το BHC (benzene hexachloride) ως εντομοκτόνο.
- Το 1941 η εταιρεία Geigy παρέχει το DDT και σε άλλες χώρες. Χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ για στρατιωτικούς λόγους, στην μεταπολεμική Ευρώπη για την αντιμετώπιση της τυφοειδούς πανώλης, στην Ελβετία εναντίον της ανθρώπινης φθείρας.
- Το 1944 ανακαλύπτονται τα φαινοξυ-οξικά οξέα, τα πρώτα εκλεκτικά ζιζανιοκτόνα και τυποποιείται το 2,4-D.
- Το 1946 ανακαλύπτονται στη Γερμανία τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, τα οποία διατίθενται από Αμερικανούς παραγωγούς. Τα εργαστήρια της εταιρίας φαρμάκων BAYER κατασκευάζουν το παραθείο.
- 1945-53: δεκάδες συνθετικά οργανικά εντομοκτόνα εμφανίζονται στην Αμερικανική αγορά. (chlordane, toxaphene, aldrin, dieldrin, heptachlor, parathion, TEPP κα). Εμφανίζονται το captan, το πρώτο δικαρβοξυδικό μυκητοκτόνο, το D-D το πρώτο νηματοδοκτόνο, με χαμηλό κόστος και ευρεία χρήση.

- Τις δεκαετίες '50 και '60 δημιουργούνται νέες ουσίες κυρίως κοκκώδη φυτοφάρμακα που χρησιμοποιούνται σαν εντομοκτόνα και ζιζανιοκτόνα. Πιο συχνή χρήση γίνεται σε καλλιέργειες σιτηρών και βαμβακιού και λιγότερο σε φρούτα και λαχανικά.
- Το 1965 η atrazine καταγράφεται σαν ζιζανιοκτόνο στον κατάλογο του OPP (Office of Pesticide Programs). Αποτελεί καινοτομία για τον έλεγχο των πλατύφυλλων και των ποωδών ζιζανίων στα σιτηρά.
- Το 1972 το Bacillus Thuringiensis (Berlinger) καταχωρείται ως βιολογικό εντομοκτόνο και ανοίγει το δρόμο και για επόμενα βιολογικά φυτοφάρμακα.
- Το 1974 καταγράφεται το glyphosate σαν ζιζανιοκτόνο. Είναι το πρώτο καινοτόμο συστηματικό μη εκλεκτικό ζιζανιοκτόνο με ταχεία αδρανοποίηση στο έδαφος.
- Το 1979 δημιουργούνται οι πρώτες συνθετικές περυθρίνες (fenvalerate, permethrin) οι οποίες μειώνουν σημαντικά τον αριθμό εφαρμογών και αντικαθιστούν παλαιότερα εντομοκτόνα στα οποία είχε αναπτυχθεί ανοχή.
- Το 1985 κάνουν την εμφάνιση τους τα ζιζανιοκτόνα ουρίας με υψηλή δράση σε χαμηλότερες δόσεις.
- Το 1994 καταγράφονται τα νικοτινικά φυτοφάρμακα.
- Στο δεύτερο μισό της δεκαετίας του '90 καταγράφηκε το 50% των δραστικών ουσιών που κυκλοφορούν σήμερα. Αρχίζει το ενδιαφέρον να προσανατολίζεται προς βιολογικά και ασφαλέστερα φππ.

## 1.2. Ορισμοί

Σύμφωνα με την ελληνική αλλά και τη διεθνή βιβλιογραφία, πολλοί είναι οι όροι που αναφέρονται σε προϊόντα γεωργικής χρήσης. Ευρέως χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι (Χατζής ΧΚ και συν, 2006; Stephenson GR, 2006; Food and Drug Administration (FDA), 2006; Δαΐκου Α & Δοντάς Σ, 2003).

Φυτοφάρμακα (pesticides): Με την αυστηρή εννοιολογική σημασία, πρόκειται για ουσίες που σκοπό έχουν την εξουδετέρωση των ανεπιθύμητων παραγόντων για τα φυτά. Έχει καθιερωθεί όμως σαν όρος που προσδιορίζει ουσίες που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο, την προστασία και την καταστροφή ζωικών και φυτικών ανεπιθύμητων οργανισμών και μικροβίων.



Φυτοπροστατευτικά προϊόντα (plant protection agents): Είναι οι δραστικές ουσίες και τα σκευάσματα, τα οποία περιέχουν μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες με σκοπό α) να προστατεύουν τα φυτά ή τα προϊόντα τους από όλους τους επιβλαβείς οργανισμούς ή να προλαμβάνουν τη δράση αυτών β) να επηρεάζουν τις βιολογικές διεργασίες των φυτών εκτός από τα θρεπτικά συστατικά (π.χ. ρυθμιστές ανάπτυξης) και να διατηρούν τα φυτικά προϊόντα, γ) να καταστρέφουν ανεπιθύμητα φυτά (π.χ. ζιζανιοκτόνα), να καταστρέφουν μέρη των φυτών και να ελέγχουν ή να εμποδίζουν την ανεπιθύμητη ανάπτυξη των φυτών.

Αγροχημικά (agrochemicals): Όλες οι συνθετικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη καλλιέργεια και στην παραγωγή τροφίμων. Περιλαμβάνουν τα χημικά λιπάσματα, τα φυτοφάρμακα, τα προσθετικά τροφίμων, τα κτηνιατρικά φάρμακα και συναφείς ουσίες.

Βιοκτόνα (biocides-EU, biocidal products-USA): Με την στενή έννοια του όρου, ουσίες που καταστρέφουν κάθε ζωντανό οργανισμό. Πρόκειται για δραστικές ουσίες και σκευάσματα που εφαρμόζονται για να καταστρέψουν, να απολυμάνουν, να καταστήσουν αβλαβείς, να προλαμβάνουν τη δράση ή να ελέγχουν το αποτέλεσμα ενός επιβλαβούς οργανισμού με χημικό ή βιολογικό τρόπο. Συμπεριλαμβάνουν και σκευάσματα που δεν χρησιμοποιούνται για γεωργικούς σκοπούς (π.χ. γήπεδα, σιδηροδρομικές γραμμές κτλ).

Δραστική ουσία (active substance- EU, active ingredient-USA): Συστατικό της σύνθεσης του φυτοφαρμάκου στο οποίο αποδίδεται α) η άμεση ή έμμεση βιολογική δράση εναντίων των εχθρών και των ασθενειών των φυτών β) η ρύθμιση του μεταβολισμού τους, της ανάπτυξης τους κτλ. Μία δραστική ουσία μπορεί να περιλαμβάνει μία ή και περισσότερες χημικές ή βιολογικές μονάδες με διαφορετική σχετική δράση ή και συνεργική. Ένα σκεύασμα μπορεί να περιλαμβάνει περισσότερες από μία δραστικές ουσίες.

Βιοσυσσώρευση (bioaccumulation): Σταδιακή αύξηση του ποσού μιας ουσίας σε έναν οργανισμό ή μέρος αυτού, που συντελείται εξαιτίας της υπεροχής του ρυθμού πρόσληψης σε σχέση με το ρυθμό απομάκρυνσης της ουσίας από τον οργανισμό. Αποτέλεσμα αυτής είναι η βιομεγέθυνση (biomagnification) δηλαδή η αύξηση της συγκέντρωσης σε όλα τα επίπεδα της τροφικής αλυσίδας.

Βιοσυγκέντρωση (bioconcentration): Συγκέντρωση στον οργανισμό υπολείμματος

φυτοφαρμάκου μετά από πρόσληψη του από κάποιο περιβαλλοντικό υπόστρωμα, μεγαλύτερη από αυτή του περιβαλλοντικού υποστρώματος, διαμέσου της κατανομής του στο σώμα.

Δελτίο Δεδομένων Ασφαλείας-ΔΔΑ (Material Safety Data Sheet-MSDS): Περιέχει πληροφορίες για την ουσία ή το παρασκεύασμα, καθώς και ενημέρωση για όλα τα αναγκαία μέτρα που πρέπει να λαμβάνει ο χειριστής για την προστασία της υγείας του, της ασφάλειας και του περιβάλλοντος. Περιλαμβάνει ημερομηνία έκδοσης, ημερομηνία αναθεώρησης και 16 τυποποιημένα σημεία.

Υπολείμματα Φυτοπροστατευτικών Προϊόντων (Pesticide Residue): Είναι μία ή περισσότερες ουσίες, παρούσες είτε εντός είτε επί των φυτών των προϊόντων φυτικής προέλευσης, των βρώσιμων προϊόντων ζωικής προέλευσης ή αλλού στο περιβάλλον, οι οποίες προκύπτουν από τη χρήση φππ, περιλαμβανομένων των μεταβολιτών τους και των προϊόντων που προέρχονται από την αποικοδόμηση ή την αντίδρασή τους (Ελληνικός Σύνδεσμος Φυτοπροστασίας, 2007).

Ανώτατο Όριο Υπολείμματος-ΑΟΥ (Maximum Residue Limit –MRL): Αποτελεί τη μέγιστη συγκέντρωση ενός υπολείμματος που είναι νομικά επιτρεπτή ή αναγνωρίζεται ως αποδεκτή στα τρόφιμα, τα γεωργικά προϊόντα και στις ζωοτροφές.

### **1.3. Ιδιότητες – Μηχανισμός δράσης**

Δεν αμφισβητείται από κανέναν ότι η πλέον δραστική μέθοδος καταπολέμησης των φυτοπαράσιτων είναι η χημική. Η χρήση των χημικών παρασιτοκτόνων στη γεωργία είχε σαν αποτέλεσμα και την ουσιαστική βελτίωση του δείκτη κόστος παραγωγής/καθαρή πρόσοδος σε όφελος του παραγωγού, αλλά και τη βελτίωση της αγοραστικής δύναμης του καταναλωτή (Μπαλαγιάννης ΠΓ, 1985). Ωστόσο, τα προβλήματα τα οποία προκύπτουν από τη χρήση των χημικών παρασιτοκτόνων δημιουργούν μια ιδιαίτερη ανησυχία. Στις πηγές που ρυπαίνουν το περιβάλλον συγκαταλέγεται και η εντατικοποιημένη γεωργία με τα απόβλητά της (στερεά, υγρά, αέρια) με τη χρήση χημικών λιπασμάτων και τη χρησιμοποίηση χημικών παρασιτοκτόνων για την προστασία της γεωργικής παραγωγής (Corbett JR et al, 1984). Έτσι η μεγάλη ωφέλεια που έχει η ανθρωπότητα από τη χρήση τους,

σκιάζεται από τους κινδύνους που τη συνοδεύουν.

### **Παρασιτοκτόνα που παρεμποδίζουν την αναπνοή του κυττάρου**

1. που εμποδίζουν τη γλυκόλυση (π.χ. ενώσεις αντιμονίου)
2. που δρουν στο σύμπλοκο της πυρουβικής αφυδρογονάσης (π.χ. αρσενικούχα, χαλκούχα, θειϊκή οξυκινολεΐνη, διαλκυλοδιθειοκαρβαμίδια)
3. που δρουν σε ένζυμα του κύκλου των τρικαρβοξυλικών οξέων (π.χ. φθοριοξικό νάτριο, άλατα χαλκού και κασσιτέρου, ακετυλενοδικαρβοξαμίδη)
4. που δρουν στο σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίων
  - ροτενοειδή
  - κυανίδια
  - καρβοξαμιδικά μυκητοκτόνα
  - θειοκυανίδια
  - thiabendazol
  - fenaminosulf
5. που παρεμβαίνουν στην οξειδωτική φωσφορυλίωση
  - αποζευκτές (παράγωγα νιτροφαινόλης, βενζονιτρίλια)
  - παρεμποδιστές (fentin acetate, fentin hydroxide, tricyclohexyltin)

### **Παρασιτοκτόνα που εμποδίζουν τη βιοσύνθεση**

1. πρωτεϊνών
  - αντιβιοτικά (κυκλοεξιμίδη, στρεπτομικίνη, blasticidin S)
  - μυκητοκτόνα (βενζιμιδαζολικά, chloroneb, dicloran)
  - ζιζανιοκτόνα (2-(4-methyl-2,6-dinitroanilino)N-methylpropionamide, α-χλωροακεταμίδια, endothal)
2. καρβοξυλικών (aminotriazole με ή χωρίς θειοκυανιούχο αμμώνιο)
3. λιπιδίων
  - θειολοκαρβαμιδικά ζιζανιοκτόνα
  - μυκητοκτόνο tririmol
4. χιτίνης

- polyoxin D
- kitazin

### ***Παρασιτοκτόνα που εμποδίζουν την ανάπτυξη των φυτών***

1. που παρεμβαίνουν στη δράση φυτορμονών
  - στη δράση του ινδολο-οξικού οξέος (συνθετικές αυξίνες: παράγωγα των φαινοξυαλκανοϊκών οξέων, παράγωγα του βενζοϊκού οξέος και συγγενείς ενώσεις)
  - στην κινητικότητα των φυτορμονών (naftalam)
  - στη βιοσύνθεση των γιβερελλινών (chlormequat chloride)
  - που δρουν στην ελευθέρωση αιθυλενίου (ethephon, ethrel)
2. που παρεμποδίζουν την κυτταρική διαίρεση
  - καρβαμικά (π.χ. protham, terbutol)
  - δινιτροανιλίνες (π.χ. trifluralin)
3. άλλα (μηλεϊκή υδροζίδη, propizamide, chlorthal methyl)

### ***Παρασιτοκτόνα που δρουν σε μηχανισμούς φωτοσύνθεσης***

1. στη φάση II
  - παράγωγα ουρίας (diuron, fluometuron)
  - παράγωγα θειουρίας
  - τριαζίνες (atrazine, prometryne, simazine)
  - αμίδια (propanil)
  - υδροξυβενζονιτρίλια (bromoxynil, ioxynil)
  - παράγωγα ουρακίλης
  - διφαινυλοαιθέρες
  - δινιτροφαινόλες (dinoseb)
  - φαινυλοκαρβαμίδια
2. στη φάση I (διπυριδύλια: paraquat dichloride, diquat dibromide)

### **Παρασιτοκτόνα με μη εξειδικευμένο τρόπο δράσης**

1. που αποδιοργανώνουν τη δομή της μεμβράνης
  - κλάσματα πετρελαίου
  - παράγωγα λιπαρών οξέων
  - γουανιδικά μυκητοκτόνα (dodine, guazatin)
2. δρώντα επί πολλών συστατικών του κυττάρου
  - οργανοϋδραργυρικές ενώσεις
  - κινόνες (chloranil, dichlone, dithianon)
  - ακυλενε-διθειοκαρβαμιδικά μυκητοκτόνα (mancozeb, maneb, propineb, zineb)
  - δικαρβοξιμίδια (captafol, captan, folpet)
  - άλλα (chlorthalonil, αλλυλική αλκοόλη, ακρολεΐνη, τετραχλωριούχος άνθρακας)

### **Παρασιτοκτόνα που δρουν σαν παρεμποδιστές της ακετυλενοχολινεστεράσης**

1. οργανοφωσφορικές ενώσεις (azinphos-ethyl/methyl, bromophos, demeton, diazon, dichlofenthion, dichlorvos, dimethoat, malathion, parathion)
2. καρβαμιδικά (aldicarb, carbaryl, carbofuran, methonol, propoxur)

#### **1.4. Κατάταξη**

Η γνώση της ταξινόμησης των γεωργικών φαρμάκων είναι ιδιαίτερης σημασίας, καθώς ανάλογα με την κατηγορία μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τον τρόπο δράσης, αλλά και για τις διάφορες φυσικοχημικές ιδιότητες ενός γεωργικού φαρμάκου (Γιαννοπολίτης ΚΝ, 2005). Παράλληλα συμβάλλει στο σωστό σχεδιασμό και εφαρμογή του προγράμματος ψεκασμών, στην αποφυγή ζημιάς στη φυτική παραγωγή λόγω ανεπιτυχούς αντιμετώπισης του προβλήματος ή από φυτοτοξικότητα λόγω λανθασμένης επιλογής γεωργικού φαρμάκου, όπως επίσης και στην σωστή ενημέρωση σχετικά με τις νέες μεθόδους φυτοπροστασίας. Γενικά τα φυτοφάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους, όπως με βάση τον οργανισμό στόχο, τον τρόπο

εισόδου στον επιβλαβή οργανισμό, την χημική σύνθεση τους και το βαθμό επικινδυνότητας (Παπαδοπούλου-Μουρκίδου Ε, 1991).

### **Με βάση τον Οργανισμό στόχο**

Πολύ συχνά υπάρχει επικάλυψη μεταξύ των κατηγοριών διότι κάποια φυτοφάρμακα μπορούν να εξουδετερώσουν πάνω από έναν οργανισμό στόχο.

- **Ζιζανιοκτόνα:** τα οποία χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση ζιζανίων. Κάποια από αυτά παρεμποδίζουν τη δράση συγκεκριμένων ενζύμων και τα φυτά πεθαίνουν, κάποια άλλα παρεμποδίζουν τη φωτοσύνθεση και κάποια άλλα την παραγωγή πρωτεϊνών. Αν και τα περισσότερα δεν προκαλούν οξεία τοξικότητα όπως τα εντομοκτόνα, θεωρούνται όμως ως πιθανά για ανθρώπινη καρκινογένεση. Κάποια από αυτά επίσης ενοχοποιούνται και για ενδοκρινικές διαταραχές. Υπάρχει ακόμα μεγάλη έλλειψη γνώσης ως προς τις επιδράσεις των ζιζανιοκτόνων. Η γνωστότερη επίδρασή τους στα ωφέλιμα έντομα και τους επικονιαστές είναι η διαταραχές στο οικοσύστημα και τις συνθήκες διαβίωσης των εντόμων. Τα ζιζανιοκτόνα διακρίνονται σε επιλεκτικά και μη επιλεκτικά ανάλογα με την εξειδίκευση που τα χαρακτηρίζει. Ανάλογα με τη χημική τους σύνθεση, διαχωρίζονται σε διάφορες ομάδες, όπως είναι τα φαινόξυ-οξέα, τα οποία είναι διασυστηματικά και δρουν στη σύνθεση και δράση των αυξινών, τα παράγωγα ουρίας, τα οποία είναι εκλεκτικά ζιζανιοκτόνα σε χαμηλές δόσεις, είναι διασυστηματικά, προσλαμβάνονται κυρίως από τις ρίζες, κινούνται προς τα φύλλα και δρουν εμποδίζοντας τη φωτοσύνθεση των φυτών, οι τριαζίνες, οι οποίες έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής και γι' αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την αμειψισπορά με ευαίσθητες καλλιέργειες και δρουν εμποδίζοντας τη φωτοσύνθεση των φυτών, τα διπυριδιλία, τα οποία δρουν εμποδίζοντας τη φωτοσύνθεση των φυτών, οι δινιτροανιλίνες, που δρουν παρεμποδίζοντας την κυτταροδιαίρεση και οι κυκλοεξανδιόνες, οι οποίες δρουν εμποδίζοντας τη βιοσύνθεση των λιπιδίων.
- **Εντομοκτόνα:** τα οποία χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση επιβλαβών για τα φυτά εντόμων. Αυτά είναι κυρίως οργανοφωσφορικά, καρβαμιδικά, οργανοχλωριωμένα, πυρεθροειδή, αβερμεκτίνες κ.α.
- **Μυκητοκτόνα:** τα οποία χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση επιβλαβών για τα φυτά μυκήτων. Τα μυκητοκτόνα θεωρούνται γενικώς μικρής ή ασήμαντης

τοξικότητας στα έντομα. Παρόλα αυτά όμως περιλαμβάνουν ουσίες οι οποίες είναι πολύ τοξικές (οξέως και χρονίως) στον άνθρωπο, στα θηλαστικά και τα πουλιά. Χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να συμπληρωθεί η εικόνα των επιδράσεων τους στα έντομα επικονιαστές. Τα μυκητοκτόνα χωρίζονται σε δύο τύπους: μη συστηματικά και συστηματικά. Τα πρώτα είναι αυτά που παραμένουν στην περιοχή που εναποτέθηκαν, ενώ τα δεύτερα εισέρχονται στο φυτό και μεταφέρονται στα φύλλα ή τον φλοιό. Ανάλογα με τη χημική τους σύνθεση, διαχωρίζονται σε ανόργανα, (θειάφι, χαλκούχα – βορδιγάλλειος πολτός), σε διμέθυλο-διθειοκαρβαμιδικά, (ferbam, thiram, ziram), σε αιθυλενο-δισ- διθειοκαρβαμιδικά, (maneb, mancozeb, metiram, propineb), και σε βενζιμιδαζολικά, (carbendazim, thiabendazole, thiophanate-methyl).

- Ακαρεοκτόνα: το παράσιτο στόχος είναι τα ακάρεα. Μπορούν να διακριθούν σε δύο ομάδες α) αποκλειστικά: τα οποία μπορεί να είναι οργανοχλωριωμένα (dicofol, chlorfenson), φορμαλμιδίνες (chlordimeform, amitraz), οργανοκασιτερούχες (cyhexatin, azocyclotin), νιτροφαινόλες (binaparacryl, dinobuton), λουπά (benzoximate, propargite). β) μη αποκλειστικά: τα οποία μπορεί να είναι οργανοφωσφορικά, καρβαμιδικά, οργανοχλωριωμένα, πυρεθροειδή κ.α.
- Νηματωδοκτόνα: η παρουσία των νηματωδών στο έδαφος έγινε αντιληπτή τα τελευταία 45 χρόνια. Οι μονοκαλλιέργειες κυρίως δημιούργησαν κατάλληλο περιβάλλον για την ταχεία μετάδοση τους και την αύξηση των πληθυσμών τους. Οι νηματώδεις ζουν κυρίως στο έδαφος και προσβάλλουν τα υπόγεια τμήματα των φυτών. Υπάρχουν όμως και νηματώδεις που προσβάλλουν τα υπέργεια τμήματα π.χ. στα χρυσάνθεμα, νάρκισσο κλπ. Μεγαλύτερη οικονομική σημασία έχουν οι νηματώδεις που προσβάλλουν την πατάτα, τον καπνό και τα τεύτλα. Οι νηματώδεις μπορούν να επιζήσουν για πολλά έτη μέσα στο έδαφος απουσία του ξενιστή. Η έκκριση ουσιών από τις ρίζες του ξενιστή προκαλεί την εκκόλαψη των κύστεων. Μπορεί να είναι α) αποκλειστικά (καπνογόνα και μη) όπως ethorprophos, nemacur κ.α. και β) μη αποκλειστικά όπως καπνογόνα (διθειάνθρακας που δεν χρησιμοποιείται πλέον, χλωροπικρίνη, D-D, telone II, μεθυλοβρωμίδιο, nemagon, ισοθειοκυανούχο μεθύλιο, metham sodium, dazomet, υδροκυάνιο, φωσφίνη) οργανοφωσφορικά (phorate, terbufos) και καρβαμιδικά (aldicarb, carbofuran).
- Λουιές κατηγορίες
  - Βακτηριοκτόνα

- Αποφυλλωτικά
- Μαλακιοκτόνα
- Μυοκτόνα
- Φυκοκτόνα
- Πτηνοκτόνα
- Ιχθυοκτόνα
- Συντηρητικά ξύλου

### **Με βάση τον Τρόπο εισόδου στον επιβλαβή οργανισμό**

Όταν ο καλλιεργητής κρίνει ότι χρειάζεται να χρησιμοποιήσει ένα φππ, θα πρέπει να επιλέξει εκείνο που θα έχει τις μεγαλύτερες πιθανότητες να αποδειχθεί ο πλέον δραστικός παράγοντας εναντίον του συγκεκριμένου στόχου και του βιολογικού σταδίου στο οποίο βρίσκεται αυτός. Σημαντικό επίσης είναι να δίνει και το καλύτερο οικονομικό όφελος.

- Επαφής: έχουν την ικανότητα να καταστρέφουν τα φυτοπαράσιτα όταν έρθουν σε φυσική επαφή με αυτά. Το αποτέλεσμα της δράσης σε ορισμένες περιπτώσεις είναι άμεσο (εντομοκτόνα οικιακής χρήσης) σε άλλες πιο αργό (μυκητοκτόνα καλλιέργειας π.χ. βορδιγάλειος πολτός, captan). Έχουν αναπτυχθεί φυλές εντόμων που είναι ανθεκτικές στη δράση ορισμένων εντομοκτόνων επαφής. Πολλά εντομοκτόνα επαφής είναι και εντομοκτόνα στομάχου όπως τα περισσότερα οργανοφωσφορικά. Σε μερικές περιπτώσεις τα παρασιτοκτόνα επαφής δεν έχουν καμία εκλεκτική ιδιότητα και καταστρέφουν τόσο τα βλαπτικά όσο και τα ωφέλιμα έντομα (υπερπαράσιτα).
- Στομάχου: κάθε δηλητηριώδες υλικό που δρα μέσω του στομάχου. Στη φυτοπροστασία η χρήση τους περιορίζεται στα εντομοκτόνα και στην καταπολέμηση μικρών βλαπτικών ζώων π.χ. αρουραίοι, νηματώδεις, τετράνυχτοι κα. Για το λόγο αυτό τα σκευάσματα αυτής της κατηγορίας εφαρμόζονται κατά κανόνα στα τμήματα του φυτού που χρησιμεύουν για τροφή του παρασίτου και καταπίνονται. Σε αυτή την κατηγορία δεν ανήκουν τα έντομα που μυζούν τους φυσικούς χυμούς των φυτών π.χ. πράσινη μελίγκρα. Τυπικό δηλητήριο στομάχου είναι ο αρσενικός μόλυβδος.
- Ασφυκτικά ή υποκαπνιστικά: βρίσκονται είτε σε αέρια μορφή (φωσφίνη, υδροκυάνιο) είτε είναι ουσίες πολύ πτητικές σε κανονικές συνθήκες (βρωμιούχο μεθύλιο, χλωροπροπάνιο). Χρησιμοποιούνται σε κλειστούς χώρους (αποθήκες,



θερμοκήπια) ή στο έδαφος όπου λαμβάνονται μέτρα διαφυγής του αερίου (κάλυψη με νάιλον, πότισμα των επάνω στρωμάτων του εδάφους). Ο χειρισμός πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο προσωπικό λόγω της μεγάλης τοξικότητας των ουσιών αυτών.

- Διασυστηματικά: ο όρος χαρακτηρίζει τις ιδιότητες του παρασιτοκτόνου όσον αφορά στην κατανομή του μέσα στο φυτό και όχι στο φυτοπαράσιτο. Είναι ουσίες που έχουν την ιδιότητα να κινούνται μέσα στο αγωγό σύστημα του φυτού και να μεταφέρονται σε όλους τους ιστούς και όργανα αυτού. Πλεονεκτήματα τους είναι ότι προστατεύεται ολόκληρο το φυτό από το αντίστοιχο παράσιτο αλλά και οι νέα βλάστηση. Τα υπερπαρασίτα δηλαδή τα έντομα τα οποία με τη δράση τους περιορίζουν τους πληθυσμούς των βλαβερών εντόμων, δεν τρώνε κανένα τμήμα του καλλιεργούμενου φυτού γι' αυτό παραμένουν και συνεχίζουν τη δράση τους. Σε περιπτώσεις που δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εντομοκτόνα στομάχου και τα έντομα κινούνται ελάχιστα στην επιφάνεια του καλλιεργούμενου φυτού, τα διασυστηματικά παρασιτοκτόνα είναι η μόνη λύση.
- Διπλή, τριπλή δράση: δρουν συγχρόνως αλλά σε διαφορετικό βαθμό με δύο ή και τρεις από τους προαναφερθέντες τρόπους. Αρκετά από τα νέα παρασιτοκτόνα έχουν πολλαπλή δράση και δεν μπορούν εύκολα να ταξινομηθούν σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες. Για το λόγο αυτό η κατάταξη που χρησιμοποιείται περισσότερο σήμερα είναι αυτή με βάση τη χημική δομή τους.

### **Με βάση την Χημική δομή**

- Οργανοχλωριωμένα: (χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες, Organochlorines). Αποτελούν την παλαιότερη και μια από τις μεγαλύτερες και σημαντικότερες κατηγορίες γεωργικών φαρμάκων. Είναι συνθετικά παρασκευαζόμενες οργανικές χημικές ενώσεις, με κυκλική δομή, στην οποία άτομα υδρογόνου έχουν αντικατασταθεί με χλώριο. Τα εντομοκτόνα αυτά είναι τα πιο διαδεδομένα στο περιβάλλον και ανιχνεύονται σε όλες τις φάσεις της βιόσφαιρας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι για δυο τουλάχιστον δεκαετίες (1950-1970), η κατανάλωσή τους ήταν μεγαλύτερη από την συνολική κατανάλωση όλων των άλλων κατηγοριών και στο ότι οι περισσότερες από τις ενώσεις αυτές δεν είναι βιοαποικοδομήσιμες και δεν αποσυντίθενται σε

απλούστερες ακίνδυνες ενώσεις στις συνθήκες του περιβάλλοντα χώρου. Οι πιο σημαντικές ιδιότητες των ενώσεων αυτών είναι:

- α) σταθερότητα ως προς την αποσύνθεση στο περιβάλλον,
- β) πολύ χαμηλή διαλυτότητα στο νερό, εκτός εάν τα μόρια τους περιέχουν οξυγόνο ή άζωτο,
- γ) μεγάλη δυνατότητα διαλυτότητας σε περιβάλλον που περιέχει υδρογονάνθρακες, όπως οι λιπαροί ιστοί στους ζωντανούς οργανισμούς και
- δ) σχετικά υψηλή τοξικότητα στα έντομα, αλλά σχετικά χαμηλή στον άνθρωπο.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το DDT. Οι χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες δεν προκαλούν μόνο οξεία αλλά και χρόνια τοξικότητα γιατί διατηρούνται για πάρα πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα στο περιβάλλον (ακόμα και μετά από 10 χρόνια). Έχει αποδειχθεί, ότι τα χλωριωμένα εντομοκτόνα διατηρούνται στο έδαφος δεκαετίες και ότι η συγκέντρωσή τους από τρισεκατομμυριοστά (ppt) στο υδάτινο περιβάλλον, μπορεί να βιομεγενθυθεί 1.000.000 – 100.000.000 στους ιστούς των ασπόνδυλων, ψαριών, πτηνών και θηλαστικών και να φτάσει σε εκατομμυριοστά (mg/kg) σε ζωικούς οργανισμούς. Οι νέες γενιάς χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες είναι περισσότερο διαλυτοί στο νερό σε σχέση με τους παλαιότερους και με αυτό τον τρόπο κινούνται ευκολότερα στο περιβάλλον. Επίσης εμφανίζουν υψηλή λιποδιαλυτότητα. Μακριά από το φως και το οξυγόνο διασπώνται αργά και συνήθως απορροφώνται από οργανισμούς στη βάση της τροφικής αλυσίδας. Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις τελικά βρίσκονται σε οργανισμούς στην κορυφή της τροφικής αλυσίδας όπως ο άνθρωπος και τα πουλιά, (βιομεγένθυση στην τροφική αλυσίδα). Στα έντομα ενεργούν διά της επαφής και μέσω της στομαχικής δηλητηρίασης. Από τη στιγμή που εισέρχονται σε κάποιον οργανισμό, βιοσυσσωρεύονται στο λιπώδη ιστό. Η τοξικότητα τους είναι μέτρια (LD50 για το DDT 200-300mg/kg για τα ποντίκια). Το πρόβλημα με τα οργανοχλωριωμένα εντομοκτόνα, είναι ότι δεν διασπώνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα και οι συγκεντρώσεις τους στα τρόφιμα μπορεί να είναι μεγάλες. Οι χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες, λόγω του πολύ μικρού ρυθμού αποδόμησης, συναντώνται ακόμα σε σημαντικά ποσοστά σε διάφορα προϊόντα. Κατηγορίες των οργανοχλωριωμένων εντομοκτόνων είναι τα διφαινυλο-αλειφατικά, στα οποία εντάσσονται τα DDT, DDD, dicofof, ethylan, chlorobenzilate, και methoxychlor, τα κυκλοδιένια που περιλαμβάνουν τα εντομοκτόνα aldrin, dieldrin, heptachlor, endrin, mirex, endosulfan και chlordecone και τα

πολυχλωροτερπένια, στα οποία ανήκουν τα δυο εντομοκτόνα toxaphene και strobane.

- Οργανοφωσφορικοί εστέρες: (Organophosphates, Ops). Είναι ενώσεις που περιέχουν φώσφορο και έχουν ευρεία χρήση, λόγω της ισχυρής τους δράσης, του ευρέως φάσματος καταπολέμησης εντόμων, της άμεσης αποτελεσματικότητάς τους, της αστάθειάς τους και της μικρής διάρκειας δράσης τους λόγω της ταχείας διάσπασης προς μη τοξικά προϊόντα. Σαν κατηγορία αποτελούν τα περισσότερο τοξικά εντομοκτόνα για τα σπονδυλωτά. Είναι φωσφορικοί εστέρες, προέρχονται από φωσφορικά οξέα και περιέχουν συνδυασμό οξυγόνου, αζώτου, άνθρακα και θείου. Τα περισσότερα οργανοχλωριωμένα εντομοκτόνα έχουν αντικατασταθεί από διάφορα εντομοκτόνα της οικογένειας των οργανοφωσφορικών. Ορισμένα από αυτά είναι διασυστηματικά όταν εφαρμόζονται στο φύλλωμα ή τις ρίζες. Είναι κυρίως εντομοκτόνα επαφής και στομάχου, ενώ ορισμένες δραστικές ουσίες διαθέτουν και δράση με ατμούς, δηλαδή προσλαμβάνονται από τα έντομα και με την αναπνοή. Αποτελούν τα πιο τοξικά φππ. Θεωρητικά αυτές οι ουσίες έχουν την ίδια δράση στα θερμόαιμα, όμως και στις δύο ομάδες υπάρχουν ουσίες με μέτρια ή μικρή τοξικότητα για τα θερμόαιμα, που ταυτόχρονα είναι πολύ αποτελεσματικές εναντίον των εντόμων. Τα οργανοφωσφορικά αποικοδομούνται πιο εύκολα από τα οργανοχλωριωμένα στο περιβάλλον, αλλά τείνουν να είναι πιο τοξικά στους χρήστες και για την πανίδα. Είναι δηλητήρια του νευρικού συστήματος και η βιολογική τους δράση γίνεται με τη δέσμευση του ενζύμου χολινεστεράση. Κατηγορίες των οργανοφωσφορικών εντομοκτόνων είναι τα αλειφατικά οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, όπως είναι τα malathion, trichlorfon, monocrotophos, dimethoate, oxydemetonmethy, dicrotophos, disulfoton, dichlorvos, mevinphos, methamidophos και acephate, τα φαινυλοπαράγωγα, στα οποία ανήκουν τα εντομοκτόνα parathion, profenofos, sulprofos, isofenphos, fenitrothion, fenthion και famphur και τα ετεροκυκλικά παράγωγα, παραδείγματα των οποίων είναι τα azinphos-methyl, azinphos-ethyl, chlorpyrifos, methidathion, phosmet, isazophos, και chlorpyrifos-methyl.
- Καρβαμιδικά: (Carbamates) και διθειοκαρβαμιδικά. Είναι παράγωγα του καρβαμιδικού οξέος, με γενικό τύπο [RO-CO-NR—R2-]. Είναι δηλητήρια του νευρικού συστήματος, όπως και τα οργανοφωσφορικά, με μικρή περίοδο ζωής στο περιβάλλον αφού αντιδρούν με το νερό και αποσυντίθενται σε απλά, μη τοξικά

προϊόντα, με αποτέλεσμα να μην έχουν σοβαρές επιπτώσεις στο περιβάλλον. Ορισμένα από αυτά είναι διασυστηματικά. Τα καρβαμιδικά, μαζί με τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, λύνουν το πρόβλημα της μακροχρόνιας παραμονής και συσσώρευσης που σχετίζονται με τις οργανοχλωριωμένες ενώσεις, αλλά μερικές φορές με κόστος την δραματική αύξηση της τοξικότητας στον άνθρωπο και τα ζώα

- Πυρεθρίνες: οι οποίες ανήκουν στα βοτανικά εντομοκτόνα και έχουν αναπτυχθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια, είναι φυτικές ουσίες που εκχυλίζονται από τα άνθη του φυτού *Chrysanthemum cinerariaefolium*, της οικογένειας Compositae (Σύνθετα). Όλες σχεδόν, οι πυρεθρίνες είναι εντομοκτόνα επαφής και στομάχου χωρίς καπνογόνο εντομοτοξικότητα. Είναι μίγμα από τέσσερις ενεργές ουσίες, (πυρεθρίνη I και II και σινερίνη I και II) και χαρακτηρίζονται από μια πολύ σύνθετη δομή. Οι πυρεθρίνες I και II και οι σινερίνες I και II, είναι εστερικές ενώσεις που συνδέουν ένα οξύ με τριγωνικό δακτύλιο υδρογονανθράκων, με έναν πενταμελή δακτύλιο αλκοόλης. Οι πυρεθροειδείς εστέρες είναι έλαια διαλυτά σε αλκοόλες, ακετόνη και πετρελαιοειδή αλλά αδιάλυτα στο νερό. Υδρολύονται εύκολα από ένζυμα με αποτέλεσμα να μην μπορούν να θανατώσουν τα έντομα σαν στομαχικά δηλητήρια, αλλά να δρουν σαν εφήμερα δηλητήρια επαφής. Σπουδαία ιδιότητα των πυρεθρινών, ως εντομοκτόνων, είναι η μεγάλη ταχύτητα με την οποία παραλύουν το έντομο (knock-down effect) και ότι ο συνδυασμός της πρόκλησης αναισθησίας στα έντομα με την πολύ χαμηλή τοξικότητα τους τα κάνουν ιδανικά οικιακά παρασιτοκτόνα, παρόλο που η αναισθησία στα έντομα δεν σημαίνει και θάνατο. Η υπολειμματική τους διάρκεια είναι 2-4 εβδομάδες. Συνήθως χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με κάποιο άλλο εντομοκτόνο, (οργανοφωσφορικό, καρβαμιδικό), για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Οι συνθετικές πυρεθρίνες, τα λεγόμενα πυρεθροειδή, είναι συνθετικά χημικά συστατικά, παράγωγα των πυρεθρινών. Μπορούν να διαχωριστούν σε δυο τύπους, (Type I,II), ανάλογα με την χημική τους δομή και με τις βιολογικές τους παρενέργειες. Στα πυρεθροειδή τύπου I, (bifenthrin, S-bioallethrin, permethrin, resmethrin, tefluthrin), απουσιάζει από το μόριο τους η α-κυανοομάδα, γεγονός που τα καθιστά ιδιαίτερα τοξικά και προκαλούν διαφορετικά συμπτώματα στους οργανισμούς, σε σχέση με τα πυρεθροειδή τύπου II, (β-cyfluthrin, λ-cyhalothrin, cypermethrin, deltamethrin, esfenvalerate), τα οποία φέρουν την α-κυανοομάδα στο μόριο τους. Τα συνθετικά πυρεθροειδή, τείνουν να

είναι περισσότερο αποτελεσματικά από τις φυσικές πυρεθρίνες. Περιέχουν χλώριο, το οποίο συμβάλλει στην διατήρησή τους στο περιβάλλον. Πρόσφατα έγινε δυνατή η βιομηχανική σύνθεση και παραγωγή πυρεθροειδών ουσιών, που χημικά και ως προς την εντομοτοξικότητα μοιάζουν με τις πυρεθρίνες. Είναι αβλαβείς στα θηλαστικά, έχουν όμως πιο σταθερό μόριο στην φωτόλυση ή υδρόλυση από ότι οι φυσικές πυρεθρίνες. Τα πυρεθροειδή είναι ιδιαίτερα τοξικά τόσο για μέλισσες όσο και για τα ψάρια. Στα πυρεθροειδή αποδίδονται ενδοκρινικές διαταραχές και ενώ αναφέρονται ως μέσου τύπου τοξικότητας για τα θηλαστικά και τα πτηνά, θεωρούνται πολύ τοξικά για τα έντομα και τα ψάρια. Η μικρή τους τοξικότητα, στα θερμόαιμα και η μικρή υπολειμματική τους διάρκεια οφείλεται στην ευκολία με την οποία αποσυντίθεται το μόριό τους από το φως και τα γαστρικά υγρά.

- Βιολογικά εντομοκτόνα: τα οποία αποτελούνται από μικροοργανισμούς, όπως ιούς, βακτήρια, πρωτόζωα και νηματώδη και η δράση τους προκαλεί ασθένειες στα έντομα και τα θανατώνει.
- Αντιβιοτικά εντομοκτόνα. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι αβερμεκτίνες, οι οποίες είναι ουσίες με εντομοκτόνο και ακαρεοκτόνο δράση. Είναι μακρολακτόνες, με κύριο αντιπρόσωπο την δραστική ουσία abamectin. Οι αβερμεκτίνες προέρχονται από το βακτήριο *Streptomyces avermitilis*, που βρίσκεται στο έδαφος. Οι αβερμεκτίνες έχουν δράση αντιτροφική και επηρεάζουν και την λειτουργία του νευρικού συστήματος των εντόμων που προσβάλλουν.
- Τριαζίνες: Διακρίνονται σε συμμετρικές και ασύμμετρες ανάλογα με τη θέση των ατόμων του αζώτου στον τριαζινικό αρωματικό δακτύλιο. Χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση των ετήσιων ζιζανίων. Λόγω της προσρόφησης τους στα κolloειδή του εδάφους δεν μετακινούνται εύκολα στα κατώτερα στρώματα του εδάφους. Η πιο γνωστή είναι η ατραζίνη και χρησιμοποιείται κυρίως στις καλλιέργειες καλαμποκιού.
- Διπυριδύλια: Είναι ενώσεις σχεδόν αδρανείς στο σκοτάδι και έντονα δραστικές υπό την παρουσία φωτός. Για το λόγο αυτό συνίσταται η εφαρμογή τους τις απογευματινές ώρες. Το πιο γνωστό είναι το paraquat και είναι κυρίως ζιζανιοκτόνο. Η κατάληξη -quat δηλώνει την παρουσία τεταρτογενούς ατόμου αζώτου.
- Φαινοξυ-οξέα: Προκαλούν υπέρμετρη αύξηση των κυττάρων με αποτέλεσμα διαταραχή των μεμβρανών και αύξηση της συγκέντρωσης νουκλεϊκών οξέων και τελικά θάνατο του φυτού. Το πιο γνωστό είναι το 2,4-D ως ζιζανιοκτόνο για

γεωργική, αστική και οικιακή χρήση.

- Νεονικοτινοειδή: Χρησιμοποιούνται κυρίως ως εντομοκτόνα, δρώντας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα του εντόμου, στις καλλιέργειες ελαιοκράμβης, κριθαριού και ζαχαρότευτλου. Μερικά από αυτά ενοχοποιούνται για την τοξικότητα τους στις μέλισσες.
- Δινιτροανυλίνες: Τα περισσότερα είναι ζιζανιοκτόνα. Τα πιο γνωστά είναι τα benfluralin, trifluralin. Εμποδίζουν τη φάση της μίτωσης γι' αυτό συχνά αναφέρονται ως "mitotic poisons" και "microtubule disruptors".
- Σουλφονουλουρίες: Είναι σχετικά πρόσφατα χρησιμοποιούμενες ουσίες σε διαφορετικά είδη καλλιεργειών σαν ζιζανιοκτόνα και ρυθμιστές ανάπτυξης. Αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου συνθετάση του ακετογαλακτικού οξέως. Εφαρμόζονται σε μικρές ποσότητες γιατί έχουν μεγάλη δραστηριότητα.
- Στρομπιλουρίνες: Είναι κατά κύριο λόγο μυκητοκτόνα και δρουν αναστέλλοντας τη μεταφορά ηλεκτρονίων στη μιτοχονδριακή αλυσίδα. (azoxystrobin, kresoxim-methyl)

### ***Με βάση την Επικινδυνότητα κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)***

Τα κριτήρια τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την κατάταξη των φυτοφαρμάκων είναι τα εξής (World Health Organization, 2004):

- Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν ο αρουραίος δεν είναι το καταλληλότερο πειραματόζωο για μία συγκεκριμένη ουσία (π.χ. όταν κάποιο άλλο είδος είναι πιο ευαίσθητο ή έχει περισσότερες ομοιότητες με τις ανθρώπινες αντιδράσεις).
- Πρακτικά το μεγαλύτερο μέρος της κατάταξης έχει γίνει με γνώμονα την LD50 μετά από κατάποση. Παρόλα αυτά πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη και η διαδερμική απορρόφηση εφ' όσον έχει βρεθεί ότι κατά τον χειρισμό των φυτοφαρμάκων το μεγαλύτερο ποσοστό έκθεσης είναι από το δέρμα. Είναι λοιπόν απαραίτητη και η κατάταξη με γνώμονα την LD50 διαδερμικής απορρόφησης όταν ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από αυτόν διαμέσου της κατάποσης.
- Όταν μια δραστική ουσία προκαλεί ανεπανόρθωτες βλάβες σε ζωτικά όργανα, είναι εξαιρετικά πτητική, έχει αθροιστικά αποτελέσματα, έχει βρεθεί μετά από απ' ευθείας παρατηρήσεις ότι είναι εξαιρετικά επικίνδυνη, ή σημαντικά αλλεργιογόνος για τον άνθρωπο, τότε πρέπει να γίνουν προσαρμογές στη κατάταξη ώστε να

καταταχθεί σε κατηγορία υψηλότερης επικινδυνότητας. Αντίστροφα, εφόσον ένα προϊόν έχει φανεί ότι είναι λιγότερο τοξικό και επικίνδυνο από το αναμενόμενο, με βάση την LD50 που χρησιμοποιήσαμε, πρέπει να γίνουν διορθώσεις και να καταταχθεί σε κατηγορία μικρότερης επικινδυνότητας.

- Σε ειδικές περιπτώσεις η οξεία στοματική και δερμική LD50 δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως κύρια βάση κατάταξης. Για αυτές τις περιπτώσεις (π.χ. αερολύματα, ειδικά παρασκευάσματα, υποκαπνιστικά) καταλληλότερα κριτήρια θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν.
- Είναι επιθυμητό, όποτε αυτό είναι δυνατό, να παρέχονται από τον κατασκευαστή τοξικολογικά δεδομένα της ουσίας. Παρ' όλα αυτά, όταν αυτό δεν είναι δυνατό, τότε η κατάταξη θα βασιστεί σε αναλογικούς υπολογισμούς της LD50 σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο: LD50 δραστικής ουσίας x 100/ποσοστό δραστικής ουσίας στο προϊόν. Όταν το προϊόν περιέχει πάνω από μία δραστική ουσία σημαντικών τοξικολογικών ιδιοτήτων, η κατάταξη πρέπει να ανταποκρίνεται στην τοξικότητα του μίγματος.
- Πλην ελαχίστων περιπτώσεων, τα φυτοφάρμακα έχουν χαμηλή πτητικότητα και για αυτό το λόγο δεν έχουν χρησιμοποιηθεί κριτήρια πτητικότητας. Η συμπερίληψη αυτών των κριτηρίων είναι απίθανο να αλλάξει την κατάταξη των φυτοφαρμάκων εκτός των πτητικών υποκαπνιστικών που χρησιμοποιούνται στην γεωργία και την αποθήκευση τροφίμων. Από την άλλη μεριά, όταν αυτά τα κριτήρια εφαρμόζονται σε διαλύματα ή άλλα χημικά, πρέπει να δίνεται σημασία στην πτητικότητα και συνεπώς στην τοξικότητα από εισπνοή.

#### LD50 για τον αρουραίο(mg/kg σωματικού βάρους)

Κατηγορία	Στοματική		Διαδερμική	
	Στερεά	Υγρά	Στερεά	Υγρά
Ia <b>Εξαιρετικά επικίνδυνα</b>	5 ή λιγότερο	20 ή λιγότερο	10 ή λιγότερο	40 ή λιγότερο
Ib <b>Πολύ επικίνδυνα</b>	5-50	20-200	10-100	40-400
II <b>Μετρίως επικίνδυνα</b>	50-500	200-2000	100-1000	400-4000
III <b>Ελαφρώς επικίνδυνα</b>	Πάνω από 500	Πάνω από 2000	Πάνω από 1000	Πάνω από 40000

Στο παράρτημα 1<sup>ο</sup> παρατίθεται ο αλφαβητικός κατάλογος των δραστικών ουσιών των φυτοφαρμάκων και η κατάταξη του βαθμού επικινδυνότητας

## 1.5. Μορφές τυποποίησης

Οι δραστικές ουσίες από πλευράς φυσικοχημικών ιδιοτήτων συνήθως δεν πληρούν τις απαραίτητες προϋποθέσεις ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν απ' ευθείας σαν φππ. Για το λόγο αυτό υφίστανται κατάλληλη επεξεργασία μαζί με άλλες ουσίες που ονομάζονται «βοηθητικές ουσίες» ή «έκδοχα» μέσω μία διαδικασίας που λέγεται τυποποίηση ή μορφοποίηση ή φορμουλάρισμα (Δημόπουλος Β, 1998).

Σκοπός είναι να παραχθούν προϊόντα εύχρηστα, αποτελεσματικά, όσο το δυνατόν ακίνδυνα, σταθερά στην αποθήκευση και που μπορούν να εφαρμοσθούν με απλά μέσα και μηχανήματα.

Οι βοηθητικές ουσίες μπορεί να είναι

- Φορείς της δραστικής ουσίας: η δραστική ουσία προσροφάται (στερεοί) ή διαλύεται (υγροί) ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη υδατοδιαλυτότητα και βελτίωση της ουσίας.
- Τασιενεργές ουσίες: αποτελούνται από μια υδρόφιλη και μια λιπόφιλη ομάδα.

Διακρίνονται σε:

1. Προσκολλητικές, ώστε να μην ξεπλένεται εύκολα από τη βροχή η ψεκασμένη επιφάνεια
2. Διαβρεκτικές ή εξαπλωτικές, ώστε να μη μένουν με τη μορφή σταγονιδίων αλλά να εξαπλώνονται καλύτερα στην επιφάνεια του φύλλου
3. Διασπορικές, ώστε να μειώνουν τις δυνάμεις συνοχής που αναπτύσσονται μεταξύ των στερεών σωματιδίων κατά τη διασπορά σκόνης μέσα σε υγρό μέσο
4. Γαλακτωματοποιητικές, ώστε να διευκολύνουν τη διασπορά ελαιωδών ουσιών στο νερό

Τα σκευάσματα έχουν σταθερή εγγυημένη σύνθεση και μορφή και διατίθενται με εμπορική ονομασία η οποία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άλλο εμπορικό οίκο πλην του παρασκευαστή, χωρίς έγγραφη άδεια (Bayer Advanced, 2009). Αυτά διατίθενται σε στερεή, υγρή και αέρια μορφή.



Κωδικός	Μορφή σκευάσματος	Περιγραφή
<b>AF</b>	Εναιώρημα σε νερό (Aqueous Flowable)	Πυκνό υδατικό εναιώρημα που αραιώνεται με νερό πριν από τη χρήση
<b>AS</b>	Υδατικό διάλυμα (Aqueous Solution)	Πυκνό υδατοδιάλυμα της δραστικής ουσίας που αραιώνεται με νερό. Ότι και τα SW,WSC
<b>CR</b>	Κρύσταλλοι (Crystals)	Καθαρή δραστική ουσία υπό μορφή κρυστάλλων
<b>CS</b>	Εναιώρημα μικροκαψουλών (Capsule Suspension)	Μικροσκοπικές κάψουλες από πολυμερές υλικό που περιέχουν τη δραστική ουσία και αραιώνονται σε νερό πριν την εφαρμογή
<b>D</b>	Σκόνη επιπάσεως (Dust)	Λεπτόκοκκος σκόνη (ρέουσα), ετοιμόχρηστη για επιπάσεις. Ότι και το P
<b>DF</b>	Εναιωρηματοποιήσιμο ξηρό σκεύασμα (Dry Flowable)	Αραιώνεται σε νερό και δίνει εναιώρημα
<b>DG</b>	Βρέξιμοι κόκκοι	Κόκκοι άμεσα διαλυτοί στο νερό
<b>EC ή E</b>	Πυκνό γαλακτωματοποιήσιμο (Emulsifiable Concentrate)	Αραιώνεται σε νερό και δίνει γαλάκτωμα, κατάλληλο για ψεκασμό
<b>EW</b>	Γαλάκτωμα σε νερό (Emulsion in Water)	Σκεύασμα στο οποίο η δραστική ουσία βρίσκεται «εν διασπορά» σε νερό
<b>FL</b>	Εναιώρημα (Flowable)	Πυκνό εναιώρημα της δραστικής ουσίας που αραιώνεται σε νερό. Ότι και το SC
<b>FLW</b>	Εναιώρημα σε νερό (Flowable in Water)	Πυκνό εναιώρημα της δραστικής ουσίας που αραιώνεται σε νερό
<b>GA</b>	Υγροποιημένο αέριο (Gas under Pressure)	Η αέριος δραστική ουσία είναι υγροποιημένη σε δοχείο υπό πίεση
<b>GR ή G</b>	Κοκκώδες (Grannules)	Σκεύασμα υπό μορφή κόκκων, ετοιμόχρηστο
<b>L</b>	Υγρό (Liquid)	
<b>LC</b>	Πυκνό διάλυμα (Liquid Concentrate)	
<b>LS</b>	Διάλυμα (Liquid Solution)	Διάλυμα της δραστικής ουσίας προοριζόμενο για επενδύσεις σπόρου ως έχει ή μετά από αραιώση
<b>P</b>	Σκόνη επιπάσεως (Powder)	Λεπτόκοκκος σκόνη (ρέουσα), ετοιμόχρηστη για επιπάσεις. Ότι και το D

<b>PEL</b>	Σκεύασμα υπό μορφή κύβων (Pellets)	
<b>RTU</b>	Υγρό παρασκεύασμα έτοιμο για χρήση (Ready To Use)	Δεν χρειάζεται εξάρτημα και χρησιμοποιείται κυρίως για σημειακές εφαρμογές
<b>RTS</b>	Υγρό παρασκεύασμα έτοιμο για ψεκασμό (Ready To Spray)	Δεν χρειάζεται ψεκαστικό εξάρτημα
<b>SC</b>	Πυκνό εναιώρημα (Suspension Concentrate)	Πυκνό εναιώρημα της δραστικής ουσίας σε υγρό που αραιώνεται σε νερό. Ότι και το FL
<b>SCW</b>	Πυκνό εναιώρημα σε νερό (Suspension Concentrate in Water)	Πυκνό εναιώρημα της δραστικής ουσίας σε υγρό που αραιώνεται σε νερό
<b>SL S</b>	Διάλυμα (Solution)	Πυκνό διάλυμα της δραστικής ουσίας που αραιώνεται σε νερό
<b>SP</b>	Υδατοδιαλυτή σκόνη (Soluble Powder)	Λεπτόκοκκος σκόνη που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί μετά από αραίωση σε νερό. Ότι και το WSP
<b>ST</b>	Επενδύσεις σπόρων (Seed Treatment)	Σκεύασμα κατάλληλο για επενδύσεις (απολυμάνσεις) σπόρων
<b>SW</b>	Υδατικό διάλυμα (Solution in Water)	Πυκνό διάλυμα της δραστικής ουσίας που αραιώνεται σε νερό. Ότι και τα AS, WSC
<b>TB</b>	Δισκία (Tablet)	
<b>ULV</b>	Υπέρ-μικρου όγκου (Ultra Low Volume)	Πυκνά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται σε όγκο μέχρι 500 cm <sup>3</sup> ανά στρέμμα
<b>WG</b>	Κοκκώδες εναιώρημα (Water Suspension Granules)	Κοκκώδες εναιώρημα σε νερό που χρησιμοποιείται μετά από αραίωση σε νερό
<b>WP</b>	Βρέξιμη σκόνη (Wettable Powder)	Λεπτόκοκκο σκεύασμα που αραιώνεται σε νερό και δίνει εναιώρημα πριν την εφαρμογή
<b>WSC</b>	Υδατικό διάλυμα (Water Soluble Concentrate)	Πυκνό διάλυμα της δραστικής ουσίας που αραιώνεται σε νερό. Ότι και τα AS, SW
<b>WSP</b>	Υδατοδιαλυτή σκόνη (Water Soluble Powder)	Λεπτόκοκκος σκόνη που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί μετά από αραίωση σε νερό. Ότι και το SP

- Βρέξιμες σκόνες (WP) Σε αυτή τη μορφή μια δραστική ουσία, αδιάλυτη στο νερό αναμιγνύεται με στερεούς φορείς, παράγοντες διασποράς και προσκολλητικές ουσίες οι οποίες ευνοούν τη βιολογική της δράση. Τα αντίστοιχα σκευάσματα είναι συνήθως υψηλής περιεκτικότητας σε δραστική ουσία (μέχρι 80%). Όταν αναμιγνύονται με νερό δίνουν σταθερά αιωρήματα, όπου η διάμετρος των στερεών τεμαχιδίων είναι συνήθως 5μm.  
Οι βρέξιμες σκόνες χαρακτηρίζονται για τη σταθερότητά τους κατά την αποθήκευση, την απουσία σβωλοποίησης, τη σταθερότητα και την εύκολη προσαρμογή του αιωρήματος (τα στερεά τεμαχίδια παραμένουν σε διασπορά σε όλη τη διάρκεια του ψεκασμού), την εύκολη παρασκευή του αιωρήματος και την καλή προσκολλητικότητα.
- Κοκκώδη (GR) Αυτή η μορφή σκευασμάτων έχει επικρατήσει για τα παρασιτοκτόνα εδάφους. Αποτελούνται από αδρανή κοκκώδη υλικά, που είναι οι φορείς, επάνω στους οποίους δεσμεύεται η δραστική ουσία στην κατάλληλη αραίωση και με τις κατάλληλες βοηθητικές ουσίες. Χαρακτηρίζονται για την ευκολία στη χρήση τους καθώς και τη μεγάλη διάρκεια δράσης.
- Βρέξιμοι κόκκοι (WG) Συνδυάζουν τα καλύτερα χαρακτηριστικά των βρέξιμων σκονών και των υγρών μορφών. Πρόκειται για μικρούς κόκκους που σε επαφή με το νερό διασπείρονται αμέσως συμπεριφερόμενα σ' αυτή τη φάση σαν βρέξιμες σκόνες. Σπουδαιότερα χαρακτηριστικά των βρέξιμων κόκκων είναι η έλλειψη σκόνης κατά την ετοιμασία του διαλύματος και ο σταθερός όγκος, που επιτρέπει την «ογκομέτρησή» τους όπως για τα υγρά. Επιπλέον απαιτούν μικρότερου όγκου συσκευασία από ότι οι βρέξιμες σκόνες, αδειάζουν εντελώς από τη συσκευασία και διευκολύνουν την παρασκευή του ψεκαστικού διαλύματος.
- Πυκνά γαλακτωματοποιήσιμα σκευάσματα (EC) Η δραστική ουσία διαλύεται σε οργανικούς διαλύτες και στο διάλυμα προστίθενται κατάλληλες τασιενεργές ουσίες, οι γαλακτωματοποιητές, που επιτρέπουν την ανάμιξη με νερό και συμβάλλουν στη σταθερότητα του σκευάματος σε χαμηλές θερμοκρασίες. Το αρχικά διαυγές υγρό όταν αραιώνεται με νερό δημιουργεί γαλάκτωμα. Κατά τον ψεκασμό ο γαλακτωματοποιητής υποβιβάζει την επιφανειακή τάση των σταγονιδίων κι επειδή έχει κατά κανόνα μεγαλύτερη συνάφεια προς την ψεκαζόμενη επιφάνεια, συντελεί στην προσκόλληση και την εξάπλωση της δραστικής ουσίας επάνω σε αυτήν.
- Γαλακτώματα (Λάδι σε Νερό) (EW) Σ' αυτά, σε αντίθεση με τα

γαλακτωματοποιήσιμα, ως διαλύτης χρησιμοποιείται κυρίως το νερό. Διακρίνονται στα μικρογαλακτώματα που είναι διαυγή και στα μακρογαλακτώματα που έχουν χρώμα λευκό. Κατά την εφαρμογή τους συμπεριφέρονται όπως τα γαλακτωματοποιήσιμα.

- Πυκνά υδατικά διαλύματα (SL) Πρόκειται για εξέλιξη των πυκνών γαλακτωματοποιήσιμων. Σε αυτά η δραστική ουσία διαλύεται σε νερό, ευνοώντας την ανεκτότητα του σκευάσματος από τις καλλιέργειες και τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά του. Προϋπόθεση για την παραγωγή τους είναι η δραστική ουσία να είναι υδατοδιαλυτή.
- Πυκνά υδατικά αιωρήματα (SC) Είναι μια ενδιάμεση μορφή μεταξύ των στερεών και των υγρών σκευασμάτων. Η δραστική ουσία είναι στερεάς μορφής και τα τεμαχίδια της με μέση διάμετρο 1-2 μm βρίσκονται σε πολύ πυκνή διάταξη, ώστε το υδατικό αιώρημα να παραμένει σταθερό στο ψεκαστικό διάλυμα.
- Μικροκάψουλες, Αιωρήματα σε κάψουλες (CS) Οι μικροκάψουλες έχουν σφαιρικό σχήμα και το εξωτερικό τους περίβλημα “κρύβει” την ουσία που περιέχουν στο εσωτερικό τους (διάμετρος μικροκάψουλας 0,005-0,020 χιλιοστά). Αυτή η μορφή επιτρέπει τη σταδιακή κι ελεγχόμενη απελευθέρωση της δραστικής ουσίας μετά την εφαρμογή. Το εξωτερικό περίβλημα προστατεύει τη δραστική ουσία από τις επιδράσεις του περιβάλλοντος (π.χ. διάσπαση από την υπεριώδη ακτινοβολία, από την υδρόλυση, από τη χημική αποδόμηση). Ταυτόχρονα προστατεύει το περιβάλλον από τυχόν δυσμενείς επιδράσεις της δραστικής ουσίας. Επίσης το εξωτερικό περίβλημα προστατεύει τον ψεκαστή από την άμεση επαφή με τη δραστική ουσία. Συνήθως πρόκειται για πολύ τοξικές ουσίες και για το λόγο αυτό η μορφή της μικροκάψουλας συμβάλλει στη μείωση της τοξικότητας ενός σκευάσματος (π.χ. μορφής EC) κατά 10-50 φορές.
- Βρέξιμες σκόνες (WS), σκόνες (DS), αιωρήματα (FS), διαλύματα (LS) για επένδυση σπόρου Είναι μορφές ειδικά για τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για επένδυση σπόρου. Χαρακτηρίζονται από τη μεγάλη προσκολλητικότητα, ώστε η δραστική ουσία να βρίσκεται σε επαφή με τον επενδεδυμένο σπόρο. Τα επενδυτικά σπόρου μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε για ξηρή (DS) ή για υγρή επένδυση (WS, FS, LS). Οι σκόνες επίπασης (DS) για ξηρή επένδυση μπορούν να αναμιχθούν με τους σπόρους εύκολα π.χ. ακόμη και μέσα σε μια χειροκίνητη μπετονιέρα (διθειοκαρβαμιδικά – δέρμα).

Οι βρέξιμες (υδατοδιασπειρόμενες) σκόνες (WS) για υγρή επένδυση χρησιμοποιούνται ήδη από πολλά χρόνια σε πολλές χώρες ως το βασικό μέσο επένδυσης σπόρων. Τα προϊόντα αυτά διατίθενται σε στερεή μορφή, ώστε η μεταφορά και η αποθήκευσή τους δεν παρουσιάζουν δυσκολίες. Πριν χρησιμοποιηθούν αναμιγνύονται με την κατά περίπτωση ενδεδειγμένη (μικρή) ποσότητα νερού. Οι βρέξιμες σκόνες προσκολλώνται καλύτερα στους σπόρους από ότι οι σκόνες επίπασης, υπολείπονται όμως των υγρών μορφών.

Τα διαλύματα (LS) για υγρή επένδυση περιέχουν δραστικές και βοηθητικές ουσίες διαλυμένες σε οργανικούς διαλύτες και χρησιμοποιούνται όπως είναι χωρίς προηγούμενη προετοιμασία, δηλαδή αδιάλυτα. Εφαρμόζονται συνήθως σε σχετικά μικρές δόσεις (ανά 100 κιλά σπόρου) και γι' αυτό απαιτείται τεχνικά πολύ καλή κατανομή τους σε όλη την ποσότητα του σπόρου για ομοιόμορφη επένδυση. Στα υδατικά αιωρήματα (FS) για υγρή επένδυση, η δραστική ουσία, συνήθως σε κρυσταλλική μορφή, βρίσκεται σε αιώρηση στο νερό ή σε πολύ λεπτή διασπορά. Η μορφή αυτή είναι «φιλική» προς τον χρήστη και το περιβάλλον. Πριν τη χρήση τα υδατικά αιωρήματα συνήθως αραιώνονται με νερό, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοσθούν όπως είναι. Η ποσότητα του νερού καθώς και το αν θα γίνει αραιώση του προϊόντος ή όχι, εξαρτάται αποκλειστικά από το είδος του σπόρου και τον διαθέσιμο εξοπλισμό επένδυσης. Ένα ακόμη πλεονέκτημα αυτής της μορφής είναι ότι τα εργαλεία και οι μηχανές που θα χρησιμοποιηθούν, καθαρίζονται μετά το τέλος της επένδυσης εύκολα με νερό. Τα υδατικά αιωρήματα μπορούν επίσης να συνδυαστούν με άλλα επενδυτικά με βάση το νερό, ώστε να γίνει π.χ. συνδυασμένη προστασία του σπόρου με εντομοκτόνο και μυκητοκτόνο.

### **Αραιωτικά**

Είναι αδρανή και χρησιμοποιούνται για τη διασπορά και την ομοιόμορφη κατανομή της δραστικής ουσίας πάνω σε μεγάλες επιφάνειες. Το ποσοστό τους στο σκεύασμα μπορεί να φτάσει και το 99%.

- Στερεά: συνήθως τάλκης και πυροφιλλίτες
- Υγρά: σχεδόν αποκλειστικά νερό με μόνο πρόβλημα η υψηλή περιεκτικότητα σε άλατα (σκληρότητα)
- Αέρια: κυρίως διοξείδιο του άνθρακα και ορισμένοι αλογονωμένοι υδρογονάνθρακες ή μίγματα αυτών (freon)

## 2 Τοξικολογικές Μελέτες Έγκρισης των Φυτοφαρμάκων

*«Η ποσότητα μιας τοξικής ουσίας που μπορεί να προκαλέσει ένα τοξικό φαινόμενο σε έναν οργανισμό είναι ανάλογη με το βάρος του σώματος του οργανισμού»*

Για να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι από τη χρήση των φππ στόχος είναι η αρχή της πρόληψης (precautionary principle). Σύμφωνα με αυτή σημαντικό ρόλο παίζει η όσο το δυνατό πληρέστερη κατανόηση των ιδιοτήτων της δραστικής ουσίας με κυριότερο τον προσδιορισμό του Αποδεκτής Ημερήσιας Πρόσληψης (Acceptable Daily Intake- ADI). Επίσης σημαντικός είναι ο ρόλος της κατανόησης των ιδιοτήτων των σκευασμάτων με τα οποία κυκλοφορούν τα γεωργικά φάρμακα. Σε δεύτερο επίπεδο στόχος είναι η ελεγχόμενη χρήση των προϊόντων ώστε να επιτυγχάνεται το μέγιστο όφελος με τη μικρότερη δυνατή έκθεση σε αυτά.

Η διαδικασία έγκρισης των φυτοφαρμάκων για την Ευρωπαϊκή Ένωση είναι ομοιόμορφη σε ότι αφορά στον προσδιορισμό του κινδύνου για τον άνθρωπο και το περιβάλλον και προσδιορίζεται από την οδηγία 91/414/ΕΟΚ τα παραρτήματα της, τις αναθεωρήσεις και τροποποιήσεις της (Βαλαβανίδης Α, 2007). Η Ελλάδα εναρμονίστηκε με αυτή με το Π.Δ. 115/1997 (ΦΕΚ 104/Α/30.5.1997).

### 2.1. Ιδιότητες της δραστικής ουσίας

#### *Ταυτότητα της δραστικής ουσίας*

Δίδεται ο βαθμός καθαρότητας καθώς και το είδος και η περιεκτικότητα των προσμίξεων οι οποίες μπορεί να είναι μεγαλύτερης επικινδυνότητας από το δραστικό συστατικό.

#### *Φυσικοχημικές ιδιότητες*

- διαλυτότητα
- συντελεστής κατανομής σε οκτανόλη/νερό (για την πρόβλεψη της βιομεγένθυσης - bioaccumulation)
- τάση ατμών
- σταθερότητα

- οξύτητα

#### *Μέθοδοι ανάλυσης*

Όλες όσες είναι εφαρμόσιμες στα διάφορα υποστρώματα και απαραίτητες για την ανίχνευση του φππ στο νερό, στο έδαφος, στα γεωργικά προϊόντα καθώς και σε ιστούς και προϊόντα ζωικής προέλευσης.

#### *Μελέτες τοξικότητας και τοξικοκινητικής στα θηλαστικά*

- Οξεία τοξικότητα

Καθορίζεται μετά από εφάπαξ έκθεση στην τοξική ουσία και έχει ως στόχο τον προσδιορισμό της μέσης θανατηφόρου δόσης LD50 mg/kg (η δόση από του στόματος ή του δέρματος που απαιτείται για να θανατώσει το 50% των πειραματόζων) και LC50 mg/lit (η συγκέντρωση που απαιτείται για να θανατώσει το 50% των ζώων μετά από έκθεση με την εισπνοή). Με τον τρόπο αυτό προσδιορίζεται η τοξικότητα μιας ουσίας σε σχέση με μια άλλη και η τοξικότητα μεταξύ των πιθανών οδών έκθεσης.

- Από του στόματος: εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητα της ουσίας
- Από του δέρματος: είναι ο σημαντικότερος τρόπος έκθεσης. Εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας και των διαλυτών, την κατάσταση του δέρματος και τις κλιματολογικές συνθήκες. Η βαθμός ερεθιστικότητας για το δέρμα και τους οφθαλμούς μετράται με την κλίμακα Draize σύμφωνα με το FDA (Food and Drug Administration). Η πρόκληση αλλεργικής αντίδρασης μετά από μια περίοδο επαγωγής μετράται με την δερματική αντίδραση των ιδικών χοιριδίων μετά από έκθεση.
- Αναπνευστική: εξαρτάται κυρίως από τις φυσικοχημικές ιδιότητες (τάση των ατμών) της ουσίας, το μέγεθος των σωματιδίων του ψεκασμού, τον τρόπο εφαρμογής, τις κλιματολογικές συνθήκες και τα χαρακτηριστικά της αναπνοής του χρήστη. Η απορρόφηση από τους πνεύμονες είναι πολύ ταχύτερη από την απορρόφηση από άλλες οδούς, διότι η κυψελιδική μεμβράνη είναι πολύ λεπτή και η αιμάτωση των πνευμόνων πολύ πλούσια.
- Ενδοπεριτοναϊκή: μετράται η συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα..

- Υποξεία τοξικότητα

Γίνονται μελέτες 28 και 90 ημερών για την αθροιστική τοξικότητα σε ένα τρωκτικό (κατά προτίμηση επίμυς) και ένα μη τρωκτικό (σκύλος).

- Χρόνια τοξικότητα  
Μελετάται η τοξικότητα σε έναν επίμου και ένα άλλο θηλαστικό και αφορά κυρίως τους καταναλωτές.
- Γονοτοξικότητα και μεταλλαξιγένεση  
Πρόκειται για δοκιμές in vitro και in vivo για την τον βαθμό τοξικότητας, τον έγκαιρο εντοπισμό των τοξικών ουσιών και τη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης. Εκτιμάται το γονιδίωμα, τα χρωμοσώματα και το DNA.
- Μελέτες αναπαραγωγής και τερατογένεσης  
Μελέτες πολλαπλών γενεών: προσδιορίζουν τις άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις που προκαλούνται στην αναπαραγωγή και το βαθμό τους. Καθορίζουν τις σχέσεις δόσης-απόκρισης και το επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία (Non Observable Adverse Effect Level- NOAEL).  
Μελέτες τερατογένεσης: προσδιορίζουν τις άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις στη μητέρα, στη ανάπτυξη του εμβρύου, το βαθμό τους, καθορίζουν τις σχέσεις δόσης-απόκρισης και το επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία (Non Observable Adverse Effect Level- NOAEL).
- Μεταβολισμός στα θηλαστικά  
Οι μελέτες αυτές γίνονται με βάση την τοξικοκινητική, δηλαδή τη συμπεριφοράς της ουσίας μέσα στον οργανισμό σε συνάρτηση με το χρόνο. Εξάγονται συμπεράσματα για την σύγκριση της συμπεριφοράς της ουσίας στα πειραματόζωα και στον άνθρωπο, τον οργανισμό στόχο και τις πιθανές διαφορές συμπεριφοράς της ουσίας ανάλογα με τον τρόπο έκθεσης σε αυτή. Προσδιορίζονται τα εξής:
  - *Απορρόφηση*: εξαρτάται από τον τρόπο έκθεσης και τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας
  - *Κατανομή*: σημαντικό ρόλο παίζει ο τρόπος έκθεσης και ο μεταφορέα της ουσίας στο αίμα. Η κατανομή εξαρτάται από το βαθμό ιονισμού και το συντελεστή κατανομής σε λιπόφιλες και υδρόφιλες ουσίες καθώς και από τη βιοσταθερότητα τους και έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της τοξικότητας τους γιατί ελαττώνεται η συγκέντρωση τους στους ειδικούς υποδοχείς. Υπάρχει πάντα μια ισορροπία μεταξύ της ποσότητας που κυκλοφορεί στο αίμα και αυτής που αποθηκεύεται στα διάφορα όργανα. Τα όργανα που προσλαμβάνουν τις μεγαλύτερες ποσότητες αίματος παρουσιάζουν και τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις. Ιδιαίτερο σημείο για την κατανομή των ουσιών αποτελεί η ικανότητα της κάθε ουσίας να μπορεί ή όχι να



διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα. Η σύνδεση αρκετών φππ με πρωτεΐνες ή λιποπρωτεΐνες του πλάσματος έχει σαν αποτέλεσμα την αδρανοποίηση ενός ποσοστού του φππ και αυτό διότι μόνο αδέσμευτο μπορεί να συνδεθεί στους ειδικούς υποδοχείς και να ασκήσει την τοξική του δράση. Τα λιποδιαλυτά προϊόντα έχουν μεγάλη βιοσταθερότητα (π.χ. χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες) και τα οποία αθροίζονται στον λιπώδη ιστό από όπου και απεκκρίνονται βραδύτατα. Η άθροιση στον λιπώδη ιστό για κάποιους θεωρείται προστατευτική, διότι ελαττώνεται η συγκέντρωση της ουσίας στα όργανα στόχος (π.χ. εγκέφαλος) ενώ για άλλους ιδιαίτερα επικίνδυνη διότι αυξάνει την «εσωτερική» έκθεση των οργάνων-στόχος. Για ορισμένες ουσίες έχει διαλευκανθεί μέχρι και σε μοριακό επίπεδο ο μηχανισμός δράσης της τοξικής ουσίας, ενώ για άλλες υπάρχει ακόμη άγνοια. Κάποιες ουσίες προκαλούν αλλοιώσεις σε όλα τα κύτταρα ή τους ιστούς με τους οποίους έρχονται σε επαφή, τις περισσότερες φορές όμως η τοξική τους δράση οφείλεται στην αδρανοποίηση κάποιου ενζύμου ή κάποιου άλλου μορίου που παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων (π.χ. αδρανοποίηση της ακετυλοχολινεστεράσης από τους οργανοφωσφορικούς εστέρες). Πολλά φππ δρουν μεταβάλλοντας τις βιολογικές ιδιότητες των βιολογικών μεμβρανών (π.χ. δινιτροφαινόλες).

- *Μεταβολισμός:* σκοπός είναι η αύξηση της υδατοδιαλυτότητας της ουσίας και η δημιουργία λιγότερο τοξικών μεταβολιτών, με τη βοήθεια ενζύμων κυρίως του ήπατος. Ο εξωηπατικός μεταβολισμός επιτελείται κυρίως στους πνεύμονες (παραθείο), στο έντερο (καρμπαρύλ) και στο δέρμα (παραοξόν). Παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο είναι το φύλο, η ηλικία, ατομική γενετική ευαισθησία, οι ορμόνες, η διατροφή, οι συνυπάρχουσες παθήσεις και η έκθεση σε άλλες χημικές ουσίες (φάρμακα, αλκοόλ κλπ)
- *Αποβολή:* από το ουροποιητικό, τα κόπρανα, τους πνεύμονες, τον ιδρώτα και το γάλα. Τα φππ χαρακτηρίζονται ως ουσίες βραδείας απέκκρισης από τους νεφρούς. Για τα περισσότερα, το 50% της αρχικής ποσότητας απεκκρίνεται μέσα σε επτά ημέρες.
- Νευροτοξικότητα  
Γίνονται όπου είναι αναγκαίο συνήθως σε ενήλικες όρνιθες.
- Τοξικές δράσεις σε παραγωγικά και κατοικίδια ζώα
- Ιατρικά δεδομένα

Γνωστοποιούνται στοιχεία για την επανέγκριση μιας δραστικής ουσίας. Προκύπτουν από την παρακολούθηση του προσωπικού της μονάδας παραγωγής, κλινικές μελέτες, επιδημιολογικές μελέτες, την παρατήρηση ειδικών συμπτωμάτων δηλητηρίασης, τον προσδιορισμό της δραστικής ουσίας ή των μεταβολιτών και την παρατήρηση αναμενόμενων επιπτώσεων και συμπτωμάτων δηλητηρίασης. Όπου αυτό είναι δυνατό πρέπει να υπάρχει προτεινόμενη αγωγή, πρώτες βοήθειες και αντίδοτα.

#### *Συμπεριφορά στο περιβάλλον - μελέτες στα οικοσυστήματα*

- στο έδαφος
- στο νερό
- στον αέρα
- στα πτηνά
- στους υδρόβιους οργανισμούς
- σε άλλους οργανισμούς μη στόχους (π.χ. μέλισσες κλπ)

Εδώ και αρκετές δεκαετίες οι πλέον γνωστές μέθοδοι και δοκιμασίες περιβαλλοντικής τοξικολογίας και οικοτοξικολογίας και έχουν τυποποιηθεί και καθιερωθεί στις εκδόσεις της Αμερικανικής Εταιρίας Δοκιμασιών και Υλικών (American Society for Testing and Materials, ASTM).

Biodegradation by a shake-flask die-away method (δοκιμασία βιοδιάσπασης σε ανακινούμενη φιάλη μέχρι τελικής διάσπασης)

Determining the anaerobic degradation potential of organic compounds (προσδιορισμός της αναερόβιας διάσπασης οργανικών ουσιών)

Determining a sorption constant for an organic chemical in soil and sediments (προσδιορισμός του συντελεστή προσρόφησης χημικών ουσιών σε έδαφος και ιζήματα)

Conducting a 90-day oral toxicity study in rats (μελέτη τοξικότητας από το στόμα, 90-ημερών σε επίμυες)

Evaluating environmental fate models of chemicals (εκτίμηση της περιβαλλοντικής έκβασης σε μοντέλα διασποράς χημικών ουσιών)

Conducting a subchronic inhalation toxicity test in rats (διεξαγωγή υποχρόνιας δοκιμασίας τοξικότητας σε επίμυες)

Conducting aqueous direct photolysis tests (διεξαγωγή δοκιμασία άμεσης φωτόλυσης σε υδατικό σύστημα)

Inhibition of respiration in microbial cultures in the activated sludge process (περιορισμός της αναπνοής σε μικροβιακές καλλιέργειες σε ενεργοποιημένη διεργασία λάσπης)

Algal growth potential testing with *Selenastrum capricornutum* (δοκιμασία της ανάπτυξης του φύκου *Selenastrum capricornutum*)

Conducting reproductive studies with avian species (διεξαγωγή αναπαραγωγικής δοκιμασίας σε είδη πτηνών)

Conducting bioconcentration tests with fishes and saltwater bivalve mollusks (διεξαγωγή δοκιμασιών βιοσυγκέντρωσης σε ψάρια και θαλάσσια δίθυρα μαλάκια)

Standardized aquatic microcosm in freshwater (πρότυπος υδάτινος μικρόκοσμος σε γλυκό νερό)

Measurement of chlorophyll content of algae in surface water (μετρήσεις της περιεκτικότητας χλωροφύλλης σε φύκη επιφανειακών νερών)

Conducting acute toxicity tests on aqueous effluents with fishes, macroinvertebrates and amphibians (διεξαγωγή δοκιμασίας τοξικότητας σε υδατικά απόβλητα με ψάρια, μακροσπόνδυλα και αμφίβια ζώα)

Using octanol-water partition coefficient to estimate median lethal concentrations for fish due to narcosis (χρησιμοποίηση συντελεστή κατανομής οκτανόλης-νερού για την εκτίμηση της μέσης θανατηφόρου συγκέντρωσης σε ψάρια λόγω νάρκωσης)

Daphnia magna 48-h acute toxicity test (Δοκιμασία οξείας τοξικότητας με Δάφνια magna 48-ωρών)

Algal 96-h growth toxicity test (Δοκιμασία αναπτυξιακής τοξικότητας φύκου 96-ωρών)

Terrestrial vertebrate toxicity test (Δοκιμασίες τοξικότητας σε χερσαία σπονδυλωτά πειραματόζωα)

Frog embryo-teratogenesis assay: FETAX (Δοκιμασία τερατογένεσης σε έμβρυο βατράχου)

Multispecies toxicity test (Δοκιμασίες Τοξικότητας σε Περισσότερα Είδη Οργανισμών.

FIFRA, Food Insecticide, Fungicide & Rodenticide Act (Μικρόκοσμος FIFRA, για εντομοκτόνα, μυκητοκτόνα και τρωκτικτόνα)

Soil core microcosm (Μικρόκοσμος πυρήνος εδάφους)

## 2.2. Ιδιότητες του σκευάσματος

Μεταξύ των παραμέτρων που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εκδήλωση των επιδράσεων μίας τοξικής ουσίας είναι η δοσολογία εφαρμογής του φυτοφαρμάκου καθώς και ο τρόπος χρήσης, τα ατομικά μέτρα προστασίας κλπ. Προκειμένου να προσδιοριστεί η αποτελεσματική δοσολογία ενός σκευάσματος, γίνονται πειράματα στον αγρό, δηλαδή στο περιβάλλον όπου θα χρησιμοποιηθεί το φππ. Τα πειράματα επαναλαμβάνονται εάν τυχόν μεταβληθεί η ευαισθησία των οργανισμών στόχων. (π.χ. ανάπτυξη ανθεκτικότητας). Επίσης εξετάζεται η επίδραση του σκευάσματος στο καλλιεργούμενο φυτό ως προς την ευαισθησία του σε σχέση με την φυτοτοξικότητα καθώς και οι ανεπιθύμητες παρενέργειες σε ωφέλιμους ή άλλους οργανισμούς μη στόχους, σε επακολουθούσες καλλιέργειες, σε άλλα φυτά ή μέρη τους τα οποία προορίζονται για πολλαπλασιασμό. Εφόσον έχει προσδιοριστεί το εύρος των δοσολογιών στις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σκεύασμα, τότε μόνο είναι δυνατόν αυτό να παρουσιαστεί στην αγορά.

### 3 Θεσμικό Πλαίσιο

Κανονιστικές ρυθμίσεις για τα φυτοφάρμακα υπάρχουν προ πολλού στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και στα περισσότερα κράτη μέλη. Με την πάροδο του χρόνου, διαμορφώθηκε ένα ιδιαίτερα εξελιγμένο σύστημα αξιολόγησης των κινδύνων της χρήσης των φυτοφαρμάκων για την υγεία του ανθρώπου και το περιβάλλον και τα ανάλογα νομοθετήματα που περιλαμβάνονται στο Εθνικό, το Ευρωπαϊκό και το Διεθνές δίκαιο.

#### 3.1. Εθνικό

- Παραθέτουμε με χρονολογική σειρά τα σημαντικότερα βήματα της Ελληνικής Νομοθεσίας σχετικά με τα φυτοπροστατευτικά και τα φυτοϋγειονομικά προϊόντα (Δαΐκου Α, 2008; Μπανούτσος Η & Σαραφόπουλος Ν, 1994). Δεν συμπεριλαμβάνονται οι Υ.Α για την καταχώρηση μιας δραστικής ουσίας, την ανάκληση εγκρίσεων κυκλοφορίας σκευασμάτων γεωργικών φαρμάκων, τη συμπλήρωση διατάξεων του Π.Δ.115/97 σε συμμόρφωση προς τις ΕΚ οδηγίες και την ανανέωση εγκρίσεων κυκλοφορίας φπ που έληξαν (ΕΛΙΝΥΑΕ 1996, ΕΛΙΝΥΑΕ 2003).
- Ν.721/1977 (ΦΕΚ 298/Α/7.10.1977) Περί εγκρίσεως κυκλοφορίας και ελέγχου των γεωργικών φαρμάκων, ως και συναφών θεμάτων.
- Υ.Α. 1986 (ΦΕΚ 587/Β/17.9.86) Τοξικολογική κατάταξη, συσκευασία και σήμανση των γεωργικών φαρμάκων.
- Υ.Α. 83345/1988 (ΦΕΚ 599/Β/24.8.1988) Ετικέτα γεωργικών φαρμάκων, καθορισμός και τυποποίηση σήμανσης προφυλάξεων και διάταξης.
- Π.Δ. 115/1997 (ΦΕΚ 104/Α/30.5.1997) Για την έγκριση διάθεση στην αγορά και έλεγχο φπ σε συμμόρφωση προς την οδηγία 91/414/ΕΟΚ του Συμβουλίου όπως έχει συμπληρωθεί.
- Π.Δ. 290/1998 (ΦΕΚ 209/Α/9.9.1998) Τροποποίηση και συμπλήρωση διατάξεων του Π.Δ. 115/97 σε συμμόρφωση προς τις οδηγίες 96/68/ΕΚ της Επιτροπής και 97/57/ΕΚ του Συμβουλίου.
- Π.Δ. 205/2001 (ΦΕΚ 160/Α/16.7.2001) Έγκριση, διάθεση στην αγορά και έλεγχος βιοκτόνων προϊόντων, σε συμμόρφωση προς την οδηγία 98/8/ΕΚ του Ευρωπαϊκού

Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου.

- Π.Δ. 365/2002 (ΦΕΚ 307/Α/10.12.2002) Μέτρα προστασίας κατά της εισαγωγής από άλλο κράτος μέλος ή τρίτη χώρα στη Χώρα ή μέσω αυτής σε άλλο κράτος μέλος της Κοινότητας οργανισμών επιβλαβών για τα φυτά ή τα φυτικά προϊόντα και κατά της εξάπλωσης τους στο εσωτερικό της, σε συμμόρφωση προς την Οδηγία 200/29/ΕΚ του Συμβουλίου και των Οδηγιών 92/90/ΕΟΚ, 93/50/ΕΟΚ, 93/51/ΕΟΚ, 93/3/ΕΟΚ, 2001/32/ΕΚ, 2001/33/ΕΚ, 2002/28/ΕΚ και 2002/28/ΕΚ της Επιτροπής.
- Ν. 3176/2003 (ΦΕΚ 208/Α/29.8.2003) Κύρωση της Σύμβασης Ρόττερταμ περί διαδικασίας συναίνεσης μετά από ενημέρωση για ορισμένα επικίνδυνα χημικά προϊόντα και προϊόντα φυτοπροστασίας στο διεθνές εμπόριο.
- Υ.Α. 111915/2003 (ΦΕΚ 1575/Β/27.10.2003) Άδεια εγκατάστασης για τη σήμανση ξύλινων μέσων συσκευασίας σύμφωνα με το Διεθνές Πρότυπο ISPM 15 του FAO.

### 3.2. Ευρωπαϊκό

Οι βασικές οδηγίες περιγράφονται παρακάτω (European Commission, 2009) Οδηγία 79/117/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 21<sup>ης</sup> Δεκεμβρίου 1978 περί απαγορεύσεως της θέσεως σε κυκλοφορία και της χρησιμοποίησεως φππ που περιέχουν ορισμένες δραστικές ουσίες. Καταργήθηκε από 86/214/ΕΟΚ. Οι αναθεωρήσεις και τροποποιήσεις της αναφέρονται στο Παράρτημα 6.

- Οδηγία 91/414/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 15<sup>ης</sup> Ιουλίου 1991 σχετικά με τη διάθεση στην αγορά φππ. Σκοπός της οδηγίας είναι η πρόληψη των κινδύνων στην πηγή μέσω διεξοδικότατης εκτίμησης του κινδύνου κάθε δραστικής ουσίας και των προϊόντων που την περιέχουν, πριν εγκριθεί η χρήση τους. Η χορήγηση άδειας για ορισμένες χρήσεις ενός φππ υποδηλώνει, επομένως, ότι έχει αποδειχθεί πως υπό κανονικές συνθήκες, οι χρήσεις αυτές δεν συνεπάγονται απaráδεκτη επίδραση στην υγεία του ανθρώπου και των ζώων ή στο περιβάλλον. Οι αναθεωρήσεις και τροποποιήσεις της αναφέρονται στο Παράρτημα 6.
- Οδηγία 92/42/ΕΟΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου, για τη διατήρηση των φυσικών οικοτόπων καθώς και της άγριας πανίδας και χλωρίδας. Ενσωματώθηκε στο εθνικό δίκαιο με την ΚΥΑ 33318/3028/1998. Βασικό μέσο για την επίτευξη το στόχου της οδηγίας ήταν η δημιουργία δικτύου προστατευόμενων περιοχών με την ονομασία NATURA 2000. Αποτελείται από δύο κατηγορίες περιοχών: τις «Ζώνες Ειδικής

Προστασίας-ΖΕΠ» (Special Protection Areas- SPA) για την ορνιθοπανίδα και τους «Τόπους Κοινοτικής Σημασίας- ΤΚΣ» (Sites of Community Importance-SCI).

- Οδηγία 98/8/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16<sup>ης</sup> Φεβρουαρίου 1998 για τη διάθεση βιοκτόνων στην αγορά.
- Κοινή θέση αριθ.25/2008, της 15<sup>ης</sup> Σεπτεμβρίου 2008, που καθορίστηκε από το Συμβούλιο με τη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, για την έκδοση κανονισμού του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με τη διάθεση φππ στην αγορά και την κατάργηση των οδηγιών 79/117/ΕΚ και 91/414/ΕΟΚ του Συμβουλίου.

#### *Ανώτατα όρια υπολειμμάτων*

- Κανονισμός (ΕΚ) 299/2008 για τροποποίηση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 396/2005 για τα ανώτατα όρια καταλοίπων φυτοφαρμάκων μέσα ή πάνω στα τρόφιμα και τις ζωοτροφές φυτικής και ζωικής προέλευσης, όσον αφορά τις εκτελεστικές αρμοδιότητες που ανατίθενται στην Επιτροπή.
- Οδηγία 2007/7/ΕΚ της Επιτροπής, για την τροποποίηση ορισμένων παραρτημάτων των οδηγιών του Συμβουλίου 86/362/ΕΟΚ και 90/642/ΕΟΚ όσον αφορά τα ανώτατα όρια υπολειμμάτων των ουσιών ατραζίνη, λ-cyhalothrin, phenmedipham, methomyl, linuron, penconazole, pymetrozine, bifenthrin και abamectin.
- Οδηγία 2007/11/ΕΚ της Επιτροπής, για την τροποποίηση των παραρτημάτων των οδηγιών του Συμβουλίου 86/362/ΕΟΚ, 86/363/ΕΟΚ και 90/642/ΕΟΚ σχετικά με τα ανώτατα όρια υπολειμμάτων για τις ουσίες acetamiprid, thiacloprid, imazosulfuron, methoxyfenozide, S-metholachlor, milbemectin και tribenuron.
- Οδηγία 2007/12/ΕΚ της Επιτροπής, για την τροποποίηση ορισμένων παραρτημάτων της οδηγίας 90/642/ΕΟΚ του Συμβουλίου όσον αφορά τον καθορισμό των ανώτατων επιπέδων υπολειμμάτων των φυτοφαρμάκων penconazole, benomyl και carbendazim.
- Κανονισμός 396/2005/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 23ης Φεβρουαρίου 2005 για τα ανώτατα όρια καταλοίπων φυτοφαρμάκων στα τρόφιμα και τις ζωοτροφές φυτικής και ζωικής προέλευσης και για την τροποποίηση της οδηγίας 91/414/ΕΟΚ του Συμβουλίου.
- Οδηγία 90/642/ΕΟΚ του Συμβουλίου που αφορά τον καθορισμό των ανώτατων

περιεκτικότητων για τα κατάλοιπα φυτοφαρμάκων επάνω ή μέσα σε ορισμένα προϊόντα φυτικής προέλευσης, συμπεριλαμβανομένων των οπωροκηπευτικών. Τελευταία τροποποίηση έγινε με την Οδηγία 2006/53/ΕΚ της Επιτροπής, όσον αφορά τα ανώτατα επίπεδα υπολειμμάτων των ουσιών fenbutatin-oxide, fenhexamid, cyazofamid, linuron, triadimephon/triadimenol, pymetrozine και pyraclostrobin.

- Οδηγία 86/363/ΕΟΚ του Συμβουλίου που αφορά τον καθορισμό των ανωτάτων περιεκτικότητων για τα κατάλοιπα φυτοφαρμάκων πάνω και μέσα στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης.
- Οδηγία 86/362 ΕΟΚ του Συμβουλίου που αφορά τον καθορισμό των ανωτάτων περιεκτικότητων για τα κατάλοιπα φυτοφαρμάκων μέσα και πάνω στα σιτηρά.
- Οδηγία 76/895/ΕΟΚ του Συμβουλίου περί του καθορισμού της μέγιστης περιεκτικότητας για τα κατάλοιπα των φυτοφαρμάκων επί και εντός των οπωροκηπευτικών.

Τελευταίες τροποποιήσεις των παραπάνω οδηγιών έγιναν από τις εξής Οδηγίες:

- Οδηγία 2006/62/ΕΚ της Επιτροπής, για την τροποποίηση των παραρτημάτων των οδηγιών 76/895/ΕΟΚ, 86/362/ΕΟΚ, 86/363/ΕΟΚ και 90/642/ΕΟΚ του Συμβουλίου όσον αφορά τα ανώτατα όρια υπολειμμάτων των ουσιών desmedipham, phenmedipham and chlorfenvinphos.
- Οδηγία 2006/61/ΕΚ της Επιτροπής, για την τροποποίηση των παραρτημάτων των οδηγιών 86/362/ΕΟΚ, 86/363/ΕΟΚ και 90/642/ΕΟΚ του Συμβουλίου σχετικά με τα ανώτατα όρια υπολειμμάτων για ατραζίνη, αζινφός-αιθύλ, συφλουθρίνη, ethephon, φενθείο, μεταμιδοφός, μεθομύλ, παρακουάτ και τριαζωφός.
- Οδηγία 2006/60/ΕΚ της Επιτροπής, για την τροποποίηση των παραρτημάτων της οδηγίας 90/642/ΕΟΚ του Συμβουλίου σχετικά με τα ανώτατα όρια υπολειμμάτων για τριφλοξυστροβίνη, θειαβενδαζόλη, αβαμεκτίνη, μπενομύλ, καρβενδαζίμη, θειοφαινικό μεθύλιο, myclobutanil, γλυφοσάτ, τριμεθυλοσουλφόνιο, fenpropimorph και χλωρμεκουάτ.
- Οδηγία 2006/59/ΕΚ της Επιτροπής, για την τροποποίηση παραρτημάτων των οδηγιών 76/895/ΕΟΚ, 86/362/ΕΟΚ, 86/363/ΕΟΚ και 90/642/ΕΟΚ του Συμβουλίου σχετικά με τα ανώτατα όρια υπολειμμάτων των ουσιών carbaryl, deltamethrin, endosulfan, fenithrothion, methidathion και oxamyl.



## Προγράμματα παρακολούθησης

Κάθε χρόνο εκπονείται ετήσιο πρόγραμμα παρακολούθησης των υπολειμμάτων συγκεκριμένων φυτοφαρμάκων για συγκεκριμένες κατηγορίες τροφίμων με οργανωμένο τρόπο από τα 2005.

- Σύσταση 2005/178/EK της Επιτροπής σχετικά αφενός, με ένα συντονισμένο κοινοτικό πρόγραμμα επίβλεψης για το 2005 με σκοπό να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με τις ανώτατες περιεκτικότητες για τα κατάλοιπα φυτοφαρμάκων μέσα και επάνω στα σιτηρά και σε ορισμένα άλλα προϊόντα φυτικής προέλευσης και, αφετέρου, με τα εθνικά προγράμματα επίβλεψης για το 2006.

## Δειγματοληψία

Οδηγία 2002/63/EK της Επιτροπής, για την καθιέρωση κοινοτικών μεθόδων δειγματοληψίας για τον επίσημο έλεγχο των υπολειμμάτων φυτοφαρμάκων μέσα και πάνω σε προϊόντα φυτικής και ζωικής προέλευσης και την κατάργηση της οδηγίας 79/700/ΕΟΚ.

### 3.3. Διεθνές

Στις Η.Π.Α. η Εταιρία Προστασίας Περιβάλλοντος (Environmental Protection Agency, 2009; Food and Agricultural Organization of the United Nations, 2009) ελέγχει τη νομοθεσία για τη χρήση των φυτοφαρμάκων διαμέσου δύο ομοσπονδιακών οργανισμών. Αυτοί είναι η Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) και η Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA). Οι οργανισμοί αυτοί παρέχουν τη βάση της νομοθεσίας για την πώληση, τη διανομή και τη χρήση των φυτοφαρμάκων. Επίσης είναι υπεύθυνοι για την καταχώρηση, την αναθεώρηση και την κατάργηση των φππ (Varnek et al, 2007).

Συμπληρωματικοί οργανισμοί είναι:

- Η Pesticide Registration Improvement Act (PRIA) από το 2003 η οποία ασχολείται με την διαδικασία καταχώρησης ενός προϊόντος και περιλαμβάνει τρεις Διευθύνσεις δράσεων: για τα Αντιμικροβιακά, για Βιοφυτοφάρμακα, την Πρόληψη της Ρύπανσης, για τις καταχωρήσεις και τα τέλη εγγραφής.
- Η Food Quality Protection Act (FQPA) από το 1996 η οποία ενοποιεί τα πρότυπα

ασφάλειας για τα νέα και τα παλιά φυτοφάρμακα καθώς και τις διαδικασίες που αφορούν στα επεξεργασμένα και μη τρόφιμα.

- Η Endangered Species Act (ESA) από το 1973 η οποία απαγορεύει οποιαδήποτε δράση μπορεί να θέσει σε κίνδυνο ή να απειλήσει τα είδη και το φυσικό περιβάλλον τους.

Σε παγκόσμιο επίπεδο έχουν θεσπιστεί Διεθνείς Συμβάσεις οι οποίες είναι κείμενα δεσμευτικού χαρακτήρα και σύμφωνα με το άρθρο 28 του Συντάγματος από την επικύρωση τους με Νόμο και τη θέση τους σε ισχύ αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του ελληνικού δικαίου και υπερισχύουν από κάθε άλλη αντίθετη διάταξη Νόμου (International Labour Office, 2009).

Οι Διεθνείς Συμβάσεις Εργασίας ΔΣΕ που αφορούν αποκλειστικά στις αγροτικές εργασίες είναι οι εξής:

- ΔΣΕ 10. Για την ηλικία εισόδου των παιδιών στις γεωργικές εργασίες (1921)
- ΔΣΕ 11. Περί των δικαιωμάτων συνεταιρισμού και συνασπισμού των γεωργικών εργατών (1921)
- ΔΣΕ 12. Για την αποκατάσταση των εργατικών ατυχημάτων στη γεωργία (1921)
- ΔΣΕ 25. Για την ασφάλιση ασθένειας των γεωργικών εργατών (1927)
- ΔΣΕ 36. Για την υποχρεωτική ασφάλιση γήρατος των μισθωτών στις γεωργικές επιχειρήσεις (1933)
- ΔΣΕ 38. Για την υποχρεωτική ασφάλιση αναπηρίας των μισθωτών των γεωργικών επιχειρήσεων (1933)
- ΔΣΕ 40. Για την υποχρεωτική ασφάλιση θανάτου των μισθωτών στις γεωργικές επιχειρήσεις (1933)
- ΔΣΕ 63. Για στατιστικές των ημερομισθίων και των ωρών εργασίας στις κυριότερες μεταλλευτικές και κατασκευαστικές βιομηχανίες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η οικοδομική βιομηχανία, η δόμηση καθώς και η γεωργία (1938)
- ΔΣΕ 99. Για τις μεθόδους καθορισμού των κατώτατων ορίων μισθών και ημερομισθίων στη γεωργία (1951)
- ΔΣΕ 101. Για άδειες με αποδοχές στη γεωργία (1952)
- ΔΣΕ 110. Για τις συνθήκες απασχόλησης των εργαζομένων στις φυτείες (1958)
- ΔΣΕ 129. Για την επιθεώρηση εργασίας στη γεωργία (1969)
- ΔΣΕ 141. Για τις οργανώσεις των γεωργικών εργατών και το ρόλο τους στην

οικονομική και κοινωνική ανάπτυξη (1975)

- ΔΣΕ 184. Για την ασφάλεια και την υγεία στη γεωργία (2001)

Οι κυριότερες Διεθνείς Συμβάσεις για την προστασία του Περιβάλλοντος είναι οι εξής:

- Σύμβαση CITES. Για το διεθνές εμπόριο άγριων ειδών χλωρίδας και πανίδας που απειλούνται με εξαφάνιση (Ουάσιγκτον 1973)
- Σύμβαση Ramsar. Για τη διατήρηση υδροβιότοπων διεθνούς ενδιαφέροντος, ως βιοτόπων των υδροβίων πτηνών. Η Σύμβαση τέθηκε σε ισχύ το 1974 με το Ν.Δ. 191/1974 (ΦΕΚ 350/Α/20.11.1974)
- Σύμβαση για την Καταπολέμηση της Απερήμωσης το 1977 του ΟΗΕ. Ανανεώθηκε και συμπληρώθηκε στη σύνοδο κορυφής που έγινε στο Ρίο της Βραζιλίας το 1992. Τέθηκε σε ισχύ στις 26 Δεκεμβρίου 1996.
- Σύμβαση της Βέρνης. Για τη διατήρηση της άγριας χλωρίδας και πανίδας, των απειλούμενων με εξαφάνιση ειδών και των μεταναστευτικών ειδών. (Συμβούλιο Ευρώπης 1979)
- Σύμβαση της Βόννης. Για τη διατήρηση των μεταναστευτικών ειδών της άγριας πανίδας. Η Σύμβαση τέθηκε σε ισχύ το 1983 (Βόννη 1979)
- Σύμβαση της Βαρκελώνης. Για την προστασία της Μεσογείου από τη ρύπανση. Η Σύμβαση τέθηκε σε ισχύ με το Ν.Δ.1634/1986.
- Σύμβαση Βιέννης-Πρωτόκολλο Μόντρεαλ. Για την προστασία του όζοντος. Η Σύμβαση τέθηκε σε ισχύ το 1988 με τον Ν 1818/1988. Επέβαλε μέτρα ελέγχου παραγωγής και χρήσης ουσιών επικίνδυνων για το όζον, που χρησιμοποιούνται εκτός των άλλων και στη γεωργία (π.χ. βρωμιούχο μεθύλιο).
- Σύμβαση του Ρίο. Για τη διατήρηση και την προστασία της βιοποικιλότητας (CDB) στις 5 Ιουνίου 1992.
- Agenda 21. Στη σύνοδο κορυφής στο Ρίο της Βραζιλίας το 1992 πάρθηκε η απόφαση για συλλογική δράση στον 21<sup>ο</sup> αιώνα με στόχο την αναβάθμιση του περιβάλλοντος και τη βελτίωση των όρων διαβίωσης των ανθρώπων. Πρόκειται για ένα μη δεσμευτικό πρόγραμμα δράσης. Τα κράτη μέλη του ΟΗΕ συμφώνησαν να μειώσουν τη χρήση μη ανανεώσιμων πηγών ενέργειας και φυσικών πόρων καθώς και την παραγωγή απορριμμάτων και ρύπανσης και να προστατεύουν τα ευαίσθητα

οικοσυστήματα. Η σημαντικότερη καινοτομία της Agenda 21 βρίσκεται στις διαδικασίες που προτείνει ως πλέον κατάλληλες για την επίτευξη των στόχων αυτών: δημοκρατικές, συναινετικές διαδικασίες που εξασφαλίζουν την ενεργό συμμετοχή των πολιτών και την ανάπτυξη μιας οικολογικής αντίληψης, ευθύνης και διαφορετικής συμπεριφοράς. Οι νέες αυτές διαδικασίες συμμετοχής των πολιτών πρέπει να αναπτυχθούν σε επίπεδο Τοπικής Αυτοδιοίκησης και για αυτό το λόγο περάσαμε στην Local Agenda 21

## 4 Σύγχρονη Φυτοπροστασία

### 4.1. Γενικά

Οι γεωργικές επιχειρήσεις αναγκάστηκαν να προσαρμοστούν στις απαιτήσεις των καταναλωτών για τη βελτίωση των γεωργικών προϊόντων και της κοινωνικής ανάγκης για την προστασία του περιβάλλοντος. Έτσι γεννήθηκε η ανάγκη της εγγύησης ποιότητας, δηλαδή η σήμανση ποιότητας του προϊόντος. Ταυτόχρονα άρχισε να δημιουργείται μια νέα αντίληψη για τις διαδικασίες παραγωγής και εισήχθησαν νέοι όροι και πρακτικές που περιγράφουν τις σύγχρονες μορφές γεωργίας. Οι παρακάτω διαδικασίες, άλλες περισσότερο και άλλες λιγότερο, εφαρμόζονται σε παγκόσμιο, ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο (Ευρωπαϊκή Επιτροπή, 2007).

#### Ολοκληρωμένη Διαχείριση -ΟΔ Καλλιέργειας (Integrated Pest Management-IPM):

Είναι ο τρόπος διαχείρισης της καλλιέργειας που στοχεύει στην παραγωγή υψηλής ποιότητας γεωργικών προϊόντων χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες μεθόδους και εισροές έτσι ώστε να υπάρχει οικονομικό όφελος για τον παραγωγό και μειωμένη επιβάρυνση για το περιβάλλον και την ανθρώπινη υγεία. Τα οφέλη από την ΟΔ είναι ότι:

- ανταποκρίνεται στις τρεις προτεραιότητες της Κοινής Αγροτικής Πολιτικής (ΚΑΠ) δηλαδή την Υγιεινή και Ασφάλεια ποιοτικών προϊόντων, την Φιλοπεριβαλλοντική γεωργία και την Ανταγωνιστικότητα χωρίς τη στήριξη των τιμών.
- εξασφαλίζει την ταυτότητα του προϊόντος και την ιχνηλασιμότητα του
- Διασφαλίζει τις αποδόσεις της καλλιέργειας
- Διασφαλίζει επιδοτήσεις από την Ευρωπαϊκή Ένωση-ΕΕ (πολλαπλή συμμόρφωση – Κώδικες Ορθής Γεωργικής Πρακτικής-ΟΓΠ)
- Προωθεί τη συμβουλευτική γεωργία και την επιστημονική προσέγγιση με τον Επιβλέποντα Γεωπόνο
- Προωθεί συλλογικές δράσεις ομάδων παραγωγών που εξασφαλίζουν ανταγωνιστικότητα και τυποποίηση των διαδικασιών και των προϊόντων.
- Προωθεί τη συμβολαιακή γεωργία

### Κοινή Αγροτική Πολιτική -ΚΑΠ (Common Agricultural Policy -CAP):

Ήταν ένας από τους πρώτους τομείς της πολιτικής της ΕΕ. Οι στόχοι της καθορίζονται στο άρθρο 39 της Συνθήκης της Ρώμης:

- Βελτίωση της γεωργικής παραγωγικότητας και αποτελεσματικότητας
- Αύξηση των εισοδημάτων των αγροτών
- Σταθεροποίηση των αγορών
- Εγγύηση της διαθεσιμότητας της παραγωγής
- Εξασφάλιση λογικών τιμών για τους καταναλωτές

Άρχισε να ισχύει από το 1962 στα πλαίσια της ΕΟΚ με έμφαση στη βελτίωση της παραγωγικότητας σε μία μεταπολεμική Ευρώπη η οποία είχε ανάγκη από φθηνά τρόφιμα. Προσέφερε επιδοτήσεις και συστήματα που εξασφάλιζαν υψηλές τιμές στους γεωργούς, παρέχοντάς τους κίνητρα να παράγουν περισσότερο. Από τη δεκαετία του '80 η ΕΕ αρχίζει να γίνεται αυτάρκης και παράλληλα να κάνει επιδοτούμενες εξαγωγές. Το σύνολο των μέτρων που υιοθετήθηκαν είχαν όμως μεγάλο δημοσιονομικό κόστος με αποτέλεσμα αγρότες, καταναλωτές και φορολογούμενοι να δυσανασχετούν ενώ αρχίζουν και οι πρώτες ανησυχίες για το περιβαλλοντικό κόστος της αειφορίας. Οι περισσότερες μεταρρυθμίσεις έγιναν την επόμενη δεκαετία. Το 1992 με τη μεταρρύθμιση McSharry οι αγρότες αρχίζουν να προσανατολίζονται στις ανάγκες τις αγοράς. Το πρόγραμμα «δράση 2000» προωθεί την ανταγωνιστικότητα της ευρωπαϊκής γεωργίας και ενθαρρύνει τις πρωτοβουλίες για την εμπορική προώθηση των αγροτικών προϊόντων. Το 2003 η καινοτομία είναι ότι οι οικονομικές ενισχύσεις δεν συνδέονται πλέον με την παραγωγή.

Πρέπει να τηρούν ορισμένα πρότυπα όσον αφορά το περιβάλλον, την ασφάλεια των τροφίμων, την υγιεινή των φυτών και την καλή μεταχείριση των ζώων. Σε περίπτωση μη τήρησης της απαίτησης συμμόρφωσης προς αυτά τα πρότυπα (γνωστής ως «πολλαπλής συμμόρφωσης»), μειώνονται οι άμεσες ενισχύσεις τους. Η αποκοπή του δεσμού μεταξύ παραγωγής και ενισχύσεων (γνωστή και ως «αποσύνδεση») θα επιτρέψει στους γεωργούς της ΕΕ να προσανατολιστούν περισσότερο προς την αγορά

Τα προγράμματα που καταρτίστηκαν τελευταία για την εφαρμογή της ΚΑΠ από την ΕΕ είναι η Agenda 2000 και το Ειδικό Πρόγραμμα για την Γεωργία και την Αγροτική Ανάπτυξη SAPARD (Μέσο Προενταξιακής Γεωργικής Πολιτικής)

### Ορθή Γεωργική Πρακτική-ΟΓΠ (Good Agricultural Practice-GAP):

Αναφέρεται στην εφαρμογή των αρχών που είναι απαραίτητες κατά την καλλιέργεια

και μετά από αυτή, με στόχο την παραγωγή ασφαλών και υγιεινών αγροτικών προϊόντων, έχοντας λάβει υπόψη την οικονομική, κοινωνική και περιβαλλοντική βιωσιμότητα. Πρόκειται για πρακτικές που διέπονται από συγκεκριμένους κώδικες αρμόδιων οργανισμών και έχουν σαν αποτέλεσμα την μικρότερη δυνατή ποσότητα υπολειμμάτων. Η τήρηση των Κωδίκων είναι υποχρεωτική για τους Αγρότες

#### Πολλαπλή Συμμόρφωση (Cross-compliance):

Από 1 Ιανουαρίου 2005, μια από τις τρεις βασικές ρυθμίσεις της Νέας ΚΑΠ είναι η Πολλαπλή Συμμόρφωση, (κανονισμός αριθ.1782/2003 του Συμβουλίου και κανονισμός αριθ. 796/2004 της Επιτροπής). Για να μπορούν να εισπράττουν τις κοινοτικές ενισχύσεις και επιδοτήσεις οι αγρότες και κτηνοτρόφοι, θα πρέπει να τηρούν πιστά τους Κώδικες Ορθής Γεωργικής Πρακτικής και τα διάφορα αγρο-περιβαλλοντικά μέτρα που κατά καιρούς έχει θεσπίσει η Ευρωπαϊκή Ένωση.

Εκδόθηκαν 19 νομοθετικές πράξεις, οι οποίες ισχύουν άμεσα στο επίπεδο της γεωργικής εκμετάλλευσης στους τομείς του περιβάλλοντος, της δημόσιας υγείας, της υγείας των ζώων και των φυτών και της καλής διαβίωσης των ζώων και θα επιβάλλονται κυρώσεις στους γεωργούς σε περίπτωση έλλειψης συμμόρφωσης (μερική ή ολική μείωση της άμεσης στήριξης). Οι δικαιούχοι των άμεσων ενισχύσεων θα υποχρεούνται επίσης να διατηρούν τη γη σε καλή γεωργική και περιβαλλοντική κατάσταση. Η κατάσταση αυτή ορίζεται από τα κράτη μέλη και πρέπει να περιλαμβάνει πρότυπα σχετικά με την προστασία του εδάφους, τη διατήρηση των οργανικών υλών και της δομής του εδάφους, καθώς και τη διατήρηση των φυσικών ενδιαιτημάτων και του τοπίου, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας των μόνιμων βοσκοτόπων. Επιπλέον, τα κράτη μέλη πρέπει να μεριμνούν ώστε να μην μειώνεται σημαντικά η οικεία συνολική έκταση μόνιμων βοσκοτόπων, εάν είναι απαραίτητο απαγορεύοντας τη μετατροπή τους σε αρόσιμες εκτάσεις.

Προβλέπει ακόμα σταδιακή προσαρμογή στις ενισχύσεις, ώστε να εξασφαλισθούν πόροι που θα χρηματοδοτήσουν δράσεις για την ανάπτυξη της υπαίθρου, με την εφαρμογή συγκεκριμένων συντελεστών μείωσης από 2005-2012 (διαφοροποίηση).

#### Εναλλακτική γεωργία (Alternative agriculture):

Η συστηματική προσέγγιση προς τη γεωργία με σκοπό τη μείωση της αγροτικής ρύπανσης, την αύξηση της βιωσιμότητας και τη βελτίωση της αποδοτικότητας και της κερδοφορίας. Σε γενικές γραμμές, η εναλλακτική γεωργία δίνει έμφαση στις πρακτικές

διαχείρισης οι οποίες εκμεταλλεύονται τις φυσικές διαδικασίες (όπως τους κύκλους θρεπτικών συστατικών, τη συγκέντρωση αζώτου και τις σχέσεις μεταξύ επιβλαβών ζυυφίων και επιδρομέων), τη βελτίωση της ταύτισης μεταξύ μοτίβων σοδειάς και αγρονομικών πρακτικών από τη μια και των παραγωγικών δυνατοτήτων και φυσικών χαρακτηριστικών της γης από την άλλη, και προβαίνει σε επιλεκτική χρήση των εμπορικών λιπασμάτων και φυτοφαρμάκων για να διασφαλίζει την αποδοτικότητα στην παραγωγή και την προστασία του εδάφους, του νερού, της ενέργειας και των βιολογικών πόρων. Παραδείγματα εναλλακτικών πρακτικών γεωργίας περιλαμβάνουν τη χρήση των εναλλακτικών καλλιεργειών, τις ζωικές και φυτικές κοπριές, την προστασία των συστημάτων καλλιέργειας εδάφους και νερού, όπως τις μεθόδους φύτευσης χωρίς καλλιέργεια και την ενοποιημένη διαχείριση επιβλαβών φυτών. Σύμφωνα με τη βιώσιμη γεωργία, η εναλλακτική γεωργία επικεντρώνεται στις αγροτικές πρακτικές οι οποίες πηγάζουν πιο πέρα από την παραδοσιακή ή τη συμβατική γεωργία, αν και δεν αποκλείει τις συμβατικές πρακτικές οι οποίες συνάδουν με το γενικό σύστημα.

#### Βιολογική Γεωργία (Organic Agriculture):

Είναι η μέθοδος παραγωγής η οποία προστατεύει τη δομή και τη γονιμότητα το εδάφους, προωθεί ένα υψηλό επίπεδο ευζωίας για τα ζώα και αποφεύγει τη χρησιμοποίηση προϊόντων που επιτρέπονται στην παραδοσιακή γεωργία, όπως συνήθως συνθετικά φυτοφάρμακα, χημικά λιπάσματα και αυξητικούς παράγοντες, όπως είναι αντιβιοτικά ή γενετικά τροποποιημένοι οργανισμοί. Οι γεωργοί χρησιμοποιούν τεχνικές οι οποίες βοηθούν στη διατήρηση των οικοσυστημάτων και στη μείωση της ρύπανσης. Κατά την επεξεργασία των βιολογικών τροφίμων επιτρέπεται να χρησιμοποιηθούν μόνο ένας μικρός αριθμός πρόσθετων και βοηθητικών παραγόντων.

Ο Κανονισμός του Συμβουλίου (ΕΟΚ) Αρ. 2092/91 για την οργανική παραγωγή γεωργικών προϊόντων και δεικτών που αναφέρεται στα αγροτικά προϊόντα και τρόφιμα υιοθετήθηκε τον Ιούνιο του 1991. Σκοπός αυτού του κανονισμού ήταν να δημιουργήσει ένα εναρμονισμένο πλαίσιο παραγωγής, με εμπορικό σήμα και έλεγχο των γεωργικών προϊόντων και τροφίμων ούτως ώστε να αυξήσει την εμπιστοσύνη των καταναλωτών σε αυτά τα προϊόντα και να διασφαλίσει δίκαιο ανταγωνισμό ανάμεσα στους παραγωγούς. Μία λεπτομερής ανασκόπηση του υπάρχοντος κανονισμού, συνετέλεσε στην υποβολή δύο προτάσεων από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, το Δεκέμβριο του 2005 για μία σειρά απλοποιημένων και βελτιωμένων κανόνων σχετικά με τις εισαγωγές βιολογικών προϊόντων



καθώς και το βιολογικό τρόπο παραγωγής και σήμανσης. Ο εισαχθείς κανονισμός 1991/2007 του Συμβουλίου, για τροποποίηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2092/91 περί του βιολογικού τρόπου παραγωγής γεωργικών προϊόντων και των σχετικών ενδείξεων στα γεωργικά προϊόντα και στα είδη διατροφής τέθηκε σε ισχύ από τον Ιανουάριο του 2007. Ο ορισμός της βιολογικής παραγωγής, το λογότυπο, το σύστημα σήμανσης και η κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2092/91 συμπεριλαμβάνονταν στον Κανονισμό (ΕΚ) 834/2007 του Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης της 28η Ιουνίου 2007 και τέθηκε σε ισχύ την 1η Ιανουαρίου 2009. Είναι επίσης υποχρεωτικό στη σήμανση να περιλαμβάνεται ο κωδικός των οργανισμών ελέγχου που ελέγχουν και πιστοποιούν επιχειρηματίες για το βιολογικό τρόπο παραγωγής.

#### Συμβολαϊκή γεωργία (Contractual agriculture):

Οι αγρότες, πριν ακόμη σπείρουν, θα γνωρίζουν πόσο θα πουλήσουν τα προϊόντα τους, ενώ οι βιομηχανίες θα εξασφαλίζουν πρώτες ύλες ποιότητας σε προκαθορισμένες τιμές. Θα έχουν δηλαδή σταθερά, αν όχι προκαθορισμένα, εισοδήματα από τη βιομηχανία - πελάτη τους, βάσει πολυετών συμβολαίων, χωρίς ταυτόχρονα να φοβούνται τον ανταγωνισμό από τα φθηνά προϊόντα εισαγωγής. Οι βιομηχανίες, από την άλλη, υπαγορεύοντας στους αγρότες συγκεκριμένες ποιοτικές προδιαγραφές για τις ποσότητες που χρειάζονται και καθορίζοντας εκ των προτέρων τις τιμές, θα μπορούν να εξασφαλίζουν πρώτες ύλες πιστοποιημένης αξίας, χωρίς να αναγκάζονται να προσφεύγουν - όπως γίνεται σήμερα - σε εισαγωγές φθηνότερων προϊόντων από το εξωτερικό, αφού η εγχώρια παραγωγή έχει, ως γνωστόν, υψηλότερο - μερικές φορές έως και διπλάσιο - κόστος. Για τον λόγο αυτό, επιστημονικό προσωπικό των βιομηχανιών θα τους παρέχει όλη την απαραίτητη τεχνογνωσία αλλά και θα ελέγχει για την πιστή τήρηση των προδιαγραφών σε ότι αφορά στην παραγωγή και στη φροντίδα των χωραφιών τους.

Με τον θεσμό αυτόν δίνεται η δυνατότητα μέσω συμβολαίων (που πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της καλλιεργητικής περιόδου) να παράγονται προϊόντα με διασφαλισμένη την απορρόφηση σε προκαθορισμένες τιμές.

#### Γενετικώς Τροποποιημένοι Οργανισμοί -ΓΤΟ (Genetically Modified Organisms -GMOs):

Η γενετική τροποποίηση ή γενετική μηχανική (genetic engineering) ή ανασυνδυασμένη-DNA τεχνολογία (recombinant-DNA technology) και ειδικότερα η χρήση τους σε καλλιέργειες εδώδιμων φυτών έχουν βρεθεί στο επίκεντρο ενός ζωηρού δημόσιου

διαλόγου σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Πληροφόρησης για τα Τρόφιμα, 2010). Η βιομηχανία υποστηρίζει ότι οι γενετικά τροποποιημένες καλλιέργειες συνιστούν ελάσσονα κίνδυνο και προσφέρουν τεράστια δυνητικά οφέλη. Από την άλλη πλευρά οι οικολόγοι τονίζουν την αισθητή έλλειψη γνώσης και κατανόησης των κινδύνων, ενώ οι καταναλωτές διαμαρτύρονται ότι τα γενετικά τροποποιημένα προϊόντα τους έχουν επιβληθεί αναγκαστικά και ότι το σύστημα σήμανσης δεν είναι διαφανές με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η επιλογή.

Ως ΓΤΟ ορίζονται εκείνοι των οποίων το γενετικό υλικό έχει αλλαχθεί με τρόπο ο οποίος δεν συμβαίνει φυσικά, μέσω διαχωρισμού ή ανασυνδυασμού. Ως μια εφαρμογή της σύγχρονης βιοτεχνολογίας αυτή η τεχνική επιτρέπει την επιλογή μεμονωμένων γονιδίων τα οποία μπορούν να μεταφερθούν από τον ένα οργανισμό στον άλλο ακόμη και σε μη συγγενή είδη. Τα πιο κοινά είδη ΓΤΟ αναπτύχθηκαν για τα βιομηχανικά φυτά, ώστε να παρέχουν αντίσταση σε συγκεκριμένα έντομα και ανθεκτικότητα στα ζιζάνια (π.χ. το βαμβάκι Bt). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της δοσολογίας των φυτοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Επίσης αναπτύχθηκαν ΓΤΟ οι οποίοι έχουν άμεση επίδραση στα χαρακτηριστικά του προϊόντος. Για παράδειγμα εισαγωγή γονιδιώματος που επηρεάζει την ωρίμανση των φρούτων ή μετατροπή γενετικού υλικού μικροοργανισμών που παράγουν βιταμίνες, αρώματα και άλλα πρόσθετα.

Η νομοθεσία της ΕΕ για τους γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ) χρονολογείται από τις αρχές της δεκαετίας του '90 και το κανονιστικό αυτό πλαίσιο έχει επεκταθεί και βελτιωθεί (Γιαννοπολίτης ΚΓ, 2004). Καταρτίζονται ειδικά νομοθετήματα για να προστατεύουν την υγεία των πολιτών και το περιβάλλον, δημιουργώντας ταυτόχρονα μια ενιαία αγορά για τη βιοτεχνολογία. Ένα σημαντικό σκέλος της νομοθεσίας της ΕΕ για τους ΓΤΟ καλύπτει την ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον. Το 2002 θεσπίστηκε διαδικασία έγκρισης για την ελευθέρωση στο περιβάλλον ή τη διάθεση στην αγορά κάθε ΓΤΟ ή προϊόντος που περιέχει ή αποτελείται από ΓΤΟ. Τα σημαντικότερα νομοθετήματα είναι το εξής:

- Οδηγία 90/219/ΕΟΚ για την περιορισμένη χρήση των ΓΤΟ. Η οδηγία αυτή αναφέρεται στην έρευνα, τις εργαστηριακές δραστηριότητες και τις βιομηχανικές διαδικασίες που αφορούν στους ΓΤΟ.
- Οδηγία 2001/18/ΕΚ για την απελευθέρωση στο περιβάλλον ΓΤΟ (για πειραματικούς λόγους, για προϊόντα της αγοράς)
- Κανονισμός 1829/2003 (ΕΚ) για τα ΓΤ τρόφιμα και ζωοτροφές. Προβλέπει μια ενιαία

ευρωπαϊκή διαδικασία έγκρισης όλων των ΓΤΟ είτε αυτά τα ίδια χρησιμοποιούνται ως τρόφιμα ή ζωοτροφές είτε όταν συμμετέχουν ως συστατικό σε τρόφιμα ή ζωοτροφές.

- Κανονισμός 1830/2003 (ΕΚ) για τη σήμανση και την ιχνηλασιμότητα ΓΤΟ.
- Κανονισμός 1946/2003 (ΕΚ) για τις διασυνοριακές διακινήσεις των ΓΤΟ και για την εξαγωγή τους σε τρίτες χώρες.

#### Μόνιμη Καλλιέργεια (Permaculture):

Είναι ένα σχεδιαστικό σύστημα που στοχεύει στη δημιουργία βιώσιμων ανθρώπινων συστημάτων ακολουθώντας τα σχέδια της φύσης. Η αγγλική λέξη permaculture που χρησιμοποιείται διεθνώς, πλάστηκε από τους Αυστραλούς Bill Mollison και τον μαθητή του David Holmgren τη δεκαετία του '70 ως σύντμηση των εννοιών «μόνιμη» - «καλλιέργεια» (permanent, agriculture) και αμέσως μετά «μόνιμος» - «πολιτισμός» (permanent, culture). Στα ελληνικά δεν μπορεί να αποδοθεί το ίδιο λογοπαίγνιο, οπότε χρησιμοποιούνται και οι δύο λέξεις: «Μόνιμη Καλλιέργεια και Πολιτισμός», αλλά συνήθως για απλότητα το «και Πολιτισμός» παραλείπεται.

Έχει χρησιμοποιηθεί και ο ελληνικοποιημένος όρος «περμακουλτούρα».

Σύμφωνα με τον Bill Mollison «Η μόνιμη καλλιέργεια είναι ο συνειδητός σχεδιασμός και η συντήρηση γεωργικά παραγωγικών οικοσυστημάτων που έχουν την ποικιλομορφία, τη σταθερότητα και την ανθεκτικότητα των φυσικών οικοσυστημάτων. Είναι η αρμονική ολοκλήρωση του τοπίου και των ανθρώπων που παρέχουν τα τρόφιμα τους, την ενέργεια, τη στέγη και άλλες υλικές και μη υλικές ανάγκες με έναν βιώσιμο τρόπο. Χωρίς μόνιμη γεωργία δεν υπάρχει καμία δυνατότητα μιας σταθερής κοινωνικής τάξης» (Mollison B & Holmgren D, 1978).

Το σύστημα δεν επικεντρώνεται στα στοιχεία αυτά καθαυτά, αλλά στις σχέσεις που δημιουργούνται μεταξύ τους από τον τρόπο που τοποθετούνται σε ένα μέρος. Αυτή η συνεργία εμπλουτίζεται περισσότερο με την απομίμηση των μοτίβων που βρίσκονται στη φύση.

#### Φυσική Καλλιέργεια (Natural Agriculture):

Εμπνευστής της φυσικής καλλιέργειας είναι ο Μασανόμπου Φουκουόκα, Ιάπωνας φυτοπαθολόγος ο οποίος αμφέβαλλε για τα θαύματα της σύγχρονης γεωπονικής επιστήμης (The Fukuoka Farming Website, 2010). Είναι η μέθοδος «του να μην κάνεις τίποτα» (do

nothing). Η φιλοσοφική της αφετηρία είναι ότι η φύση είναι τέλεια σε αντίθεση με την ανθρώπινη γνώση που είναι ατελής και περιορισμένη. Η γενική μέθοδος είναι η δημιουργία σβόλων από ποικίλους σπόρους, κοκκινόχωμα, πριονίδι φυτόχωμα του δάσους και νερό. Οι σβόλοι αυτοί ρίχνονται στο χώμα που θέλουμε να σπείρουμε κατά την περίοδο των βροχών. Ένα χρόνο μετά κάποια φυτά θα έχουν επιζήσει δίνοντας μια ένδειξη για το τι ταιριάζει στη συγκεκριμένη γη και κλίμα. Έτσι γνωρίζουμε τα φυτά με τα οποία θα ξεκινήσουμε σε μια συγκεκριμένη περιοχή.

Η μεταπολεμική Πράσινη Επανάσταση επιδείνωσε το πρόβλημα της πείνας στον πλανήτη καταστρέφοντας και ερημώνοντας τεράστιες εκτάσεις γης. Τα χημικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν μόλυναν το περιβάλλον και άρχισαν να έχουν επιπτώσεις στη ανθρώπινη υγεία. Ο αγροτικός πληθυσμός συρρικνώθηκε. Η φυσική καλλιέργεια έχει ελάχιστο κόστος και για το λόγο αυτό το κέρδος των αγροτών αυξάνεται. Είναι φιλική για το περιβάλλον, τις ενεργειακές πηγές και τον άνθρωπο.

#### 4.2. Στην Ευρώπη

Η Ευρωπαϊκή Ένωση και οι εταιρείες λιανικού εμπορίου αποφάσισαν να ανταποκριθούν στις ανάγκες των καταναλωτών με την εμφάνιση μηχανισμών Πιστοποίησης Ποιότητας με αποτέλεσμα να σχηματισθούν η Ολοκληρωμένη Διαχείριση των Καλλιεργειών (Κανονισμός 2092) και η Βιολογική Καλλιέργεια (δεκαετία '90). Το 1997 ξεκίνησε η δημιουργία ενός Διεθνούς Πρωτοκόλλου έτσι ώστε να συγκροτηθούν Προδιαγραφές για τα Γεωργικά Προϊόντα οι οποίες να βασίζονται στην εφαρμογή των Κωδίκων Ορθής Γεωργικής Πρακτικής (Good Agricultural Practices - GAP), στις αρχές του HACCP (Hazard Analysis of Critical Control Points- Ανάλυση Επικινδυνότητας Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου) αλλά και στην τήρηση Εθνικών και Διεθνών νομοθετικών απαιτήσεων. Η προσπάθεια για την δημιουργία του Προτύπου EUREPGAP ξεκίνησε από μεγάλους διεθνείς οίκους εμπορίας γεωργικών προϊόντων - Euro Retailer Produce Working Group (EUREP). Με το πρωτόκολλο EUREPGAP πιστοποιούνται Γεωργικές Εκμεταλλεύσεις οι οποίες θέλουν να επιδείξουν την συμμόρφωση τους με τις προδιαγραφές της διεθνούς αγοράς γεωργικών προϊόντων.

Κατά το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο του **Cardiff** (1998) κλήθηκαν όλες οι σχετικές συνθέσεις του Συμβουλίου να καταστρώσουν τις δικές τους στρατηγικές για τις Μεταφορές, την Ενέργεια και την Γεωργία. Ζητήθηκε λοιπόν από όλα τα μέλη του Συμβουλίου να

αναπτύξουν τον δικό τους σχεδιασμό για την προστασία του περιβάλλοντος και την αειφόρο ανάπτυξη. Αυτό σήμανε την αρχή της αποκαλούμενης διαδικασίας του Cardiff, όπου διαδοχικές σύνοδοι του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου επαναβεβαίωσαν τη δέσμευση για ενσωμάτωση των περιβαλλοντικών προβληματισμών και αειφόρο ανάπτυξη σε όλες τις κοινοτικές πολιτικές και για εκπόνηση καταλλήλων δεικτών για την παρακολούθηση αυτής της ενσωμάτωσης. Ανταποκρινόμενη στη δέσμευση αυτή, η Επιτροπή εξέδωσε σύντομα ανακοινώσεις σχετικές με την ενσωμάτωση στη γεωργική πολιτική και την εκπόνηση γεωργοπεριβαλλοντικών δεικτών. Σήμερα έχουν ενσωματωθεί και άλλοι έξι τομείς στη διαδικασία αυτή: η αναπτυξιακή συνεργασία, η βιομηχανία, η εσωτερική αγορά, η αλιεία, οι οικονομικές σχέσεις και το εμπόριο και η εξωτερική πολιτική.

Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο της **Βιέννης** (Δεκέμβριος 1998) επαναβεβαίωσε τη δέσμευση της συνόδου του Cardiff. Τον Ιανουάριο του 1999, η Επιτροπή εξέδωσε την ανακοίνωση "Κατευθύνσεις για μια αειφόρο γεωργία", που υπήρξε η αφετηρία για τον γεωργικό τομέα στα πλαίσια του περιεχομένου της Agenda 21 (Commission of the European Communities, 1999).

Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο του **Ελσίνκι** (Δεκέμβριος 1999), ενέκρινε τη στρατηγική για την ενσωμάτωση της περιβαλλοντολογικής διάστασης στην ΚΑΠ. Η στρατηγική ενσωμάτωσης ορίζει συγκεκριμένους στόχους, όπως: ποιότητα και ισόρροπη χρήση του νερού, περιορισμό των κινδύνων από τα χημικά προϊόντα γεωργικής χρήσης, τους γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς, την υποβάθμιση του εδάφους, την κλιματική αλλαγή την ποιότητα του ατμοσφαιρικού αέρα και τη διατήρηση του τοπίου και της βιοποικιλότητας.

Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο του **Göteborg** (Ιούνιος 2001) ενέκρινε τη στρατηγική της Ευρωπαϊκής Ένωσης για αειφόρο ανάπτυξη, προσθέτοντας την περιβαλλοντική διάσταση, την κοινωνική και στην οικονομική, καθώς και τα συμπεράσματα του Συμβουλίου Γεωργίας σχετικά με την ενσωμάτωση της περιβαλλοντικής διάστασης και της αειφόρου ανάπτυξης στην κοινή γεωργική πολιτική (Ευρωπαϊκή Επιτροπή, 2009).

Το «Πρόγραμμα Δράσης 2000» (**Agenda 2000**) αποτελεί μια αναπροσαρμογή της ΚΑΠ και εκφράζει την ολοκληρωμένη μελλοντική στρατηγική ανάπτυξης της Ευρωπαϊκής Ένωσης με βάση τους δύο θεμελιώδεις στόχους: την ενδυνάμωση της Ένωσης και την πραγματοποίηση της διεύρυνσης (Ημελος Μ, 2005). Μετά το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο του Βερολίνου, οι αρχηγοί κρατών και κυβερνήσεων κατέληξαν σε πολιτική συμφωνία σχετικά με το πρόγραμμα δράσης "Agenda 2000" στις 26 Μαρτίου 1999. Το Agenda 2000 είναι ένα πρόγραμμα δράσης με βασικούς στόχους την ενίσχυση των κοινοτικών πολιτικών και τη

χάραξη ενός νέου δημοσιονομικού πλαισίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την περίοδο 2000-2006 (Μαραβέγιας Ν, 2007). Το 1999, το πρόγραμμα αυτό υλοποιήθηκε μέσω είκοσι νομοθετικών κειμένων που αφορούν στους ακόλουθους τομείς προτεραιότητας:

- συνέχιση των γεωργικών μεταρρυθμίσεων ακολουθώντας το δρόμο που χάραξαν οι αλλαγές του 1988 και 1992 προκειμένου να δοθεί ώθηση στην ευρωπαϊκή ανταγωνιστικότητα, να ληφθούν περισσότερο υπόψη τα περιβαλλοντικά ζητήματα, να εξασφαλιστούν δίκαια εισοδήματα στους αγρότες, να απλουστευθεί η νομοθεσία και να αποκεντρωθεί η εφαρμογή της
- αύξηση της αποτελεσματικότητας των Διαρθρωτικών Ταμείων (συμπεριλαμβανομένου του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου) και του Ταμείου Συνοχής μέσω μεγαλύτερης θεματικής και γεωγραφικής συγκέντρωσης των ενεργειών καθώς και βελτίωσης της διαχείρισής
- ενίσχυση της προενταξιακής στρατηγικής των υποψήφιων χωρών με τη δημιουργία δύο χρηματοοικονομικών μηχανισμών: ένα διαρθρωτικό προενταξιακό μέσο (ISPA), που προορισμό έχει να στηρίξει την αναβάθμιση των υποδομών των μεταφορών και την προστασία του περιβάλλοντος, καθώς και ένα γεωργικό προενταξιακό μέσο (SAPARD), που αποσκοπεί στο να διευκολύνει την μακροπρόθεσμη προσαρμογή του γεωργικού τομέα και των αγροτικών περιοχών των υποψήφιων χωρών Το ISPA και το SAPARD συμπληρώνουν τη δράση του προγράμματος PHARE
- έγκριση δημοσιονομικού πλαισίου για την περίοδο 2000-2006, προκειμένου να δοθεί στην Ένωση η δυνατότητα να αντιμετωπίσει τις κύριες προκλήσεις της αρχής του 21ου αιώνα, ιδίως τη διεύρυνση, με παράλληλη εξασφάλιση της δημοσιονομικής πειθαρχίας.

Προενταξιακό Διαρθρωτικό Μέσο –ΠΔΜ (Instrument for structural policy for pre-accession **ISPA**): Για να προετοιμαστεί η ένταξη των υποψήφιων χωρών της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης, η Ευρωπαϊκή Ένωση παρέχει, μέσω του προενταξιακού διαρθρωτικού μέσου, χρηματοδοτική στήριξη στον τομέα της οικονομικής και κοινωνικής συνοχής και, ιδίως, του περιβάλλοντος και των μεταφορών για την περίοδο 2000-2006.

Μέσο Προενταξιακής Γεωργικής Πολιτικής (Pre-accession agricultural instrument) **SAPARD**: Το μέσο SAPARD όπως και το σύνολο των προενταξιακών μέσων της εν λόγω περιόδου αντικαθίσταται από το Μέσο Προενταξιακής Ενίσχυσης (IPA) για την περίοδο 2007-2013, που αποτελεί το μοναδικό μέσο στήριξης για τις υποψήφιες και τις δυνητικά υποψήφιες χώρες των ανατολικών Βαλκανίων. Η ενίσχυση της γεωργίας και της αγροτικής

ανάπτυξης επικεντρώνεται στις βασικές ανάγκες του τομέα αυτού και αφορά συγκεκριμένα στις ακόλουθες ενέργειες:

- επενδύσεις στις γεωργικές εκμεταλλεύσεις
- βελτίωση της μεταποίησης και της εμπορίας γεωργικών και αλιευτικών προϊόντων
- βελτίωση των δομών για τον ποιοτικό, κτηνιατρικό και φυτοϋγειονομικό έλεγχο για την ποιότητα των τροφίμων και την προστασία των καταναλωτών
- μέθοδοι γεωργικής παραγωγής προσαρμοσμένες στην προστασία του περιβάλλοντος και τη διατήρηση της υπαίθρου
- ανάπτυξη και διαφοροποίηση οικονομικών δραστηριοτήτων
- δημιουργία υπηρεσιών αντικατάστασης και διαχείρισης γεωργικών εκμεταλλεύσεων
- σύσταση ομάδων παραγωγών
- ανακαίνιση και ανάπτυξη χωριών, προστασία και διατήρηση της κληρονομιάς της υπαίθρου
- βελτίωση της γης και αναδάσμος
- δημιουργία και ενημέρωση κτηματολογίων
- βελτίωση της επαγγελματικής κατάρτισης
- ανάπτυξη και βελτίωση της αγροτικής υποδομής
- διαχείριση των αγροτικών υδατικών πόρων
- δασοκομία (συμπεριλαμβανομένης της δάσωσης), επενδύσεις για δασικές εκμεταλλεύσεις σε ιδιωτικές δασικές εκτάσεις, μεταποίηση και εμπορία δασοκομικών προϊόντων
- τεχνική βοήθεια για τα μέτρα που καλύπτονται από τον παρόντα κανονισμό (συμπεριλαμβανομένων μελετών σχετικά με την προετοιμασία και την παρακολούθηση του προγράμματος, καθώς και ενημερωτικών και διαφημιστικών εκστρατειών)
- για τις αγροτικές κοινότητες της Βουλγαρίας και της Ρουμανίας, κατάρτιση και εφαρμογή στρατηγικών αγροτικής ανάπτυξης σε τοπικό και περιφερειακό επίπεδο.

Μηχανισμός προενταξιακής βοήθειας-ΜΠΒ (Instrument for Pre-Accession Assistance-IPA) Ο μηχανισμός προενταξιακής βοήθειας επιτυγχάνει την ορθολογική παροχή βοήθειας στις χώρες που σκοπεύουν να καταστούν μέλη της ΕΕ για την περίοδο 2007-2013 με βάση τα κύρια διδάγματα που έχουν συναχθεί από την εξωτερική βοήθεια και την προενταξιακή βοήθεια. Ο ΜΠΒ αποσκοπεί, με τον τρόπο αυτό, να βελτιώσει την

αποτελεσματικότητα και τη συνοχή της βοήθειας μέσω ενός ενιαίου πλαισίου. Στο πλαίσιο αυτό ενσωματώνεται η προηγούμενη προενταξιακή βοήθεια και η βοήθεια για τη διαδικασία σταθεροποίησης και σύνδεσης υπέρ των υποψήφιων χωρών, λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων τους και των συναφών για την καθεμία από αυτές διαδικασιών.

Η σειρά των προγραμμάτων δράσης για το περιβάλλον (Environmental Action Program-EAP) της Ευρωπαϊκής Ένωσης ξεκίνησε το 1973 (Ευρωπαϊκές Κοινότητες, 2007). Το 1<sup>ο</sup> πρόγραμμα εξελίχθηκε μεταξύ 1973-1976 με ένα ευρύ φάσμα κανονισμών που σκοπό είχαν να διαχειριστούν τα επείγοντα προβλήματα της ρύπανσης. Με το 1<sup>ο</sup> πρόγραμμα δράσης για το περιβάλλον εισάγεται η προληπτική δράση για την αντιμετώπιση των απειλών που είχαμε πριν. Με την νέα πολιτική δίνεται ιδιαίτερο βάρος στην ορθολογικότερη χρήση των πόρων, καθώς και στη μείωση και αποτελεσματικότερη χρήση των παραγόμενων προϊόντων. Τα επόμενα τρία προγράμματα ακολούθησαν τις βασικές αρχές του πρώτου, για περίοδο τεσσάρων ετών (2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup>) και πέντε ετών (4<sup>ο</sup>).

Το 5<sup>ο</sup> πρόγραμμα δράσης υιοθετήθηκε το 1992 και ίσχυσε μέχρι το 2000. Προετοιμάστηκε παράλληλα με την διάσκεψη του Ρίο και την Agenda 21 και αποτέλεσε την ευρωπαϊκή συνεισφορά στο διάλογο για την αειφόρο ανάπτυξη. Συνεπώς το 5<sup>ο</sup> πρόγραμμα δράσης έθεσε πιο μακροπρόθεσμους στόχους και επικεντρώθηκε σε μια σφαιρικότερη προσέγγιση των θεμάτων για το περιβάλλον συγκριτικά με τα προηγούμενα τέσσερα που επικεντρώθηκαν στη ρύπανση και σε πιο επίκαιρα προβλήματα. Κατά την αξιολόγηση του αναδείχθηκε η έλλειψη πολιτικής βούλησης από τα επιμέρους κράτη- μέλη ώστε τα σχέδια να υλοποιηθούν.

Το 5<sup>ο</sup> Πρόγραμμα Δράσης της ΕΕ για το περιβάλλον και την αειφόρο ανάπτυξη άμεσα αντικαθίσταται από το 6<sup>ο</sup> για την περίοδο 2002-2012. Με τη θέσπιση του **6<sup>ου</sup> Προγράμματος Δράσης** για το περιβάλλον, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο στις 22 Ιουλίου του 2002 (Απόφαση αριθ.1600/2002/ΕΚ) παραδέχτηκαν ότι πρέπει να περιοριστούν περαιτέρω οι επιπτώσεις των φππ στην υγεία του ανθρώπου και στο περιβάλλον. Τόνισαν την ανάγκη να επιτευχθεί σε μεγαλύτερο βαθμό αειφόρος χρήση των φυτοφαρμάκων, καθώς και σημαντική γενική μείωση των κινδύνων και της χρήσης φυτοφαρμάκων, με τρόπο που να συμβιβάζεται με την αναγκαία προστασία των καλλιεργειών (Ανακοίνωση της Επιτροπής, Βρυξέλλες 20 Ιουλίου 2006). Οι στόχοι ανταποκρίνονται στις βασικές περιβαλλοντικές προτεραιότητες που πρέπει να αντιμετωπίσει η Κοινότητα στους εξής τομείς:

- κλιματικές αλλαγές



- φύση και βιοποικιλότητα
- περιβάλλον, υγεία και ποιότητα ζωής
- φυσικοί πόροι και απόβλητα

Το πρόγραμμα συνιστά το πλαίσιο της περιβαλλοντικής πολιτικής της Κοινότητας κατά τη διάρκειά του, με σκοπό να επιτευχθεί υψηλό επίπεδο προστασίας, λαμβάνοντας υπόψη την αρχή της επικουρικότητας και την ποικιλομορφία της κατάστασης σε διάφορες περιοχές της Κοινότητας, και να αποσυνδεθούν οι περιβαλλοντικές πιέσεις από την οικονομική μεγέθυνση. Το πρόγραμμα βασίζεται ιδίως στην αρχή "ο ρυπαίνων πληρώνει", στην αρχή της προφύλαξης και της προληπτικής δράσης, καθώς και στην αρχή της αντιμετώπισης της ρύπανσης στην πηγή. Αποτελεί μια βάση για την περιβαλλοντική διάσταση στην ευρωπαϊκή στρατηγική αειφόρου ανάπτυξης και συμβάλλει στην ενσωμάτωση της μέριμνας για το περιβάλλον σε όλες τις κοινοτικές πολιτικές, μεταξύ άλλων καθορίζοντας περιβαλλοντικές προτεραιότητες για τη στρατηγική αυτή.

Απόρροια του 6<sup>ου</sup> Προγράμματος Δράσης της ΕΕ είναι η θεματική **στρατηγική** για την αειφόρο χρήση των φυτοφαρμάκων. Οι μεγάλοι άξονες της στρατηγικής είναι οι έξι:

1. Νέα μέτρα τα οποία δεν είναι δυνατόν να ενσωματωθούν, είτε στο σύνολό τους είτε σε μεγάλο βαθμό, στις υφιστάμενες πράξεις
  - Θέσπιση εθνικών σχεδίων δράσης για τον περιορισμό των κινδύνων και του ρίσκου που συνδέεται με τα φυτοφάρμακα, καθώς και με την εξάρτηση από αυτά
  - Συμμετοχή των ενδιαφερομένων μερών
  - Δημιουργία συστήματα ευαισθητοποίησης και εκπαίδευσης των κατά επάγγελμα χρηστών των φυτοφαρμάκων, των διανομέων και συμβούλων
  - Υποχρεωτική επιθεώρηση του εξοπλισμού εφαρμογής
  - Απαγόρευση του από αέρος ψεκασμού
  - Βελτιωμένη προστασία του υδατικού περιβάλλοντος
  - Καθορισμός ζωνών στις οποίες απαγορεύεται ή τελεί υπό περιορισμό η χρήση φυτοφαρμάκων
  - Αποθήκευση και διαχείριση των φυτοφαρμάκων, των συσκευασιών τους και των αχρησιμοποίητων προϊόντων
  - Εφαρμογή των αρχών της Ολοκληρωμένης Διαχείρισης των Παρασίτων (Integrated Pest Management -IPM) από τους κατά επάγγελμα χρήστες

φυτοφαρμάκων

- Αξιολόγηση της προόδου όσον αφορά τον περιορισμό των κινδύνων, με τη βοήθεια κατάλληλων δεικτών
  - Εγκατάσταση συστήματος ανταλλαγής πληροφοριών σε κοινοτικό επίπεδο
  - Βελτιωμένα συστήματα για τη συγκέντρωση πληροφοριών σχετικών με τη διανομή και τη χρήση
2. Μέτρα τα οποία μπορούν να ενσωματωθούν καλύτερα στις υφιστάμενες πράξεις
- Βελτιωμένα συστήματα για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης με τις νομικές απαιτήσεις όσον αφορά τα φυτοφάρμακα
  - Συγκριτική αξιολόγηση και αρχή της υποκατάστασης
  - Παρακολούθηση των καταλοίπων και επιδημιολογικές μελέτες έκθεσης
  - Παρακολούθηση του περιβάλλοντος
  - Έρευνα σχετικά με τα φυτοφάρμακα
  - Εφαρμογή του κανονικού συντελεστή ΦΠΑ στα φυτοφάρμακα
  - Διεθνής διάσταση
3. Μέτρα/δράσεις που δεν προβλέπονται σήμερα στο πλαίσιο της θεματικής στρατηγικής, αλλά που θα μπορούσαν να επανεξεταστούν σε μεταγενέστερο στάδιο
- Καθορισμός ποσοτικών στόχων περιορισμού της χρήσης των φυτοφαρμάκων
  - Εγκατάσταση συστήματος φόρων/εισφορών

Μεσογειακή στρατηγική για τους Υγροτόπους- Πρωτοβουλία **MedWet**: Σκοπός του Κοινοτικού Προγράμματος MedWet (Μεσογειακοί Υγρότοποι) είναι η προστασία, η ανάδειξη και η αντιστροφή της υποβάθμισης των Μεσογειακών υγροτόπων. Η Ελλάδα συμμετέχει σ' αυτό μέσω του Υ.ΠΕ.ΧΩ.ΔΕ., το οποίο με τη σειρά του συνεργάζεται με το Ελληνικό Κέντρο Βιοτόπων Υγροτόπων (ΕΚΒΥ), σε υποπρογράμματα για την απογραφή και την παρακολούθηση των υγροτόπων, την ενημέρωση του κοινού και την επαγγελματική κατάρτιση όσων διαχειρίζονται τις πολύτιμες αυτές περιοχές της χώρας μας.

Το Παγκόσμιο Ταμείο για τη Φύση (World Wide Fund for Nature ή World Wildlife Fund), ή **WWF** όπως είναι γνωστό, είναι ένας διεθνής μη κυβερνητικός οργανισμός για την διατήρηση, έρευνα και αποκατάσταση του περιβάλλοντος. Είναι ο μεγαλύτερος οργανισμός προστασίας και αποκατάστασης του περιβάλλοντος, με περισσότερα από 5 εκατομμύρια μέλη παγκοσμίως. Ο οργανισμός ιδρύθηκε ως φιλανθρωπικό ταμείο στις 11 Σεπτεμβρίου 1961, στην πόλη Morges της Ελβετίας, με το όνομα Παγκόσμιο Ταμείο Άγριας Φύσης (World

Wildlife Fund). Αποτέλεσε πρωτοβουλία των Julian Huxley και Max Nicholson, οι οποίοι είχαν τριακονταετή εμπειρία στο να φέρνουν σε επαφή προοδευτικούς διανοούμενους με μεγάλες επιχειρήσεις δια μέσω της δεξαμενής σκέψης Πολιτικού και Οικονομικού Σχεδιασμού (Political and Economic Planning think tank). Στο ιδρυτικό καταστατικό του, ο οργανισμός ανέφερε ότι η αρχική αποστολή του ήταν η «*διατήρηση της παγκόσμιας χλωρίδας, πανίδας, των δασών, του τοπίου, του νερού, του εδάφους και άλλων φυσικών πόρων μέσω της διαχείρισης της γης, την έρευνα και τη δημοσιότητα, το συντονισμό των προσπάθειών, τη συνεργασία με κάθε ενδιαφερόμενο μέλος και με όλους τους άλλους κατάλληλους τρόπους*».

#### **4.3. Η κατάσταση στην Ελλάδα**

Το ποσοστό των απασχολούμενων στον πρωτογενή τομέα στις αγροτικές περιοχές ανέρχεται στο 29,3% σε αντίθεση με τις αστικές περιοχές που είναι μόλις 1,3%. Στις αγροτικές περιοχές έχουν σημειωθεί σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές μεταβολές ιδιαίτερα στις γεωργικές διαρθρώσεις. Μια από τις κυριότερες διαρθρωτικές μεταβολές είναι η αύξηση της πολυαπασχόλησης των γεωργικών νοικοκυριών. Η πολυαπασχόληση δεν παρατηρείται μόνο στις αγροτικές περιοχές αλλά αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό της οικονομικής βάσης του ραγδαία μετασχηματιζόμενου αγροτικού χώρου. Παρατηρείται στις περιοχές όπου υπάρχουν ευκαιρίες εξωγεωργικής απασχόλησης (τουρισμός, βιομηχανίες, υπηρεσίες), ενώ εμφανίζεται συχνότερα σε γεωργικά νοικοκυριά μικρών εκμεταλλεύσεων. Το φαινόμενο αυτό συμβάλλει στη συγκρότηση του γεωργικού πληθυσμού στις αγροτικές περιοχές εξασφαλίζοντας συμπληρωματικά εισοδήματα.

Η ανάγκη πιστοποίησης της ποιότητας στην Ελλάδα οδήγησε στην ίδρυση του Οργανισμού Πιστοποίησης και Επίβλεψης Γεωργικών Προϊόντων (Ο.Π.Ε.ΓΕ.Π.) ο οποίος ανέπτυξε το Σύστημα Ολοκληρωμένης Διαχείρισης της γεωργική παραγωγής. Τα Πρότυπα που εφαρμόζονται είναι τα Agro και το EUREP GAP.

Agro 2.1. Περιλαμβάνει τις γενικές απαιτήσεις στο σύνολο της γεωργίας που μπορούν να επιθεωρηθούν αντικειμενικά. Αποτελεί το σύνολο των αρχών για την πιστοποίηση του Συστήματος Ολοκληρωμένης Διαχείρισης.

Agro 2.2. Περιγράφει τις τεχνικές και νομικές απαιτήσεις του συστήματος στη φυτική παραγωγή. Περιλαμβάνει τους Κανόνες Ορθής Γεωργικής Πρακτικής και τα συνοδευτικά μέτρα φιλοπεριβαλλοντικής άσκησης της φυτικής παραγωγής ώστε να παράγονται ασφαλή

και ποιοτικά προϊόντα και να επιτυγχάνεται η άριστη διαχείριση του περιβάλλοντος.

Η Ολοκληρωμένη Διαχείριση ΟΔ καλλιέργειας στην Ελλάδα γίνεται εθελοντικά (Βακάκης Φ, 2007). Η γεωργική επιχείρηση προσλαμβάνει κάποια εταιρεία-σύμβουλο με τις οδηγίες και τα σχέδια διαχείρισης του οποίου εξασφαλίζεται για την ποιοτική καλλιεργητική διαδικασία σύμφωνα με το Πρότυπο. Ένας Πιστοποιητικός Οργανισμός επιθεωρεί και πιστοποιεί με πιστοποίηση περιορισμένης διάρκειας.

Η **συμβολαιακή** γεωργία κάνει τα πρώτα της βήματα στην Ελλάδα. Ήδη, η συμβολαιακή γεωργία ξεκίνησε να εφαρμόζεται στα όσπρια, στη βιομηχανική πατάτα, στο ρύζι, στα δημητριακά και επεκτείνεται στον καπνό και σε άλλα αγροτικά προϊόντα.

Σε εφαρμογή των προβλέψεων της **Πολλαπλής Συμμόρφωσης** του Κανονισμού της ΚΑΠ, εκδόθηκε από το Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων η υπ. αριθ. 324032/24.12.04 (ΦΕΚ 1921/Β/24.12.04) Κοινή Απόφαση των Υπουργών Οικονομίας & Οικονομικών, Περιβάλλοντος, Χωροταξίας & Δημοσίων Έργων και Αγροτικής Ανάπτυξης & Τροφίμων, σύμφωνα με την οποία εξειδικεύονται τα αναγκαία μέτρα για την εφαρμογή της πολλαπλής συμμόρφωσης στην χώρα μας και ορίζεται ο Οργανισμός Πληρωμών και Ελέγχου Κοινοτικών Ενισχύσεων Προσανατολισμού και Εγγυήσεων (**ΟΠΕΚΕΠΕ**), ως:

- αρμόδια αρχή για τον συντονισμό των ελέγχων πολλαπλής συμμόρφωσης και
- αρμόδιος φορέας για την εφαρμογή της διαφοροποίησης και τον υπολογισμό και τη διαχείριση των δικαιωμάτων ενίσχυσης.

Το Εθνικό Στρατηγικό Πλαίσιο Αναφοράς (**ΕΣΠΑ**) αποτελεί το έγγραφο αναφοράς για τον προγραμματισμό των Ταμείων της Ευρωπαϊκής Ένωσης σε εθνικό επίπεδο για την περίοδο 2007-2013 (Υπουργείο Οικονομίας και Οικονομικών, 2007). Περιλαμβάνει τα επιχειρησιακά προγράμματα «Αγροτική Ανάπτυξη και Ανασυγκρότηση της Υπαίθρου» και «Αλιεία». Στόχοι είναι η ανάπτυξη των αγροτικών εκμεταλλεύσεων, των δραστηριοτήτων μεταποίησης και διάθεσης στην αγορά, στοχεύοντας στον εκσυγχρονισμό της γεωργίας, με σεβασμό στο φυσικό περιβάλλον και στη βελτίωση της ποιότητας των προϊόντων καθώς και ο εκσυγχρονισμός του αλιευτικού στόλου και του εξοπλισμού, λαμβάνοντας υπόψη την προστασία των αλιευτικών πόρων και του περιβάλλοντος.

Το Εθνικό Στρατηγικό Σχέδιο Αγροτικής Ανάπτυξης (**ΕΣΣΑΑ**) καθορίζει τις προτεραιότητες της Ελλάδας για την περίοδο 2007-2013, σύμφωνα με το άρθρο 11 του κανονισμού αγροτικής ανάπτυξης, στο οποίο ορίζεται ότι η εθνική στρατηγική αγροτικής ανάπτυξης θα εφαρμοστεί μέσω του Προγράμματος Αγροτικής Ανάπτυξης (ΠΑΑ). Εστιάζεται σε τρεις βασικούς άξονες (Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, 2007):

- Βελτίωση της ανταγωνιστικότητας της γεωργίας-δασοκομίας- αγροδιατροφικού τομέα
- Βελτίωση του περιβάλλοντος και του τοπίου
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής και διαφοροποίηση της αγροτικής οικονομίας

Δημιουργήθηκε και ένας τέταρτος επικουρικός άξονας (**LEADER**) που θα βασίζεται στις εμπειρίες που αποκτήθηκαν από τις ευρωπαϊκές πρωτοβουλίες LEADER και θα προσφέρει τη δυνατότητα για την εφαρμογή τοπικών προσεγγίσεων, από τη βάση προς την κορυφή, της αγροτικής ανάπτυξης. Βασίζεται στην προώθηση οικονομικών δραστηριοτήτων στις οποίες στηρίζεται το τοπικό παραγωγικό σύστημα.

Τα **ενεργειακά φυτά** και γενικά τα μη εδώδιμα (non food) προσφέρουν μια διέξοδο στη διατήρηση της γεωργικής δραστηριότητας σε πολλές περιοχές. Οι πρώτες μονάδες παραγωγής βιοντήζελ λειτουργούν σε Κιλκίς, Βόλο, Πάτρα, Λαμία ενώ η βιομηχανία ζάχαρης ενόψει της αλλαγής καθεστώτος κινείται προς την κατεύθυνση συμπαραγωγής ζάχαρης και καυσίμου αιθανόλης.

Η συνολικά **βιολογικά** καλλιεργούμενη έκταση της Ελλάδας μαζί με τους βοσκοτόπους αποτελεί το 6,8% της συνολικά καλλιεργούμενης γης το 2004. Οι κυριότερες βιολογικές καλλιέργειες είναι της ελιάς, των σιτηρών, του αμπελιού και των εσπεριδοειδών. Η Ελλάδα παρουσιάζει συγκριτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τις άλλες χώρες για την βιολογική κτηνοτροφία λόγω των ευνοϊκών εδαφοκλιματικών συνθηκών, των πλούσιων φυσικών πόρων κυρίως των ορεινών περιοχών και τις εφαρμογής της εντατικής κτηνοτροφίας η οποία μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε βιολογική. Η βιολογική κτηνοτροφία είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη βιολογική γεωργία επειδή οι διατροφικές ανάγκες των ζώων εκτός από τη βόσκηση καλύπτονται με βιολογικές ζωοτροφές. Τα βασικά προβλήματα εφαρμογής της βιολογικής καλλιέργειας εστιάζονται σε θέματα που σχετίζονται με τη διακίνηση, τυποποίηση και εμπορία των βιολογικών προϊόντων. Επιπρόσθετα προβλήματα είναι η έλλειψη μεταποιητικών μονάδων βιολογικών προϊόντων και η αδυναμία εύρεσης βιολογικών ζωοτροφών ή εύρεση βιολογικών ζωοτροφών υψηλού κόστους. Η διαφορά τιμής των βιολογικών προϊόντων σε σχέση με τα συμβατικά κυμαίνεται μεταξύ 20-100% για τα προϊόντα φυτικής παραγωγής, ενώ για τα προϊόντα ζωικής παραγωγής μπορεί να φτάσει και το 300%.

Η γεωργική και δασική έκταση που καταλαμβάνουν οι περιοχές **Natura 2000** στην Ελλάδα περιλαμβάνουν 151 «Ζώνες Ειδικής Προστασίας-ZEP» (Special Protection Areas-SPA) και 239 «Τόπους Κοινοτικής Σημασίας- ΤΚΣ» (Sites of Community Importance-SCI) οι

οποίες επικαλύπτονται σε 31 σημεία.

Σύμφωνα με το άρθρο 18 του Κανονισμού για 1698/2005 προβλέπεται η δημιουργία Εθνικού Αγροτικού Δικτύου από οργανισμούς και διοικητικές υπηρεσίες που εμπλέκονται με την αγροτική ανάπτυξη. Το δίκτυο αυτό δεν αφορά στη σύσταση νομικού προσώπου από τους προαναφερθέντες φορείς, αλλά σε ένα δίκτυο διασύνδεσής τους. Αρμόδια αρχή για τη λειτουργία του δικτύου είναι η διαχειριστική αρχή του Προγράμματος Αγροτικής Ανάπτυξης (ΠΑΑ).

Ενδεικτικά κάποιοι οργανισμοί οι οποίοι είναι δικαιούχοι του προγράμματος είναι οι εξής: Το Εθνικό Ίδρυμα Αγροτικής Έρευνας (ΕΘ.Ι.ΑΓ.Ε.) τα πανεπιστημιακά ιδρύματα που διαθέτουν ερευνητικά εργαστήρια, καθώς και άλλα κρατικά και ημικρατικά ερευνητικά ινστιτούτα όπως ο «Δημόκριτος», το Κέντρο Ανανεώσιμων Πηγών Ενέργειας (ΚΑΠΕ), το «Μπενάκειο» φυτοπαθολογικό ινστιτούτο, ο ΟΓΕΕΚΑ «Δήμητρα», η Πανελλήνια Συνομοσπονδία Ενώσεως Γεωργικών Συνεταιρισμών (ΠΑΣΕΓΕΣ), η ΑΓΡΟΓΗ ΑΕ, ο Ελληνικός Οργανισμός Γάλακτος (ΕΛΟΓ), η Κεντρική Ένωση Δήμων και Κοινοτήτων Ελλάδας (ΚΕΔΚΕ), η Ένωση Νομαρχιακών Αυτοδιοικήσεων Ελλάδας (ΕΝΑΕ), το Γεωτεχνικό Επιμελητήριο Ελλάδας (ΓΕΩΤΕΕ), το Τεχνικό Επιμελητήριο Ελλάδας (ΤΕΕ), ο Σύνδεσμος Ελληνικών Βιομηχανιών (ΣΕΒ), η Ένωση Εμπορικών και Βιομηχανικών Επιμελητηρίων Ελλάδας, το Παγκόσμιο Ταμείο για τη Φύση, η Ελληνική Ορνιθολογική Εταιρία, ο ΑΡΚΤΟΥΡΟΣ, Ομάδες Τοπικής Δράσης (ΟΤΔ), το ελληνικό δίκτυο LEADER, ο Οργανισμός Πιστοποίησης και Επίβλεψης Γεωργικών Προϊόντων (ΟΠΕΓΕΠ) κλπ.

Οι διοικητικές υπηρεσίες που εμπλέκονται σε εθνικό και περιφερειακό επίπεδο με το πρόγραμμα είναι οι υπηρεσίες του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, οι Περιφέρειες, οι Περιφερειακές Διευθύνσεις Γεωργικής Ανάπτυξης, οι Νομαρχιακές Διευθύνσεις Γεωργικής Ανάπτυξης, οι Δ/σεις Κτηνιατρικής, οι Δ/σεις Δασών, τοπικά Κέντρα Αγροτικής Ανάπτυξης, Διαχειριστικές Αρχές, φορείς εφαρμογής κλπ

#### **Συμπεράσματα** σχετικά με την προοπτική ανάπτυξης

Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων και αδυναμιών που σχετίζονται με:

- Τη μικρή παραγωγική δυναμικότητα σε συνδυασμό με τον μικρό και πολυτεμαχισμένο κλήρο και τις οικογενειακού τύπου επιχειρήσεις.
- Τη χαμηλή ανταγωνιστικότητα και χαμηλή Ακαθάριστη Αξία Παραγωγής και Προστιθέμενη Αξία
- Την τάση μείωσης των επενδύσεων στο γεωργικό τομέα

- Τη χαμηλή ενσωμάτωση νέας τεχνολογίας στην παραγωγή
  - Τις χαμηλές δαπάνες και διάχυση έρευνας και τεχνολογίας
  - Την προβληματική διάρθρωση και υψηλούς δείκτες γήρανσης του πληθυσμού
  - Την ανεπαρκή σύνδεση της πρωτογενούς παραγωγής με τη μεταποίηση
  - Το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο του αγροτικού πληθυσμού
- Αξιοποιώντας πλεονεκτήματα τα οποία συνίστανται κυρίως σε:
- Ευνοϊκές κλιματολογικές συνθήκες κατά τη διάρκεια του χρόνου στις περισσότερες περιοχές της χώρας και ποικιλία μικροκλιμάτων
  - Παραγωγή ποικίλου εύρους προϊόντων υψηλής προστιθέμενης αξίας που συνδέεται με την εφαρμογή βιολογικής γεωργίας και κτηνοτροφίας
  - Μεγάλο εύρος προϊόντων για τη καταχώρηση τους ως Προϊόντα Ονομασίας Προέλευσης (Π.Ο.Π.) και Προϊόντα Γεωγραφικής Ένδειξης (Π.Γ.Ε.).
  - Σημαντική θέση του αγροδιατροφικού τομέα για τη δημιουργία εισοδημάτων και απασχόλησης σε αγροτικές περιοχές

Οι προτεινόμενες παρεμβάσεις για την περιφέρεια της **Θεσσαλίας** σχετικά με την ανάπτυξη του γεωργικού τομέα αφορούν στην αναδιάρθρωση βασικών κλάδων φυτικής παραγωγής, με έμφαση σε βαμβάκι, καπνό, δημητριακά και βιομηχανική ντομάτα με νέες καλλιέργειες και κτηνοτροφικά φυτά. Ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στην προώθηση δράσεων για την ανάπτυξη της κτηνοτροφίας, την εισαγωγή καινοτομιών καθώς και την εφαρμογή προγραμμάτων ολοκληρωμένης διαχείρισης για την πιστοποίηση των προϊόντων, για την κατάρτιση και ενημέρωση για την κατασκευή εγγειοβελτιωτικών έργων και αρδευτικών δικτύων με σκοπό τη μείωση των γεωτρήσεων και την αντιμετώπιση της υφαλμύρωσης. Ειδικός σκοπός είναι η λειτουργία προγράμματος στον ζαχαρικό τομέα που απευθύνεται στους τευτλοπαραγωγούς που εγκατέλειψαν την καλλιέργεια. Προσοχή πρέπει ακόμη να δοθεί στις καπνοκαλλιέργειες, όπου παρατηρείται ιδιαίτερα στο νομό Λάρισας σημαντική μείωση στον αριθμό των παραγωγών και στις καλλιεργούμενες εκτάσεις.

## 5 Επιπτώσεις στην Ανθρώπινη Υγεία

Τα φυτοφάρμακα τα οποία συνίστανται κυρίως σε φππ και βιοκτόνα, έχουν σχεδιαστεί για να επιδρούν σε θεμελιώδεις λειτουργίες των ζωντανών οργανισμών και είναι επομένως ικανά να θανατώνουν ή να καταπολεμούν επιβλαβείς οργανισμούς, όπως οι φυσικοί εχθροί. Ταυτόχρονα όμως, τα φυτοφάρμακα μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες δυσμενείς επιδράσεις σε οργανισμούς μη στόχους, στην υγεία του ανθρώπου και στο περιβάλλον (National Council for Science and Environment, 2010). Οι πιθανοί κίνδυνοι τους οποίους συνεπάγεται η χρήση τους, είναι αποδεκτοί μέχρι ενός σημείου από την κοινωνία χάρη στα οικονομικά οφέλη που απορρέουν, καθώς μεταξύ άλλων, τα φππ συμβάλλουν στην εξασφάλιση επαρκών ποσοτήτων υγιεινών γεωργικών προϊόντων υψηλής ποιότητας σε προσιτές τιμές.

Παρ' όλες τις προσπάθειες που έχουν καταβληθεί για τον περιορισμό των κινδύνων αυτών και για την πρόληψη τυχόν δυσμενών επιπτώσεων, εξακολουθούν να ανευρίσκονται ανεπιθύμητες ποσότητες ορισμένων φυτοφαρμάκων σε στοιχεία του περιβάλλοντος (ιδίως στο έδαφος και στα ύδατα) και να ανιχνεύονται υπολείμματα σε γεωργικά προϊόντα, σε επίπεδα που υπερβαίνουν τις κανονιστικές οριακές τιμές.

Το θέμα των υπολειμμάτων προϊόντων φυτοπροστασίας στα τρόφιμα, είναι εξόχως αντιφατικό και άκρως πολύπλοκο. Η ανίχνευση και ο ποσοτικός προσδιορισμός υπολειμμάτων γεωργικών φαρμάκων στα τρόφιμα γνώρισε αλματώδη ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια (Καμπόση Κ, 2000). Καθώς έχει πολυάριθμες σοβαρές επιπτώσεις (οικονομικές, υγειονομικές), αποτελεί αντικείμενο ειδικών μελετών στις ανεπτυγμένες χώρες, βάσει των οποίων προβαίνουν σε ρυθμίσεις για την προστασία του καταναλωτή. Οι ρυθμίσεις αυτές απορρέουν από τη μελέτη των ιδιοτήτων (τοξικολογικών, βιολογικών, κ.α.), κάθε ουσίας που προτείνεται σαν προϊόν φυτοπροστασίας και συνήθως καθορίζονται με την διαδικασία έγκρισης ή επανέγκρισής της.

Η καλύτερη γνώση της τοξικολογίας των διαφόρων ουσιών και οι πιέσεις των καταναλωτών και των οικολογικών οργανώσεων προς τις κυβερνήσεις των προηγμένων χωρών και τους αρμόδιους φορείς ελέγχου, είχαν σαν συνέπεια οι αναλυτικές δυνατότητες να διευρυνθούν και τα κατώτατα όρια προσδιορισμού να μειωθούν σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με παλαιότερα. Οι προηγμένες Ευρωπαϊκές χώρες έχουν καθορίσει «Ανώτατα Όρια Υπολειμμάτων», σε εθνικό επίπεδο και έχουν θέσει σε ισχύ νομοθετικά μέτρα με τα οποία ορίζεται ότι γεωργικά προϊόντα, εγχώρια ή εισαγόμενα, δεν επιτρέπεται



να τεθούν σε κυκλοφορία, εάν οι δειγματοληπτικοί έλεγχοι δείξουν ότι η περιεκτικότητά τους σε υπολείμματα φυτοφαρμάκων τα υπερβαίνει. Ως Εθνικά Ανώτατα Όρια Υπολειμμάτων (Maximum Residue Levels, MRLs), στις Ευρωπαϊκές χώρες ορίζονται τα ανώτατα νόμιμα όρια συγκέντρωσης υπολειμμάτων ενός φππ, εντός ή επί τροφίμων ή ζωοτροφών, το οποίο ορίζεται στη νομοθεσία και βασίζεται στην Ορθή Γεωργική Πρακτική και στη χαμηλότερη απαιτούμενη έκθεση του καταναλωτή για την προστασία των ευάλωτων ομάδων καταναλωτών. Τα κοινοτικά MRLs αποτελούν το μέσο για να ελεγχθεί η ορθή, εγκεκριμένη και συνιστώμενη χρήση των φυτοπροστατευτικών ουσιών. Η Ορθή Γεωργική Πρακτική αποτελεί την εγκεκριμένη, ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των φππ, υπό πραγματικές συνθήκες, σε οποιοδήποτε στάδιο παραγωγής τροφίμων και ζωοτροφών σε εθνικό επίπεδο.

Για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια των τροφίμων και συνεπώς η προστασία του καταναλωτή, είναι απαραίτητος ο επίσημος έλεγχος των υπολειμμάτων φππ σε προϊόντα φυτικής προέλευσης και δυναμικό εργαλείο των ελέγχων αυτών, αποτελεί η χρήση των κυτταρικών βιοαισθητήρων, οι οποίοι δύνανται να παρέχουν αξιόπιστες αναλύσεις στον τομέα αυτό.

Είναι επομένως αναγκαίο να μειωθούν οι κίνδυνοι που ενέχουν τα φυτοφάρμακα για τον άνθρωπο και το περιβάλλον, με τον περιορισμό στο ελάχιστο ή ακόμη και τον μηδενισμό, εφόσον είναι εφικτό, της έκθεσης σε αυτά και με την προαγωγή της έρευνας και ανάπτυξης λιγότερο επιβλαβών υποκατάστατων, συμπεριλαμβανομένων και μη χημικών.

Η γεωργία αποτελεί ένα επικίνδυνο επάγγελμα εξαιτίας της δυνητικής έκθεσης σε φυσικούς, χημικούς και βιολογικούς παράγοντες (Ehlers JK et al, 1993; Blair A et al, 2005) Οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν τον θόρυβο, τη χρήση μηχανών, τον ηλεκτρισμό, τις ακραίες θερμοκρασίες, τα υδραυλικά συστήματα υπό πίεση, την αποθήκευση των αγαθών, τη χρήση εργαλείων, τις επαναλαμβανόμενες κινήσεις, τις δονήσεις, τα χημικά, τις σκόνες και τους λοιμώδεις παράγοντες(Σούκη Ε, 2005). Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες που συνδέονται με την γεωργία περιλαμβάνουν το στρες, τα οικονομικά θέματα, τη μειωμένη πρόσβαση στις παροχές υγείας και την απασχόληση μικρών ηλικιακών ομάδων (Fenske RA et al 2002). Πολλοί από εκείνους που ασχολούνται με τη γεωργία ασκούν παράλληλα και άλλα επαγγέλματα. Το κόστος από τα ατυχήματα και τις ασθένειες στη γεωργία προέρχεται από τις χαμένες εργατοώρες και την ασφάλιση υγείας και ζωής.

Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες των παρασιτοκτόνων στον άνθρωπο μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω:

- Οξεία τοξικότητα (πχ parathion)
- Χρόνια τοξικότητα (πχ οργανικές ενώσεις)
- Υπερευαισθησία (πχ οργανοφωσφορικά)
- Μεταλλαξιγόνοι και τερατογόνοι παράγοντες (πχ διοξίνες)
- Καρκινογένεση (πχ νιτροζαμίνες)
- Επίδραση σε ενζυμικά συστήματα υπεύθυνα για το μεταβολισμό ξενοβιοτικών ουσιών
- Ελάττωση της αντοχής του οργανισμού σε ασθένειες – προβίωση

### **5.1. Νέοι εργαζόμενοι και παιδιά**

Πολλοί νέοι άνθρωποι εργάζονται στη γεωργία κάτι το οποίο μπορεί να αποβεί επικίνδυνο ιδιαίτερα για τα παιδιά (Resources on young people at work and safety, 2010). Οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου είναι τα μηχανήματα εξοπλισμού (και ειδικά οι γεωργικοί ελκυστήρες), η εργασία σε ύψος, ο κίνδυνος ασφυξίας στις αποθήκες σιτηρών και στα σιλό και η έκθεση σε επιβλαβείς χημικές ουσίες. Άλλα προβλήματα που μπορούν να προκύψουν από το αγροτικό επάγγελμα είναι η έκθεση στο ψύχος, στο θόρυβο, η σωματική κόπωση και η εργασία με ζώα. Σύμφωνα με τη νομοθεσία πρέπει να γίνει εκτίμηση της επικινδυνότητας όταν εργάζονται νέοι άνθρωποι στις καλλιέργειες και να ληφθούν μέτρα για την προστασία τους από τον εργοδότη. Αυτά θα πρέπει να περιλαμβάνουν Μέτρα Ατομικής Προστασίας (ΜΑΠ), εκπαίδευση, επίβλεψη και αποχή από συγκεκριμένες εργασίες.

Η γεωργία είναι ένας κλάδος στον οποίο απασχολούνται παιδιά πριν τελειώσουν το σχολείο κα έφηβοι κάτω των 18 που μπορεί να εργάζονται ή να βοηθούν. Συχνά είναι μέλη της οικογένειας ή απασχολούνται κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών διακοπών. Δεν υπάρχουν ακριβή νούμερα για τους θανάτους, τα ατυχήματα και τα νοσήματα που προκύπτουν από τη γεωργική απασχόληση, ειδικά όταν πρόκειται για μέλη της οικογένειας.

Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου και ατυχημάτων είναι η καταπλάκωση από κινούμενα οχήματα και αντικείμενα, ο πνιγμός και η ασφυξία, η επαφή με τμήματα του εξοπλισμού, η πυρκαγιά και η επαφή με ζώα. Άλλοι κίνδυνοι μπορούν να προκύψουν από την έκθεση σε χημικές ουσίες, σε φυτοφάρμακα και προϊόντα της κτηνοτροφίας, από την άρση υπερβολικών φορτίων για την ηλικία των εργαζομένων, από πτώσεις από ύψος και ολισθήσεις και τον ηλεκτρισμό (Fear NT et al, 1998).

Πρέπει κανείς να λαμβάνει πάντα υπόψη ότι τα παιδιά έχουν περιορισμένη αντίληψη του κινδύνου καθώς και φυσική και νοητική ανωριμότητα. Αυτό ισχύει για όλα ανεξαιρέτως τα παιδιά ακόμη και αν έχουν μεγαλώσει σε αγροτικές περιοχές. Υπάρχουν κίνδυνοι που για ένα παιδί μπορεί να φαίνονται ελκυστικοί ή και παιχνίδι. Έτσι λοιπόν θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε οι επικίνδυνες περιοχές να είναι κλειδωμένες, τα μηχανήματα εξοπλισμού να είναι σβηστά και τα κλειδιά να έχουν απομακρυνθεί, να υπάρχουν φράχτες και άλλα μέτρα που να εμποδίζουν την πρόσβαση σε αποθήκες και χώρους με επικίνδυνα υλικά, να έχουν γίνει σαφείς οι απαγορεύσεις στους νεότερους και οι κανόνες στους μεγαλύτερους και να ενθαρρύνεται η τήρηση των κανόνων προσωπικής υγιεινής όπως το πλύσιμο των χεριών πριν το φαγητό ή αλλαγή των ρούχων μετά την εργασία κτλ.

## 5.2. Οξείες δηλητηριάσεις

Υπολογίζεται ότι συμβαίνουν 371.594 θάνατοι από δηλητηρίαση από φυτοφάρμακα το χρόνο παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι αποτελούν το 30% του συνόλου των αυτοκτονιών (Gunnell D, 2007). Η αναλογία όλων των αυτοκτονιών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν φυτοφάρμακα ποικίλει από 4% στην Ευρώπη έως 50% στην περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού. Συνήθως χρησιμοποιούνται εκείνα με τη μεγαλύτερη δραστικότητα.

Η πρόληψη των γεγονότων αυτών μπορεί να γίνει εάν χρησιμοποιηθούν προϊόντα λιγότερο τοξικά για τον άνθρωπο, γίνεται ασφαλής αποθήκευση των φυτοφαρμάκων στις αγροτικές περιοχές και βελτιωθεί η πρόσβαση και η ποιότητα των παροχών πρώτων βοηθειών.

Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης από αυτόχειρες ιδιαίτερα σε αγροτικές και ημιαστικές περιοχές (Vougiouklakis T et al, 2005; Tziafeta SG et al, 2004). Από τα στοιχεία του Κέντρου Δηλητηριάσεων για το 1999 το 3,6% (1700 περιστατικά) των κλήσεων αφορούσε σε γεωργικά φάρμακα και από αυτά, συχνότερα ήταν τα οργανοφωσφορικά. Μάλιστα το 4% (1674) των περιστατικών για τα οποία ζητήθηκε η βοήθεια του Κέντρου Δηλητηριάσεων συνέβη στον αγρό (Κέντρο δηλητηριάσεων, 2009).

Σύμφωνα με μελέτη που περιέλαβε τα νοσοκομεία και τα σημαντικότερα ΚΥ της Κρήτης, βρέθηκε ότι από τις 62 δηλητηριάσεις που αναφέρονται ανά έτος οι 40 είχαν σαν αιτία κάποιο φππ. Το κόστος για την περίθαλψη των περιστατικών αυτών υπολογίζεται στα 6,2 εκατομμύρια δραχμές. Παρά την ελλιπή καταγραφή των περιστατικών βρέθηκε ότι τα

κυριότερα αίτια είναι οι επαγγελματική έκθεση, η κατά λάθος λήψη- ατύχημα (παιδιά, ηλικιωμένοι), η κατανάλωση γεωργικών προϊόντων που διοχετεύτηκαν πρόωρα στην αγορά ή καταναλώθηκαν στον τόπο καλλιέργειας και οι απόπειρες αυτοκτονίας. (Τσουβαλερούδης Ν, 1991).

### 5.3. Ατυχήματα

Ο αριθμός των θανάτων και των ατυχημάτων που οδήγησαν σε αναπηρία στον τομέα της γεωργίας δεν ακολούθησε την σημαντική πτωτική πορεία που εμφανίζουν άλλες οικονομικές δραστηριότητες όπως τα ορυχεία και η κατασκευαστική βιομηχανία.

Η πιο συχνή αιτία ατυχημάτων προέρχεται από τη χρήση γεωργικών ελκυστήρων (τρακτέρ) και από άλλα μηχανήματα του γεωργικού εξοπλισμού. Άλλες αιτίες θανάτου είναι η ασφυξία, η πτώση από ύψος, η χρήση εργαλείων υλοτόμησης (τσεκούρια κτλ), ο τραυματισμός από ζώα και η πυρκαγιά. Δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για τα ατυχήματα, εξαιτίας των διαφορετικών κατατάξεων από τις υπηρεσίες καταγραφής, των διαφορετικών εκτιμήσεων του πληθυσμού που διατρέχει κίνδυνο και των στατιστικών μεθόδων. Τα ατυχήματα στη γεωργία δεν αφορούν μόνο στους ίδιους τους αγρότες αλλά και στις οικογένειες τους και λιγότερο στους εποχιακούς εργάτες. Οι ακραίες ηλικίες φαίνεται ότι διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο. Ο κίνδυνος επίσης αυξάνει με τον αριθμό των ωρών απασχόλησης, τις περιόδους του καλοκαιριού και του φθινοπώρου, όταν πρόκειται για τους ιδιοκτήτες των καλλιεργειών και κατά την επιδιόρθωση και συντήρηση των γεωργικών μηχανημάτων (Rasmussen K et al, 2000).

Οι πιο επικίνδυνες ώρες είναι λίγο πριν το μεσημεριανό γεύμα και αργά το απόγευμα και το τέλος της εργασιακής εβδομάδας. Τα πιο επικίνδυνα σημεία είναι αυτά που είναι πιο οικεία στον αγρότη, οι καλλιέργειες της ιδιοκτησίας τους και οι περιοχές γύρω από τα αγροτικά οικήματα (Walsh M, 2000; Gerberich GG et al, 1998)

Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η βιασύνη κατά την εργασία, η χρήση μεγάλων μηχανημάτων, η έλλειψη προειδοποίησης των ελιγμών και των κινδύνων, η ελλιπής συντήρηση των μηχανημάτων, οι εξαντλητικές ώρες εργασίας, τα προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας και η κατανάλωση οινοπνεύματος.

Ο ρόλος των ιατρών έχει δύο μέτωπα. Πρώτα την παροχή πρώτων βοηθειών και την εξοικείωση με ιδιαίτερες καταστάσεις που μπορούν να προκύψουν σε κάποιο ατύχημα σε αγρότες (π.χ. διαχείριση ακρωτηριασμένων μελών). Επιπλέον είναι σε θέση να

διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των ατυχημάτων.

#### 5.4. Χρόνια νοσήματα

Έχει επικρατήσει με τον όρο δηλητηρίαση να εννοούμε την εκδήλωση οξείας τοξικότητας. Δεν είναι μόνο η οξεία τοξικότητα που καθορίζει τον βαθμό επικινδυνότητας ενός γεωργικού φαρμάκου για τον άνθρωπο. Ένα φππ μπορεί να έχει μικρή οξεία τοξικότητα και η επανειλημμένη χρήση του σε μικρές δόσεις να προκαλεί σοβαρές βλάβες στον οργανισμό (Zejda JE et al, 1993; Del Prado-Lu JL, 2007; Blair A et al, 2005)

##### Αναπνευστικά προβλήματα

- Χρόνια Βρογχίτιδα

Ο κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιας βρογχίτιδας αυξάνεται όταν πρόκειται για τους αγρότες και κυρίως όταν μελετήθηκαν μόνο μη καπνιστές. Η χρόνια απόχρεμψη εμφανίζεται συχνότερα σε εκείνους που ασχολούνται με την κτηνοτροφία και λιγότερο σε εκείνους που εργάζονται μόνο σε καλλιέργειες και σχετίζεται με το κάπνισμα και την ατοπική προδιάθεση.

- Άσθμα

Η σκόνη με την οποία έρχονται σε επαφή η αγρότες περιέχει ένα σύμπλεγμα ουσιών όπως τμήματα φυτών και εντόμων, πυρίτιο, χημικά υπολείμματα, ακάρεα, μύκητες, βακτήρια και τους μεταβολίτες αυτών. Υπολογίζεται ότι περίπου το 40% αυτών έχουν μέση αεροδυναμική διάμετρο <5 μm, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να εισχωρήσουν μέχρι και τα τελικά βροχιόλια. Η πολύπλοκη αυτή σύσταση των κόνεων κάνει την εκτίμηση του κινδύνου δύσκολη συνυπολογίζοντας και το γεγονός ότι κάποιες ουσίες του αγροτικού περιβάλλοντος είναι επιβεβαιωμένα ισχυρά αλλεργιογόνα.

Η συσχέτιση μεταξύ της επαφής με ζώα και σκόνες και των χρόνιων πνευμονοπαθειών είναι γνωστή. Το συχνότερο σύμπτωμα είναι ο συριγμός, ο οποίος έχει συσχετιστεί περισσότερο με την πτηνοτροφία και την εκτροφή αγελάδων και χοίρων.

Παρά το γεγονός ότι η επίπτωση του άσθματος στους αγρότες δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, το σύμπτωμα του συριγμού είναι συχνό ανάμεσα στους αγρότες.

- Πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία

Η έκθεση σε αντιγόνα των οργανικών κόνεων μπορεί να συσχετιστεί με την αύξηση των ανοσοσφαιρινών IgG και IgA καθώς και με την κυτταρική ανοσολογική απάντηση

προκαλώντας πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία (εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα). Παρ' όλα αυτά τα επιβεβαιωμένα περιστατικά στους αγρότες είναι λίγα, καθώς τα συμπτώματα μπορεί να μοιάζουν με γριπώδη συνδρομή ή άλλα μη ειδικά πνευμονικά συμπτώματα. Οι κύριοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμπλέκονται είναι οι ακτινομύκητες όπως ο *Micropolyspora faeni*, άλλοι μύκητες και ζωικές πρωτεΐνες.

- Σύνδρομο τοξικότητας από οργανικές σκόνες

Πρόκειται για μια οξεία απάντηση στην εισπνοή οργανικών κόνεων που χαρακτηρίζεται από εμπύρετο, κακουχία και συσφικτικό αίσθημα στο προκάρδιο χωρίς προφανή ανοσολογική συμμετοχή, με καλή έκβαση χωρίς μόνιμες αναπνευστικές βλάβες. Πιθανολογούνται μηχανισμοί τοξικής αντίδρασης σε ενδοτοξίνες, μυκοτοξίνες ή πρωτεϊνικά ένζυμα τμημάτων των φυτών. Το σύνδρομο εμφανίζεται κυρίως σε γεωργούς που ασχολούνται με τις καλλιέργειες σιτηρών («πυρετός από σιτηρά» - "grain fever") και εκτροφείς χοίρων. Το σύνδρομο τοξικότητας από οργανικές σκόνες είναι άμεσα σχετιζόμενο με το της φορτίο σκόνης και μπορεί να αναπαραχθεί σε πειραματικό επίπεδο.

- Λειτουργικές διαταραχές των πνευμόνων

Οξείες λειτουργικές διαταραχές των πνευμόνων οφείλονται κυρίως στο επαγγελματικό άσθμα. Έχει όμως παρατηρηθεί ότι άτομα χωρίς άσθμα που ασχολούνται και με την κτηνοτροφία εμφανίζουν πτώση των σπυρομετρικών τιμών της FEV1 και FVC στο τέλος της εργασίας τους μετά από δοκιμασίες πρόκλησης με ισταμίνη και μεθαχολίνη. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι σαφής αλλά υπάρχει σχέση δόσοεξάρτησης μεταξύ εισπνοής ενδοτοξινών και λειτουργικών αλλαγών των πνευμόνων.

Στους αγρότες σιτηρών παρατηρήθηκε μία πτώση των τιμών κατά τη διάρκεια της εργασιακής εβδομάδας και μια βελτίωση μετά την διακοπή της έκθεσης. Οι μεταβολές είναι παρόμοιες με εκείνες των καπνιστών. Εκτός από του αποφρακτικού τύπου βλάβες, εμφανίζονται και βλάβες περιοριστικού τύπου.

Οι αγρότες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν χρόνιες λειτουργικές διαταραχές από το γενικό πληθυσμό. Για τους εκτροφείς χοίρων υπάρχει συσχέτιση με τη διάρκεια της έκθεσης, την έκθεση σε σκόνες, την αμμωνία και τις ενδοτοξίνες. Σύμφωνα με μελέτη που συνέκρινε κατοίκους αγροτικών περιοχών με κατοίκους βιομηχανικών περιοχών της Θεσσαλίας φάνηκε ότι οι δεύτεροι έχουν πιο επιβαρυσμένη πνευμονική λειτουργία (Gourgoulianis K et al, 2000)

Η κλινική εκτίμηση των εργαζομένων στην γεωργία, η πλήρης λήψη ιστορικού και η συσχέτιση των συμπτωμάτων με όλων των πιθανών τύπων έκθεσης σε συνδυασμό με τις

κατάλληλες κλινικοεργαστηριακές εξετάσεις θα βοηθήσουν στην σωστή διάγνωση την λήψη των κατάλληλων μέτρων προστασίας.

### Νευρολογικές διαταραχές

Το ενδιαφέρον για τις συνέπειες στο νευρικό σύστημα μετά από μακροχρόνια έκθεση σε αγροχημικά προϊόντα απορρέει από τις τοξικολογικές ιδιότητες των φυτοφαρμάκων, των διαλυτών και των άλλων ουσιών που χρησιμοποιούνται από τους αγρότες καθώς και από τη γνωστή ευαισθησία του νευρικού συστήματος στις περιβαλλοντικές τοξίνες.

Τη μεγαλύτερη προσοχή απαιτούν οι δύο μεγάλες κατηγορίες φυτοφαρμάκων: οι οργανοφωσφορικοί εστέρες (οργανοφωσφορικά) και τα ζιζανιοκτόνα επαφής (παρακουάτ και ανάλογες ενώσεις) εξαιτίας της ευρείας χρήσης τους μέχρι πρότινος και των βιολογικών τους δράσεων. Τα οργανοφωσφορικά και κάποια καρβαμιδικά παρασιτοκτόνα απενεργοποιούν τον νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολινεστεράση. Το παρακουάτ έχει παρόμοια χημική σύνθεση με το μεθυλφαινύλ-τετραϋδροπυριδύλιο, μια ουσία που καταστρέφει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όμοια με αυτά της Νόσου του Parkinson (Hancock DB et al, 2008). Κάποιες άλλες ομάδες φυτοφαρμάκων όπως τα εντομοκτόνα χλωριωμένων υδρογονανθράκων, τα υδραργυρικά μυκητοκτόνα και τα υποκαπνιστικά έχουν κυρίως ιστορικό ενδιαφέρον ή χρησιμοποιούνται από σχετικά μικρό αριθμό ατόμων και κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες.

Από επιδημιολογικής άποψης, η εκτίμηση της παρελθούσας έκθεσης σε τέτοιου είδους χημικές ενώσεις είναι σημαντική για τη διερεύνηση των αιτιολογικών παραγόντων κάποιων χρόνιων λειτουργιών του νευρικού συστήματος. Οι σύγχρονοι κανονισμοί που αφορούν στην εφαρμογή τέτοιων χημικών ουσιών δεν αποκλείουν κάποια πιθανή δευτερεύουσα έκθεση. Επαναλαμβανόμενη έκθεση σε υδρογονανθρακικά εντομοκτόνα, οργανικές ενώσεις του θείου που έχουν χρησιμοποιηθεί σαν υποκαπνιστικά, καθώς και μυκητοκτόνα μαγγανίου έχουν αναγνωρισμένη νευροτοξική επίδραση προκαλώντας διαταραχές συμπεριφοράς, περιφερική νευροπάθεια και εγκεφαλοπάθεια. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στην υπόθεση ότι κάποιες κύριες νευροεκφυλιστικές διαταραχές μπορεί να αποτελούν αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης ατομικών χαρακτηριστικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Σε κάποιες μελέτες βρέθηκε ότι η εφαρμογή φππ συνδέεται με την εμφάνιση της Νόσου του Parkinson. Στη μελέτη των Hancock κ.α φάνηκε ότι υπήρξε η ίδια συσχέτιση για

τα εντομοκτόνα (οργανοφωσφορικά και οργανοχλωριωμένα) και τα ζιζανιοκτόνα και μάλιστα δοσοεξαρτώμενη όταν συγκρίθηκαν με τους συγγενείς τους.

Σε άλλες μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε κινδύνους του αγροτικού επαγγέλματος με τη Νόσο Alzheimer (Baldi I et al, 2003). Ακόμη και η διαμονή σε αγροτικές περιοχές αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης της νόσου σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά. Περαιτέρω μελέτες πάνω στην πολυπαραγοντική αιτιολογία της νόσου χρειάζονται και πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνουν παράγοντες που σχετίζονται με τη διαμονή και εργασία σε αγροτικές περιοχές.

Χρόνιες δυσλειτουργίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) μετά από οξεία δηλητηρίαση από φυτοφάρμακα έχει αναφερθεί σε ορισμένες περιπτώσεις. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ανησυχία, κόπωση, μειωμένη συγκέντρωση και μνήμη. Τα συμπτώματα αυτά καθώς και κάποιες λειτουργικές βλάβες που εντοπίζονται από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες μπορεί να εκφράζουν την ανάπτυξη χρόνιας εγκεφαλοπάθειας ως επακόλουθο της οξείας δηλητηρίασης. Παρόμοιες όμως εικόνες και συμπτώματα του ΚΝΣ έχουν αναφερθεί και μετά από μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη έκθεση σε οργανοφωσφορικά και υποκαπνιστικά παρασιτοκτόνα. Η παρουσία λεπτών και δυσδιάκριτων αλλαγών συμπεριφοράς έχει συνδεθεί με την επαγγελματική έκθεση σε φυτοφάρμακα.

Η έκταση του προβλήματος για τους αγρότες και τις οικογένειες τους παραμένει άγνωστη και θα πρέπει να διερευνηθεί υπό την αιγίδα των αρμοδίων φορέων. Η πλήρης περιγραφή των αιτιών παρακωλύεται από αγνώστου τύπου εκθέσεις και μη οξέα γεγονότα. Είναι γνωστό ότι επιβάλλεται η περιοδική μέτρηση των τιμών της δραστηριότητας της χολινεστεράσης στο αίμα, παρ' όλα αυτά κάτι τέτοιο δεν εφαρμόζεται στην πράξη. Για το λόγο αυτό αποτελεί μείζονος σημασίας η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού από τους ιατρούς που θα εξετάσουν άτομα που έχουν πιθανή έκθεση σε φυτοφάρμακα και παρουσιάζουν ήπιες νευρολογικές διαταραχές. Θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσουν έγκαιρα τα οξέα και χρόνια συμπτώματα ώστε να γίνει έγκαιρα η θεραπευτική προσέγγιση.

### Λοιπά προβλήματα υγείας

Δερματοπάθειες: Οι ερεθιστικές δερματίτιδες εμφανίζονται εντός του πρώτου έτους απασχόλησης με τη γεωργία και βρέθηκε ότι αυξάνουν πάνω από 60% μέσα σε τέσσερα



χρόνια ενασχόλησης σε καλλιέργειες σιτηρών. Ο καρκίνος του δέρματος, οι δερματοφυτικές λοιμώξεις και οι δερματίτιδες από την επαφή με φυτοφάρμακα είναι συχνά προβλήματα σε εκείνους που ασχολούνται με γεωργικά επαγγέλματα.

**Μείωση ακουστικής οξύτητας:** Λίγα είναι τα διαθέσιμα στοιχεία για τις ακουστικές βλάβες στους αγρότες. Κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει το φαινόμενο αυτό ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους άνδρες αγρότες. Η υποακουσία από τον θόρυβο του γεωργικού εξοπλισμού μπορεί να εμφανιστεί σε μικρές ηλικίες όπως φάνηκε σε έρευνα που έγινε σε μαθητές αγροτικών και αστικών περιοχών (Emanuel DA, 1990).

**Ψυχιατρικά προβλήματα:** Τα δεδομένα είναι περιορισμένα τόσο για το γενικό πληθυσμό όσο και για τον αγροτικό. Ο αριθμός των αυτοκτονιών και η κατανάλωση ψυχιατρικών φαρμάκων μπορούν να δώσουν μία εκτίμηση για την κατάσταση στους αγροτικούς πληθυσμούς. Αποτελούν όμως την κορυφή του παγόβουνου διότι αντανακλούν τα στρεσογόνα θέματα του αγροτικού επαγγέλματος.

**Οφθαλμολογικά προβλήματα:** Υπάρχουν μελέτες που έχουν συσχετίσει την έκθεση σε συγκεκριμένα φππ (benomyl, captan, chlorothalonil, maneb, and metalaxyl) με την εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα και την εμφάνιση καταρράκτη.

Έρευνα που έγινε στην Κρήτη έδειξε ότι γυναίκες εργαζόμενες σε θερμοκήπια, που εκτίθενται σε φυτοφάρμακα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ινοαδενώματος, ενδοπορικής υπερπλασίας, σκληρυντικού αδενώματος, ινοϋπερπλαστικής νόσου, κυστικής νόσου και μαστίτιδας σε σύγκριση με εκείνες που δεν έχουν ποτέ εκτεθεί (Dolapsakis G et al, 2001).

**Προβλήματα του αναπαραγωγικού συστήματος:** Τα προβλήματα μπορεί να αφορούν στην σεξουαλική λειτουργία και τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών και ανάπτυξη των απογόνων τόσο πριν όσο και μετά τη γέννηση τους (Mills PK et al, 1984). Υπάρχουν τρεις κυρίως τρόποι της τοξικής δράσης των φυτοφαρμάκων στο αναπαραγωγικό σύστημα:

- 1) κατευθείαν στο κεντρικό νευρικό σύστημα μεταβάλλοντας την παραγωγή των ορμονών
- 2) στις ανδρικές ή γυναικείες γονάδες (ωοθήκες, όρχεις) και
- 3) αλλοιώνοντας τους μηχανισμούς της σπερματογένεσης.

Τα αποτελέσματα είναι στειρότητα, υπογονιμότητα, αύξηση των θανάτων των εμβρύων και των νεογνών καθώς και αύξηση των επιπλοκών στον τοκετό και στην ανάπτυξη των παιδιών. Η έκθεση σε χημικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί

να έχει σαν αποτέλεσμα προβλήματα στην ανάπτυξη του εμβρύου. Η πιο ευαίσθητη περίοδος είναι μεταξύ 20<sup>ης</sup> και 70<sup>ης</sup> ημέρας από τη σύλληψη.

Ενδοκρινικοί διαταράκτες (disrupters): Είναι εξωγενείς χημικές ουσίες οι οποίες έχουν την ιδιότητα να αλλάζουν την φυσιολογική ενδοκρινική λειτουργία του οργανισμού, των απογόνων του και άλλων υποπληθυσμών του οικοσυστήματος. Είναι ουσίες που μιμούνται τη δράση των φυσιολογικών ορμονών δίνοντας όμως ένα μεγαλύτερης έντασης ερέθισμα από αυτές. Τα αποτελέσματα της δράσης τους αφορούν στην αλλαγή συμπεριφοράς, στη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, στη γονιμότητα, και στην εμφάνιση καρκίνου των όρχεων, του προστάτη και του μαστού (Buranatrevedh S & Roy D, 2001). Υπάρχουν εκείνοι με οιστρογονική δράση (endosulfan, methoxychlor, dicofol, lindane) και εκείνοι με θυρεοειδική δράση (dicofol, pentachlorophenol, dinoseb).

Ανοσοτοξικότητα: Μπορούν να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή με αποτέλεσμα τη μειωμένη αντίσταση του οργανισμού στις λοιμώξεις και την ανάπτυξη κάποιων μορφών καρκίνων. Μπορούν ακόμη να προκαλέσουν δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αλλεργικών και αυτοάνοσων φαινομένων. Ορισμένοι οργανοφωσφορικοί εστέρες και ορισμένα καρβαμιδικά φυτοφάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση υπερευαισθησίας από επαφή. Άλλα προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι άσθμα, πυρετός, δερματίτιδα εξ επαφής και ρευματοειδής αρθρίτιδα.

### Νεοπλασίες

Η χρήση των φυτοφαρμάκων στη γεωργία είναι πλέον ευρεία και για κάποια από τα χημικά που χρησιμοποιούνται υπάρχουν μελέτες σε πειραματόζωα που αποδεικνύουν την καρκινογόνο δράση τους. Η Διεθνής Εταιρεία για την Έρευνα του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer -IARC) έχει κατατάξει κάποιες από αυτές τις χημικές ενώσεις σαν «καρκινογόνες», «πιθανώς καρκινογόνες» και «μη κατατάξιμες». Μέχρι πριν λίγα χρόνια αρκετά φαινοξικά ζιζανιοκτόνα ήταν επιμολυσμένα με διοξίνες οι οποίες είναι αποδεδειγμένα καρκινογόνες μέσω της δράσης τους στο ανοσολογικό σύστημα.

Στην παγκόσμια βιβλιογραφία η συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε φππ του αγροτικού και δασοπονικού επαγγέλματος και παρόμοιων δραστηριοτήτων και της ανάπτυξης νεοπλασιών έχει αναδείξει ποικίλα αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα εργαστηριακών μελετών σε πειραματόζωα και επιδημιολογικών μελετών, αναδεικνύουν μια συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και φυτοφαρμάκων (Bassil KL et al, 2007).

Η εμφάνιση καρκίνου είναι λιγότερο συχνή από ότι στον γενικό πληθυσμό. Αυτό ισχύει περισσότερο για τα είδη των καρκίνων που συνδέονται με τις καθημερινές συνήθειες όπως το κάπνισμα και τη κατανάλωση οινοπνεύματος καθώς φάνηκε ότι η ομάδα των αγροτών κάπνιζε και έπινε λιγότερο από τις ομάδες άλλων επαγγελματιών. Βρέθηκε μικρότερη επίπτωση του καρκίνου των πνευμόνων, του οισοφάγου και του παγκρέατος σε κάποιες χώρες (Cerhan JR et al, 1998).

Για κάποια είδη καρκίνου όπως της ουροδόχου κύστης, των ωοθηκών, του προστάτη, του θυρεοειδούς, του στομάχου, καθώς και λιγότερο συχνόι όπως καρκίνοι του εγκεφάλου, του αίματος, του δέρματος και το σάρκωμα των μαλακών μορίων, έχει βρεθεί ότι η πιθανότητα εμφάνισης τους είναι μεγαλύτερη σε εκείνους που εκτίθενται σε φυτοφάρμακα (Merhi M et al, 2007; Valery PC et al, 2002; Blair A & Zahm SH, 1995)

Η διχογνωμία των αποτελεσμάτων οφείλεται στον μη ακριβή ορισμό της έκθεσης τόσο στα φυτοφάρμακα όσο και σε άλλους πιθανούς βλαπτικούς παράγοντες. Κάποιες διαφορές στα αποτελέσματα των μελετών μεταξύ ανδρών και γυναικών έχουν θέσει ερωτήματα για πιθανή συσχέτιση κάποιων μορφών καρκίνων με το ένα ή το άλλο φύλο. Και πάλι όμως τα αποτελέσματα των μελετών που προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα κάποιων λιποδιαλυτών φυτοφαρμάκων στο αίμα και τους επιμέρους ιστούς με την νοσολογική κατάσταση και τον τόπο κατοικίας (αγροτικός, αστικός) ήταν αντιφατικά.

Η συνεισφορά της έκθεσης σε χημικές ουσίες στον τομέα της γεωργίας είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Οι δυσκολίες περιλαμβάνουν τη μέτρηση της έκθεσης η οποία θα πρέπει να εξετάζει και την έκθεση του ατόμου στο παρελθόν και τις αλλαγές που επήλθαν στις γεωργικές πρακτικές με την πάροδο των χρόνων.

## 6 Αιματολογικές Νεοπλασίες

Η επιστημονική κοινότητα συμφωνεί μετά από χρόνια ερευνών ότι η αιτιολογία της ανάπτυξης αιματολογικών νεοπλασιών είναι πολυπαραγοντική. Περιλαμβάνει φυσικούς, χημικούς και βιολογικούς αιτιολογικούς παράγοντες, κάποιιοι από τους οποίους είναι γνωστοί και κάποιιοι άλλοι οι οποίοι είναι ύποπτοι ή πιθανοί να βοηθήσουν στην ανάπτυξη μορφών καρκίνου του είδους αυτού. Είναι επίσης πιθανό να μη δρουν μόνο ανεξάρτητα, αλλά συνεργικά είτε πολλαπλασιαστικά μεταξύ τους.

Σε κάποιες μελέτες φάνηκε ότι συγκεκριμένα επαγγέλματα και επαγγελματικές εκθέσεις σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνων του λεμφικού και αιμοποιητικού συστήματος (La Vecchia C et al, 1989; Mester B et al, 2006). Μεταξύ αυτών το αγροτικό επάγγελμα ενώ τείνει να έχει μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας από άλλες επαγγελματικές ομάδες, έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών και με τις επιμέρους κατηγορίες που περιλαμβάνονται. Η έκθεση σε φυτοφάρμακα συσχετίστηκε με το Μη Hodgkin Λέμφωμα (NHL) και τη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (Κιαμούρης Χ & Λινού Α, 1989), με το Πολλαπλό Μυέλωμα (Nanni O et al, 1998) και τη Νόσο του Hodgkin (Khuder SA et al, 1999). Η επαφή με τα ζώα εξάλλου συσχετίστηκε με την ανάπτυξη NHL χαμηλής κακοήθειας (Svec MA et al, 2005), με ΧΛΛ (Nanni O et al, 1996) και ΟΜΛ (Blair A & White DW, 1981), ενώ η πτηνοτροφία με την ανάπτυξη Λευχαιμίας (Semenciw RM et al, 1994).

Η απασχόληση στη χημική βιομηχανία (La Vecchia C et al, 1989) και στα εργοστάσια επεξεργασίας ξύλου φάνηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης Νόσου του Hodgkin (McCunney RJ, 1999). Η έκθεση σε διαλύτες (Seidler A et al. 2007) και ιδιαίτερα στους χλωριωμένους υδρογονάνθρακες αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους Λεμφώματος (Cantor KP et al, 2003).

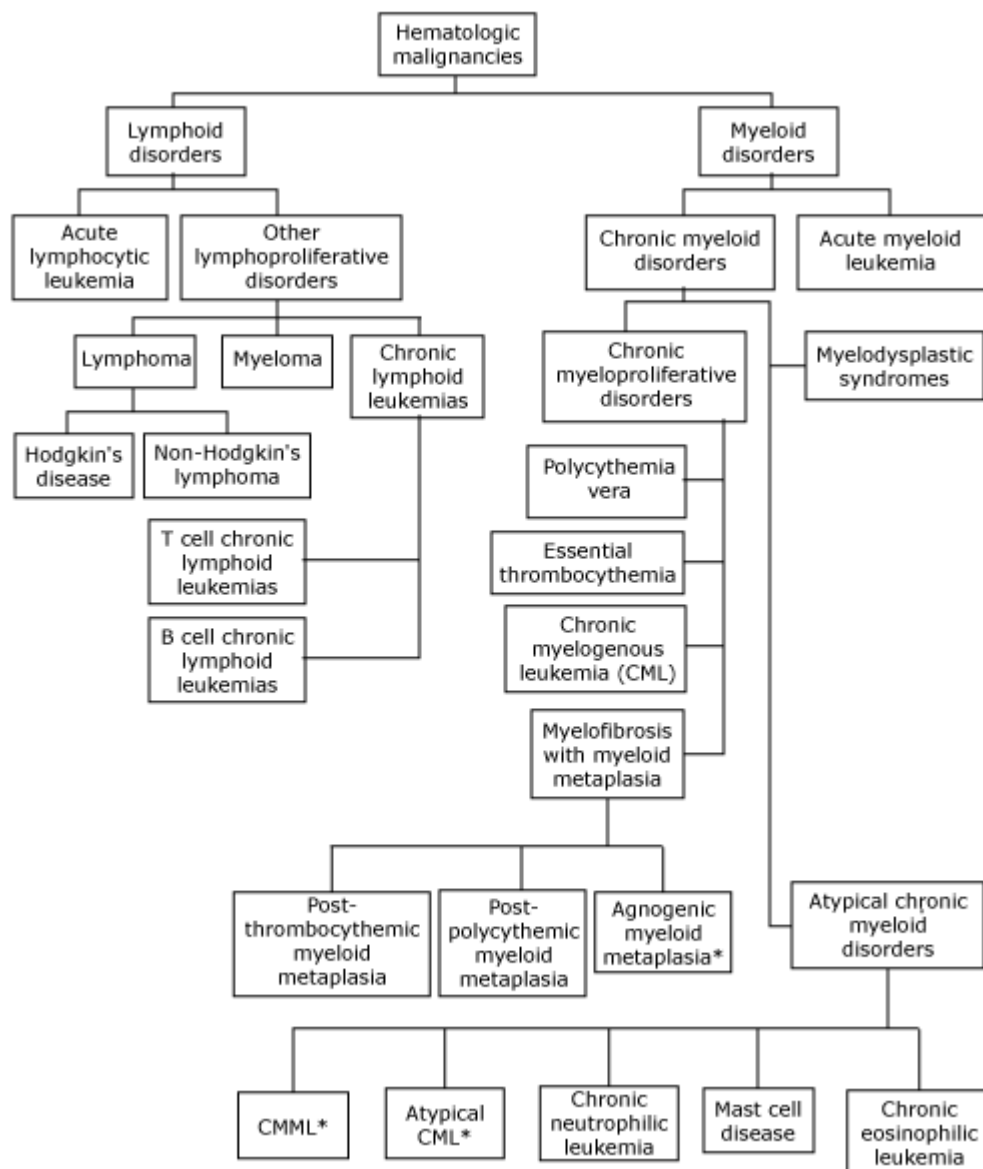
Σε κάποιες μελέτες παρατηρήθηκαν ειδικές χρωμοσωμικές μετατοπίσεις σε αγρότες που έπασχαν από NHL και πιο συγκεκριμένα στις θέσεις 14q32 σε εφαρμοστές υποκαπνιστικών φυτοφαρμάκων (Chiu BC et al, 2006; Roulland S et al, 2004) και 18q21 σε εφαρμοστές ζιζανιοκτόνων (Garry VF et al, 1996).

Με τον όρο φυτοφάρμακα όπως διεξοδικά αναλύθηκε εννοούμε μια πληθώρα χημικών ουσιών με διαφορετική δράση και χημική σύσταση. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα φαινολικά ζιζανιοκτόνα και ιδιαίτερα το 2,4D συσχετίζονται με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών (Κιαμούρης Χ & Λινού Α, 1989) και συγκεκριμένα με το NHL (Καρούσης ΧΣ, 1995), τα καρβαμιδικά και τα οργανοφωσφορικά με τη ΧΛΛ και το NHL, τα

χλωριωμένα ακαρεοκτόνα με το NHL (Colt JS et al, 2006), τα μη αρσενικούχα φυτοφάρμακα με την ανάπτυξη Λεμφώματος (Van Balen E et al, 2006), τα αντισκωρικά με το NHL στις γυναίκες (Kato I et al, 2004), τα ζιζανιοκτόνα που περιέχουν dicamba, το mecoprop και το aldrin (McDuffie HH et al, 2001) καθώς και τα μυκητοκτόνα με το NHL (Hardell L & Eriksson M, 1999).

## Εννοιολογική οργάνωση των αιματολογικών νεοπλασιών

©UpToDate® 2009 Inc.



\* Στην κατάταξη κατά ΠΟΥ η CMML και η CML κατατάσσονται σαν MDS/MPN. Η Αγνογενής Μυελοειδής Μεταπλασία μετονομάστηκε σε Χρόνια Ιδιοπαθής Μυελοϊνωση.

## 6.1. Μυελοειδείς Νεοπλασίες

Ταξινόμηση **Μυελοειδών Νεοπλασιών** κατά ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) 2008 (Huret JL, 2009)

- 
- Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με σχετικά πρόδρομα νεοπλάσματα
  - Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με μυελοδυσπλαστικά χαρακτηριστικά
  - Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα
  - Μυελοϋπερπλαστικές Νεοπλασίες
  - Μυελοδυσπλαστικές/Μυελοϋπερπλαστικές Νεοπλασίες
  - Μυελοειδή και Λεμφοειδή Νεοπλάσματα με ηωσινοφιλία και ανωμαλίες των PDGFRA, PDGFRB ή FGFR1
  - Μυελοειδές Σάρκωμα
  - Μυελοειδής Υπερπλασία σχετιζόμενη με Σύνδρομο Down
  - Οξείες Λευχαιμίες αμφίβολης κυτταρικής σειράς
- 

### 6.1.1. Μυελοϋπερπλαστικές Διαταραχές- Νεοπλασίες (ΜΥΔ- ΜΡΝ)

Είναι μια ετερογενής ομάδα νοσημάτων που περιλαμβάνει κλωνικές διαταραχές του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζονται από υπερπλασία στο μυελό μιας ή περισσότερων σειρών (Vannucchi AM et al, 2009). Η υπερπλασία συνοδεύεται με σχετικά φυσιολογική ωρίμανση και αποδοτική αιμοποίηση με αποτέλεσμα την αύξηση των κυττάρων της κοκκιδώδους, της ερυθράς ή/και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς, σε αντίθεση με τη μη αποδοτική αιμοποίηση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων.

Συνοδεύονται συχνά από σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία λόγω συνάθροισης αιμοποιητικών κυττάρων, εξωμυελικής αιμοποίησης, λευχαιμικής διήθησης ή συνδυασμού τους.

Παρά την ύπουλη κα βραδεία κλινική τους εμφάνιση έχουν τη δυνατότητα κλωνικής και σταδιακής εξέλιξης σε μυελική ανεπάρκεια λόγω μυελοσκλήρυνσης ή μη αποδοτικής αιμοποίησης και μετατροπή σε μια οξεία βλαστική φάση (αύξηση του ποσοστού των βλαστών 10-19% χαρακτηρίζει μια επιταχυνόμενη φάση, ενώ μεγαλύτερη αύξηση χαρακτηρίζει μια βλαστική κρίση).

Συχνά υπάρχει επικάλυψη στα κλινικά, εργαστηριακά και μορφολογικά ευρήματα αν και μερικά χαρακτηρίζονται από ειδικά μορφολογικά και κυτταρογενετικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν την κλινική οντότητα. Αποτελούν νοσήματα ενηλίκων (40-60 ετών).

- Κυτταρική ταξινόμηση

Ταξινόμηση ΜΥΔ κατά FAB (French American-British)

- 
- **Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (CML)**
  - Αληθής Πολυκυτταραιμία (PV)
  - Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία (ET)
  - Αγνογενής Μυελοειδής Μεταπλασία (AMM)/ Μυελοϊνωση (MF)
- 

Η ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) του 2001, προσθέτει την Χρόνια Ουδετερόφιλη Λευχαιμία (CNL) και την Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία (CEL)/ Υπερηωσινοφιλικό Σύνδρομο (HES). Η τελευταία κατά ΠΟΥ ταξινόμηση του 2008 μετά τις κυτταρογενετικές ανακαλύψεις για τις Μυελοειδείς Νεοπλασίες είναι η παρακάτω. Ο όρος Μυελοϋπερπλαστικές «Διαταραχές» αντικαταστάθηκε από τον όρο «Νεοπλασίες»

- Κυτταρογενετικές διαταραχές

Οι κλωνικές διαταραχές μπορούν να επισυμβούν σε διαφορετικά επίπεδα διαφοροποίησης του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Κοινή όμως διαταραχή φαίνεται να είναι κάποια επίκτητη μετάλλαξη ενεργοποίησης γονιδίων που κωδικοποιούν διάφορες τυροσινικές κινάσες (Newman Dorland WA, 2004).

Εκτός από την μετατόπιση BCR-ABL μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 t(9;22)(q34;q11) στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, τα χιμαιρικά mRNA FIP1L1-PDGFRΑ σε κάποιες ηωσινοφιλικές μορφές των ΜΥΔ, και τις μεταλλάξεις kit στην Συστηματική Ιστιοκυττάρωση δεν υπήρχαν άλλα δεδομένα μέχρι το 2005. Τότε έγινε η ανακάλυψη της μετάλλαξης της Janus kinase 2 (JAK2V617F) και τα επόμενα δύο χρόνια η ανακάλυψη και άλλων μεταλλάξεων όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Tefferi A, 2006). Διαφαίνεται λοιπόν κάποιος κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός και ορίζονται με μεγαλύτερη ακρίβεια οι θεραπευτικοί στόχοι.

**Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (CML) bcr-abl1 θετική**

---

Χρόνια Ουδετερόφιλη Λευχαιμία (CNL)

Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία μη διαφορετικά καταταγμένη (CEL-NOS)

Αληθής πολυκυτταραιμία (PV)

Ιδιοπαθής μυελοϊνωση (MF)

Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία (ET)

Ιστιοκυττάρωση

Συστηματική ιστοκυττάρωση (SM)

Υποβόσκουσα (Indolent) συστηματική ιστοκυττάρωση (ISM)

Συστηματική ιστοκυττάρωση σχετιζόμενη με νόσο αιμοποιητικής κλωνικής μη ιστοκυτταρικής σειράς (SM-AHNMD)

Επιθετική συστηματική ιστοκυττάρωση (ASM)

Λευχαιμία ιστοκυττάρων (MCL)

Δερματική ιστοκυττάρωση (CM)

Ιστιοκυτταρικό σάρκωμα

Εξωδερματικό ιστοκυττάρωμα

Αταξινόμητες Μυελοϋπερπλαστικές Διαταραχές (MPN-u)

---

- **Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (CML) bcr-abl1 θετική**

Προέρχεται από ένα πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο που αποκτά τη μετάθεση t(9;22)(q34;q11): χρωμόσωμα Philadelphia που έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός υδριδικού γονιδίου (BCR-ABL) που περιέχει περιοχές του ABL που μεταφέρονται από το χρωμόσωμα 9 στο 22 που ενώνονται με τις αλληλουχίες του γονιδίου BCR. Επιπλέον χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι οι εξής: +der(22), +8, i(17q), +19, +21, -Y, -7, -17, +17.

Αποτέλεσμα είναι η αύξηση της δράσης της τυροσινικής κινάσης και σημαντική αύξηση της δράσης της τυροσινικής φωσφοκινάσης. Έτσι τα κύτταρα εμφανίζουν πολλαπλασιασμό ανεξάρτητων αυξητικών παραγόντων και τάση για ανάπτυξη όγκου. Επιπλέον αυξάνεται η σύνθεση πρωτεϊνών που προφυλάσσουν τα λευχαιμικά κύτταρα από την απόπτωση.



Γενετική Ανωμαλία	Νόσος
<i>BCR-ABL</i>	Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία
<i>JAK2V617F</i>	Αληθής Πολυκυτταραιμία Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση Ιδιοπαθής Μυελοϊνωση Αταξινόμητες ΜΥΔ Ανθεκτική Αναιμία με σιδεροβλάστες με Θρομβοκυττάρωση (RARS-T)
<i>JAK2 exon 12</i>	Αληθής Πολυκυτταραιμία
<i>MPLW515L/K</i>	Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση Ιδιοπαθής Μυελοϊνωση
<i>PDGFRA</i>	Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία Συστηματική Ιστιοκυττάρωση
<i>PDGFRB</i>	Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία
<i>FGRF1</i>	Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία
<i>KIT</i> (D816V συχνότερη)	Συστηματική Ιστιοκυττάρωση

Η κύρια βιολογική διαταραχή στη χρόνια φάση είναι η ασύγχρονη ωρίμανση πυρήνα/πρωτοπλάσματος (ταχύτερη ωρίμανση του πρωτοπλάσματος) και το χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα είναι η σπληνομεγαλία. Τα χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι η μεγάλη αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, του ουρικού οξέος, της βιταμίνης B12, παράταση του χρόνου ροής και μεγάλη μείωση του score της ALP (αλκαλική φωσφατάση πολυμορφοπυρήνων). Η επιβίωση στα 5 χρόνια φτάνει στο 60-70%.

Μπορεί να συμβεί μετατροπή της χρόνιας φάσης σε επιταχυνόμενη φάση. Εμφανίζεται ικανή δυσπλασία της κοκκιώδους σειράς και παρουσία άφθονων μικρών και δυσπλαστικών μεγακαρυοκυττάρων σε μεγάλες αθροίσεις καθώς και ικανή ανάπτυξη ίνωσης από ίνες ρετικουλίνης και κολλαγόνου.

Ακόμη μπορεί να επισυμβεί βλαστική κρίση που επιβεβαιώνεται όταν υπάρχουν περισσότερα από 20-30% βλαστικά κύτταρα (μυελοβλάστες, λεμφοβλάστες, μεγακαρυοβλάστες, αδιαφοροποίητοι) στο αίμα και στο μυελό των οστών, εξωμυελικές εστίες ή υπάρχουν αθροίσεις βλαστικών κυττάρων στη βιοψία.

- **Χρόνια Ουδετερόφιλη Λευχαιμία (CNL)**

Είναι μια σπάνια νόσος που εμφανίζεται κυρίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από επιμένουσα λευκοκυττάρωση (πάνω από  $25 \times 10^9 / L$ ), υπερπλασία της κοκκιδώδους σειράς στο μυελό, απουσία ίνωσης και μυελοδυσπλαστικών αλλοιώσεων και σπληνομεγαλία. Το χρωμόσωμα Philadelphia και το γονίδιο BCR/ABL δεν υπάρχουν. Η αιτιολογία είναι άγνωστη και περίπου στο 20% συνδυάζεται με υποκείμενο νεόπλασμα (συνήθως μύελωμα).

Σε ένα 10% των περιπτώσεων έχουν παρατηρηθεί διάφορες κλωνικές διαταραχές (+8, +9, del(20q)del(11q)).

Η επιβίωση είναι από 6 μήνες μέχρι πάνω από 20 χρόνια. Η παρουσία μυελοδυσπλασίας μπορεί να δείχνει τη λευχαιμική μετατροπή της νόσου.

- **Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία μη διαφορετικά καταταγμένη (CEL-NOS) και Υπερηωσινοφιλικό Σύνδρομο (HES)**

Είναι μια κλωνική ανάπτυξη των άωρων κυττάρων της ηωσινοφιλικής σειράς με αποτέλεσμα έντονη ηωσινοφιλία του περιφερικού αίματος, μυελού και διήθηση των ιστών από ηωσινόφιλα. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων είναι  $>1500/\mu l$ , οι βλάστες  $>2\%$  στο αίμα ή 5-19% στο μυελό, υπάρχει απουσία του χρωμόσωματος Philadelphia ή του γονιδίου BCR/ABL. Είναι απαραίτητη η ανεύρεση της κλωνικότητας των ηωσινοφίλων ή η αύξηση των βλαστών διαφορετικά πρόκειται για Υπερηωσινοφιλικό Σύνδρομο. Δεν υπάρχουν ειδικές κυτταρογενετικές διαταραχές. Η διάγνωση ενισχύεται όταν βρεθεί +8 ή i(17q), t(8;13)(p11;q12), t(8;9)(p11;q32-34) και t(6;8)(q27;p11).

Εξαιτίας της δυσκολίας να προσδιοριστούν συγκεκριμένες κλωνικές ανωμαλίες κάποια από τα περιστατικά κατατάσσονται σαν Ιδιοπαθές Υπερηωσινοφιλικό Σύνδρομο. Τα συμπτώματα ποικίλουν λόγω βλάβης που προκαλείται από τη διήθηση οργάνων. Είναι σπάνιο νόσημα συχνότερο σε άνδρες μέσης ηλικίας.

Θα πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη αντιδραστικής ηωσινοφιλίας (παρασίτωση, αλλεργία, κολλαγόνωση κτλ) και η ύπαρξη νεοπλασματικών νοσημάτων που συνοδεύονται από απελευθέρωση IL-2, IL-3, IL-5, GM-CSF (Νόσος Hodgkin, T-λέμφωμα, συστηματική μαστοκυττάρωση κ.α.)

- **Αληθής (Ιδιοπαθής) Πολυκυτταραιμία (PV)**

Εμφανίζεται συνήθως σε άνδρες άνω των 50 ετών. Η αιτιολογία είναι άγνωστη ενώ έχουν αναφερθεί οικογενείς περιπτώσεις, ενοχοποίηση της ιονίζουσας ακτινοβολίας, τοξικών ουσιών και διαφόρων ιών.

Οι πιο συχνές χρωμοσωμικές διαταραχές είναι del(20q), +8, +9, del(13q). Η del(20q) εμφανίζεται περίπου στο 25% των αρρώστων και αποτελεί καθοριστικό διαγνωστικό εύρημα.

Έχουν οριστεί κριτήρια για τη διάγνωση της Ιδιοπαθούς Πολυκυτταραιμίας από το Polycythemia Vera Study Group και την ΠΟΥ (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας).

Διάγνωση της Ιδιοπαθούς Πολυκυτταραιμίας -Polycythemia Vera Study Group

---

**A<sub>1</sub>** Αύξηση της μάζας ερυθρών ( $\geq 36$  ml/kg για τους άνδρες,  $\geq 32$  ml/kg για τις γυναίκες)

**A<sub>2</sub>** Κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο  $\leq 92\%$

**A<sub>3</sub>** Σπληνομεγαλία

**B<sub>1</sub>** Θρομβοκυττάρωση (αιμοπετάλια  $>400.000/\mu\text{l}$ )

**B<sub>2</sub>** Λευκοκυττάρωση (λευκά  $>10.000$   $\mu\text{l}$ , απουσία πυρετού ή λοίμωξης)

**B<sub>3</sub>** Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης πολυμορφοπύρηνων (score  $>100$  απουσία πυρετού ή λοίμωξης) ή

Αύξηση της B12 ορού ( $>900\text{pg/ml}$ ) ή

Αύξηση της δεσμευτική ικανότητας ακόρεστης B12, UB12BC ( $>2.200$   $\text{pg/ml}$ )

A<sub>1</sub> +A<sub>2</sub> +A<sub>3</sub> ή

A<sub>1</sub> +A<sub>2</sub> + δύο από τα κριτήρια της κατηγορίας B

---

- **Ιδιοπαθής Μυελοϊνωση (MF)**

Είναι ένα μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη ίνωσης στο μυελό των οστών και μυελοειδή μεταπλασία του σπληνός (ή και του ήπατος), με αποτέλεσμα καθολική μυελική ανεπάρκεια και φτωχό μυελό στην αναρρόφηση. Έχει αναφερθεί και ως Αγνογενής Μυελοειδή Μεταπλασία ή Μυελοσκλήρυνση. Ο σπλήνας αναλαμβάνει την αιμοποιητική λειτουργία που είχε στην εμβρυϊκή ζωή (εξωμυελική

αιμοποίηση). Είναι κλωνική νόσος που αφορά κυρίως τη μεγακαρυοκυτταρική και κοκκιώδη σειρά και συνοδεύεται από αντιδραστική εναπόθεση συνδετικού ιστού στο μυελό και εξωμυελική αιμοποίηση, ενώ η προσβολή των ινοβλαστών φαίνεται να είναι πολυκλωνική. Το μυελικό στρώμα χαρακτηρίζεται από αύξηση του ολικού κολλαγόνου ενώ και στον ορό, τόσο το ολικό κολλαγόνο είναι αυξημένο όσο και το κολλαγόνο τύπου II, III και IV. Στην ίνωση συμμετέχει η μεγακαρυοκυτταρική σειρά με την αύξηση απελευθέρωσης του PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) και του TGF-β (Transforming Growth Factor-β). Χαρακτηριστική είναι η ύπαρξη δακρυοκυττάρων στο αίμα.

Διάγνωση της Ιδιοπαθούς Πολυκυτταραιμίας κατά ΠΟΥ (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας)

- 
- A<sub>1</sub>** Αύξηση της μάζας ερυθρών  $\geq 25\%$  πάνω από τις φυσιολογικές τιμές (ανάλογα με ηλικία, φύλο, υψόμετρο διαμονής) ή Hb > 18,5g/dl (άνδρες) 16,5g/dl (γυναίκες)
- A<sub>2</sub>** Απουσία αιτίων δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης όπως:
- απουσία οικογενούς ερυθροκυττάρωσης
  - όχι αύξηση της ερυθροποιητίνης λόγω:
    - υποξίας (αρτηριακή  $pO_2 < 92\%$ )
    - αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια στο οξυγόνο
    - ατελής υποδοχέας EPO
    - απρόσφορη παραγωγή EPO από όγκο
- A<sub>3</sub>** Σπληνομεγαλία
- A<sub>4</sub>** Κλωνική ανωμαλία άλλη από Philadelphia ή BCR/ABL
- A<sub>5</sub>** Αυτόματη ανάπτυξη ερυθροποιητικών αποικιών in vitro
- B<sub>1</sub>** Θρομβοκυττάρωση  $> 400 \times 10^9/l$
- B<sub>2</sub>** Λευκά αιμοσφαίρια  $< 12 \times 10^9/l$
- B<sub>3</sub>** Βιοψία μυελού που δείχνει διαταραχή των μυελικών σειρών (κυρίως ερυθράς και μεγακαρυοκυτταρικής)
- B<sub>4</sub>** Χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης
- A<sub>1</sub> + A<sub>2</sub> + οποιοδήποτε άλλο της κατηγορίας A
- A<sub>1</sub> + A<sub>2</sub> + δύο κριτήρια της κατηγορίας B
- 

Εμφανίζεται σε 0,5-1,5/1.000.000 άτομα το χρόνο και σε ηλικίες συνήθως άνω των 60 ετών. Η αιτιολογία είναι άγνωστη. Η εξέλιξη γίνεται σταδιακά με ένα αρχικό προϋντωτικό

στάδιο που χαρακτηρίζεται από υπερκυτταρικό μυελό με πολύ μικρή ίνωση που μεταπίπτει στο στάδιο ίνωσης με έντονη ίνωση του μυελού από ρετικουλίνη ή κολλαγόνο, ενώ συχνά παρατηρείται και οστεομυελοσκληρίωση. Η ίνωση συνδέεται στενά με την ανάπτυξη σπληνομεγαλίας και ηπατομεγαλίας.

Έχουν αναπτυχθεί διάφορα συστήματα για την εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών και παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Σύστημα	Προγνωστικοί παράγοντες	Αριθμός παραγόντων ανά κατηγορία κινδύνου (μήνες επιβίωσης)		
		Χαμηλός	Μέσος	Υψηλός
<i>Όλες οι ηλικίες</i>				
Lille	Hb <10 g/dL, WBC <4 ή >30x10 <sup>9</sup> /L	0 (93)	1 (26)	2 (13)
Cervantes	Hb <10 g/dL, Ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα ≥1%, Γενικά συμπτώματα	0-1 (99)	_	2-3 (21)
Mayo	Hb <10 g/dL, WBC <4 ή >30x10 <sup>9</sup> /L, Plt <100x10 <sup>9</sup> /L Μονοκύτταρα >1x10 <sup>9</sup> /L	0 (173)	1 (61)	>2 (26)
<i>Νεότερες ηλικίες</i>				
Cervantes	Hb <10 g/dL, Ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα >1%, <55 ετών Γενικά συμπτώματα	0-1 (176)	_	2-3 (33)
Dingli	Hb <10 g/dL, WBC <4 ή >30x10 <sup>9</sup> /L, Plt <100x10 <sup>9</sup> /L <60 ετών	0 (155)	1 (69)	2-3 (24)

Στα Γενικά συμπτώματα περιλαμβάνονται ο πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, οι νυχτερινοί ιδρώτες ή η απώλεια βάρους >10% του αρχικού σε 6 μήνες

Η απουσία του χρωμοσώματος Philadelphia είναι διαφοροδιαγνωστική και η αναζήτηση του απαιτείται για διάγνωση της Μυελοϊνωσης. Περίπου το 40-50% των ασθενών έχουν κάποια κλωνική ανωμαλία κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Οι περιπτώσεις που μεταπίπτουν σε Οξεία Λευχαιμία παρουσιάζουν στο 90% κλωνικές ανωμαλίες. Εκείνες που συναντώνται στο 65% των χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι οι εξής: del(13q), del(20q) και μερική τρισωμία q1. Λιγότερο συχνές είναι οι εξής: τρισωμία 8, del(12p), μονοσωμία 7/del(7q), del(6)t(1;6)(q21-23;p21.23).

Πρέπει να αναφερθεί και η *Δευτεροπαθής Μυελοσκλήρυνση* δηλαδή ίνωση του μυελού στην πορεία κάποιων νοσημάτων ή καταστάσεων. Αναφέρονται τα εξής:

#### Κακοήθειες

- Ιδιοπαθής Μυελοίνωση
- Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία
- Ιδιοπαθής Πολυκυτταραιμία
- Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία
- Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα
- Οξεία Μεγαλοβλαστική Λευχαιμία
- Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
- Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
- Πολλαπλό Μυέλωμα
- Νόσος του Hodgkin
- Συστηματική Μαστοκυττάρωση
- Νεοπλάσματα

#### Μη κακοήθη νοσήματα

- Οστεοπόρωση
- Υπερ/υπο-παραθυρεοειδισμός
- Νόσος του Paget
- Κοκκιωματώδης νόσος
- Νεφρική Οστεοδυστροφία
- Ανεπάρκεια Βιταμίνης
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- Σκληρόδερμα
- Ακτινοβολίες
- Έκθεση σε χημικούς παράγοντες (π.χ. βενζόλιο)
- Φυματίωση, Λεισημανίωση
- Grey platelet syndrome

- **Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία (ΕΤ)**

Είναι κλωνική διαταραχή του αρχέγονου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου (stem cell). Χαρακτηρίζεται από αύξηση των μεγακαρυοκυττάρων του μυελού και του αριθμού των αιμοπεταλίων στην περιφέρεια. Τα διαγνωστικά κριτήρια είναι:  $PLT >600 \times 10^9/l$ , Φυσιολογική μάζα ερυθρών, Απουσία χρωμοσώματος Ph1 και BCR/ABL, Απουσία μυελοϊνωσης, Φυσιολογικός σίδηρος μυελού, Απουσία άλλων αιτίων δευτεροπαθούς θρομβοκυττάρωσης.

Είναι σπάνια νόσος (1-2,5/1000000/έτος), εμφανιζόμενη κυρίως σε άτομα 50-60 ετών, αλλά και σε άτομα περίπου 30 ετών (κυρίως γυναίκες), ενώ σπανιότατα σε παιδιά. Η αιτιολογία είναι άγνωστη ενώ έχουν αναφερθεί και οικογενείς περιπτώσεις.

Είναι μια νόσος βραδείας εξέλιξης που χαρακτηρίζεται από μακρές περιόδους χωρίς συμπτώματα που διακόπτονται από απειλητικές για τη ζωή θρομβοεμβολικές και αιμορραγικές επιπλοκές. Η μέση επιβίωση ξεπερνά τα 15 χρόνια.

Λιγότεροι από το 10% των ασθενών παρουσιάζουν κάποια κλωνική ανωμαλία κατά τη διάγνωση. Οι συχνότερες είναι οι εξής: ολική ή μερική τρισωμία 1, τρισωμία 8, τρισωμία 9,  $del(13q)$  και  $del(20q)$ . Η αποκοπή στο 17p συσχετίζεται με λευχαιμοειδή μετατροπή της νόσου.

Πρέπει να αναφερθεί και η *Δευτοπαθής Θρομβοκυττάρωση* ( $PTL 500-800 \times 10^9/l$ ) η οποία μπορεί να απαντηθεί στις παρακάτω καταστάσεις.:

- Σπληνεκτομή, άμεση αύξηση που υποχωρεί σε μερικούς μήνες.
- Σιδηροπενική αναιμία
- Παρανεοπλαστικό σύνδρομο
- Μυελική αναγέννηση μετά από αιμορραγία ή αιμόλυση
- Αποκατάσταση μετά από θρομβοπενία ή καταστολή μυελού (rebound)
- Φλεγμονώδη ή λοιμώδη νοσήματα
- Στρες (τραύματα, χειρουργικές επεμβάσεις, τοκετός κτλ)
- Φυσιολογικά (έντονη άσκηση, εγκυμοσύνη)
- Άλλες καταστάσεις (οστεοπόρωση, νεφρωσικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νόσος Cushing κ.α.)
- **Ιστιοκυττάρωση** (περιγράφεται στις λεμφοειδείς νεοπλασίες)

- **Αταξινόμητες Μυελοϋπερπλαστικές Νεοπλασίες (MPN-u)**

Είναι νοσήματα που έχουν κλινικές, εργαστηριακές και μορφολογικές εκδηλώσεις που διάγνωση μιας Μυελοϋπερπλαστικής Νεοπλασίας (ή/και ενός Μυελοδυσπλαστικού Σύνδρομου) αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια οποιασδήποτε νόσου που περιλαμβάνεται σε αυτές.

### **6.1.2. Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ-MDS)**

Τα ΜΔΣ ταξινομούνται σύμφωνα με την κυτταρική μορφολογία, την αιτιολογία και την κλινική εμφάνιση τους (Οικονομόπουλος Θ, 2008; Flandrin G, 2002). Η μορφολογική ταξινόμηση βασίζεται κατά κύριο λόγο στο ποσοστό παρουσίας μυελοβλαστών στον μυελό και στο περιφερικό αίμα, το είδος και το βαθμό της μυελοειδούς δυσπλασίας, καθώς και την παρουσία ή όχι δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών. Η κλινική ταξινόμηση εξαρτάται από το εάν υπάρχει αναγνωρισμένη αιτιολογία ή εάν έχει προϋπάρξει θεραπεία.

- Κυτταρική ταξινόμηση

Οι εργασίες για τη δημιουργία του συστήματος ταξινόμησης κατά FAB (French American-British) άρχισαν στα τέλη της δεκαετίας του 1970. Η πρώτη έκδοση που δημοσιεύτηκε το 1982 ήταν το πρώτο διαγνωστικό σύστημα ταξινόμησης ώστε να διακρίνει τα ΜΔΣ από την Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ). Σύμφωνα με την FAB το ποσοστό των βλαστών στον μυελό που απαιτούνται για τη διάγνωση είναι από 5% έως 29%. Η κατάταξη αυτή χρησιμοποιείται ακόμη άτυπα στην καθ' ημέρα πράξη από τους κλινικούς ιατρούς.

Η κατάταξη αυτή παρουσίασε κάποιες αδυναμίες. Η ένταξη της CMML στην κατάταξη ήταν προβληματική διότι είναι μια νόσος που συνδυάζει τα χαρακτηριστικά των ΜΔΣ και των Μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών. Εξάλλου δεν λαμβάνει υπόψη τα ευρήματα των κυτταρογενετικών μεθόδων.

Το 1997 υπό την αιγίδα της Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) μια ομάδα παθολόγων και άλλων κλινικών ιατρών από όλο τον κόσμο, συμφώνησαν σε ένα νέο σύστημα κυτταρικής ταξινόμησης των νεοπλασιών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος.



Ταξινόμηση ΜΔΣ κατά FAB (French American-British)

Όνομα	Περιγραφή
Ανθεκτική αναιμία (RA)	μόνο δυσπλασία ερυθράς σειράς <5% μυελοβλάστες <15 δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες αναιμία απουσία ή σπάνιοι βλάστες στο αίμα
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)	μόνο δυσπλασία ερυθράς σειράς <5% μυελοβλάστες >15 δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες αναιμία απουσία ή σπάνιοι βλάστες στο αίμα
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)	δυσπλασία μίας ή περισσότερων σειρών 5-20% μυελοβλάστες
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετάβαση (RAEB-T)	δυσπλασία μίας ή περισσότερων σειρών 21-30% μυελοβλάστες
Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML)	<20% μυελοβλάστες >1000 x 10 <sup>9</sup> μονοκύτταρα στο αίμα

Μειώθηκε το όριο των βλαστών στο μυελό για τη διάγνωση της Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας σε 20%. Σύμφωνα με το όριο αυτό αφαιρείται η RAEB-T από την κατάταξη. Οι περιπτώσεις αυτές πλέον εμπίπτουν στην ΟΜΛ με δυσπλασία πολλών σειρών η οποία ανήκει στις Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές. Η τελευταία ταξινόμηση του 2008 είναι η παρακάτω.

- Κλινική ταξινόμηση

Η κλινική ταξινόμηση των ΜΔΣ χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης, τον σχεδιασμό της θεραπείας και τον καθορισμό των αρχών κατάταξης των περιστατικών που περιλαμβάνονται στις κλινικές δοκιμές.

Όνομα	Περιγραφή
Ανθεκτική κυτταροπενία μιας σειράς	Ανθεκτική αναιμία (RA) Ανθεκτική ουδετεροπενία (RN) Ανθεκτική θρομβοπενία (RT)
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)	μόνο δυσπλασία ερυθράς σειράς <5% μυελοβλάστες >15 δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες αναιμία απουσία ή σπάνιοι βλάστες στο αίμα
Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών σειρών και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RCMD-RS)	δυσπλασία σε > 10% κυττάρων δύο ή περισσότερων σειρών <5% μυελοβλάστες >15 δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες δι/παν-κυτταροπενία απουσία ή σπάνιοι βλάστες στο αίμα
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB-1)	δυσπλασία μίας ή περισσότερων σειρών μυελοβλάστες 5-9% κυτταροπενίες
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB-2)	δυσπλασία μίας ή περισσότερων σειρών μυελοβλάστες 10-19% ραβδία Auer ± κυτταροπενίες <5% βλάστες
Αταξινόμητο (MDS-U)	Δυσπλασία μίας σειράς <5% μυελοβλάστες κυτταροπενίες απουσία ή σπάνιοι βλάστες στο αίμα
Σύνδρομο 5-q	φυσιολογικά ή αυξημένα μεγακαρυοκύτταρα με μειωμένη λόβωση πυρήνα <5% μυελοβλάστες κυτταροπενίες απουσία ή σπάνιοι βλάστες στο αίμα
ΜΔΣ της παιδικής ηλικίας	Παιδική ανθεκτική κυτταροπενία (RCC) Παιδική ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών

Λαμβάνεται υπόψη το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς και κυρίως προηγηθείσες θεραπείες και επαγγελματικές εκθέσεις. Κυτταρογενετικά η διαφορά μεταξύ των δύο τύπων είναι ότι στα πρωτοπαθή ΜΔΣ συνήθως υπάρχει μονήρης μετάλλαξη, ενώ στα δευτεροπαθή ΜΔΣ συναντώνται πολλαπλές χρωμοσωμικές βλάβες.

### Πρωτοπαθές (de novo) ΜΔΣ

Δεν υπάρχει γνωστός αιτιολογικός παράγοντας. Οι ανωμαλίες του καρυοτύπου υπάρχουν στο 50% περίπου των περιστατικών.

- *ΜΔΣ των ηλικιωμένων*: Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης είναι τα 60-75 έτη. Έχουν μικρότερη παρουσία βλαστών, καλύτερη πρόγνωση στα πρώτα στάδια και μικρότερες πιθανότητες μετάπτωσης σε ΟΜΛ.
- *ΜΔΣ της παιδικής ηλικίας*: Είναι μια σπάνια νοσολογική οντότητα κυρίως σε πολύ μικρές ηλικίες, η οποία όμως προχωρά σύντομα σε ΟΜΛ. Η κατάταξη αυτή υπόκειται σε αμφισβήτηση διότι κάποια περιστατικά ομοιάζουν με τα ΜΔΣ των ενηλίκων ενώ άλλα έχουν περισσότερους μυελοϋπερπλαστικούς χαρακτήρες με ηπατοσπληνομεγαλία, λευκοκυττάρωση, μονοκυττάρωση, δερματική συμμετοχή και παρουσία ανώριμων μορφών κυττάρων στο αίμα.

### Δευτεροπαθές ΜΔΣ

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΜΔΣ είναι δυνατό να αυξάνεται μετά από την έκθεση σε διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων το κάπνισμα, οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες, τα οργανικά χημικά προϊόντα (π.χ. βενζόλιο, τολουόλιο, ξυλόλιο, χλωραμφενικόλη), τα βαρέα μέταλλα, τα φυτοφάρμακα και λιπάσματα, οι κόνεις και τα καυσαέρια, η νιτρογλυκερίνη, τα παράγωγα του πετρελαίου και τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Ασθενείς που έχουν υποστεί ακτινοβολίες ή χημειοθεραπείες (συνήθως σε ασθενείς με λέμφωμα) είναι υψηλού κινδύνου και παρακολουθούνται για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς ΜΔΣ. Τις περισσότερες φορές πρόκειται για μυελικές δυσπλασίες πολλών σειρών. Οι ανωμαλίες του καρυοτύπου συναντώνται σε πάνω από το 85% των ασθενών. Οι πιο συχνές βλάβες αφορούν στο χρωμόσωμα 5 ή/και 7. Έχουνε ραγδαία εξέλιξη και μικρό χρόνο επιβίωσης.

- Κυτταρογενετικές διαταραχές

**Σύνδρομο del 5(q):** Απαντάται στην RA σαν μια μη τυχαία βλάβη. Πρόκειται για ηλικιωμένες γυναίκες με σχετικά καλή πρόγνωση. Το σύνδρομο παρουσιάζει μακροκυτταρική αναιμία, φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα αιμοπετάλια, ήπια λευκοπενία, χωρίς αύξηση των μυελοβλαστών. Το χαρακτηριστικό της νόσου είναι η παρουσία μεγακαρυοκυττάρων με υπολοβώδεις πυρήνες χωρίς άλλες μεγακαρυοκυτταρικές ανωμαλίες. Σπάνια εξελίσσεται σε οξεία λευχαιμία. Υπάρχει ποικιλία τόσο στο μέγεθος όσο και στην περιοχή της αποκοπής του γενετικού υλικού συνήθως στις περιοχές μεταξύ q31 και q33. Έχουν ανεβρεθεί και δευτερεύουσες περιπτώσεις οι οποίες αφορούσαν το χρωμόσωμα 7.

**Μονοσωμία 7:** Είναι η πιο τυπική βλάβη των ΜΔΣ στο 7q22.1. Σχετίζεται με κακή πρόγνωση, αντίσταση στην θεραπεία και ανευρίσκεται σε παιδιά και στα δευτεροπαθή ΜΔΣ. Σημαντικές είναι βλάβες στα γονίδια RAS και NF1. Οι συχνότερες ζώνες που πλήττονται είναι η 7q22 και η 7q32-34. Απαντώνται συχνότερα σε RAEB και CMML (20%). Υπάρχουν μικρομεγακαρυκύτταρα σε μυελό και αίμα. Το 40-60% των ασθενών εμφανίζουν ταυτόχρονα del(7q) / -7 και del(5q) / -5. Μπορεί να συσχετιστεί με τα Σύνδρομα Fanconi, Kostmann, Schwachman-Diamond και Down.

**del(20q):** Υπάρχει στο 5% των πρωτοπαθών ΜΔΣ. Πλήττει τα ερυθροκύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα. Η βλάβη αφορά τις περιοχές μεταξύ 20q11.2 και q13.3. Η del(20q) είναι κοινή για RA, AREB, CMML και Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα. Όταν δεν συνδυάζεται με άλλες γονιδιακές βλάβες έχει καλή πρόγνωση.

**del(13q):** Ανευρίσκεται επίσης σε Οξείες Λευχαιμίες και Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα. Οι περιοχές που πλήττονται συνήθως είναι οι q14 και q21.

**del(11q):** Οι περιοχές που πλήττονται είναι στα q14 και q23. Τυπική είναι η ανεύρεση σιδηροβλαστών στον μυελό.

**Τρισωμία 8:** Είναι αρκετά συχνή βλάβη στα ΜΔΣ. Η προγνωστική αξία της είναι αμφιλεγόμενη.

**t(5;12)(q33;p13):** Υπάρχει και σε κάποια Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα. Χαρακτηριστική είναι η ηωσινοφιλία και τα μονοκύτταρα στον μυελό. Υπάρχει και μια παραλλαγή που αφορά τα γονίδια TEL/ETV6 και τα χρωμοσώματα 3,6 και 10.

**Άλλες 12p βλάβες:** Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ειδικά στα δευτεροπαθή ΜΔΣ. Οι βλάβες βρίσκονται συνήθως μεταξύ των περιοχών p11 και p13.

**t(3;5)(q25.1;q34):** Είναι το σήμα κατατεθέν των ΜΔΣ.

**inv(3)(q21q26) ή t(3;3)(q21;q26):** Πρόκειται για μια μεταστροφή του μακρού άξονα του χρωμοσώματος 3 ή μετατόπιση μεταξύ των ομολόγων χρωμοσωμάτων 3. Η t(3;3)(q21;q26) συσχετίστηκε με την ΟΜΛ ή ΜΔΣ καθώς και με διαταραχές των αιμοπεταλίων (αύξηση του αριθμού, σχηματισμός συστάδων από μικρομεγακαρυοκύτταρα) και δυσμενή πρόγνωση. Σε μοριακό επίπεδο σαν αποτέλεσμα παρατηρείται μεταγραφική δραστηριοποίηση του γονιδίου EVI1 στο 3q26. Επιπλέον είναι συχνός ο συνδυασμός κυρίαρχων αποκολλήσεων των χρωμοσωμάτων 5 ή 7.

**Ανακατανομές που αφορούν το 1q:** Έχουν βρεθεί τουλάχιστο τρεις συχνές ανακατανομές στα πρωτοπαθή ΜΔΣ με μια μερική τρισωμία του μακρού άξονα του χρωμοσώματος 1. Αυτές είναι οι εξής: t(1;15)(q11;p11), t(Y;1)(q12;q12) και der(16)t(1;16)(q11;q11).

**Γονίδιο 11q23/MLL-ALL1-HRX:** Χρωμοσωμικές μετατοπίσεις που αφορούν το 11q23 είναι συχνές στην AML. Ένα μικρό μέρος των αιματολογικών νεοπλασιών με ανωμαλίες του 11q23 εμφανίζεται αρχικά σαν ΜΔΣ. Πιθανολογείται ότι αυτές οι μετατοπίσεις αφορούν το MLL. Το t(11;16)(q23;p13.3) αφορά τα MLL και CREBBP και σχετίζεται με τη θεραπεία των ΟΜΛ και ΜΔΣ.

**Μεταλλάξεις 17p-/-17 και p53:** Πρόκειται για έναν συνδυασμό μεταξύ λοβωτών ψευδο-Pelger-Huet κοκκιοκυττάρων και αποκοπής 17p με μόνιμη συμμετοχή του γονιδίου p53 που βρίσκεται στο 17p13. Εμφανίζεται σε ΜΔΣ και ΟΜΛ με κακή πρόγνωση. Η ανωμαλία του 17p απαντάται κυρίως στο δευτεροπαθές ΜΔΣ/ΟΜΛ μετά από χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό και με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

**Μεταλλάξεις χρωμοσώματος X:** Η μονοσωμία X είναι μια επίκτητη ανωμαλία που συναντάται σποραδικά σε γυναίκες με ΜΔΣ. Μια τυπική μετατόπιση είναι αυτή του ισοδεδρικού X χρωμοσώματος με σπάσιμο στο q13 που συναντάται στην επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες. Η Xq13 μπορεί να βρεθεί και σε ΜΔΣ χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες.

**del(Y):** Χωρίς ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με το IPSS (International Prognostic Scoring System) αφορά ομάδες με καλή πρόγνωση.

- Προγνωστική ταξινόμηση IPSS (International Prognostic Scoring System)

Με σκοπό την πρόγνωση και την πιθανότητα μετατροπής σε ΟΜΛ, παράλληλα με το ποσοστό βλαστών στο μυελό, συνυπολογίζονται τα αποτελέσματα της βιοψίας του μυελού, ο βαθμός κυτταροπενίας, η ηλικία και η κυτταρογενετική εικόνα. Γίνεται μία πολυπαραγοντική ανάλυση που περιλαμβάνει τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου και διαστρωμάτωση σύμφωνα με την ηλικία.

Ορίζονται τέσσερις κατηγορίες κινδύνου: χαμηλού, μέσου<sup>1</sup>, μέσου<sup>2</sup>, υψηλού. Οι ασθενείς κατατάσσονται σε τρεις ομάδες πρόγνωσης σε ότι αφορά την επιβίωση και την μετατροπή σε ΟΜΛ σύμφωνα κυρίως με τις κυτταρογενετικές διαταραχές.

- Καλή πρόγνωση: χωρίς κυτταρογενετικές διαταραχές, μεμονωμένη del(5q), μεμονωμένη del(20q) και -Y.
- Κακή πρόγνωση: πολλαπλές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (π.χ. πάνω από τρεις) ή ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7.
- Ενδιάμεση πρόγνωση: οι υπόλοιπες περιπτώσεις.

### **6.1.3. Μυελοδυσπλαστικές/Μυελοϋπερπλαστικές Νεοπλασίες**

Είναι κλωνικά νοσήματα του αιμοποιητικού συστήματος που χαρακτηρίζονται από υπερπλασία μιας ή περισσότερων σειρών στο μυελό με αποτέλεσμα αύξηση τους στο περιφερικό αίμα, ενώ άλλες σειρές μπορεί να εμφανίζουν μη αποδοτική ανάπτυξη με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανάλογης κυτταροπενίας. Τα βλαστικά κύτταρα στο αίμα και στο μυελό είναι <20%. Τα κλινικά ευρήματα είναι συνδυασμός εκείνων που εμφανίζονται στα Μυελοδυσπλαστικά και τα Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, με συχνή παρουσία σπληνομεγαλίας ή και ηπατομεγαλίας.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της ΠΟΥ πρόκειται για τις εξής οντότητες:

- **Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (CMML)**

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά FAB ανήκει στα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα. Χαρακτηρίζεται από απόλυτη μονοκυττάρωση ( $>1 \times 10^9/l$ ) του αίματος, απουσία του Ph1 χρωμοσώματος και BCR/ABL, βλάστες αίματος και μυελού <20% (μυελοβλάστες, μονοβλάστες και προμονοκύτταρα) και δυσπλασία μιας ή περισσότερων μυελικών σειρών. Εμφανίζεται συχνότερα σε άνδρες ηλικίας 60-70 ετών και η εξέλιξη είναι συνήθως

δυσμενής.

Διακρίνεται σε CMML-1 όταν οι βλάστες είναι <5% στο αίμα και <10% στο μυελό και CMML-2 όταν οι βλάστες είναι 5-19% στο αίμα και 10-19% στο μυελό ή υπάρχουν σωματίδια Auer. Υπάρχει και η ηωσινοφιλική παραλλαγή και των δύο μορφών (CMML-1 και CMML-2) όταν τα ηωσινόφιλα είναι  $>1,51 \times 10^9/l$  στο αίμα.

Το 20-30% των ασθενών παρουσιάζει κάποια κυτταρογενετική ανωμαλία όπως +8, del(20q), -7, del(11q). Στην ηωσινοφιλική παραλλαγή συναντάται η t(5;12)(q33;p13) δηλαδή συνένωση του Translocation Ets Leukemia (TEL) με τον Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFbR). Οι άλλες ανωμαλίες που ανευρίσκονται είναι λιγότερο συχνές.

- **Άτυπη Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (atypical CML)**

Κυρίως αφορά την κοκκιώδη σειρά με παρουσία λευκοκυττάρωσης με ώριμα και άωρα κύτταρα που εμφανίζουν δυσπλαστικά χαρακτηριστικά. Ο μυελός είναι υπερπλαστικός (κοκκιώδης σειρά) και οι βλάστες <20% με σαφή στοιχεία δυσκοκκιοποίησης, ερυθρά σειρά με δυσερυθροποίηση και μεγακαρυοκύτταρα σε αριθμό που ποικίλει αλλά με δυσπλαστικές αλλοιώσεις.

Χαρακτηριστικά απουσιάζει το Ph1 χρωμόσωμα και το γονίδιο BCR/ABL. Εμφανίζονται ακόμη και κάποιες μη ειδικές διαταραχές όπως +8, +13, del(20q), i(17q), del(12p).

Είναι σπάνιο, κυρίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας και με επιθετική εξέλιξη. Το 40% των περιπτώσεων εξελίσσεται σε Οξεία Λευχαιμία και το υπόλοιπο εμφανίζει μυελική ανεπάρκεια.

- **Νεανική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (JMML)**

Χαρακτηρίζεται από αύξηση κυρίως της κοκκώδους και μονοκυτταρικής σειράς, αλλά και διαταραχές των άλλων σειρών (διαταραχή του αρχέγονου κυττάρου, CFU-CEMM). Υπάρχει μονοκυττάρωση του αίματος ( $>1 \times 10^9/l$ ), βλάστες και προμυελοκύτταρα <20% σε αίμα και μυελό και απουσία του Ph1 χρωμοσώματος και BCR/ABL. Το 15% των περιπτώσεων συνδυάζεται με Νευρινομάτωση-1 (μετάλλαξη του NF-1 σημαντική για τη ρύθμιση των ογκογονιδίων RAS).

Αποτελεί το 3% των λευχαιμιών της παιδικής ηλικίας και το 20-25% περίπου όλων των Μυελοδυσπλαστικών ή Μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων κάτω των 15 ετών. Η πρόγνωση ποικίλει σημαντικά από 4 μήνες μέχρι και πάνω από 4 χρόνια

- **Αταξινόμητες Μυελοδυσπλαστικές / Μυελοϋπερπλαστικές Νεοπλασίες (MDS/MPN-u)**

Είναι νοσήματα που έχουν κλινικές, εργαστηριακές και μορφολογικές εκδηλώσεις που ενισχύουν τη διάγνωση του MDS με βλάστες <20% σε αίμα και μυελό και του MPN με αύξηση των αιμοπεταλίων, των μεγακαρυοκυττάρων ή των λευκών με ή χωρίς σπληνομεγαλία και δεν πληρούν τα κριτήρια οποιασδήποτε νόσου που περιλαμβάνεται σε αυτές.

#### **6.1.4. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (AML)**

Συνήθως δεν εμφανίζεται με τη μορφή συμπαγών όγκων αλλά εντοπίζεται στο μυελό των οστών και λιγότερο σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ και ο σπλήνας. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλαστών >20% στο αίμα ή στο μυελό και παθολογικών προμυελοκυττάρων ή ερυθροβλαστών. Η ηλικιακή επίπτωση είναι διφασική με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην πρώιμη παιδική ηλικία και στην ηλικία των 45 ετών.

Την δεκαετία του '70 συστάθηκε επιτροπή ειδικών για να οριστεί η ταξινόμηση των Οξέων Λευχαιμιών. Η ομάδα FAB (French American British) κατέταξε την AML σε υποτύπους από M0 έως M7 με βάση το είδος των κυττάρων από τα οποία είχε αφετηρία η ανάπτυξη της Λευχαιμίας και με βάση την ωριμότητα τους. Η ταξινόμηση αυτή έχει συνδεθεί με συγκεκριμένα συμπτώματα, πρόγνωση και απάντηση στη θεραπεία.

- M0: AML αδιαφοροποίητη
- M1: AML με ελάσσονα διαφοροποίηση
- M2: AML με ωρίμανση
- M3: Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (APL)
- M4: Οξεία Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία
- M4eos: Οξεία Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία με ηωσινοφιλία
- M5a: Οξεία Μονοβλαστική Λευχαιμία
- M5b: Μονοκυτταρική Λευχαιμία
- M6: Οξεία Ερυθροειδής Λευχαιμία
- M7: Οξεία Μεγακαρυοβλαστική Λευχαιμία

Η κατά FAB ταξινόμηση είναι χρήσιμη και είναι αυτή που χρησιμοποιείται κυρίως



στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική. Δεν λαμβάνει όμως υπ' όψιν της τους προγνωστικούς παράγοντες, όπως χρωμοσωμικές ανωμαλίες, γενετικές μεταλλάξεις, ηλικία, αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και προηγούμενες διαταραχές. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, προτείνει ένα νέο σύστημα κατάταξης των AML το οποίο βοηθά και στο σχεδιασμό του καταλληλότερου θεραπευτικού πρωτοκόλλου. Διαχωρίζει τις AML σε πέντε μεγάλες κατηγορίες:

### **1. AML με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες**

Έχουν μεγαλύτερη επίπτωση σε παιδιά και νέους ενήλικες. Συχνά έχουν καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία

- AML με t(8;21) – καλή πρόγνωση
- AML με inv(16) και t(16;16) – καλή πρόγνωση
- AML / APL με t(15;17) – καλή πρόγνωση (M3)
- AML με t(9;11) - μέτρια πρόγνωση
- AML με t(6;9) – φτωχή πρόγνωση
- AML με inv(3) and t(3;3) – φτωχή πρόγνωση
- AML (μεγακαρουοβλάστες) με t(1;22) – καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία
- AML με NPM1
- AML με μεταλλαγμένο CEBRA

### **2. AML με δυσπλασία πολλαπλών σειρών**

Εμφανίζονται συχνότερα στις μεγαλύτερες ηλικίες και σπάνια στις παιδικές. Η εμπλοκή πολλών κυτταρικών σειρών ενισχύει την υπόθεση βλάβης του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου (stem cell). Συνήθως πρόκειται για απώλεια γενετικού υλικού και έχουν μικρή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία.

- Με ΜΔΣ
- Χωρίς ΜΔΣ

### **3. Δευτεροπαθής AML**

- Μετά από έκθεση σε χημικούς παράγοντες. Έχουν ενοχοποιηθεί κάποιοι τοξικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, το κάπνισμα και η επαγγελματική έκθεση σε βενζόλιο και πετρελαιοειδή.

- Μετά από χημειοθεραπεία (αλκυλικοί παράγοντες, επιποδοφυλοτοξίνες κτλ) ή/και ακτινοθεραπεία. Έχει συνήθως χαρακτηριστικά που μοιάζουν με την AML με δυσπλασία πολλαπλών σειρών.
- Μετά από έκθεση σε παράγοντες που ενώνονται με την DNA-τοποϊσομεράση. Έχουν συνήθως χαρακτηριστικά που μοιάζουν με την πρώτη κατηγορία της κατάταξης.

#### **4. AML –NOS μη διαφορετικά ταξινομημένες**

Σχετίζονται με Μυελοδυσπλαστικές αλλοιώσεις και η κατάταξη μοιάζει με αυτή της ομάδας FAB.

- AML με ελάχισονα διαφοροποίηση (M0).
- AML χωρίς ωρίμανση (M1).
- AML με ωρίμανση (M2).
- Οξεία Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (M4)
- Οξεία Μονοκυτταρική Λευχαιμία (M5b)
- Οξεία Μονοβλαστική Λευχαιμία (M5a)
- Οξεία Ερυθροειδής Λευχαιμία (M6)
- Οξεία Μεγακαρυοβλαστική Λευχαιμία (M7)
- Οξεία Βασεοφιλική Λευχαιμία
- Οξεία Πανμύελωση με μυελοϊνωση

#### **5. Οξεία Διφαινοτυπική Λευχαιμία (BAL)**

Συνδυάζει χαρακτηριστικά των Μυελογενών αλλά και των Λεμφωγενών Λευχαιμιών. Είναι πολύ σπάνια νόσος και συχνά κατατάσσεται στην προηγούμενη κατηγορία.

#### **6.1.5. Λοιπές Μυελοειδείς Νεοπλασίες**

##### **Μυελοειδές Σάρκωμα**

Είναι ένας εξωμυελικός συμπαγής όγκος αποτελούμενος από μυελοβλάστες ή ανώριμα μυελικά κύτταρα. Η πρώτη ονομασία που δόθηκε ήταν «χλώρωμα» εξαιτίας του πράσινου χρώματος που παρουσίαζε λόγω του ενζύμου περοξειδάση των ανώριμων μυελικών κυττάρων. Οι πιο συχνές εντοπίσεις είναι κάτω από το περίοστεο των οστών του

κρανίου, των παραρινίων κόλπων, του στέρνου, των πλευρών και της λεκάνης. Άλλες συχνές εντοπίσεις είναι οι λεμφαδένες και το δέρμα.

### **Μυελοειδή και Λεμφοειδή Νεοπλάσματα με ηωσινοφιλία με PDGFRA, PDGFRB ή FGFR1**

Η ηωσινοφιλία που σχετίζεται με ανασυνδυασμό FIP1L1-PDGFRΑ (Platelet-Derived Growth Factor) εμφανίζεται κατεξοχήν σε άνδρες. Εκτός από την έντονη ηωσινοφιλία παρατηρείται αύξηση των ιστιοκυττάρων και της τρυπτάσης που δυσκολεύει τη διαφοροδιάγνωση από την Συστηματική Ιστιοκυττάρωση. Οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις που αφορούν το γονίδιο FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor-1) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8q11 αποτελούν το λεγόμενο «8q11 Μυελοϋπερπλαστικό Σύνδρομο» ή «Λευχαιμικό/Λεμφωματώδες Σύνδρομο Πολυδύναμου Κυττάρου». Η πρόγνωση είναι πολύ κακή και εντός 1-2 ετών από τη διάγνωση επισυμβαίνει μετατροπή σε Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία ή Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα.

### **Μυελοειδής Υπερπλασία που σχετίζεται με το Σύνδρομο Down**

Παρουσιάζεται με τις παρακάτω δύο μορφές

- Παροδική ανώμαλη μυελοποίηση
- Μυελοειδής Λευχαιμία που σχετίζεται με το Σύνδρομο Down (συχνότερα Οξεία Μεγακαρυοβλαστική)

### **Οξεία Λευχαιμία Αμφίβολης Κυτταρικής Σειράς**

- Οξεία Αδιαφοροποίητη Λευχαιμία
- Μικτός φαινότυπος Οξείας Λευχαιμίας με t(9;22) ή bcr-abl1
- Μικτός φαινότυπος Οξείας Λευχαιμίας με t(n;11q23) or MLL ανακατανομή
- Μικτός φαινότυπος Οξείας Λευχαιμίας με χαρακτηριστικά Β λεμφοειδών και μυελοειδών NOS
- Μικτός φαινότυπος Οξείας Λευχαιμίας με χαρακτηριστικά Τ λεμφοειδών και μυελοειδών NOS

## 6.2. Λεμφοειδείς Νεοπλασίες

Έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις για τις Λεμφοειδείς νεοπλασίες εξαιτίας της πολυπλοκότητας τους και των πολλών μικρών διαφορών που παρουσιάζουν οι επιμέρους νοσολογικές οντότητες μεταξύ τους (Jaffe ES et al, 2008; Gurbaxani S et al, 2009).

### 6.2.1. Ταξινόμηση κατά ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) του 2008

#### Πρόδρομα Λεμφοειδή Νεοπλάσματα

1. Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα NOS
2. Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα με τυπικές γενετικές ανωμαλίες
  - Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα t(9;22); bcr-abl1
  - Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα t(v;11q23); MLL ανταλλαγή
  - Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα t(12:21); TEL-AML1 & ETV6-RUNX1
  - Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα με υπερπλοϊδία
  - Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα με υποπλοϊδία
  - Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα (5;14); IL3-IGH
  - Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα t(1;19); E2A-PBX1 & TCF3-PBX1
3. Τ Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα

#### Νεοπλάσματα ώριμων Β κυττάρων

- Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία/Μικρό Λεμφοκυτταρικό Λέμφωμα
- Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία Β κυττάρων
- Σπληνικό Λέμφωμα περιφερικής ζώνης
- Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα/ Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος βαρέων αλυσίδων
- Πλασματοκυτταρικό Μυέλωμα
- Μονήρες Πλασματοκύττωμα των οστών
- Εξοστικό Πλασματοκύττωμα
- Εξαδενικό Β Λέμφωμα περιφερικής ζώνης του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (MALT mucosa-associated lymphoid tissue)
- Οζώδες Λέμφωμα περιφερικής ζώνης

- Θυλακιώδες Λέμφωμα
- Πρωτοπαθές Θυλακιώδες λέμφωμα του δέρματος
- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα
- Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα, NOS (τύπου Τ κυττάρων/με άφθονα ιστιοκύτταρα, πρωτοπαθές τύπου Κεντρικού Νευρικού Συστήματος-CNS, πρωτοπαθούς δερματικού τύπου του ποδιού, τύπου EBV+ (Ebstein Barr Virus) των ηλικιωμένων)
- Διάχυτο Β Λέμφωμα χρόνιας φλεγμονής
- Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση
- Πρωτοπαθές Λέμφωμα του μεσοθωρακίου (θυμικό) από μεγάλα Β κύτταρα
- Ενδαγγειακό Λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα
- Λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα ALK+ (Anaplastic Lymphoma Kinase)
- Πλασματοβλαστικό Λέμφωμα
- Λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα που σχετίζεται με νόσο του Castleman HHV8+ (Human Herpes Virus)
- Λέμφωμα πρωτοπαθούς διάχυσης
- Λέμφωμα Burkitt
- Λέμφωμα Β κυττάρων αταξινόμητο, τύπου Burkitt
- Λέμφωμα Β κυττάρων αταξινόμητο, τύπου Hodgkin

#### **Νεοπλάσματα Τ και ΝΚ κυττάρων**

- Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία Τ κυττάρων
- Κοκκιοματώδης Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία μεγάλων Τ κυττάρων
- Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή ΝΚ κυττάρων
- Καλπάζουσα Λευχαιμία ΝΚ κυττάρων
- Συστηματική Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή Τ κυττάρων της παιδικής ηλικίας EBV+
- Λέμφωμα τύπου Ευλογιοειδούς Ιδρώας (Hydroa vacciniforme)
- Λέμφωμα/ Λευχαιμία Τ κυττάρων των ενηλίκων
- Εξωαδενικό λέμφωμα Τ/ΝΚ κυττάρων ρινικού τύπου
- Λέμφωμα Τ κυττάρων τύπου εντεροπάθειας
- Ηπατοσπληνικό Λέμφωμα Τ κυττάρων
- Λέμφωμα Τ κυττάρων υποδερματίτιδας τύπου πολυκυτταρίτιδας

- Σπογγοειδής μυκητίαση
- Σύνδρομο Sézary
- Πρωτοπαθής δερματική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή T κυττάρων CD30+
- Πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα γ,δ T κυττάρων
- Περιφερικό Λέμφωμα T κυττάρων NOS
- Αναπλαστικό Λέμφωμα μεγάλων κυττάρων τύπου ALK+
- Αναπλαστικό Λέμφωμα μεγάλων κυττάρων τύπου ALK-

### **Λέμφωμα Hodgkin (Νόσος του Hodgkin)**

- Οζώδες με λεμφοκυτταρική επικράτηση
- Κλασικό Hodgkin Λέμφωμα
- Οζώδης Σκλήρυνση
- Μικτής κυτταροβρίθειας
- Hodgkin Λέμφωμα με λεμφοκυτταρική απογύμνωση

### **Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές μετά από μεταμόσχευση (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders -PTLD)**

- Πλασματοκυτταρική υπερπλασία
- Λοιμώδης μονοπυρήνωση τύπου PTLD
- Πολυμορφική PTLD
- Μονομορφική PTLD (B και T/NK κυττάρων)
- Κλασικό Hodgkin Λέμφωμα τύπου PTLD

### **Νεοπλάσματα ιστιοκυττάρων και δενδριτικών κυττάρων**

- Ιστιοκυτταρικό σάρκωμα
- Ιστιοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans
- Σάρκωμα από κύτταρα Langerhans
- Σάρκωμα από διαπλεκόμενα δενδριτικά κύτταρα
- Σάρκωμα από λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα
- Νεοπλάσματα δικτυωτών ινοβλαστών
- Σάρκωμα από μη καθορισμένα δενδριτικά κύτταρα
- Διάχυτο νεανικό ξανθοκοκκίωμα

Ο όρος Λέμφωμα πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1858. Πρώτη χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση Rey το 1965. Η ταξινόμηση Rappaport των μη Hodgkin Λεμφωμάτων βασίστηκε σε ιστολογικά κριτήρια. Αναπτύχθηκε πριν την διάκριση των λεμφοκυττάρων σε Β και Τ. Αποτέλεσε ορόσημο και χρησιμοποιήθηκε ευρέως στις Ενωμένες Πολιτείες Αμερικής μέχρι το 1966 όπου αντικαταστάθηκε από τις ταξινομήσεις Kiel και Lukes-Collins. Η Kiel ήταν η πρώτη που αναγνώρισε τους υποτύπους Β και Τ και χρησιμοποιήθηκε περισσότερο στην Ευρώπη. Η Lukes-Collins ταξινόμηση χρησιμοποιήθηκε περισσότερο στις Ενωμένες Πολιτείες Αμερικής. Η ταξινόμηση της Working Formulation εισήχθη το 1982 και το 1994 αντικαταστάθηκε από την Revised European-American Lymphoma (REAL) η οποία υιοθετήθηκε το 2001 από την ταξινόμηση της ΠΟΥ (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας). Οι επιμέρους ταξινομήσεις φαίνεται ότι χρησιμοποιούνται ακόμη από τους περισσότερους κλινικούς ιατρούς.

### **6.2.2. Ταξινόμηση κατά Rey (1965)**

- Λεμφοκυτταρική επικράτηση (LP)
- Οζώδης σκλήρυνση (NS)
- Μικτής κυτταροβρίθειας (MC)
- Λεμφοκυτταρικής απογύμνωσης (LD)

### **6.2.3. Ταξινόμηση κατά Rappaport (1966)**

- Οζώδη ή Διάχυτα  
Λεμφοκυτταρικά καλά διαφοροποιημένα  
Λεμφοκυτταρικά φτωχά διαφοροποιημένα  
Μικτά λεμφοκυτταρικά – ιστοκυτταρικά  
Ιστοκυτταρικά  
Αδιαφοροποίητα

### **Τροποποιημένη ταξινόμηση κατά Rappaport (1966)**

- Οζώδη  
Λεμφοκυτταρικά φτωχά διαφοροποιημένα  
Μικτά λεμφοκυτταρικά – ιστοκυτταρικά

- Ιστιοκυτταρικά
- Διάχυτα
  - Λεμφοκυτταρικά καλά διαφοροποιημένα
  - Λεμφοκυτταρικά μετρίως διαφοροποιημένα
  - Λεμφοκυτταρικά φτωχά διαφοροποιημένα
  - Μικτά λεμφοκυτταρικά – ιστοκυτταρικά
  - Αδιαφοροποίητο τύπου Burkitt
  - Αδιαφοροποίητο μη τύπου Burkitt
  - Ιστιοκυτταρικά
  - Λεμφοκυτταρικά

#### **6.2.4. Ταξινόμηση κατά Lukes-Collins (1974)**

- Απροσδιόριστου κυτταρικού τύπου
- Τ κυττάρων
  - Μικρών λεμφοκυττάρων
  - Σπογγοειδής μυκητίαση (MF) /Σύνδρομο Sézary (SS) (εγκεφαλοειδές)
  - Ελικοειδών λεμφοκυττάρων
  - Ανοσοβλαστικό σάρκωμα (Τ κυττάρων)
- Β κυττάρων
  - Μικρών λεμφοκυττάρων
  - Πλασματοκυτταροειδών λεμφοκυττάρων
  - Κυττάρων με θυλοειδές κέντρο
    - Μικρό με διάσχιση
    - Μεγάλο με διάσχιση
    - Μικρό χωρίς διάσχιση
    - Μεγάλο χωρίς διάσχιση
  - Ανοσοβλαστικό σάρκωμα (Β κυττάρων)
- Ιστιοκυττάρων
- Αταξινόμητο



### 6.2.5. Ταξινόμηση κατά Kiel (1974)

- Χαμηλής κακοήθειας
  - λεμφοκυτταρικό
  - λεμφοπλασματοκυτταροειδές
  - κεντροκυτταρικό
  - κεντροβλαστικό/ κεντροκυτταρικό οζώδες
  - διάχυτο οζώδες και διάχυτο
- Υψηλής κακοήθειας
  - κεντροβλαστικό
  - λεμφοβλαστικό τύπου Burkitt
  - τύπου ελικοειδών κυττάρων
  - ανοσοβλαστικό

### Σύγχρονη ταξινόμηση κατά Kiel (1988)

1. Από Β κύτταρα
  - Χαμηλής κακοήθειας
    - Λεμφοκυτταρικά: Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (CLL), Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία (PLL) και Λευχαιμία τριχωτών κυττάρων
    - Λεμφοπλασματοκυτταρικά/ Λεμφοπλασματοκυτταροειδή (LP ανοσοκύττωμα)
    - Πλασμακυτταρικό Κεντροβλαστικό/ κεντροκυτταρικό οζώδες
    - διάχυτο Κεντροκυτταρικό
  - Υψηλής κακοήθειας
    - Κεντροβλαστικό
    - Ανοσοβλαστικό

- Μεγάλων αναπλαστικών κυττάρων (Ki-1)
- Λέμφωμα Burkitt
- Λεμφοβλαστικό
- Σπάνιοι τύποι

## 2. Από T κύτταρα

- Χαμηλής κακοήθειας
  - Λεμφοκυτταρικά: Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (CLL), Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία (PLL)
  - Μικρών εγκεφαλοειδών κυττάρων: Σπογγοειδής μυκητίαση(MF) και Σύνδρομο Sézary (SS)
  - Λεμφοεπιθηλιοειδή (λέμφωμα Lennert)
  - Αγγειοανοσοβλαστικά T περιοχής (AILD - Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinaemia)
  - Πλειόμορφα, μικρά κύτταρα (Human T cell Lymphotropic Virus HTLV 1 ±)
- Υψηλής κακοήθειας
  - Πλειόμορφα, μεσαία και μεγάλα κύτταρα (HTLV 1 ±)
  - Ανοσοβλαστικά (HTLV 1 ±)
  - Μεγάλα αναπλαστικά κύτταρα (Ki 1)
  - Λεμφοβλαστικά κύτταρα
- Σπάνιοι τύποι

### 6.2.6. Ταξινόμηση της *Working Formulation* (1982)

#### 1. Χαμηλού βαθμού κακοήθειας

- A. Κακόηθες Λέμφωμα μικρών κυττάρων
  - Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (CLL)
  - Πλασματοκυτταροειδή
- B. Οζώδες κακόηθες Λέμφωμα (επικράτηση μικρών κυττάρων με διάσχιση)
  - Διάχυτες περιοχές
  - Σκλήρυνση
- C. Οζώδες κακόηθες Λέμφωμα (μικτό, μικρών κυττάρων με διάσχιση και

- μεγάλων)
  - Διάχυτες περιοχές
  - Σκλήρυνση
- 2. Μεσαίου βαθμού κακοήθειας
  - D. Οζώδες κακόηθες Λέμφωμα (επικράτηση μεγάλων κυττάρων)
    - Διάχυτες περιοχές
    - Σκλήρυνση
  - E. Διάχυτο κακόηθες Λέμφωμα (μικρών κυττάρων με διάσχιση)
    - Σκλήρυνση
  - F. Διάχυτο κακόηθες Λέμφωμα (μικτό, μικρών και μεγάλων κυττάρων)
    - Σκλήρυνση
    - Σύστασης επιθηλιοειδών κυττάρων
  - G. Διάχυτο κακόηθες Λέμφωμα (μεγάλων κυττάρων)
    - Με διάσχιση
    - Χωρίς διάσχιση
    - Σκλήρυνση
- 3. Υψηλού βαθμού κακοήθειας
  - H. Κακόηθες Λέμφωμα (μεγάλων κυττάρων, ανοσοβλαστών)
    - Πλασματοκυτταροειδές
    - Καθαρών κυττάρων
    - Πολύμορφο
    - Σύστασης επιθηλιοειδών κυττάρων
  - I. Κακόηθες Λέμφωμα (λεμφοβλαστικό)
    - Ελικοειδών κυττάρων
    - Μη ελικοειδών κυττάρων
  - J. Κακόηθες Λέμφωμα (μικρών κυττάρων χωρίς διάσχιση)
    - Λέμφωμα Burkitt
    - Οζωδών περιοχών
- 4. Διάφορα
  - Μικτές οντότητες
  - Σπογγοειδής μυκητίαση (MF)
  - Ιστιοκυτταρικό

- Εξωμυελικό πλασματοκύττωμα
- Αταξινόμητα
- Άλλα

### 6.2.7. Ταξινόμηση Revised European-American Lymphoma –REAL (1994)

#### 1. Νεοπλάσματα Β κυττάρων

- Πρόδρομα νεοπλάσματα Β κυττάρων: Πρόδρομη Β Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα
- Περιφερικά νεοπλάσματα Β κυττάρων
  - Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία Β κυττάρων/  
Πολυμορφοκυτταρική Λευχαιμία/ Λέμφωμα μικρών λεμφοκυττάρων
  - Λεμφοπλασματοκυτταροειδές Λέμφωμα/ Ανοσοκύττωμα
  - Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα
  - Λέμφωμα με θυλώδες κέντρο  
Μεταβατική κυτταρολογική διαβάθμιση: I (μικρών κυττάρων), II (μικτό, μικρών και μεγάλων κυττάρων), III (μεγάλων κυττάρων)  
Μεταβατικοί υποτύποι: διάχυτο, με επικράτηση μικρών κυττάρων
  - Β Λέμφωμα περιφερικής ζώνης  
Εξωαδενικό (MALT ± μονοκυτταροειδή Β κύτταρα)  
Μεταβατική ταξινόμηση: οζώδες (± μονοκυτταροειδή Β κύτταρα)
  - Προσωρινή κατηγορία: Σπληνικό Λέμφωμα περιφερικής ζώνης (± τριχωτά λεμφοκύτταρα)
  - Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα
  - Πλασματοκύττωμα/ Μυέλωμα
  - Διάχυτο Β Λέμφωμα μεγάλων κυττάρων  
Υποτύπος: Πρωτοπαθές Β Λέμφωμα του μεσοθωρακίου (θυμικό)
  - Λέμφωμα Burkitt
  - Προσωρινή κατηγορία: Β Λέμφωμα υψηλής κακοήθειας τύπου Burkitt

#### 2. Νεοπλάσματα κυττάρων Τ και θεωρούμενων ως ΝΚ

- Πρόδρομα νεοπλάσματα Τ κυττάρων: Πρόδρομη Τ Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα
- Περιφερικά νεοπλάσματα Τ και ΝΚ κυττάρων

- Τ Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία/ Πολυμορφοκυτταρική Λευχαιμία
- Κοκκιωματώδης Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (LGL)  
Τύπου Τ κυττάρων  
Τύπου NK κυττάρων
- Σπογγοειδής Μυκητίαση(MF) και Σύνδρομο Sézary (SS)
- Αδιευκρίνιστα Τ περιφερικά Λεμφώματα  
Προσωρινές κυτταρολογικές κατηγορίες: κύτταρα μεσαίου μεγέθους, μικτά μεσαίου και μεγάλου μεγέθους, μεγάλου μεγέθους, λεμφοεπιθηλιοειδή κύτταρα  
Προσωρινοί υποτύποι: Ηπατοσπληνικό Τ Λέμφωμα γδ  
Λέμφωμα Τ κυττάρων υποδερματίτιδας τύπου πολυκυτταρίτιδας
- Αγγειοανοσοβλαστικό Τ Λέμφωμα
- Αγγειοκεντρικό Λέμφωμα
- Εντερικό Τ Λέμφωμα (± σχετιζόμενη εντεροπάθεια)
- Τα Λευχαιμία/ Λέμφωμα των ενηλίκων
- Αναπλαστικό Λέμφωμα μεγάλων κυττάρων (ALCL), CD30+ και τύπου null cell
- Προσωρινή κατηγορία: Αναπλαστικό Λέμφωμα μεγάλων κυττάρων, τύπου Hodgkin

### 3. Νόσος Hodgkin (HD)

- Με λεμφοκυτταρική επικράτηση
- Οζώδης Σκλήρυνση
- Μικτής κυτταροβρίθειας
- Με λεμφοκυτταρική απογύμνωση
- Προσωρινή κατηγορία: Κλασσική νόσος Hodgkin με πλούσια λεμφοκυττάρωση

#### **6.2.8. Κυριότερες νοσολογικές οντότητες**

Παρακάτω αναπτύσσονται τα κύρια χαρακτηριστικά και οι υποκατηγορίες των κυριότερων νοσολογικών οντοτήτων.

## Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία

Είναι αιματολογική κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από αύξηση των λεμφοβλαστών στο μυελό, συχνά συνοδεύεται από μυελική ανεπάρκεια και έχει οξεία έναρξη. Είναι συχνότερη στα παιδιά.

Η ομάδα FAB (French American-British) τις κατατάσσει στις παρακάτω τρεις κατηγορίες:

- L1: Χαρακτηρίζεται από μικρά και όμοια κύτταρα με λίγο πρωτόπλασμα και είναι πιο συχνή στα παιδιά.
- L2: Χαρακτηρίζεται από ποικίλου μεγέθους λεμφοκύτταρα με πιο άφθονο ελαφρά βασεόφιλο πρωτόπλασμα και είναι πιο συχνή στους ενήλικες.
- L3: (Λευχαιμία Burkitt) Χαρακτηρίζεται από μεγάλου μεγέθους κύτταρα με άφθονο πρωτόπλασμα πολύ βασεόφιλο και πολλά κενοτόπια και είναι η πιο σπάνια.

## Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (CLL)

Πρόκειται για μια υπερπλασία του λεμφικού συστήματος λόγω κακοήθους μονοκλωνικής αύξησης των ώριμων λεμφοκυττάρων (πιο συχνά των Β). Τα λεμφοκύτταρα έχουν παρατεταμένο χρόνο επιβίωσης υποθέτοντας την ύπαρξη μιας διαταραχής στην απόπτωση στην κύρια παθογένεια της νόσου. Έχει μεγάλη συγγένεια με το Μικρό Λεμφοκυτταρικό Λέμφωμα (SLL) έναν υποτύπο του Μη Hodgkin Λεμφώματος. Σύμφωνα με την ΠΟΥ αποτελούν την ίδια νόσο σε διαφορετικά στάδια και όχι δύο ξεχωριστές οντότητες.

Σε παλαιότερες ταξινομήσεις ο T φαινότυπος αποτελούσε την T-CLL. Σήμερα όμως αποτελεί μια διαφορετική νόσο την λεγόμενη Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία T κυττάρων.

Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες δύο προγνωστικές ταξινομήσεις:

### Ταξινόμηση κατά Rai

- Στάδιο 0: Λεμφοκυττάρωση σε περιφερικό αίμα και μυελό (επιβίωση >150 μήνες)
- Στάδιο I: Λεμφοκυττάρωση με ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων (επιβίωση περίπου 110 μήνες)
- Στάδιο II: Λεμφοκυττάρωση με διόγκωση σπληνός και ήπατος (επιβίωση περίπου 70 μήνες)
- Στάδιο III: Λεμφοκυττάρωση και αναιμία (επιβίωση περίπου 20 μήνες)
- Στάδιο IV: Λεμφοκυττάρωση και θρομβοπενία (επιβίωση περίπου 20 μήνες)

### Ταξινόμηση κατά Binet

- Στάδιο A: Αιμοσφαιρίνη >10g/dl, αιμοπετάλια >100.000/μl, <από 3 θέσεις με διόγκωση λεμφαδένων (μέση επιβίωση 120 μήνες)
- Στάδιο B: Αιμοσφαιρίνη >10g/dl, αιμοπετάλια >100.000/μl, >από 3 θέσεις με διόγκωση λεμφαδένων (μέση επιβίωση 70 μήνες)
- Στάδιο C: Αιμοσφαιρίνη <10g/dl, αιμοπετάλια <100.000/μl (μέση επιβίωση 20 μήνες)

### Λεμφώματα

#### Νόσος του Hodgkin

Κακοήθης υπερπλασία των λεμφικών κυττάρων άγνωστης αιτιολογίας που είναι ιάσιμη στο 75% των περιπτώσεων. Εμφανίζεται αρχικά στους περιφερικούς λεμφαδένες και επεκτείνεται σε άλλες ομάδες λεμφαδένων και όργανα με τρόπο τυπικό και προβλέψιμο. Είναι συχνότερη στους άνδρες με δικόρυφη ηλικιακή κατανομή στις ηλικίες 20-30 και >55.

- Στάδιο I: Προσβολή μιας μόνο λεμφαδενικής περιοχής [I] ή ενός μόνο εξωλεμφικού οργάνου ή θέσης πλησίον της προσβεβλημένης περιοχής [I<sub>E</sub>].
- Στάδιο II: Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών από την ίδια πλευρά του διαφράγματος [II] ή εντοπισμένη προσβολή ενός εξωλεμφικού οργάνου και μιας ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών από την ίδια πλευρά του διαφράγματος [II<sub>E</sub>].
- Στάδιο III: Προσβολή λεμφαδενικών περιοχών και από τις δύο πλευρές του διαφράγματος [III], με ή χωρίς σπληνικούς, περιομφαλικούς, κοιλιακούς ή πυλαίους αδένες [III<sub>1</sub>], με παραορτικούς λαγόνιους ή μεσεντέριους αδένες [III<sub>2</sub>], που μπορεί να συνοδεύεται από προσβολή εξωλεμφικού οργάνου [III<sub>E</sub>] ή του σπληνός [III<sub>S</sub>] ή και τα δύο [III<sub>SE</sub>].
- Στάδιο IV: Διάχυτη προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφικών οργάνων ή ιστών με ή χωρίς διόγκωση λεμφαδένων. Εντόπιση στο ήπαρ ή στο μυελό των οστών θεωρείται σαν στάδιο IV.

Κάθε στάδιο υποδιαιρείται σε A και B:

- [A]: Απουσία γενικών συμπτωμάτων
- [B]: Παρουσία γενικών συμπτωμάτων (ανεξήγητος πυρετός >38 °C, νυκτερινές εφιδρώσεις, απώλεια πάνω από 10% του σωματικού βάρους τους προηγούμενους 6

μήνες)

[X]: Ογκόμορφη νόσος: >1/3 διεύρυνση του μεσοθωρακίου ή λεμφαδένες >10cm.

### **Μη Hodgkin Λεμφώματα**

Κακοήθη νοσήματα του λεμφοποιητικού συστήματος που ξεκινούν από τα λεμφικά όργανα (λεμφαδένες, σπλήνας, αμυγδαλές, λεμφικός ιστός του πεπτικού σωλήνα κτλ) και που μπορούν να επεκταθούν στο μυελό των οστών και σε άλλα όργανα. Φαίνεται ότι με την πάροδο των ετών αυξάνει η συχνότητα εμφάνισης τους. Σε αντίθεση με τη νόσο του Hodgkin εμφανίζονται σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, (εκτός από το λεμφοβλαστικό λέμφωμα), έχουν πολυεστιακή έναρξη, φαίνεται να παίζει ρόλο η έκθεση σε χλωροφαινόλες, οργανικά οξέα και διαλύτες, εμφανίζουν μεγαλύτερη αιματογενή διασπορά σε σχέση με την κατά συνέχεια ιστού και η πρόγνωση εξαρτάται περισσότερο από τον ιστολογικό τύπο παρά από την έκταση της νόσου.

### **Κακοήθεις Μονοκλωνικές γ-Σφαιριναιμίες**

1. Πολλαπλό Μυέλωμα
  - Τυπικό Μυέλωμα
  - Έρπον (smoldering) Μυέλωμα
  - Νωθρό Μυέλωμα
  - Πλασματοκυτταρική Λευχαιμία
  - Μη Εκκριτικό Μυέλωμα
  - Οστεοσκληρυντικό Μυέλωμα (σύνδρομο POEMS)
2. Πλασματοκύττωμα
  - Μονήρες Πλασματοκύττωμα οστών
  - Εξωμυελικό Πλασματοκύττωμα
3. Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
  - Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
  - Κακόηθες Λέμφωμα, Χρόνια Λεμφική Λευχαιμία
4. Νόσος Βαρέων Αλύσων
  - α-βαρέων αλύσων



- γ-βαρέων αλύσων (Νόσος Franklin)
  - μ-βαρέων αλύσων
  - δ-βαρέων αλύσων
5. Νοσήματα εναπόθεσης ανοσοσφαιρινών
- Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση
  - Με Μυέλωμα
  - Νοσήματα από συστηματική εναπόθεση ελαφρών και βαρέων αλύσων

### **Μονοκλωνικές γ-Σφαιριναιμίες ακαθόριστης σημασίας (MGUS)**

1. Καλοήθης
2. Συνοδές νεοπλασμάτων
3. Αυτοάνοσα νοσήματα [Μικτή Κρυοσφαιριναιμία (ομοιογενής IgM που δρα σαν αντι-IgG), Υπεργαμμασφαιριναιμική πορφύρα (ομοιογενής IgG που δρα σαν αντι-IgG), Νόσος Ψυχροσυγκολλητινών (κυρίως IgM), Σύνδρομο Sjogren (IgM), Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και άλλα παρόμοια νοσήματα]
4. Νοσήματα άγνωστης αιτιολογίας [χρόνιες λοιμώξεις, παρασιτικά νοσήματα, κίρρωση ήπατος, καρκινοειδές, νεφρική σωληναριακή οξέωση, νόσος Gaucher (IgG), γαγγραινώδες πυόδερμα (IgA)].

### **Πολλαπλό Μυέλωμα – Νόσος του Kahler**

Είναι μια κακοήθεια των πλασματοκυττάρων, που συνήθως εκκρίνουν μια μονοκλωνική παραπρωτεΐνη (M-component). Τα πλασματοκύτταρα έχουν συχνά παθολογική μορφολογία ή ερυθρωπό πρωτόπλασμα (flaming cells). Ο πολλαπλασιασμός αυτών διηθεί το μυελό των οστών (αιτία της μυελικής ανεπάρκειας) και συνήθως προκαλεί οστεολύσεις (αιτία της υπερασβεστιαμίας και υπερασβεστιουρίας) (The International Myeloma Working Group, 2003).

Ταξινόμηση κατά Durie και Salmon

- Στάδιο I: Μικρή μυελωματική μάζα (μυελωματικά κύτταρα  $<0,6 \times 10^{12}$ )
- Στάδιο II: Μυελωματική μάζα μεταξύ  $0,6-1,2 \times 10^{12}$
- Στάδιο III: Μεγάλη μυελωματική μάζα (μυελωματικά κύτταρα  $>1,2 \times 10^{12}$ )

## **Πλασματοκύττωμα**

Το οστικό εμφανίζεται σαν μονήρης οστεολυτική εστία ακτινολογικά και ο μυελός δεν εμφανίζει πλασματοκυττάρωση. Οι συχνότερες θέσεις είναι οι περιοχές με πολύ ενεργή αιμοποίηση (σπόνδυλοι, πλευρές, κρανίο, πύελος, μηριαίο, κλείδα και ωμοπλάτη)

Το εξωμυελικό εμφανίζεται σε μέσης ηλικίας άτομα και συνήθως εντοπίζεται στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς. Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί σε πεπτικό, ουροδόχο κύστη, ΚΝΣ, μαστό, θυρεοειδή, όρχεις, παρωτίδα, λεμφαδένες κα δέρμα.

## **Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom**

Κακοήθεια σε κάποιο στάδιο μεταξύ λεμφοκυττάρου και πλασματοκυττάρου. Εμφανίζεται σε άτομα μεγάλης ηλικία (>60 ετών) και οι περισσότεροι εμφανίζουν μονοκλωνική IgM στον ορό και συμπτώματα υπεργλοιοτότητας. Οι περιπτώσεις χωρίς μακροσφαιρίνη στον ορό παράγουν αλλά δεν την εκκρίνουν. Υπάρχει διόγκωση λεμφαδένων, ήπατος και σπληνός, μη ύπαρξη οστικών αλλοιώσεων και διήθηση του μυελού από πολύμορφα λεμφοπλασματοκύτταρα.

## **Νόσος Βαρέων Αλύσων (Νόσος Randall)**

Είναι σπάνια νόσος που εμφανίζεται σε άτομα μέσης ηλικίας και προκαλούν βλάβες στους ιστούς που εναποτίθενται, κυρίως σε ήπαρ, καρδιά, νεύρα, αγγεία, και σπανιότερα αρθρώσεις.

## **Αμυλοείδωση**

Πρόκειται για παθολογική εναπόθεση αμυλοειδούς σε διάφορους ιστούς. Το αμυλοειδές είναι παθολογική εξωκυττάρια πρωτεΐνη με παθολογική στερεοχημική δομή και ειδικές ιδιότητες.

### **Συστηματική**

- Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (λ-ελαφρές αλύσεις ανοσοσφαιρινών)
- Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (τοπική εκδήλωση συστηματικής αμυλοείδωσης, λ-

ελαφρές αλυσίδες)

- Χρόνια φλεγμονή (Α αμυλοειδική πρωτεΐνη, SAA [Serum Amiloid A])
- Οικογενής μεσογειακός πυρετός (SAA)
- Οικογενής νευροπάθεια (τρανσθυρενίνη, υποκατάσταση αμινοξέος)
- Αμυλοείδωση αιμοδιάλυσης (β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη)

Τοπική

- Γεροντική καρδιακή (τρανσθυρενίνη)
- Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς (καλσιτονίνη)
- Νόσος Alzheimer (Α4-πρωτεΐνη, αναστολέας πρωτεάσης)
- Εγκεφαλική αγγειοπάθεια (Α4-πρωτεΐνη, «κογκοφιλική»)
- Κληρονομική εγκεφαλική αιμορραγία (cystatin-C)

### **Μονοκλωνική γαμμαπάθεια ακαθόριστης σημασίας (MGUS)**

Πρόκειται για παρουσία στον ορό μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης χωρίς ενδείξεις συναφών διαταραχών. Θεωρείται καλοήθης αν και κάποιοι από τους ασθενείς εμφανίζουν εξέλιξη σε μύελωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, αμυλοείδωση και άλλα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα εντός 10-15 ετών. Η άρρωστοι είναι ασυμπτωματικοί και η παραπρωτεΐνη ανευρίσκεται σε τυχαίο έλεγχο. Είναι απαραίτητη η συστηματική παρακολούθηση.

### **Ιστιοκυττάρωση**

Τα ιστοκύτταρα προέρχονται από ένα μη κοκκιώδες αρχέγονο κύτταρο του μυελού και έχουν μεγάλο εύρος κατανομής στο ανθρώπινο σώμα και αυξημένο αριθμό στους ιστούς που έρχονται σε επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον (έντερο, δέρμα και αναπνευστικό σύστημα).

Σαν ιστοκυττάρωση ορίζεται η αύξηση του αριθμού και η συσσώρευση ιστοκυττάρων σε διάφορα όργανα και παρουσιάζεται σαν μια πολλαπλή κλινική οντότητα (Johnson MR et al, 2009). Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) διακρίνονται οι εξής κατηγορίες ιστοκυττάρωσης:

1. Συστηματική ιστοκυττάρωση (SM)

- Υποβόσκουσα (Indolent) συστηματική ιστιοκυττάρωση (ISM)
  - Συστηματική ιστιοκυττάρωση σχετιζόμενη με νόσο αιμοποιητικής κλωνικής μη ιστιοκυτταρικής σειράς (SM-AHNMD)
  - Επιθετική συστηματική ιστιοκυττάρωση (ASM)
  - Λευχαιμία ιστιοκυττάρων (MCL)
2. Δερματική ιστιοκυττάρωση (CM)
  3. Ιστιοκυτταρικό σάρκωμα
  4. Εξωδερματικό ιστιοκυττάρωμα

Για τη διάγνωση της *συστηματικής ιστιοκυττάρωσης* έχουν τεθεί από την ΠΟΥ κριτήρια τα οποία είναι τα εξής:

Μείζον: Πολυεστιακές πυκνές διηθήσεις ιστιοκυττάρων (>15 κατά άρθρωση) σε τομές από οστεομυελικές βιοψίες και/ή από άλλα εξωδερματικά όργανα με ανοσοχρώση για τρυπτάση ή με άλλες χρώσεις.

Ελάσσονα:

1. Στις διηθήσεις από ιστιοκύτταρα σε τομές οστεομυελικής βιοψίας ή εξωδερματικών οργάνων, >25% του συνόλου των ιστιοκυττάρων έχουν ατρακτοειδές σχήμα ή στα επιχρίσματα του μυελού των οστών >25% του συνόλου των ιστιοκυττάρων εμφανίζει ατυπίες (τύπου I και τύπου II)
2. Ανίχνευση της σημειακής μετάλλαξης στο κωδικόνιο 816 του γονιδίου c-kit στο μυελό, στο αίμα ή σε άλλο εξωδερματικό όργανο.
3. c-kit-θετικά ιστιοκύτταρα στο μυελό των οστών ή στο αίμα ή σε άλλο εξωδερματικό όργανο εκφράζουν CD 117 με CD2 ή/και CD25.
4. Εμμένουσα συγκέντρωση της τρυπτάσης στον ορό σταθερά >20 ng/ml (εκτός της περίπτωσης SM-AHNMD)

Για να τεθεί διάγνωση πρέπει να τηρούνται τουλάχιστον ένα μείζον και ένα έλασσον κριτήριο ή τουλάχιστον τρία ελάσσονα κριτήρια.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η *Δερματική Ιστιοκυττάρωση* εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά με τις εξής μορφές:

- Μονήρες ιστιοκύττωμα
- Κηλιδοβλατιδώδες ιστιοκυττάρωση (παλαιότερα ως μελαχρωματική κνίδωση)
- Τελεαγγειεκτασικό ιστιοκύττωμα (παλαιότερα ως εμμένουσα ερεθιστική κηλιδώδης

τελεαγγειακτασία)

- Διάχυτη δερματική ιστοκυττάρωση

Το *Ιστοκυτταρικό Σάρκωμα* είναι σπάνια νόσος που εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες (συχνότερα σε ενήλικες). Μερικές περιπτώσεις εμφανίζονται σε αρρώστους με γενετικούς όγκους του μεσοθωρακίου (πολυδύναμα γενετικά κύτταρα). Στο 30% των περιπτώσεων υπάρχει προσβολή των λεμφαδένων, στο 30% προσβολή του δέρματος και στο 30% εξωαδενική εντόπιση (π.χ. πεπτικός σωλήνας). Κυτταρογενετικά απουσιάζουν γονίδια υποδοχέα T κυττάρων και κλωνική ανοσοσφαιρίνη.

Το *Εξωδερματικό Ιστοκυττάρωμα* είναι ένας καλοήθης ή χαμηλής κακοήθειας όγκος χωρίς καταστροφική ανάπτυξη. Είναι σπανιότατη οντότητα και πρωτοπαρατηρήθηκε στους πνεύμονες. Έχει καλή πρόγνωση χωρίς μετατροπή σε επιθετικές μορφές καρκίνων.

## 7 Παραοξονάση (PON)

Η οικογένεια των γονιδίων της Παραοξονάσης (PON) αποτελείται από τις PON1, PON2 και PON3 που έχουν χαρτογραφηθεί στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7 μεταξύ των θέσεων q21.3 και q21.1 στον άνθρωπο και κωδικοποιούν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες (Primo-Parmo SL et al, 1996). Τα γονίδια παρουσιάζουν σημαντική δομική ομοιότητα. Για παράδειγμα τόσο το γονίδιο PON1 όσο και το γονίδιο PON2, έχουν 8 ιντρόνια και οι περιοχές σύνδεσης εξονίων/ιντρονίων συμβαίνουν σε αντίστοιχες θέσεις, ενώ τα γονίδια τους έχουν μέγεθος 27 kb και 28 kb αντίστοιχα και φαίνεται ότι έχουν προκύψει από γονιδιακό διπλασιασμό ενός κοινού εξελικτικού προγόνου (precursor). Τα τρία γονίδια της παραοξονάσης είναι τοποθετημένα σε απόσταση 500kb μεταξύ τους στην εξής σειρά: κεντρομερές - PON1 – PON3 – PON2 – τελομερές (Mackness MI et al, 1998)

Ανάμεσα στα διάφορα είδη θηλαστικών η PON1, PON2, PON3 παρουσιάζουν 79-90% ομοιότητα σε επίπεδο αμινοξέων και 81-91% ομοιότητα σε επίπεδο DNA. Το γονίδιο της PON1 χαρακτηρίζεται από την παρουσία τριών επιπρόσθετων νουκλεοτιδίων στο εξόνιο 4, που κωδικοποιούν το αμινοξύ λυσίνη στη θέση -105 και τα οποία απουσιάζουν από τα cDNAs των PON2 και PON3. Η PON1 είναι γνωστό από πολλά χρόνια ότι έχει την ιδιότητα να υδρολύει τα ξενοβιοτικές ουσίες στον ανθρώπινο ορό και έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες να ταυτοποιηθούν τα φυσιολογικά της υποστρώματα και να διερευνηθεί η σχέση της με την εμφάνιση διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων (Mackness B et al, 2002). Ο ρόλος των PON2 και PON3 είναι λιγότερο κατανοητοί.

Το 1953 ο Aldridge και οι συνεργάτες του επινόησαν μια μέθοδο ταξινόμησης των εστερασών βασισμένη στην αλληλεπίδραση τους με τις οργανοφωσφορικές ενώσεις (Aldridge WN, 1953). Οι Α-εστεράσες υδρολύουν τις οργανοφωσφορικές ενώσεις ενώ οι Β-εστεράσες αναστέλλονται από αυτές (Aldridge WN, 1953).

Οι Α-εστεράσες περιλαμβάνουν τις arylalkyl phosphatases (παραοξονάση) και τις diiso propylfluoro phosphatases (DFP'ases). Οι Β-εστεράσες περιλαμβάνουν τις καρβοξυλεστεράσες και τις χολινεστεράσες. Η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης από τις οργανοφωσφορικές ενώσεις (οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως ως εντομοκτόνα και αέρια νεύρων) συντελεί την τοξική βιοχημική βλάβη που προκαλούν οι ουσίες αυτές. Οι Α-εστεράσες μπορούν να υδρολύουν τις οργανοφωσφορικές ενώσεις σε σχετικώς ακίνδυνες ουσίες για τον ανθρώπινο οργανισμό και έτσι είναι προστατευτικές έναντι των βλαβερών

τους επιδράσεων (Mackness MI et al, 1996). Οι Α-εστεράσες, ως ομάδα, υδρολύουν επίσης τα καρβαμικά και τους αρωματικούς καρβοξυλικούς εστέρες.

Η παραοξονάση (aryldialkylphosphatase, EC.3.2.8.1.), που ονομάζεται έτσι επειδή το παραοξόν είναι το υπόστρωμα που κοινώς χρησιμοποιείται για να μετρηθεί η ενζυμική της δραστηριότητα, είναι μια Α-εστεράση που απαιτεί ιόντα  $Ca^{++}$  τόσο για την δραστικότητα όσο και για την σταθερότητα της. Αυτό την ξεχωρίζει από τις άλλες Α-εστεράσες όπως είναι οι DFP'ases που απαιτούν  $Co^{++}$ ,  $Mn^{++}$  ή  $Mg^{++}$  για την δραστικότητά τους. Οι παραοξονάσες υπάρχουν σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς όπως είναι το ήπαρ, οι νεφροί, το λεπτό έντερο και το πλάσμα.

### **Παραοξονάση I (PON1)**

Τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, για παράδειγμα το παραθείο, diazinon, chlorpyrifos χρησιμοποιούνται στη γεωργία ως μη τοξικά παράγωγα του θείου. Ενεργοποιούνται in vivo από τις κυτόχρωμα-P450-εξαρτώμενες μικροσωμικές μονο-οξυγονάσες στα πολύ τοξικά οξυγονούχα (οxon) παράγωγα τους μέσω της διεργασίας που είναι γνωστή ως οξειδωτική αποσουλφίδωση. Αυτή η διεργασία πιστεύεται ότι συμβαίνει κατά κύριο λόγο στο ήπαρ όπου όμως διάφορα ένζυμα, όπως οι μονο-οξυγονάσες και οι παραοξονάσες, είναι ικανά να αδρανοποιήσουν τα τοξικά παράγωγα. Έτσι η ισορροπία του ηπατικού μεταβολισμού των οργανοφωσφορικών ενώσεων τείνει προς την πλευρά της αποτοξίνωσης (Costa LG et al, 2003; Mutch E et al, 2007)

Στα θηλαστικά οποιοδήποτε οξυγονούχο παράγωγο (οxon) που αποφεύγει την ηπατική αδρανοποίηση μπορεί να υδρολυθεί από την παραοξονάση του ορού προτού φτάσει στον εγκέφαλο, όπου είναι η περιοχή δράσης των οργανοφωσφορικών ενώσεων. Για ορισμένες οργανοφωσφορικές ενώσεις, η υδρόλυση από την παραοξονάση του ορού είναι τόσο γρήγορη και για το λόγο αυτό έχει εκτιμηθεί ότι καμία ενεργή οργανοφωσφορική ένωση δεν φτάνει ουσιαστικά στον εγκέφαλο.

Η καθαρή παραοξονάση του ανθρώπινου ορού (PON1) έχει μοριακό βάρος 43 kDa, περιέχει 354 αμινοξέα και εκκρίνεται από το ήπαρ. Στον ορό είναι σχεδόν αποκλειστικά τοποθετημένη στην επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) και πιο συγκεκριμένα σε ένα τμήμα των HDL που περιέχει την apoA-1 και την apoJ. Έχει διατηρηθεί σε μεγάλο βαθμό στα θηλαστικά (μέγιστη δραστικότητα στα κουνέλια) αλλά είναι απύσχα σε άλλους οργανισμούς όπως τα ψάρια και τα πουλιά.

Υπάρχουν δύο ισόμορφες της PON1 και φαίνεται ότι αποτελούν δύο οξειδωτικές καταστάσεις της παραοξονάσης. Μια με όλα τα κατάλοιπα κυστεΐνης ελεύθερα και μια με έναν απλό δισουλφιδικό δεσμό. Αυτές οι δομικές ισομορφές δεν μπορούν να εξηγηθούν από σημειακές μεταλλάξεις που καθορίζουν τις γενετικές ισομορφές. Από μελέτες που έχουν γίνει έχει προκύψει ότι η καθαρή ενεργή PON1 περιέχει έναν απλό ενδομοριακό δισουλφιδικό δεσμό μεταξύ της Cys-41 και Cys-352, με ένα ελεύθερο κατάλοιπο κυστεΐνης στη θέση -283.

Το cDNA για την PON1 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 354 αμινοξέων. Η ανάλυση της πρωτεϊνικής αλληλουχίας cDNA κλώνων της παραοξονάσης από άνθρωπο και κουνέλι έδειξε ότι οι ώριμες πρωτεΐνες διατηρούν τις υδρόφοβες σηματοδοτικές αλληλουχίες τους και μόνο το αμινοτελικό κατάλοιπο της μεθειονίνης απομακρύνεται. Η δραστηριότητα της PON1 αναστέλλεται από σουλφιδρικούς παράγοντες και αυτή η αναστολή αντιστρέφεται από την κυστεΐνη. Έτσι ένα κατάλοιπο κυστεΐνης θα μπορούσε να είναι ένα σημαντικό συστατικό του ενεργού κέντρου του ενζύμου. Παρόλα αυτά, οι Sorenson και συνεργάτες, μελέτησαν αυτή την υπόθεση και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κυστεΐνη-283 δεν είναι απαραίτητη για την υδρόλυση του παραοξόν (Sorenson RC et al, 1995).

Μέχρι τώρα, η δομή του ενεργού κέντρου της PON1 δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Δεν είναι γνωστό αν η PON1 περιέχει μια καταλυτική τριάδα αμινοξέων που είναι όμοια με εκείνη που υπάρχει σε άλλες υδρολάσες. Λεπτομερείς μελέτες της κινητικής της υδρόλυσης του παραοξόν από την καθαρή ανθρώπινη παραοξονάση σε pH 10,5 έδειξαν ότι το παραοξόν αποϋδρολύεται σε δύο βήματα. Μετά την πρόσδεση με το παραοξόν, πρώτα απελευθερώνεται η p-νιτροφαινόλη και μετά το φωσφορικό διαιθύλιο.

Τα ιόντα ασβεστίου παίζουν διπλό ρόλο σε αυτό τον καταλυτικό μηχανισμό. Πρώτον, τα ιόντα  $Ca^{++}$  είναι απαραίτητα για την διατήρηση του ενεργού κέντρου, είτε με το να συμμετέχουν άμεσα στην καταλυτική αντίδραση, είτε με το να διατηρούν τη σωστή διαμόρφωση του ενεργού κέντρου. Δεύτερον, το ιόντα  $Ca^{++}$  διευκολύνουν την απομάκρυνση του φωσφορικού διαιθυλίου από το ενεργό κέντρο του ενζύμου, πιθανώς με την πόλωση του P-O διπλού δεσμού του παραοξόν, καθιστώντας τον φώσφορο ευαίσθητο σε πυρηνόφιλη υποκατάσταση.

Η δραστηριότητα της παραοξονάσης είναι παρούσα σε νεογέννητα και πρόωρα νεογνά στο μισό περίπου του επιπέδου που ανευρίσκεται στους ενήλικες. Τα επίπεδα των ενηλικών προσεγγίζονται περίπου ένα χρόνο μετά από τη γέννηση και φαίνεται ότι παραμένουν σταθερά σε όλη τη διάρκεια της ζωής (Timchalk C et al, 2007). Καμία διαφορά



δεν έχει αναφερθεί στην δραστικότητα της PON1 μεταξύ των δύο φύλων, παρόλο που η PON1 σχετίζεται με τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) και υπάρχει αναγνωρισμένη διαφορά στην ολική συγκέντρωση της κυκλοφορούσας HDL μεταξύ ανδρών και γυναικών (Furlong CE et al, 2006).

Έχουν γίνει πολλές μελέτες για να διερευνηθούν την το ρόλο των πρωτεϊνών αυτών στην παθοφυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού (Richter RJ et al, 2009; Furlong CE, 2009).

Βιοχημικά και γενετικά πειράματα έχουν δώσει ενδείξεις για τον πιθανό ρόλο των προϊόντων αυτών των γονιδίων δείχνοντας ότι η PON1 δρα προστατευτικά ενάντια στην κυτταρική βλάβη από τοξικούς παράγοντες όπως οι οργανοφωσφορικές ενώσεις και τα οξειδωμένα λιπίδια στις πρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) του πλάσματος (Tsatsakis AM et al, 2009; Li HL et al, 2003). Είναι γνωστό ότι οι HDL επιδρούν αρνητικά και οι LDL (λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας) θετικά στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Οι HDL έχουν την ιδιότητα να μεταβολίζουν λιπιδικά υπεροξειδία και έτσι μπορούν να μειώσουν την συσσώρευση τους στις LDL κάτω από οξειδωτικές συνθήκες. Οι HDL σε αντίθεση με τις LDL είναι ισότιμα κατανεμημένες σε όλο τον ορό όπου βρίσκονται σε υψηλότερη συγκέντρωση από ότι οι LDL. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα υπάρχουν μόνο HDL λιποπρωτεΐνες. Η PON1 είναι ένα από τα ένζυμα που είναι προσδεμένα στις HDL και ευθύνονται για αυτή την ευεργετική δράση των HDL.

Η PON1 μπορεί να επιταχύνει τόσο την διάσπαση των φωσφολιπιδικών υδροξυπεροξειδίων (πριν την συσσώρευση τους στις LDL) όσο και της ακετυλο-υδρολάσης, του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Η προστασία των HDL από την PON1 ενάντια στην οξείδωση τους, διατηρεί την ικανότητα τους για την ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης (Aviram M, 1998). Αυτό μειώνει τη συσσώρευση της χοληστερόλης στα μακροφάγα και έτσι επιβραδύνεται η έναρξη της αθηρωμάτωσης (Aviram M, 1999).

Επιπρόσθετα, μπορεί να αποτρέψει την έναρξη φλεγμονωδών αντιδράσεων των κυττάρων στα αρτηριακά τοιχώματα καταστρέφοντας τα βιολογικώς ενεργά λιπίδια στις ήπια οξειδωμένες LDL. Ανοσολογικές τεχνικές έχουν δείξει ότι η PON1 συσσωρεύεται στα αρτηριακά τοιχώματα στον άνθρωπο, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της αθηρωμάτωσης. Με αυτόν τον τρόπο, η HDL-σχετιζόμενη εστεράση συνεισφέρει στον προστατευτικό ρόλο της PON1 ενάντια στην αθηρωμάτωση, εμποδίζοντας τη συσσώρευση των προϊόντων της οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών. Μπορεί να υδρολύει τα λιπιδικά υπεροξειδία όχι μόνο στις LDL αλλά επίσης και στις αθηρωματικές βλάβες των στεφανιαίων αγγείων καθώς και των

καρωτίδων λειτουργώντας ουσιαστικά σαν σημαντικός αντι-αθηρωματογενετικός παράγοντας (Watson AD et al, 1995).

Η υδρολυτική δραστηριότητα της παραοξονάσης ενάντια στα οργανοφωσφορικά υποστρώματα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το ασβέστιο. Αντίθετα, η δραστηριότητα της σε σχέση με την παρεμπόδιση της συσσώρευσης των λιπιδικών υπεροξειδίων δεν απαιτεί την παρουσία ασβεστίου. Επιπρόσθετα, η κυστεϊνική ομάδα στη θέση -283 είναι σημαντική για την προστασία των LDL από την οξείδωση αλλά όχι για την οργανοφωσφορική υδρόλυση. Αυτό δείχνει ότι είτε μπορούν να συμβούν αναδιαμορφώσεις του ενεργού κέντρου της PON1 (που προκαλούν απώλεια της υδρολυτικής δραστηριότητας) κατά την διάρκεια της διατήρησης της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας της, είτε μπορεί να περιέχει 2 ενεργά κέντρα: το αντιοξειδωτικό κέντρο, που εξαρτάται από την κυστεΐνη -283 και ένα δεύτερο κέντρο που ευθύνεται για την υδρόλυση των οργανοφωσφορικών και εξαρτάται από το ασβέστιο.

Πολλές μελέτες έχουν γίνει για να διερευνηθεί ο ρόλος των πολυμορφισμών της PON, της τοξικολογίας των οργανοφωσφορικών ενώσεων και δυσλειτουργιών στον ανθρώπινο οργανισμό (Costa LG et al, 2003; Timchalk et al, 2002).

Οι περισσότερες αφορούν στις *Καρδιαγγειακές παθήσεις* (Shih DM & Lusis AJ, 2009) όπως η λιπιδαιμική κατάσταση του ασθενούς (Kakafika AI et al, 2003), η αρτηριοσκλήρυνση (Levien I & James RW, 2000; Kasprzak M et al, 2009; Mackness M & Mackness B, 2004) η στεφανιαία νόσος (Costa LG et al, 2003; Birjmohun RS et al, 2009) και το εγκεφαλικό επεισόδιο (Pasdari A et al, 2006).

Υπάρχουν μελέτες που διερεύνησαν την Παραοξονάση σε σχέση με την ανάπτυξη ποικίλων *Νευρολογικών διαταραχών* όπως η Νόσος Alzheimer (Leduc V et al, 2009), η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (Wills AM et al, 2008; Diekstra FP et al, 2009) και η σκλήρυνση κατά πλάκας (Jamroz-Wisniewska A et al, 2009).

Από τις *Ψυχιατρικές νόσους* διερευνήθηκε η σχιζοφρένεια (Matsumoto C et al, 2002) και η κατάθλιψη σε ηλικιωμένες γυναίκες (Lawlor DA, et al, 2007).

Έχουν εξεταστεί επίσης και *Μυοσκελετικά προβλήματα* όπως η ινομυαλγία (Altindag O et al, 2007), η οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού (Hadjigeorgiou GM et al, 2007) και η οστική πυκνότητα (Yamada Y et al, 2003).

Σε ότι αφορά στις *Ανοσολογικές παθήσεις*, μελέτες έχουν γίνει για την αναφυλακτοειδή πορφύρα Henoch-Schonlein (Yilmaz A et al, 2009), την ψωρίαση (Toker A et al, 2009), τη σαρκοείδωση (Uzun H et al, 2008), και την αρτηρίτιδα Takayasu (Espinola-

Zavaleta N et al, 2009).

Πολλές νοσολογικές καταστάσεις φαίνεται να συνδέονται με τους πολυμορφισμούς και τη δράση της PON1 όπως το άσθμα (Polonikov AV et al, 2009), η ενδομητρίωση (Verit FF et al, 2008), ο καταρράκτης (Hashim Z et al, 2009), ο σακχαρώδης διαβήτης (Flekas M et al, 2008), καθώς και προβλήματα των ούλων και του περιοδοντίου, δερματολογικά, του θυρεοειδούς αδένος, και της αναπαραγωγής (Verit FF et al, 2009).

Διάφοροι τύποι *Νεοπλασιών* έχουν συσχετιστεί με τους πολυμορφισμούς της PON1. Μερικοί από αυτούς είναι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης (Ozturk O et al, 2009), των ωοθηκών (Agraci A et al, 2009), του μαστού (Antognelli C et al, 2009), του οισοφάγου και του στομάχου (Krzystek-Korpacka M et al, 2008), του πνεύμονα (Elkiran ET et al, 2007), του προστάτη (Stevens VL et al, 2008), του γλοιώματος υψηλής κακοήθειας και του μηνιγγιώματος (Kafadar AM et al, 2006).

Μετά από μακρά έκθεση σε φππ η PON1 φάνηκε να επηρεάζεται τη δράση κάποιων ενζύμων τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης (Lopez O et al, 2007). Ειδικότερα, συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί βρέθηκε ότι συνδέονται με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών όπως του NHL (Kerridge I et al, 2002), και του Πολλαπλού Μυελώματος (Linez L et al, 2004) μετά από χρόνια έκθεση σε φππ. Υπάρχουν όμως μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση αυτή (Schroeder JC, 2005; De Roos AJ et al, 2006; Gold LS et al, 2009).

### *Πολυμορφισμοί*

- Μετατροπή του γλουταμινικού οξέος (Gln) σε αργινίνη (Arg) στη θέση 192 του αμινοξέος: πολυμορφισμός Gln192Arg (A→T)
- Μετατροπή λευκίνης (Leu) σε μεθειονίνη (Met) στη θέση 55 του αμινοξέος: πολυμορφισμός Leu55M (A→G)
- Πέντε πολυμορφισμοί στη 5'- ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου, δηλαδή στον εκκινητή: -107/-108, -126, -160/-162, -824/-832 και -907/-909
- Έναν πολυμορφισμό στην αλληλουχία ιντρόνης CA.
- Τέσσερις πολυμορφισμοί στην μη μεταφράσιμη περιοχή 3'.
- Έχουν βρεθεί και άλλοι επιπρόσθετοι πολυμορφισμοί του γονιδίου τόσο στην κωδικοποιημένη όσο και στη μη κωδικοποιημένη περιοχή οι οποίοι δεν έχουν όμως χαρακτηριστεί πλήρως. Συνολικά έχουν παρατηρηθεί 395 πολυμορφισμοί.

## Παραοξονάση 2 (PON2)

Το γονίδιο της παραοξονάσης 2 (PON2) είναι το δεύτερο μέλος της οικογένειας των γονιδίων της παραοξονάσης. Η μεγάλη ομοιότητα που υπάρχει στην αλληλουχία των αμινοξέων μεταξύ των PON πρωτεϊνών υποδηλώνει ίσως, ότι η PON2 έχει παρόμοια βιοχημική λειτουργία με αυτή της PON1 και της PON3.

Το 1998 οι Mochizuki και οι συνεργάτες του στην προσπάθεια της μεταγραφικής χαρτογράφησης του 7q21.3-q22.1 ανακάλυψαν το γονίδιο της παραοξονάσης 2 (Mochizuki H et al, 1998). Έδειξαν με φυσική χαρτογράφηση ότι η PON2 εμφανίζει υψηλή συγγένεια με την PON1 και PON3 και ότι όλα τα γονίδια βρίσκονται σε διάστημα 500 Kb το ένα από το άλλο. Όσον αφορά στη δομή της, υπέθεσαν ότι η PON2 όπως και η PON1 περιέχει ένα σηματοδοτικό πεπτίδιο που κατευθύνει την πρωτεΐνη στην μεμβράνη, περιέχει ένα ανάλογο δισουλφιδικό δεσμό που συνδέει τα κατάλοιπα που βρίσκονται κοντά στο N-τελικό και C-τελικό άκρο αντίστοιχα, ενώ η σταθερότητα της και η καταλυτική της δραστηριότητα επίσης εξαρτάται από το ασβέστιο.

Η PON2, παρόλο που εκφράζεται ευρέως σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς όπως στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στους νεφρούς και στους όρχεις, δεν ανιχνεύεται με Western ανάλυση ούτε στις HDL ούτε στις LDL. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στο ότι η PON2 δεν υπάρχει στις HDL, είτε στο ότι η PON2 μπορεί να υπάρχει στις HDL αλλά δεν είναι ανιχνεύσιμη με τη μέθοδο αυτή. Αυτή η διαφορετικότητα στην έκφραση της PON2 ενδεχομένως υποδηλώνει ότι παίζει έναν διακριτό ρόλο *in vivo*, διαφορετικό από αυτόν των PON1 και PON3.

Η PON2 έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Σε κυτταροκαλλιέργειες βρέθηκε ότι η αυξημένη έκφραση της PON2 μειώνει την ενδοκυττάρια οξειδωτική κατάσταση των κυττάρων μετά από χρήση του υπεροξειδίου του υδρογόνου. Κύτταρα που επίσης υπερεκφράζουν την PON2, τροποποιούν οξειδωτικά της LDL σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα κύτταρα μάρτυρες, όπως μετρήθηκε με συσσώρευση των LDL λιπιδικών υδροξυπεροξειδίων και με την ικανότητα των LDL να επάγουν την χημειοτακτική δραστηριότητα των μονοκυττάρων σε ανθρώπινα αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα (HAEC). Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι η PON2 μπορεί να παίζει ένα αντι-αθηρωματογενετικό ρόλο, μειώνοντας την οξείδωση των LDL και/ή μειώνοντας την παραγωγή των ενδοκυττάρων υδροξυπεροξειδίων (Ng CJ et al, 2001).

### Πολυμορφισμοί

Έχουν βρεθεί 344 πολυμορφισμοί, αλλά οι περισσότεροι μελετημένοι είναι οι εξής:

- Μετατροπή της αλανίνης (Ala) σε γλυκίνη (Gly) στη θέση 148 του αμινοξέος: πολυμορφισμός Ala148Gly (C→G)
- Μετατροπή της σερίνης (Ser) σε κυστεΐνη (Cys) στη θέση 311 του αμινοξέος: πολυμορφισμός Ser311Cys (C→G)

### Παραοξονάση 3 (PON3)

Το τρίτο μέλος της οικογένειας των γονιδίων της παραοξονάσης είναι η PON3, η οποία είναι μια πρωτεΐνη 40 kDa που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και σχετίζεται με τις HDL στον ανθρώπινο ορό ενώ απουσιάζει από τις LDL.

Περιέχει και αυτή τα τρία διατηρημένα κατάλοιπα κυστεΐνης, που έχουν ταυτοποιηθεί στην PON1. Η PON3 είναι παρόμοια με την PON1 τόσο στη συσχέτιση της με τις HDL, όσο και στην παρεμπόδιση του σχηματισμού των ήπια οξειδωμένων LDL (mild oxidized LDL) ή την απενεργοποίηση τους (Draganov D et al, 2000). Σε αντίθεση με την PON1, η PON3 δεν υδρολύει το συνθετικό υπόστρωμα παραοξόν και η έκφραση της σε HepG2 κύτταρα δεν ρυθμίζεται από οξειδωμένα φωσφολιπίδια. Οι PON1 και PON3 πρωτεΐνες περιέχουν αρκετές διατηρημένες ομόλογες περιοχές φωσφορυλίωσης και N-γλυκοσυλίωσης. Παρ' όλα αυτά δεν είναι γνωστό εάν οι PON πρωτεΐνες τροποποιούνται σε αυτές τις περιοχές ή η τροποποίηση αυτών των περιοχών απαιτείται για την *in vivo* δραστηριότητα.

Τα προβλεπόμενα μεγέθη για τις ανθρώπινες πρωτεΐνες PON1 και PON3 είναι 38,6 kDa και 39,6 kDa αντίστοιχα. Εντούτοις, η HDL-σχετιζόμενη PON1 «τρέχει» ως μία 48 kDa πρωτεΐνη, ενώ η PON3 ως μια 40 kDa πρωτεΐνη. Αυτό υποδηλώνει ότι η PON1 μπορεί να υφίσταται σημαντική μετα-μεταφραστική τροποποίηση, σε σχέση με την PON3. Επίσης η ανθρώπινη PON3 περιέχει τα τρία διατηρημένα κατάλοιπα κυστεΐνης που έχουν ταυτοποιηθεί στην PON1, γεγονός που υποδηλώνει ότι η Cys 283 και ο ενδομοριακός δισουλφιδικός δεσμός που ενώνει τα άλλα δύο κατάλοιπα, που υπάρχουν στην PON1 μπορεί επίσης να παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη δομή όσο και στην *in vivo* δραστηριότητα της PON3.

Από μελέτες βρέθηκε ότι το mRNA της PON3 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στους νεφρούς κάτι που δείχνει ότι η PON3 μπορεί να έχει διαφορετικό ρόλο από την PON1 στο

μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών στους νεφρούς (La du BN, 2001).

Για την παραξονάση 3 έχουν παρατηρηθεί 293 πολυμορφισμοί εκ των οποίων ελάχιστοι έχουν μελετηθεί για τις μοριακές και παθοφυσιολογικές τους συσχετίσεις.

## **8     Επιδράσεις στο Περιβάλλον**

Ένα μεγάλο ποσοστό των ψεκασμένων κυρίως φππ καταλήγουν σε μη στοχευόμενες περιοχές και είδη (Environmental Protection Agency, 2009). Η επιμόλυνση του εδάφους και των υδάτων μπορεί να συμβεί κατά την διαδικασία παραγωγής, διακίνησης και αποθήκευσης των φυτοφαρμάκων, κατά την εφαρμογή τους στις καλλιέργειες κατά την έκπλυση μηχανημάτων, δοχείων κτλ και μέχρι πρόσφατα κατά την από αέρος εφαρμογή τους. Η ποσότητα που μπορεί να διαφύγει από τις περιοχές εφαρμογής εξαρτάται από τις χημικές ιδιότητες (ικανότητα απορρόφησης από το έδαφος, μερικές πιέσεις των δημιουργούμενων ατμών, διαλυτότητα, βιοανθεκτικότητα κτλ). Σημαντικό ρόλο έχουν και χαρακτηριστικά του εδάφους όπως η σύσταση, η ικανότητα να κατακρατά το νερό, το οργανικό υπόστρωμα κτλ.

### **8.1.   Βιοποικιλότητα**

Προβλήματα στη διατήρηση της βιοποικιλότητας μπορούν να δημιουργήσουν η ερημοποίηση, οι πυρκαγιές ιδίως των δασών, ο ευτροφισμός, η εντατικοποίηση της γεωργίας-κτηνοτροφίας, η υπερβόσκηση, η εγκατάλειψη της γεωργικής δραστηριότητας, οι κλιματικές μεταβολές κλπ.

Κάποια φππ παρεμποδίζουν την απορρόφηση των νιτρικών στοιχείων από το έδαφος που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των φυτών. Αυτό έχει σαν συνέπεια την αύξηση της ανάγκης για εφαρμογή λιπασμάτων.

Η τοξικότητα στις μέλισσες μερικών αγροχημικών προϊόντων, έχει μεγάλη επίπτωση στην επικονίαση των φυτών τις περιόδους της ανθοφορίας. Σε κάποιες περιοχές, ολόκληρες αποικίες μελισσών μελιττοπαραγωγών έχουν εξαφανιστεί προκαλώντας σημαντικές οικονομικές συνέπειες.

Στα ζώα οι συνέπειες της χρήσης χημικών στις καλλιέργειες είναι πολύπλευρες. Είναι πιθανή η δηλητηρίαση από υπολείμματα φυτοφαρμάκων όταν τα ζώα αναζητήσουν την τροφή τους μέσα στην καλλιέργεια ή στην γειτονική περιοχή αμέσως μετά τον ψεκασμό. Η ευρεία χρήση φυτοφαρμάκων έχει και σαν αποτέλεσμα την εξαφάνιση πηγών τροφής απαραίτητες για κάποια ζώα με αποτέλεσμα να αναγκαστούν να μετακινηθούν αλλού, να αλλάξουν την διατροφή τους ή και να λιμοκτονήσουν. Για ορισμένα είδη προς εξαφάνιση,

σημαντικότερη αιτία ήταν η χρήση φυτοφαρμάκων. Εξάλλου διαμέσου των ζώων, τα φυτοφάρμακα μπαίνουν στην τροφική αλυσίδα με χειρίστη συνέπεια το φαινόμενο της βιοσυσσώρευσης.

Κάτι ανάλογο ισχύει και για τα πτηνά. Η εξαφάνιση κάποιων φυτών ασπόνδυλων οργανισμών και σκωλήκων από τα οποία τρέφονται τα πουλιά έχει οδηγήσει στη μείωση του αριθμού. Στην Ευρώπη πάντων από 116 είδη πουλιών βρίσκονται προς εξαφάνιση. Έχουν επίσης παρατηρηθεί φαινόμενα βιοσυσσώρευσης. Ορισμένα φυτοφάρμακα εφαρμόζονται σε κοκκώδη μορφή και πολύ εύκολα προσλαμβάνονται από τα πουλιά σαν «σπόροι» τροφής. Λίγα είναι τα προϊόντα που βλάπτουν απευθείας τα πουλιά. Ο κίνδυνος προέρχεται κυρίως από την υποβάθμιση του περιβάλλοντος τους.

Η έκπλυση των φυτοφαρμάκων σε ποταμούς και ρυάκια μπορεί να είναι ως και θανατηφόρα για τους υδρόβιους οργανισμούς. Η εφαρμογή ζιζανιοκτόνων (πχ θειικός χαλκός) σε υδάτινους όγκους με σκοπό την εξόντωση κάποιων φυτών έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του απαραίτητου οξυγόνου και την ασφυξία των ψαριών. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε μικρές δόσεις κάποιων φυτοφαρμάκων προκαλεί αλλαγές στη φυσιολογία και τη συμπεριφορά των υδρόβιων οργανισμών όπως η εγκατάλειψη των φωλιών επώασης και των γόνων, η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος και η ανικανότητα να ανταπεξέλθουν στους θήτες. Η καταστροφή του ζωοπλαγκτόν που αποτελεί την τροφή των μικρών ψαριών και η εξουδετέρωση κάποιων εντόμων από τα οποία τρέφονται συγκεκριμένοι υδρόβιοι οργανισμοί, τους αναγκάζει να μετακινηθούν μακρύτερα και να εκτεθούν σε περισσότερους κινδύνους μειώνοντας τις πιθανότητες επιβίωσής τους. Τα λιγότερο τοξικά φάρμακα είναι εκείνα που αποσυντίθενται γρήγορα στο περιβάλλον ενώ τα πιο τοξικά φαίνεται πως είναι τα εντομοκτόνα.

Αθροιστικές είναι και οι επιπτώσεις στους αμφίβιους οργανισμούς. Οι γυρίνοι αργούν να μετατραπούν σε βατράχους αλλά και όταν αυτό συμβεί έχουν μικρότερη ανάπτυξη και ικανότητα να αποφεύγουν τους εχθρούς τους. Κάποια φυτοφάρμακα προκαλούν ερμαφροδιτισμός στους οργανισμούς αυτούς.

## **8.2. Υδατικοί πόροι**

Η επίδραση των φυτοφαρμάκων στα υδατικά συστήματα μελετάται με την εφαρμογή μοντέλων υδρολογικής μεταφοράς. Οι κυριότεροι οδοί μέσω των οποίων τα φυτοφάρμακα φτάνουν στους υδάτινους πόρους είναι οι εξής: μέσω διαρροών έξω από την



επιφάνεια-στόχο, διείσδυσης και αποστράγγισης μέσα από το έδαφος, αδειάσματος εκπλυμάτων στα ύδατα και διασποράς (πχ από ατύχημα ή αμέλεια). Οι παράγοντες που παίζουν ρόλο στην ικανότητα επιμόλυνσης είναι η διαλυτότητα, η απόσταση από το υδάτινο σημείο, ο καιρός, ο τύπος του εδάφους, η παρουσία καλλιέργειας και ο τρόπος εφαρμογής του προϊόντος.

Παρατηρείται σημαντική γεωγραφική και εποχιακή ανισοκατανομή των υδατικών πόρων στην Ελλάδα: άνυδρα νησιά και ανατολική/νότια Ελλάδα και πλεονασματικό υδατικό δυναμικό στη δυτική και βόρεια ενδοχώρα.

Η ποιότητα των υδάτων παρουσιάζει σχετικές αδυναμίες σε τοπικό επίπεδο στα υπόγεια νερά, όπου εμφανίζονται αυξημένες τιμές νιτρικών αλάτων, εξαιτίας της εντατικοποίησης της γεωργίας και της χρήσης λιπασμάτων κυρίως νιτρικών. Αποτέλεσμα της συγκέντρωσης νιτρικών και φωσφορικών ενώσεων κυρίως από γεωργικά και αστικά απόβλητα στα επιφανειακά νερά (λίμνες, υγροτόπους) είναι η εμφάνιση φαινομένων ευτροφισμού. Όσον αφορά στα κτηνοτροφικά απόβλητα το πρόβλημα δεν είναι έντονο και εντοπίζεται κυρίως σε περιοχές συγκέντρωσης μονάδων μέσου και μεγάλου βαθμού.

### **8.3. Κλιματική αλλαγή**

Τα φυτοφάρμακα συμβάλλουν στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Ο άνεμος μπορεί να παρασύρει προϊόντα με μορφή σωματιδίων ή σταγονιδίων που επικάθονται σε σωματίδια και σκόνες της ατμόσφαιρας και να τα μεταφέρει σε άλλες περιοχές. Κάποια προϊόντα εξάλλου είναι πτητικά και μεταφέρονται σε γειτονικές περιοχές. Για τους λόγους αυτούς είναι μέγιστης σημασίας η δημιουργία ανασχετικών ζωνών (μη χρησιμοποιούμενες εκτάσεις ή ψηλά αειθαλή δένδρα) γύρω από τις καλλιέργειες.

Με βάση το πρωτόκολλο του Κιότο η Ελλάδα έχει δεσμευτεί να περιορίσει την αύξηση των εκπομπών της κατά την περίοδο 2008-2012 σε 25% σε σχέση με το έτος βάσης 1990. Οι πηγές εκπομπών αερίων του φαινομένου του θερμοκηπίου από τη γεωργία είναι:

- Εκπομπές  $N_2O$  (υποξειδίου του αζώτου) από εδάφη, οφειλόμενες κυρίως στη λίπανση με αζωτούχα λιπάσματα, και τη διαχείριση της κόπρου.
- Εκπομπές  $CH_4$  (μεθανίου) από εντερικές ζυμώσεις των ζώων και από τη διαχείριση της κόπρου.

Τα ενεργειακά φυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον περιορισμό των εκπομπών και τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή περιεκτικότητα λιγνίνης και κυτταρίνης

και αντίστοιχη υψηλή παραγωγή βιομάζας. Ετήσια ενεργειακά φυτά είναι ο αραβόσιτος, ο ηλιάνθος, το σόργο, η ελαιοκράμβη και το βαμβάκι (βαμβακόσπορος), ενώ πολυετή είναι ο ευκάλυπτος, η ιτιά, η ψευδοακακία και η λεύκα.

#### **8.4. Έδαφος**

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τα ελληνικά εδάφη είναι αυτός της ερημοποίησης. Οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση του προβλήματος είναι η διάβρωση του εδάφους αποτέλεσμα των ειδικών εδαφοκλιματικών συνθηκών που επικρατούν στη χώρα μας, κυρίως των μεγάλων κλίσεων σε συνδυασμό με την αποψίλωση εξαιτίας των πυρκαγιών, της εντατικοποίησης της γεωργίας, των αδόκιμων πρακτικών άρδευσης, της υπερβόσκησης και σε ορισμένες περιπτώσεις της εγκατάλειψης της αγροτικής δραστηριότητας. Έχει υπολογιστεί ότι περίπου 83% της συνολικής έκτασης βρίσκεται σε περιοχές μετρίου ως υψηλού κινδύνου διάβρωσης. Δευτερεύοντες παράγοντες οι οποίοι όμως δρουν πολλαπλασιαστικά είναι η μείωση της οργανικής ουσίας, η ρύπανση από γεωργικά, αστικά και βιομηχανικά απόβλητα, η καταστροφή της δομής και της περατότητας του εδάφους.

Η μειωμένη χρήση αγροχημικών έχει σαν αποτέλεσμα καλύτερη ποιότητα του εδάφους και αύξηση της οργανικής ουσίας που έχει σαν ωφέλιμη συνέπεια την μεγαλύτερη κατακράτηση νερού. Έτσι μεγαλώνει η ευφορία του εδάφους ιδιαίτερα σε περιόδους ξηρασίας. Το οργανικό υπόστρωμα ενώνεται με τα φυτοφάρμακα και βοηθά στην αποσύνθεσή τους στο έδαφος.

#### **8.5. Εμμένοντες οργανικοί ρύποι (Persistent Organic Pollutants-POPs)**

Πρόκειται για χημικές ενώσεις οι οποίες είναι ανθεκτικές στον καταβολισμό και για το λόγο αυτό παραμένουν στο περιβάλλον για χρόνια. Κάποιες από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν ευρέως είναι: aldrin, chlordane, DDT, dieldrin, endrin, heptachlor, hexachlorobenzene, mirex, toxaphene κ.α. Κάποια έχουν πτητική ικανότητα και με τον τρόπο αυτό μεταφέρονται και επικάθονται και σε απομακρυσμένες περιοχές. Υπάρχει το φαινόμενο της βιοσυσσώρευσης και στη συνέχεια της βιομεγένθυσης όπου οι συγκεντρώσεις μπορεί να φτάσουν ως και 70.000 φορές της αρχικής. Τα προβλήματα που προκαλούν στους οργανισμούς μη στόχους και στον άνθρωπο έχουν να κάνουν με

διαταραχές του ενδοκρινικού, αναπαραγωγικού, ανοσοποιητικού συστήματος, μεταλλάξεις και ανάπτυξη καρκίνου, διαταραχές συμπεριφοράς και υπογονιμότητα.

#### **8.6. Ανάπτυξη αντοχής των παρασίτων**

Τα παράσιτα αρχικά μπορεί να είναι ευαίσθητα στα φυτοφάρμακα. Στη συνέχεια όμως και μέσα από τη φυσική επιλογή, εξελίσσονται γενετικά για να επιβιώσουν και μπορεί να μετατραπούν σε ανθεκτικά στελέχη. Η ανθεκτικότητα αντιμετωπίζεται με την εναλλαγή ή και την ανάμειξη διαφόρων κατηγοριών και ειδών φυτοφαρμάκων με διαφορετικό τρόπο δράσης, ώστε να καθυστερήσει ή να μετριαστεί η δημιουργία ανθεκτικών στελεχών.

#### **8.7. Αντιδραστική ανάπτυξη και δευτερεύουσες επιδημίες εχθρών των καλλιεργειών**

Οργανισμοί μη στόχοι επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη χρήση αγροχημικών. Στις περιπτώσεις που κάποιος επιβλαβής οργανισμός βρίσκεται υπό έλεγχο δια μέσου της δράσης των φυσικών του εχθρών και παρασίτων, η εφαρμογή φυτοφαρμάκων μπορεί να σκοτώσει και τα δύο είδη πληθυσμών. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αντιδραστική έξαρση των επιβλαβών οργανισμών. Το ίδιο φαινόμενο έχει συμβεί και με τους ψεκασμούς για την καταπολέμηση των κουνουπιών. Η αναζωπύρωση των επιβλαβών οργανισμών οφείλεται στο γεγονός ότι έχουν καταστραφεί οι φυσικοί εχθροί τους.

Το ίδιο ισχύει και για το φαινόμενο των δευτερευουσών επιδημιών. Κάποιος πληθυσμός που δεν δημιουργούσε σημαντικά προβλήματα, μετά την εφαρμογή φυτοφαρμάκων άρχισε να έχει σημαντικές επιπτώσεις στις καλλιεργείες. Και στις δύο περιπτώσεις οι φυσικοί εχθροί είναι πιο ευαίσθητοι στα φυτοφάρμακα από τους οργανισμούς στόχους με αποτέλεσμα την αύξηση του επιβλαβούς πληθυσμού σε σχέση με πριν την εφαρμογή.

## 9 Σκοπός

Στην ιατρική πράξη καθώς και στη δημόσια υγεία συχνά υπάρχει η ανησυχία ότι το αγροτικό επάγγελμα συνδέεται με ένα πλήθος νοσημάτων. Η γεωργία εμπίπτει στα επικίνδυνα επαγγέλματα και το γεγονός αυτό επισημαίνεται από τον ιατρικό κόσμο που δραστηριοποιείται στην ύπαιθρο (Blair A et al, 2005; Zejda JE et al, 1993).

Η επίπτωση των αιματολογικών νεοπλασιών αυξήθηκε στην Ελλάδα τα τελευταία 30 χρόνια (Λινού και συν, 1988; Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδας, 2001) και αντικατοπτρίζει μια παγκόσμια τάση η οποία μερικώς μόνο μπορεί να εξηγηθεί από την βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων, την καλύτερη φύλαξη και αρχειοθέτηση των φακέλων και των αρχείων των ασθενών, το HIV και τις αλλαγές στην κατάταξη των νοσημάτων αυτών (Blair A & White DW, 1981).

Είναι γνωστό ότι η γενετική προδιάθεση, δηλαδή το πώς το γενετικό υλικό (γονότυπος) επηρεάζει ή διαφοροποιεί την πιθανότητα εμφάνισης μιας νόσου στα άτομα ενός πληθυσμού, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των παραπάνω νοσολογικών οντοτήτων. Η ανθρώπινη PON1 έχει δύο πολυμορφισμούς στην περιοχή που κωδικοποιείται (L55M και Q192R) και αρκετούς στην ρυθμιστική περιοχή του εκκινητή αλλά και στη μη κωδικοποιημένη περιοχή. Έχουν γίνει μελέτες που συσχετίζουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς με την ανάπτυξη νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του αίματος, μετά από χρόνια έκθεση σε φππ ενώ σε άλλες μελέτες η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώνεται.

Σκοπός ήταν η οργάνωση και διεξαγωγή μελέτης για την επιδημιολογική διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ της έκθεσης σε φππ και της ανάπτυξης αιματολογικών νεοπλασιών στη Θεσσαλία η οποία συνεισφέρει με ένα μεγάλο ποσοστό στην αγροτική εργατική δύναμη του πληθυσμού της χώρας (Steenland K et al, 1997; Fenske RA et al, 2001)

Οι κυριότεροι στόχοι της έρευνας αυτής είναι η ποσοτικοποίηση της έκθεσης και η διερεύνηση των πρακτικών εφαρμογής των φππ και η χρήση των Μέτρων Ατομικής Προστασίας (ΜΑΠ) χρησιμοποιώντας αναλυτικά προτυποποιημένα ερωτηματολόγια σε πάσχοντες και μάρτυρες στα δύο νοσοκομεία της πόλης της Λάρισας, τα οποία άλλωστε είναι και τα μεγαλύτερα της περιοχής. Επιπλέον στόχος, ήταν και η διερεύνηση των πολυμορφισμών της PON1 (L55M και Q192R) σε σχέση με τις αιματολογικές νεοπλασίες στη Θεσσαλία και συγκεκριμένα στην ευρύτερη περιοχή της Λάρισας.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1 Υλικά και Μέθοδος

### 1.1. Περιοχή συλλογής των δεδομένων (Λάρισα, Θεσσαλία)

Η Θεσσαλία είναι μια από τις 13 Περιφέρειες της Ελλάδας, η οποία καταλαμβάνει το κεντρο-ανατολικό μέρος της ηπειρωτικής Ελλάδας. Περιλαμβάνει της Νομαρχίες Λάρισας, Καρδίτσας, Τρικάλων και Μαγνησίας (Επιμελητήριο Λάρισας, 2010). Η συνολική της έκταση είναι 14.036 τετραγωνικά χιλιόμετρα τα οποία αντιστοιχούν περίπου στο 10,6% της συνολικής έκτασης της χώρας. Συνορεύει προς Βορρά με τις Περιφέρειες Δυτικής και Κεντρικής Μακεδονίας, προς Νότο με την Περιφέρεια Στερεάς Ελλάδος, Δυτικά με την Περιφέρεια Ηπείρου, ενώ Ανατολικά βρέχεται από το Αιγαίο Πέλαγος.

Το 36,0% του εδάφους είναι πεδινό, το 17,1% ημιορεινό, ενώ το 44,9% είναι ορεινό. Η εδαφική της διαμόρφωση είναι τέτοια ώστε ψηλά βουνά περιβάλλουν το Θεσσαλικό κάμπο, ο οποίος αποτελεί τη μεγαλύτερη πεδιάδα της χώρας που διαρρέεται από δυτικά προς τα ανατολικά από τον ποταμό Πηνειό που είναι το τρίτο μεγαλύτερο ποτάμι της χώρας. Τα βουνά αυτά είναι ο Όλυμπος, το νότιο τμήμα της οροσειράς της Πίνδου, ο Ιταμός, το Πήλιο και η Όθρυς. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η τεχνητή λίμνη του Ταυρωπού, η οποία δημιουργήθηκε ύστερα από απόφραξη της κοίτης του Ταυρωπού, παραπόταμου του Αχελώου.

Σύμφωνα με την τελευταία απογραφή του πληθυσμού το 2004 από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδας (ΕΣΥΕ), ο πληθυσμός της περιοχής είναι περίπου 745.000 και αντιπροσωπεύει το 7% του συνολικού πληθυσμού της χώρας. Η διαχρονική εξέλιξη του ενεργού πληθυσμού και της απασχόλησης τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται αύξουσα. Μεταξύ 1991 και 2001, ο πληθυσμός της περιφέρειας αυξήθηκε κατά 2,6%, ρυθμός πολύ χαμηλότερος του συνολικού που ήταν 6,9%. Αναλυτικότερα το 44% του πληθυσμού είναι αστικός, το 16% είναι ημιαστικός και το 40% αγροτικός. Το 38,7% των απασχολουμένων εργάζεται στον πρωτογενή τομέα, το 17,4% στον δευτερογενή τομέα και το 43,9% στον τριτογενή τομέα, ενώ τα αντίστοιχα εθνικά ποσοστά είναι 19,8%, 22,5% και 57,7% (1997). Κατά τα τελευταία έτη, φαίνεται μια σαφής τάση ενίσχυσης του τριτογενούς τομέα και μείωσης του δευτερογενούς, ενώ ο πρωτογενής τομέας παραμένει στο ίδιο επίπεδο.

Η τόσο υψηλή συγκέντρωση εργατικού δυναμικού στον πρωτογενή τομέα παραπέμπει σε παραγωγικά πρότυπα που υποδηλώνουν διαρθρωτική υστέρηση. Στο

βαθμό που η αναδιάρθρωση της γεωργίας συνδυαστεί με έξοδο του εργατικού δυναμικού, τίθεται ένα σημαντικό πρόβλημα σχεδιασμού διαρθρωτικών πολιτικών. Οι πολιτικές αυτές θα πρέπει να στοχεύουν στην απορρόφηση του πλεονάζοντος δυναμικού σε εναλλακτικές (ή συμπληρωματικές) δραστηριότητες τοπικής κλίμακας για την αποφυγή της αποψίλωσης των αγροτικών περιοχών και την επιδείνωση του αναπτυξιακού προβλήματος.

Ιδιαίτερο πρόβλημα είναι η σημαντική μείωση της βιομηχανικής απασχόλησης στις βιομηχανικές περιοχές κυρίως του Βόλου αλλά και της Λάρισας. Η μείωση αυτή της απασχόλησης, αν και σε κάποιο βαθμό αντισταθμίστηκε από την αύξηση των δραστηριοτήτων του τριτογενή τομέα, δημιουργεί σοβαρά προβλήματα επανακατάρτισης του εργατικού δυναμικού που παρουσιάζουν ή προβλέπεται να παρουσιάσουν αυξημένη ζήτηση.

Το πραγματικό κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Περιφερειακό Προϊόν (ΑΠΠ) της περιφέρειας εκτιμάται σε 8.190 € το 2001, ήταν δηλαδή κατά 8,7% χαμηλότερο του κατά κεφαλήν ΑΕΠ της χώρας. Οι νομοί Μαγνησίας και Λάρισας έχουν κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Περιφερειακό Προϊόν υψηλότερο από την Περιφέρεια, ενώ οι νομοί Καρδίτσας και Τρικάλων χαμηλότερο. Η κατανομή του ΑΠΠ κατά τομέα οικονομικής δραστηριότητας στους νομούς διαφέρει αρκετά από την αντίστοιχη κατανομή ολόκληρης της χώρας. Συγκεκριμένα, η συνεισφορά του πρωτογενούς τομέα είναι σημαντικά υψηλότερη, ενώ χαμηλότερο είναι το μερίδιο των υπηρεσιών. Η βιομηχανία έχει υψηλότερη συμμετοχή στους νομούς Μαγνησίας και Λάρισας. Οι νομοί Λάρισας και Μαγνησίας είχαν τη μεγαλύτερη συνεισφορά στο ΑΠΠ της Θεσσαλίας. Τα μέσα μερίδιά τους κατά την πενταετία 1997-2001 εκτιμώνται σε 39,5% και 29,6% αντιστοίχως

#### ◆ Επίπεδο εκπαίδευσης

Το εργατικό δυναμικό με εκπαίδευση μέχρι και το Δημοτικό καλύπτει το 52,2% του συνόλου και είναι σημαντικά ανώτερο από το αντίστοιχο ποσοστό της χώρας που είναι 38,1%. Το εργατικό δυναμικό Γυμνασιακής εκπαίδευσης αποτελεί το 9,8%, ενώ το εργατικό δυναμικό Λυκειακής εκπαίδευσης καλύπτει το 21,5% του συνόλου. Το εργατικό δυναμικό με ανώτερη και ανώτατη μόρφωση ανέρχεται στο 16,6% του συνόλου του εργατικού δυναμικού της Περιφέρειας.

Σε γενικές γραμμές αν και η Περιφέρεια υστερεί σε σχέση με το επίπεδο εκπαίδευσης της χώρας, διαθέτει γενικά υψηλής ποιότητας ανθρώπινο δυναμικό, το οποίο δημιουργεί τις προϋποθέσεις τόσο για την ενεργοποίηση της ενδογενούς ανάπτυξης, όσο

και για προσέλκυση δραστηριοτήτων αιχμής στην περιοχή.

◆ Πρωτογενής τομέας

Η Θεσσαλία είναι η δεύτερη Περιφέρεια στη αγροτική παραγωγή μετά την Κεντρική Μακεδονία και συνεισφέρει με το 14,2% του συνολικού πρωτογενούς προϊόντος στη χώρα. Από το 1990 και μετά το 20% του Ακαθάριστου Περιφερειακού Προϊόντος (ΑΠΠ) προέρχεται από τον γεωργικό τομέα. Το αντίστοιχο ποσοστό για το σύνολο της χώρας είναι 8%.

Ο τομέας αυτός εξακολουθεί να είναι σημαντικός για τις οικονομικές εξελίξεις στην Περιφέρεια, αλλά και σε κάθε Νομό ξεχωριστά, τόσο από άποψη συμμετοχής στο ΑΠΠ και την απασχόληση, όσο και επειδή παρέχει πρώτες ύλες σε σημαντικό μέρος της μεταποίησης. Στα συγκριτικά πλεονεκτήματα συγκαταλέγονται ο Θεσσαλικός κάμπος (μεγαλύτερη πεδιάδα της χώρας) και η προσαρμοστικότητα των παραγωγών στις νέες εξελίξεις της τεχνολογίας και της αγοράς. Είναι χαρακτηριστικό ότι στη γεωργία, που συνεισφέρει κατά 66% στο εισόδημα της Περιφέρειας από τον πρωτογενή τομέα, υπήρξαν κατά τα τελευταία 10-15 χρόνια σημαντικές μεταβολές τόσο στον όγκο της παραγωγής, όσο και στη διάρθρωση των καλλιεργειών (με πρώτα τα προϊόντα από άποψη αύξησης το σκληρό σιτάρι και το βαμβάκι).

Ο τύπος της αναδιάρθρωσης των καλλιεργειών που συνέβη επέτρεψε την άμεση μεγιστοποίηση του γεωργικού εισοδήματος, αλλά όχι και την προσαρμογή στις μέσο- και μακροπρόθεσμες προοπτικές της ισορροπίας προσφοράς και ζήτησης.

Κατά το 1994 χρησιμοποιήθηκαν 1.081 κιλιά φυτοπροστατευτικών προϊόντων για κάθε τετραγωνικό χιλιόμετρο καλλιεργούμενης γης (2.486.656 κιλιά) στο Νομό Λάρισας. Στο νομό βρίσκονται οι μισές σε έκταση καλλιεργούμενες περιοχές της Περιφέρειας της Θεσσαλίας (συνολικά 5.000.000 τετραγωνικά χιλιόμετρα περίπου) (Giatropoulos KA, 1994). Αυτά όμως είναι δεδομένα πριν την εισαγωγή της μορφής τυποποίησης του επενδυμένου σπόρου, η οποία αναμένεται να μειώσει τις ποσότητες των προϊόντων που χρησιμοποιούνται.

Η κτηνοτροφία παρουσιάζει επίσης αναπτυξιακές τάσεις, που εκφράστηκαν με την αύξηση της ζωικής παραγωγής και του ζωικού κεφαλαίου χοίρων και βοοειδών κατά την προηγούμενη δεκαετία, αλλά έχει μεγάλα περιθώρια βελτίωσης, κυρίως στον τομέα της αιγοπροβατοτροφίας.

Η δασοπονία έχει σημαντικά περιθώρια περαιτέρω ανάπτυξης. Το ότι οι περιοχές στις οποίες υπάρχουν δάση συμπίπτουν κυρίως με τις προβληματικές ζώνες της Περιφέρειας, είναι ένας από τους παράγοντες της μη επαρκούς ανάπτυξης του τομέα



(κυρίως λόγω ελλείψεων σε υποδομές), αλλά ταυτόχρονα επιτρέπουν τη χρησιμοποίησή του στο πλαίσιο προσπαθειών για τη βελτίωση της κατάστασης στις ζώνες αυτές.

Οι νεώτερες μορφές αλιείας (ιχθυοκαλλιέργειες) δεν έχουν ιδιαίτερη ανάπτυξη παρότι υπάρχουν οι προϋποθέσεις για την ανάπτυξη του τομέα. Σημαντικό μέρος των αλιευμάτων προέρχεται από τον Παγασητικό, η μείωση της ρύπανσης του οποίου μπορεί να συνδυάσει την περιβαλλοντική και οικονομική ανάπτυξη.

◆ Δευτερογενής τομέας

Επίκεντρο της ανάπτυξης της μεταποίησης στη Θεσσαλία είναι οι περιοχές της Μαγνησίας και της Λάρισας (δίπολο Λάρισα – Βόλος), ιδίως για τις μεγαλύτερες μονάδες, οι οποίες συγκεντρώνονται περισσότερο στον πρώτο νομό. Οι μικρές παραγωγικές μονάδες όμως και κυρίως οι οικογενειακές που λειτουργούν σε παραδοσιακούς κλάδους είναι διάσπαρτες σε όλη τη Θεσσαλία και κυρίως στις μεγάλες αστικές συγκεντρώσεις και στους οδικούς άξονες. Η πορεία της βιομηχανίας στη Θεσσαλία ήταν ιδιαίτερα θετική στην περίοδο 1970-1985, όπου οι ρυθμοί αύξησης του προϊόντος και της απασχόλησης ήταν υψηλότεροι από αυτούς της χώρας.

Ωστόσο, κατά τα τελευταία χρόνια και ιδίως στην περίοδο 1988-1995, η γενικότερη αποβιομηχάνιση έχει γίνει ιδιαίτερα αισθητή στην Περιφέρεια, και ιδιαίτερα στους δυο πιο ανεπτυγμένους Νομούς. Σε αυτή την περίοδο εκτιμάται ότι έχουν χαθεί στη Μαγνησία μόνο πάνω από 7.000 θέσεις εργασίας με το κλείσιμο μεγάλων επιχειρήσεων και τη συρρίκνωση των θέσεων απασχόλησης σε άλλες. Ας σημειωθεί πάντως ότι το κλίμα αυτό της αποβιομηχάνισης έχει αρχίσει να ανατρέπεται και να αντικαθίσταται από ένα κλίμα συγκρατημένης αλλά υπαρκτής αισιοδοξίας για τις προοπτικές της βιομηχανίας στην Περιφέρεια. Η αισιοδοξία αυτή στηρίζεται στο δυναμισμό που δείχνει η Περιφέρεια στον τομέα των ιδιωτικών επενδύσεων.

Η βιομηχανική βάση της Περιφέρειας περιλαμβάνει τρεις ομάδες δραστηριοτήτων:

- α) βιομηχανίες που είναι εγκατεστημένες στην Περιφέρεια λόγω γειτνίασης με τις πρώτες ύλες,
- β) μονάδες προσανατολισμένες τόσο στην εσωτερική αγορά όσο και στις αγορές του εξωτερικού, κυρίως της Ευρώπης και των Βαλκανίων, και
- γ) βιομηχανίες που εγκαταστάθηκαν στην Περιφέρεια λόγω γεωγραφικών ή άλλων πλεονεκτημάτων (λιμάνι Βόλου, εργατικό δυναμικό), αλλά δεν έχουν σχέση με τις τοπικές αγορές πρώτων υλών ή τελικών προϊόντων.

Το μέλλον των δύο πρώτων ομάδων είναι ευκολότερα προβλέψιμο. Οι αλλαγές που πρέπει να αναμένονται στην πρωτογενή παραγωγή θα δημιουργήσουν νέες δυνατότητες μεταποίησης προϊόντων, κυρίως του αγροδιατροφικού τομέα, ενώ η εσωτερική και εξωτερική ζήτηση θα μεγαλώσει με αντίστοιχες προοπτικές για τις σχετικές μονάδες. Όσον αφορά την τρίτη ομάδα, οι προοπτικές τους θα εξαρτηθούν από τη γενικότερη πορεία του κλάδου στον οποίο ανήκουν και γενικότερα, από τις συνολικές βιομηχανικές εξελίξεις.

◆ Τριτογενής τομέας

Η συνιστώσα «υπηρεσίες προς τις επιχειρήσεις» δεν είναι ανεπτυγμένη σε σημαντικό βαθμό, παρά τη συνολική αυξητική τάση του τριτογενούς τομέα. Δεδομένου του στρατηγικού ρόλου αυτών των υπηρεσιών, θα πρέπει να επιδιωχθεί η προσέλκυση και στήριξη τέτοιων δραστηριοτήτων, μέσα από προγράμματα και πολιτικές. Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι στον τομέα αυτό αναμένεται σημαντική βελτίωση, καθώς η ανάπτυξη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και κυρίως του τεχνολογικού κύκλου του, αποτελεί ένα σημαντικό πόλο παροχής παραγωγικών υπηρεσιών ο οποίος θα πρέπει να ενισχυθεί. Αυτή τη στιγμή το Πανεπιστήμιο διαθέτει 103 εργαστήρια εκ των οποίων τα 70 περίπου ήδη παρέχουν υπηρεσίες προς ιδιωτικούς και δημόσιους φορείς τοπικής και εθνικής κλίμακας. Πέρα από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας που έχει σημαντική ερευνητική δραστηριότητα, λειτουργεί στην Θεσσαλία και Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα. Επίσης, σημαντικό είναι και το ποσοστό των ερευνητικών κέντρων και ινστιτούτων που φτάνει το 7% του συνόλου των ερευνητικών κέντρων και ινστιτούτων της χώρας (1993), κατατάσσοντάς τη στην 4<sup>η</sup> θέση μεταξύ των 13 Περιφερειών της χώρας.

Η Περιφέρεια διαθέτει σημαντικούς τουριστικούς πόρους (φυσικό περιβάλλον, παραδοσιακούς οικισμούς, αρχαιολογικούς χώρους) που συγκεντρώνονται κυρίως στην ανατολική παραλιακή ζώνη, τα νησιά και τις ορεινές ζώνες. Η μεγαλύτερη τουριστική ανάπτυξη παρατηρείται στην ευρύτερη περιοχή του Βόλου (Πήλιο και Σποράδες, με φαινόμενα κορεσμού στην περίπτωση της Σκιάθου και λιγότερο της Σκοπέλου), την περιοχή των Τεμπών και στην παράκτια ζώνη του Ν. Λάρισας, την περιοχή της Καλαμπάκας – Μετεώρων και τη Λίμνη Πλαστήρα.

Τα τελευταία χρόνια σημειώθηκε αύξηση των κλινών των ξενοδοχειακών καταλυμάτων. Παρόλα αυτά η ανάπτυξη του τουρισμού στην Περιφέρεια παραμένει συνολικά περιορισμένη (σε σύγκριση με τις υπάρχουσες δυνατότητες) και ταυτόχρονα άνισα κατανομημένη στο χώρο και έντονα εποχιακή. Κύριοι ανασταλτικοί παράγοντες είναι: α) οι

ανεπάρκειες των υπερτοπικών συνδέσεων, β) το χαμηλό επίπεδο των προσφερόμενων τουριστικών υπηρεσιών, γ) η ανεπαρκής τουριστική υποδομή και δ) η απουσία ανάπτυξης νέων μορφών τουρισμού, παρά την καταλληλότητα της Περιφέρειας γι' αυτούς (ιαματικός τουρισμός, περιηγητικός τουρισμός, οικοτουρισμός, ορεινός τουρισμός, συνεδριακός τουρισμός κλπ.) για την άμβλυνση της εποχικότητας και την ποιοτική αναβάθμιση του τομέα.

◆ **Φυσικό και ανθρωπογενές περιβάλλον**

Η Θεσσαλία συγκεντρώνει μια αξιόλογη ποικιλία οικοσυστημάτων και ένα περιβάλλον με ιδιαίτερα υψηλή αισθητική, πολιτιστική και ιστορική αξία και ιδιαίτερο φυσικό κάλλος. Ένας μακρύς κατάλογος θεσμοθετημένων και μη περιοχών προστασίας της φύσης και της πολιτιστικής κληρονομιάς και τοπίων φυσικού κάλλους (Θαλάσσιο Πάρκο Σποράδων, Όλυμπος, Κοιλιάδα Τεμπών, Αμπελάκια, Πήλιο, Σκιάθος, Σκόπελος, Μετέωρα, Λίμνη Πλαστήρα, Ασπροπόταμος, Πίνδος, Περτούλι κλπ.) επιβεβαιώνει τη σημασία του περιβάλλοντος για τη ζωή και την ταυτότητα της Θεσσαλίας, επισημαίνοντας ταυτόχρονα τις δυνατότητες αξιοποίησης και τις αυξημένες ευθύνες προστασίας.

Η Θεσσαλία γενικά χαρακτηρίζεται από ικανοποιητικές συνθήκες περιβάλλοντος και ποιότητας ζωής στον οικιστικό χώρο, καλές συνθήκες στο φυσικό περιβάλλον και γενικά ανταγωνιστικές συνθήκες περιβάλλοντος με διεθνή κριτήρια, ιδίως αν ληφθούν υπόψη οι δυνατότητες περαιτέρω βελτίωσης.

Στα προβλήματα του περιβάλλοντος, παρουσιάζεται η ανάγκη αντιμετώπισης της επιβάρυνσης των φυσικών οικοσυστημάτων (υδατικών κυρίως, αλλά και χερσαίων) από την υπερβολική χρήση φυτοφαρμάκων και λιπασμάτων (ευτροφισμός, μόλυνση, μείωση πανίδας κλπ.), καθώς και η ανάγκη βελτιστοποίησης της διαχείρισης των υδατικών πόρων και της αντιμετώπισης του προβλήματος των αποβλήτων (και των άλλων οχλήσεων) από τη λειτουργία των κτηνοτροφικών μονάδων.

## **1.2. Πάσχοντες**

### Ορισμός των πασχόντων

Ως πάσχοντες στη μελέτη αυτή χαρακτηρίζονται άτομα που νοσηλεύτηκαν στα νοσοκομεία της πόλης και νόσησαν από αιματολογικές νεοπλασίες με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση.

Αφού το αρχέγονο κύτταρο παράγει τα μυελοειδή κύτταρα, τα ερυθροειδή κύτταρα και τα αιμοπετάλια, ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές παρατηρούνται σε όλες τις κυτταρικές σειρές (Isselbacher KJ, 1995). Για τα είδη των Μυελοδυσπλαστικών διαταραχών, η διάκριση δεν είναι απόλυτη επειδή η νόσος μπορεί να εξελιχθεί από τη μια μορφή στην άλλη και επειδή παρατηρούνται συχνά υβριδικές διαταραχές. Όλες μπορούν να εξελιχθούν σε Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία. Κάποιες, παρ' όλα αυτά, φαίνεται να επικρατούν, π.χ. η μορφή Μικτών Κυττάρων για τα Λεμφώματα Hodgkin.

Η κατάταξη που χρησιμοποιήθηκε είναι εκείνη που χρησιμοποιούταν περισσότερο από τους έλληνες κλινικούς μέχρι πρότινος (FAB και REAL), διότι σήμερα με την εισαγωγή της μοριακής βιολογίας στην καθημερινή διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία, χρησιμοποιείται η κατάταξη του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WHO). Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων με προγενέστερες μελέτες στο πεδίο. Η κατάταξη περιλαμβάνει πέντε βασικές κατηγορίες νοσημάτων και είναι η εξής:

1. Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές.

- Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία: Σημαντική αύξηση της μυελοσύνθεσης (κύτταρα της μυελικής σειράς που διατηρούν την ικανότητα διαφοροποίησης). Παρουσία του χρωμοσώματος Philadelphia (σύντηξη του πρωτοογκογονιδίου *abl*, Abelson, του χρωμοσώματος 9 με τη θέση *bcr*, breakpoint cluster region, του χρωμοσώματος 22).
- Γνήσια (Αληθής) Πολυκυτταραιμία: Υπερπαραγωγή και των τριών κυτταρικών σειρών (λευκά, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια) αλλά πρωτίστως των ερυθροκυττάρων.
- Μυελοειδής μεταπλασία με μυελοϊνωση: Ως απόκριση σε αυξητικούς παράγοντες τύπου PDGF (αιμοπεταλίων) και TGF (νεοπλασίας). Χαρακτηρίζεται από υπερκυτταρικό μυελό των οστών με ίνωση και εξωμυελική αιμοποίηση σε ήπαρ, σπλήνα και λεμφαδένες.
- Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση: Υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων με απουσία άλλων αιτίων. Φυσιολογική ερυθροκυτταρική μάζα.

2. Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Κυτταροπενία με υπερκυτταρικό μυελό των οστών. Σύμφωνα με την ταξινόμηση FAB (French, American, British) διακρίνονται σε:

- Ανθεκτική Αναιμία (AR)

- Ανθεκτική Αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδεροβλάστες (ARSA)
- Ανθεκτική Αναιμία με περίσσεια βλαστών (AREB)
- Ανθεκτική Αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετάβαση (AREB-T)
- Χρόνια Μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (LMMC)

### 3. Λευχαιμίες

- Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία: Η μέγιστη επίπτωση της είναι μεταξύ 3 και 7 ετών. Προκαλεί περίπου το 20% των οξείων λευχαιμιών των ενηλίκων.
- Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ή Οξεία Μη Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία): Κατ'εξοχήν νόσος των ενηλίκων. Στις Οξείες αυτές Λευχαιμίες υπάρχει βραχεία διάρκεια των συμπτωμάτων, κυτταροπενίες και υπερβολική αύξηση των βλαστών (> 30% στον μυελό και > 90% στο περιφερικό αίμα)
- Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία: Κακοήθεια κυρίως των Β λεμφοκυττάρων που εμφανίζονται ανοσοανεπαρκή και συσσωρεύονται προοδευτικά. Ταυτόχρονη έκθεση των CD19 (B- λεμφοκύτταρα) και CD5 (T- λεμφοκύτταρα).
- Λευχαιμία τριχωτών κυττάρων: Χαρακτηρίζεται από πανκυτταροπενία, σπληνομεγαλία και ανεύρεση τριχωτών κυττάρων στο επίχρισμα αίματος και στη βιοψία μυελού των οστών. Εντυπωσιακή επικράτηση στους άνδρες (5:1).

### 4. Λεμφώματα

Έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες όπως κάποιοι χημικοί παράγοντες και επαγγέλματα, βιολογικοί παράγοντες (ιοί, παράσιτα, ανοσολογικά νοσήματα), περιβαλλοντικοί παράγοντες (ακτινοβολία, φάρμακα, δίαιτα) και γενετικοί παράγοντες. Η ταξινόμηση κατά Revised European American Lymphoma (REAL) τα διαχωρίζει σε:

- Νεοπλάσματα Β κυττάρων
- Νεοπλάσματα κυττάρων Τα και ΝΚ κυττάρων
- Νόσος Hodgkin.

### 5. Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

- Πολλαπλό Μυέλωμα. Χαρακτηρίζεται από διήθηση του μυελού των οστών από κακοήθη πλασματοκύτταρα, οστική καταστροφή και σχηματισμό της μονοκλωνικής

παραπρωτεΐνης M.

- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom. Τα B κύτταρα φαίνονται σαν υβρίδια λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων. Σχηματίζεται μια χαρακτηριστική κορυφή IgM και τα συμπτώματα είναι έκφραση της υπεργλοιοτήτας του ορού.
- Νόσος των γ βαρέων αλυσίδων (νόσος του Franklin)
- Νόσος των α βαρέων αλυσίδων (νόσος του Seligmann)
- Νόσος των mu βαρέων αλυσίδων
- Πλασματοκύττωμα

### Αναζήτηση των πασχόντων

Χρησιμοποιήθηκαν τα αρχεία των δύο Νοσοκομείων της πόλης της Λάρισας (Γενικό και Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο). Συγκεντρώθηκαν 651 πάσχοντες με αιματολογικές νεοπλασίες. Τα στοιχεία που συλλέχτηκαν ήταν: ονοματεπώνυμο, όνομα πατρός, ηλικία, διεύθυνση κατοικίας, τηλέφωνο επικοινωνίας, ασφάλεια και μητρώο νοσηλείας. Όπου υπήρχαν ελλιπείς πληροφορίες, έγινε διασταύρωση με στοιχεία των επιμέρους κλινικών νοσηλείας, το λογιστήριο του νοσοκομείου και τον τηλεφωνικό κατάλογο.

Η προσέγγιση ήταν πρώτα τηλεφωνική και κατόπιν ακολουθούσε προσωπική συνέντευξη στην διάρκεια της οποίας χρησιμοποιήθηκε ένα προτυποποιημένο ερωτηματολόγιο και έγινε λήψη αίματος για εργαστηριακές αναλύσεις.

Κατά τη διάρκεια της συλλογής του υλικού, απεβίωσαν 35 άτομα πριν μπουν στη μελέτη. Στον πληθυσμό των πασχόντων συνεχώς προστέθηκαν και νέες περιπτώσεις. Για το λόγο αυτό, το αρχείο ανανεωνόταν κάθε δύο μήνες περίπου.

Η προσέγγιση των πασχόντων κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας αποδείχθηκε δυσχερής, κάτι το οποίο είχε διαφανεί και από την πιλοτική δοκιμή του ερωτηματολογίου που αναπτύσσεται παρακάτω. Για το λόγο αυτό ξεκίνησε η αναζήτηση τους στα τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία του Αιματολογικού τμήματος των δύο Νοσοκομείων της Λάρισας. Οι κοινωνικές συνθήκες της εποχής, ο λιγοστός ελεύθερος χρόνος και η ελάχιστη εξοικείωση της τρίτης ηλικίας και των αγροτών με την επιστημονική έρευνα αποδείχθηκαν προβλήματα. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος ήταν πλέον πιο εύκολη, εφόσον κάποιες φορές πραγματοποιούνταν αιμοληψία ούτως ή άλλως στα πλαίσια της επανεξέτασης. Άλλος τρόπος προσέγγισης αρκετά αποτελεσματικός, ήταν η συνέντευξη και η αιμοληψία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών στις Παθολογικές και Ογκολογικές Κλινικές

των Νοσοκομείων.

Το τελικό δείγμα περιλαμβάνει 353 πάσχοντες οι οποίοι δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη συμπληρώνοντας το ερωτηματολόγιο (ποσοστό συμμετοχής 57.3%). Επιπλέον συλλέχθηκαν 325 δείγματα αίματος για την εργαστηριακή ανάλυση. Στη συνέχεια, έγινε ο διαχωρισμός τους κατά φύλο και σε ηλικιακές ομάδες ανά πενταετία, για να βοηθηθούμε στην επιλογή των μαρτύρων αλλά και πιθανώς στην εξαγωγή συμπερασμάτων που σχετίζονται με την ηλικία.

### **1.3. Μάρτυρες**

#### Ορισμός των μαρτύρων

Για κάθε έναν πάσχοντα με αιματολογική νεοπλασία χρησιμοποιήθηκε τουλάχιστον ένας μάρτυρας από το ίδιο νοσοκομείο ο οποίος νοσηλεύονταν για κάποιον άλλο λόγο, κυρίως οξέα νοσήματα, εκτός από καρκίνο. Η επιλογή έγινε σύμφωνα με το φύλο και την ηλικία με προσέγγιση πενταετίας. Δεν διενεργήθηκε ιστολογική ή εργαστηριακή εξακρίβωση της απουσίας της νόσου.

#### Αναζήτηση των μαρτύρων

Έχουν συγκεντρωθεί 455 υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι νοσηλεύονταν στις εξής κλινικές των δύο νοσοκομείων της Λάρισας: ορθοπεδική, ωτορινολαρυγγολογική, χειρουργική, οφθαλμολογική, καρδιολογική, παθολογική και αιμοδοσία. Η αναλογία πασχόντων /μαρτύρων είναι 1/1,3.

Σχεδόν όλοι όσοι τους ζητήθηκε να συμμετάσχουν στη μελέτη συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο (ποσοστό συμμετοχής 93,2%). Από τους 455 που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο, συλλέχθηκαν 408 δείγματα αίματος για την εργαστηριακή ανάλυση.

### **1.4. Ερωτηματολόγιο**

#### Σχεδιασμός του ερωτηματολογίου

Για μελετήσουμε την επίδραση γνωστών ή ύποπτων παραγόντων κινδύνου που

σχετίζονται με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών πραγματοποιήθηκε μια εκτενής ανασκόπηση τόσο της ελληνικής όσο και της διεθνούς βιβλιογραφίας των τελευταίων τριάντα ετών. Στην πρώτη αυτή φάση της διατριβής μελετήθηκαν 97 άρθρα, 11 βιβλία και 34 ιστοσελίδες.

Σκοπός ήταν η δημιουργία ενός ερωτηματολογίου με σαφή διατύπωση των ερωτήσεων δεδομένου του μορφωτικού επιπέδου του πληθυσμού των αγροτών και των συνθηκών διενέργειας της συνέντευξης (π.χ. κατάσταση νοσηλείας). Επίσης στόχος ήταν η προτύπωση των απαντήσεων να είναι τέτοια ώστε να επιτρέπει τη συλλογή τόσο ποιοτικών όσο και ποσοτικών δεδομένων από τις απαντήσεις των συμμετεχόντων ή τέτοια ώστε να μπορούν να ποσοτικοποιηθούν στη συνέχεια οι απαντήσεις.

Συντάχθηκε ένα εξασέλιδο ερωτηματολόγιο το οποίο χρησιμοποιήθηκε το ίδιο τόσο για τους πάσχοντες όσο και για τους υγιείς μάρτυρες. Οι συνεντεύξεις διενεργήθηκαν από εκπαιδευμένο ιατρό, χωρίς όμως να ακολουθηθεί η διαδικασία της «τυφλής προσέγγισης» σε ότι αφορά πάσχοντες και μάρτυρες.

Το ερωτηματολόγιο μεταφέρθηκε στο στατιστικό πρόγραμμα Epi-info (version 3.4.3, November 8, 2007) και το στατιστικό πακέτο SPSS version 15.1. (Statistical Package for Social Sciences) όπου έγινε η καταχώρηση των δεδομένων, ενώ η καταχώρηση των βασικών στοιχείων έγινε και σε Excel πρόγραμμα.

#### Περιεχόμενο του ερωτηματολογίου

Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει πληροφορίες οι οποίες είναι χωρισμένες στα εξής έξη τμήματα: προσωπικά στοιχεία, κατοικία, επάγγελμα, αγροτική έκθεση και συνήθειες πρακτικές κατά την αγροτική εργασία, οικογενειακό ιατρικό ιστορικό και ατομικό ιατρικό ιστορικό και συνήθειες. Σαν ημερομηνία αναφοράς χρησιμοποιήθηκε η ημερομηνία διάγνωσης για τους πάσχοντες και η ημερομηνία συνέντευξης για τους μάρτυρες.

1.- Προσωπικά στοιχεία: Περιλαμβάνουν ονοματεπώνυμο, όνομα πατρός, φύλο και ηλικία, νοσοκομείο στο οποίο ανεβρέθηκαν και όπου είναι προσβάσιμος ο αριθμός μητρώου. Εάν είναι πάσχον, σημειώνεται ο ιστολογικός τύπος και η ημερομηνία της διάγνωσης και εάν είναι υγιής μάρτυρας, το τμήμα στο οποίο νοσηλευόταν και η ημερομηνία της συνέντευξης. Αναζητήθηκε ακόμη το επίπεδο μόρφωσης και ο ασφαλιστικός φορέας του κάθε συμμετέχοντα.



2.- Κατοικία: Αναζητήθηκαν οι τρεις τελευταίοι τύποι κατοικίας με χρονολογική σειρά καθώς και το επίπεδο αστικότητας τους (Benach J et al, 2003). Καταγράφηκε ο Νομός, ο Δήμος στον οποίο ανήκει η πόλη ή το χωριό, η ακριβής διεύθυνση και το διάστημα παραμονής στην καθεμία κατοικία. Η κατηγοριοποίηση και η κωδικοποίηση έγινε σύμφωνα με το Υπουργείο Εσωτερικών (Αραμπατζής ΚΘ, 2003).

3.- Επάγγελμα: Έγινε μια πρώτη κατάταξη των αγροτικών επαγγελμάτων, δηλαδή εάν κάποιος είναι αγρότης, ψεκαστής, εποχιακός αγρότης, γεωργοκτηνοτρόφος, από τα υπόλοιπα επαγγέλματα. Στη συνέχεια αναζητήθηκαν χρονολογικά όλες οι κύριες εργασίες που έκανε στη διάρκεια της ζωής του ο κάθε συμμετέχοντας και το διάστημα για το οποίο εξάσκησε την κάθε μία. Όπως και για τη μόνιμη κατοικία καταγράφηκαν λεπτομέρειες που αφορούσαν το τόπο στον οποίο εργάστηκε στην κάθε δραστηριότητα καθώς και το βαθμό αστικότητας.

Επιπλέον αναζητήθηκαν όλες οι πληροφορίες για τις δευτερεύουσες εργασίες και τις παράλληλες ενασχολήσεις ώστε να μη αποκλειστεί με αυτό τον τρόπο η πιθανή έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, πέραν της επαγγελματικής.

4.- Αγροτική έκθεση: Σε όσους συμμετέχοντας απάντησαν ότι εργάστηκαν σε αγροτικά επαγγέλματα για περισσότερο από ένα χρόνο, ζητήθηκε να συμπληρώσουν το τμήμα του ερωτηματολογίου που αφορούσε στην αντίστοιχη έκθεση. Καταγράφηκαν οι καλλιέργειες στις οποίες έχει κανείς εργαστεί ταξινομημένες στις εξής κατηγορίες:

- Δημητριακά (σιτάρι, κριθάρι, βρώμη, σίκαλη)
- Βιομηχανικά φυτά (βαμβάκι, καπνός, καλαμπόκι, τεύτλα, πατάτες)
- Δενδρώδεις καλλιέργειες (ελιές, εσπεριδοειδή, μηλιές)
- Ψυχανθή (τριφύλλι, φακές, φασόλια, αρακάς, βίκος)
- Καλλωπιστικά φυτά
- Άλλο (όπου και ζητήθηκε να προσδιοριστεί το είδος)

Για την καθεμία από αυτές ζητήθηκε το διάστημα ενασχόλησης σε έτη και η έκταση της καλλιέργειας σε στρέμματα.

Το επόμενο χωριό αφορούσε στις γειτονικές καλλιέργειες όπου και συλλέχθηκαν οι ίδιες πληροφορίες.

Οι επόμενες πληροφορίες που συλλέχθηκαν αφορούσαν στη διαχείριση των εχθρών των καλλιεργειών. Αναζητήθηκαν αρχικά οι πιο συχνοί εχθροί και ασθένειες που

συναντούσαν οι αγρότες. Οι ερωτήσεις που ακολουθούσαν αφορούσαν στη χρήση των φυτοφαρμάκων. Οι συνεντευξιάζοντες απάντησαν εάν έκαναν οι ίδιοι εφαρμογή ή την είχε αναλάβει κάποιος υπάλληλος ή άλλος. Στη συνέχεια καταγράφηκαν όσα φυτοφάρμακα μπόρεσε να ανακαλέσει ότι χρησιμοποίησε ο καθένας με την εμπορική τους ονομασία, ο αριθμός εφαρμογών ανά έτος, το σύνολο των ετών χρήσης τους, η περιοχή εφαρμογής και τέλος ο τρόπος εφαρμογής τους (δηλαδή με ψεκασμό, κατά τη σπορά ή με υπενδεδυμένο σπόρο). Ερωτήθηκαν επίσης εάν χρησιμοποιούν εναλλακτικούς τρόπους διαχείρισης των φυτοπαράσιτων (π.χ. ολοκληρωμένη διαχείριση).

Στη συνέχεια σκοπός ήταν η αξιολόγηση των πρακτικών που συνηθίζονταν κατά τη διάρκεια των γεωργικών εργασιών. Τα ερωτήματα αφορούσαν στην τήρηση των Δελτίων Δεδομένων Ασφαλείας των φππ, στην εξοικείωση με τα σύμβολα κινδύνου, στις πρώτες βοήθειες, στην προσβασιμότητα σε αυτές, στη χρήση μηχανών, στο πόσο συχνά αλλάζουν ρούχα πριν γυρίσουν στο σπίτι, στο εάν τρώνε, πίνουν ή καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των φυτοφαρμάκων, στο εάν έχουν υποστεί ποτέ ατυχηματικά οξεία δηλητηρίαση από κάποιο προϊόν, στο πόσο συχνά συμβουλευόμαστε κάποιο ειδικό (π.χ. γεωπόνο), στη διαχείριση των αχρησιμοποίητων ποσοτήτων που συμπεριλάμβαναν το σχεδιασμό της αποθήκης και της έκπλυσης των εξαρτημάτων. Σε ότι αφορά στα μέτρα ατομικής προστασίας (ΜΑΠ), ζητήθηκε να διευκρινιστεί ποια ήταν αυτά και σε ποια φάση της αγροτικής διαδικασίας συνήθιζαν οι αγρότες να τα χρησιμοποιούν. Δηλαδή κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας (μεταφορά, ανάμειξη κτλ), κατά τη διάρκεια της εφαρμογής, κατά τις πρώτες εισόδους στην καλλιέργεια μετά την εφαρμογή και κατά την απολύμανση, ξέπλυμα των ρούχων και εξοπλισμού.

Ξεχωριστό κομμάτι αποτελεί η επαφή με ζώα, τόσο τα παραγωγικά όσο και τα ζώα συντροφιάς. Για τα παραγωγικά (βοοειδή, αιγοπρόβατα, ιπποειδή, χοίροι, πτηνά) διευκρινιζόταν και ο αριθμός τους

5.- Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό: Καταγράφηκε το ιστορικό για καρκίνους όλων των ειδών, αιματολογικούς καρκίνους και ανοσολογικά νοσήματα καθώς και ο βαθμός συγγένειας (1<sup>ος</sup>, 2<sup>ος</sup> και 3<sup>ος</sup>) (Chiu BC-H et al, 2004).

6.- Ατομικό ιατρικό ιστορικό και συνήθειες: Αναζητήθηκαν τα προβλήματα υγείας την τελευταία πενταετία (άλλες νεοπλασίες, καρδιαγγειακά, αναπνευστικά, ανοσολογικά, λοιμώξεις, ενδοκρινολογικά και ιδιαίτερα ο διαβήτης καθώς και λοιπά μεταβολικά

νοσήματα. Καταγράφηκε ακόμη η χρόνια λήψη φαρμάκων. Οι διατροφικές συνήθειες δεν ελέγχθηκαν.

Για την καπνιστική συνήθεια χρησιμοποιήθηκε η κατάταξη του παγκοσμίου Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων (Center of Diseases Control-CDC, 2003) και είναι η εξής:

- Ποτέ
- Περιστασιακά (ζητήθηκε αριθμός τσιγάρων την εβδομάδα)
- Καθημερινά (ζητήθηκε ο αριθμός τσιγάρων την ημέρα)
- Πρώην καπνιστής (ζητήθηκε η ημερομηνία διακοπής)

Για την κατανάλωση οινοπνεύματος χρησιμοποιήθηκε η ίδια κατάταξη και είναι η εξής:

- Λιγότερο από 12 ποτά σε ολόκληρη τη ζωή
- Λιγότερο από 5 ποτά σε κάθε περίπτωση
- Περισσότερα από 5 ποτά σε κάθε περίπτωση
- Περισσότερα από 5 ποτά καθημερινά

#### **1.5. Εργαστηριακή ανάλυση για τον προσδιορισμό της παρόξυνσης**

Η παραοξονάση είναι ένα ένζυμο που παράγεται κυρίως στο ήπαρ και παίζει σημαντικό ρόλο στην αποτοξίνωση του οργανισμού από τις οργανοφωσφορικές ενώσεις μέσω του μεταβολισμού στην αλυσίδα του P450. Παρουσιάζει έναν υπόστρωμα-εξαρτώμενο πολυμορφισμό και δύο αλληλόμορφα γονίδια που δίνουν τον γονότυπο A (Gln192) και B (Arg192). Ο φαινότυπος της PON1 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία του καθενός στα φυτοφάρμακα, κυρίως στα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα.

Σκοπός ήταν ο καθορισμός του πολυμορφισμού του ενζύμου στον υπό πιθανή έκθεση πληθυσμό. Έγινε λήψη 8-10ml αίματος σε σωληνάρια λήψης με αντιπηκτικό K3E K<sub>3</sub>EDTA, ταυτόχρονα με την συνέντευξη των πασχόντων και των υγιών μαρτύρων. Στη συνέχεια φυλάσσονταν προσωρινά σε καταψύκτη στους -20°C και στη συνέχεια φυλάσσονταν στους -80°C στο εργαστήριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΠΠΓΝΛ) προς ανάλυση. Η απομόνωση του DNA έγινε με συγκεκριμένο πρωτόκολλο (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5<sup>ο</sup>)

Η απομόνωση του DNA έγινε από περιφερικό αίμα με τη μέθοδο της εξαλάτωσης. Η ενζυματική διεύρυνση του DNA πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR). Η γονοτύπωση για την PON1 M55L και Q192R

πραγματοποιήθηκε χωρίς να είναι γνωστή η κατάσταση (πάσχον ή μάρτυρας) του συμμετέχοντος με τη μέθοδο που αναπτύχθηκε από τον Motti (Motti C et al, 2001). Χρησιμοποιήθηκε η πολλαπλών στοιχείων PCR ανάλυση του DNA με συνδυασμούς εκκινητών (primer) οι οποίοι εισήγαγαν μια μοναδική θέση αναγνώρισης για την ενδονουκλεάση *Hinf1* στα προϊόντα της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης σε περίπτωση παρουσίας του αλληλίου R για την PON1-192 και του αλληλίου L για την PON1-55.

#### **1.6. Πιλοτική δοκιμή του ερωτηματολογίου**

Το ερωτηματολόγιο τέθηκε σε 5 πάσχοντες (1 αγρότης) και 5 υγιείς μάρτυρες (2 αγρότες) από τον ίδιο εξεταστή. Οι ηλικίες των ερωτηθέντων ήταν από 27 έως 73 ετών. Οι συνεντεύξεις έγιναν κατόπιν τηλεφωνικού ραντεβού σε χώρο όπου προτιμούσαν οι συμμετέχοντες.

Υπήρξε δυσκολία κατά την τηλεφωνική προσέγγιση, ιδιαίτερα των ασθενών. Λιγότεροι από τους μισούς με τους οποίους επικοινωνήσαμε δέχθηκαν να συμμετέχουν. Συζητήθηκε λοιπόν το ενδεχόμενο να ειδοποιούμαστε από τα νοσοκομεία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών κάτι το οποίο δεν λειτούργησε και η αναζήτηση τόσο των πασχόντων όσο και των μαρτύρων έγινε τελικά από τα τακτικά ιατρεία και τις κλινικές των δύο νοσοκομείων της Λάρισας.

Κατά τη διάρκεια της συνέντευξης δεν προέκυψαν προβλήματα. Οι ερωτήσεις ήταν κατανοητές και δεν χρειάστηκαν περαιτέρω διευκρινήσεις. Οι απαντήσεις ήταν σύντομες με μόνη καθυστέρηση ανάκλησης στο πεδίο που αφορά στα φππ. Για να ξεπεραστεί αυτό το εμπόδιο αποφασίστηκε κατά τη διάρκεια της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου να παρατίθεται και ένας κατάλογος με τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φππ στην περιοχή σύμφωνα με την Ένωση Γεωργικών Συνεταιρισμών Λάρισας (2003).

Η διατύπωση των εμπορικών ονομάτων των φυτοφαρμάκων δεν ήταν πάντοτε άρτια, το ίδιο και η αναφερόμενη δοσολογία και τρόπος εφαρμογής. Για τον λόγο αυτό κρίθηκε σκόπιμο στην ομάδα να συμμετέχει και ένας γεωπόνος ο οποίος ήταν υπεύθυνος για την εξακρίβωση και διόρθωση των συλλεγόμενων στοιχείων στο συγκεκριμένο χωρίο.

Το κομμάτι που αφορά στις «Γειτονικές καλλιέργειες», εφόσον όλοι οι ερωτηθέντες δήλωσαν ότι είναι οι ίδιες με τις καλλιέργειες που ασχολούνται οι ίδιοι, αποφασίστηκε να παραληφθεί από την ανάλυση.

Ο μέσος όρος διάρκειας της συνέντευξης ήταν 15 λεπτά. Η αξιολόγηση του ερωτηματολογίου ήταν θετική και αλλάχθηκε η διατύπωση ενός μόνο σημείου.

Κάποια προβλήματα μηχανογράφησης στη βάση δεδομένων του Eri-info λυθήκαν σύντομα και η καταχώρηση των δεδομένων διεξήχθη πλέον χωρίς προβλήματα.

### 1.7. Εκτίμηση της έκθεσης σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα

*"Far better an approximate answer to the right question, which is often vague, than an exact answer to the wrong question, which can always be made precise."*

*Tukey J W (1962)*

Η εξέλιξη των φππ τα τελευταία χρόνια ήταν ραγδαία. Υπήρξαν αλλαγές τόσο στη χημική σύσταση όσο και στην τυποποίηση των προϊόντων. Για το λόγο αυτό οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν και αφορούσαν στα φυτοφάρμακα υποχρεωτικά πέρασαν από αξιολόγηση από έμπειρο γεωπόνο που δραστηριοποιείται από χρόνια στον τομέα των καλλιεργειών στην ευρύτερη περιοχή της Λάρισας, συμβουλευτικά και εμπορικά. Με τον τρόπο αυτό έγινε εκτίμηση της πληρότητας και εγκυρότητας των δεδομένων, συμπληρώθηκαν οι ελλείψεις στις πληροφορίες και διορθώθηκαν λάθη που αφορούσαν στις εμπορικές ονομασίες, στις δοσολογίες και στους χειρισμούς των φυτοφαρμάκων.

Στην ελληνική και ξένη βιβλιογραφία αλλά και στο διαδίκτυο αναζητήθηκαν όλες οι δραστικές ουσίες οι οποίες αναφέρθηκαν ότι χρησιμοποιήθηκαν από τους συμμετέχοντες στη μελέτη. Στη συνέχεια η εκτίμηση της έκθεσης επικεντρώθηκε στις τρεις μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τον εχθρό στόχο (εντομοκτόνα, μυκητοκτόνα και ζιζανιοκτόνα) και στις τρεις μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με την χημική σύσταση (καρβαμιδικά, οργανοφωσφορικά και οργανοχλωριωμένα).

Δημιουργήθηκαν λοιπόν έξη νέα πεδία έκθεσης για αυτές τις κατηγορίες που εκφράζουν τις αντίστοιχες αθροιστικές εκθέσεις (Nanni O et al, 1993). Η ποσοτικοποίηση της έκθεσης αυτής δίνεται από την εξής σχέση: (αριθμός εφαρμογών ανά έτος) x (σύνολο των ετών χρήσης) η οποία εκφράζει πιθανή δοσοεξάρτηση της έκθεσης. Εκείνοι που απάντησαν «Δεν γνωρίζω», «Δεν θυμάμαι» καταγράφηκαν ως εκτεθειμένοι αλλά δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση της δοσοεξάρτησης.

Δημιουργήθηκε μια καινούρια μεταβλητή για την συνολική έκθεση όλων των συμμετεχόντων σε φππ (οικιακή, περιβαλλοντική και επαγγελματική) με σκοπό να καταταχθούν στην «χαμηλή», «μεσαία» ή «υψηλή» κατηγορία έκθεσης. Οι συμμετέχοντες

οι οποίοι δεν εργάστηκαν ποτέ στον γεωργικό τομέα ως κύρια ή δευτερεύουσα εργασία και δήλωσαν ως κατοικία αστικές ή ημιαστικές περιοχές, κατατάχθηκαν στην κατηγορία «χαμηλής» έκθεσης. Αυτοί χρησιμοποιήθηκαν σαν πληθυσμός αναφοράς για την έκθεση σε φπ. Για την κατάταξη στη «μεσαία» και «υψηλή» έκθεση χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη συνάρτηση: αριθμός εφαρμογών ανά έτος επί τα συνολικά έτη εφαρμογής για όλη τη ζωή επί την επιφάνεια της καλλιεργούμενης έκτασης ( $\text{Km}^2$ ). Το όριο για την κατάταξη στην «μεσαία» ή «υψηλή» έκθεση ορίστηκαν τα  $60.000 \text{ έτη} \cdot \text{Km}^2$  που αντιστοιχεί κατά προσέγγιση στο μέσο όρο της τιμής της συνολικής έκθεσης ( $59.900 \text{ έτη} \cdot \text{Km}^2$ ) σε φπ όλων των συμμετεχόντων. Αναφέρουμε ότι ο μέσος όρος των εφαρμογών ανά έτος επί τα συνολικά έτη είναι  $416,16 \text{ έτη}^{-1}$  και ο μέσος όρος της επιφάνειας των καλλιεργούμενων εκτάσεων είναι  $143,94 \text{ Km}^2$ .

Επιπλέον για τους συμμετέχοντες οι οποίοι βρίσκονταν κοντά στο όριο που τέθηκε, λήφθηκαν υπ' όψιν οι ακόλουθοι τροποποιητικοί παράγοντες για την τελική κατάταξή τους στην κατηγορία της «μεσαίας» ή «υψηλής» έκθεσης: 1) η εφαρμογή από τον ίδιο τον συμμετέχοντα, η οποία πιθανώς αυξάνει το βαθμό έκθεσης, θεωρήθηκε ως ο σημαντικότερος τροποποιητικός παράγοντας και για το λόγο αυτό το γινόμενο της παραπάνω μεταβλητής πολλαπλασιάστηκε με τον συντελεστή 1,3 2) το είδος του εξοπλισμού που χρησιμοποιούταν κατά τη διάρκεια της εργασίας, ο οποίος πιθανώς μειώνει το βαθμό έκθεσης, θεωρήθηκε ως δευτερεύον τροποποιητικός παράγοντας της έκθεσης και για το λόγο αυτό το γινόμενο της παραπάνω μεταβλητής πολλαπλασιάστηκε με τον συντελεστή 0,8 και 3) η χρήση μέτρων ατομικής προστασίας θεωρήθηκε ως ελάσσοнос σημασίας στην εκτίμηση του βαθμού έκθεσης σε φπ για την τελική κατάταξη, δοθείσης της παρατήρησης ότι δεν γίνεται πάντα κατάλληλος τρόπος χρήσης τους και σε αυτή την περίπτωση το γινόμενο της παραπάνω μεταβλητής πολλαπλασιάστηκε με τον συντελεστή 0,9.

Η μεταβλητή αυτή λαμβάνει υπόψη της κάποιους τροποποιητικούς παράγοντες της έκθεσης δίνοντας διαφορετική βαρύτητα σε κάποιες δραστηριότητες οι οποίες δυνητικά συνεισφέρουν στην συνολική έκθεση στα φπ.

Η προτύπωση των περισσότερων απαντήσεων του ερωτηματολογίου είχε τουλάχιστο τρεις διαβαθμίσεις. Δημιουργήθηκαν επιπλέον απαντήσεις τύπου «ναι» ή «όχι» στα εξής πεδία: εάν έχει κανείς εργαστεί σε πάνων από μια δουλειές, εάν έχει ποτέ καπνίσει, εάν κάπνιζε κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των φυτοφαρμάκων και εάν έτρωγε κατά τη διάρκεια της εφαρμογής.

Οι αναλύσεις διεξήχθησαν για κάθε μια από τις πέντε ιστολογικές ομάδες ξεχωριστά. Οι ιστολογικοί τύποι για τους οποίους βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση με την έκθεση σε φππ ενοποιήθηκαν σε μια επιπλέον ομάδα (Ομάδα 6) και αυτοί είναι οι εξής: Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (Ομάδα 2), Λευχαιμία (Ομάδα 3) και Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (Ομάδα 5). Η ομάδα 6 ονομάστηκε «Ομάδα Υψηλού Κινδύνου» και συμπεριλήφθηκε ξεχωριστά στις στατιστικές αναλύσεις.

### **1.8. Στατιστική ανάλυση**

Χρησιμοποιήθηκαν το επιδημιολογικό πακέτο Epi-info3.4.3. (November 8, 2007) και το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 15.1. (Statistical Package for Social Sciences) (Κουρέα-Κρεμαστινού Τζ. και συν, 2003; Centers for Diseases Control and Prevention, 2007). Τα δεδομένα ελέγχθηκαν για την πληρότητα τους και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική ανάλυση (Κτενάς Ε, 2003)

Η οργάνωση και η περιληπτική περιγραφή του συνόλου των δεδομένων ώστε να προκύπτουν με άμεσο τρόπο τα βασικά χαρακτηριστικά του έγινε με την Περιγραφική Επιδημιολογική Ανάλυση. Η ομαδοποίηση των στατιστικών δεδομένων όπως και ο υπολογισμός του στατιστικού μέσου, των συχνοτήτων, των ορίων αξιοπιστίας και των σταθερών αποκλίσεων είναι μέθοδοι της περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης η οποία διεξήχθη για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά.

Η μονοπαραγωγική ανάλυση των ποιοτικών χαρακτηριστικών για τον υπολογισμό του διαγωνίου πηλίκου OR (Odds Ratio), έγινε με τη βοήθεια της δοκιμασίας  $\chi^2$  για τα μεγαλύτερα δείγματα και της δοκιμασίας ακριβείας Fisher's exact για τα μικρότερα δείγματα. Για τα ποσοτικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκαν το T-test και το Mann-Whitney test για τις κατανομές που είναι λιγότερο κανονικές. Θεωρώντας ότι η μηδενική υπόθεση είναι αληθινή, η πιθανότητα του ακραίου αποτελέσματος P-value ορίστηκε στο 0,05 σε Γκαουσιανή κατανομή.

Για να ελέγξουμε τους συγχυτικούς παράγοντες, καθώς και τους παράγοντες κινδύνου για τις διχοτόμους εξαρτημένες, χρησιμοποιήθηκαν η μέθοδος διαστρωμάτωσης και το μοντέλο της Τακτικής Λογαριθμικής Παλινδρόμησης (Conditional Logistic Regression) Backward. Όσες μεταβλητές βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές στη μονοπαραγωγική ανάλυση, συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο της Παλινδρόμησης μαζί με ορισμένες μεταβλητές που ανεβρέθηκαν στατιστικά σημαντικές σε προηγούμενες μελέτες. Τα

αποτελέσματα ελέχθηκαν και με τη βοήθεια της Πολυτομικής Λογαριθμικής Παλινδρόμησης (Norusis M, 2007)

Για τον κάθε γονότυπο, πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία απόκλισης από τη γενετική ισορροπία κατά Hardy-Weinberg (H-W) με την εκτίμηση των μέσων τιμών με το πρόγραμμα GENOPOP έκδοση 3.4. ([www.genopop.curtin.edu.au](http://www.genopop.curtin.edu.au)). Η ισχύς της μελέτης υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το CaTS Power Calculator for Genetic Studies (Center for Statistical Genetics, University of Michigan). Οι συσχετίσεις μεταξύ των γονιδιακών πολυμορφισμών και της έκθεσης σε φππ διερευνήθηκαν με την ανάλυση της Πολλαπλής Λογαριθμικής Παλινδρόμησης. Η ηλικία θεωρήθηκε ως συμμεταβλητή ενώ το φύλο, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό (νεοπλασίες όλων των τύπων, αιματολογικές νεοπλασίες και ανοσολογικά νοσήματα) ως συγχυτικοί παράγοντες. Στην παραπάνω ανάλυση ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν τόσο τα γονιδιακά αλληλία (M vs L και Q vs R) όσο και ο γονότυπος (MM vs ML/LL και QQ vs QR/RR). Ο έλεγχος έγινε για όλες τις ιστολογικές ομάδες ξεχωριστά και ο πληθυσμός αναφοράς ήταν πάντα το σύνολο των υγείων μαρτύρων. Η ομάδα υψηλού κινδύνου δεν χρησιμοποιήθηκε στη γενετική ανάλυση λόγω των διαφορετικών γενετικών χαρακτηριστικών και του αριθμητικά μικρού δείγματος.

### **1.9. Δεοντολογία**

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την αρμόδια Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η Επιστημονική Επιτροπή των δύο νοσοκομείων (Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας- ΓΝΛ και Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας- ΠΠΓΝΛ) ενέκρινε, την άδεια για την πρόσβαση στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών και για την διενέργεια των συνεντεύξεων για τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου και την λήψη δειγμάτων αίματος προς ανάλυση.

Οι συμμετέχοντες ενημερωνόταν προφορικά για το αντικείμενο της έρευνας καθώς και για το περιεχόμενο και τη διαδικασία της μελέτης. Η έναρξη των συνεντεύξεων και της αιμοληψίας γινόταν κατόπιν δικής τους προφορικής συναίνεσης. Δεν υπήρξε χρηματική αμοιβή για τη συμμετοχή στη μελέτη.



## 2 Αποτελέσματα

### 2.1. Επιδημιολογικά αποτελέσματα

#### 2.1.1. Περιγραφή πληθυσμού

Συλλέχθηκαν 354 πάσχοντες οι οποίοι φαίνονται στον **Πίνακα 1**, (188 άνδρες και 166 γυναίκες) και 455 υγιείς μάρτυρες (238 άνδρες και 217 γυναίκες).

Οι 184 πάσχοντες (51,97%) και οι 213 μάρτυρες (46,81%) δηλώσαν σαν κύρια εργασία τους αγροτικές δραστηριότητες, δηλαδή αγρότης, ψεκαστής, εποχιακός εργάτης στις καλλιέργειες και γεωργοκτηνοτρόφος. Οι 282 (79,66%) πάσχοντες και οι 331 (72,74%) μάρτυρες είχαν έστω και για μικρό χρονικό διάστημα έκθεση σε παράγοντες που σχετίζονται με τη γεωργία.

**Πίνακας 1:** Ταξινόμηση των 354 πασχόντων κατά κατηγορία και ιστολογικό τύπο.

<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ</b>	<b>ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ</b>
<b>Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές</b> (Ομάδα 1)	Αληθής Πολυκυτταραιμία	39
	Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση	6
	Μυελοϊνωση	6
	Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία	17
		68
<b>Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (Ομάδα 2)</b>		<b>78</b>
<b>Λευχαιμία</b> (Ομάδα 3)	Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία	6
	Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία	9
	Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία	59
		74
<b>Λέμφωμα</b> (Ομάδα 4)	Μη Hodgkin Λέμφωμα	63
	Νόσος του Hodgkin	13
		76
<b>Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες</b> (Ομάδα 5)	Πολλαπλό Μυέλωμα	50
	Νόσος του Waldenstrom	5
	Πλασματοκύττωμα	3
		58

Το είδος της ασφαλιστικής κάλυψης του υπό μελέτη πληθυσμού περιγράφεται στον παρακάτω **Πίνακα 2**.

Στον **Πίνακα 3** φαίνονται τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού που αφορούν στο φύλο, στο αγροτικό επάγγελμα, στην έκθεση σε φυτοφάρμακα και στην καπνιστική συνήθεια. Οι 148 (42,09%) πάσχοντες και οι 205 (45,04%) μάρτυρες έχουν καπνίσει κατά τη διάρκεια της ζωής τους, δηλαδή έχουν δηλώσει συστηματικοί καπνιστές ή περιστασιακοί καπνιστές ή πρώην καπνιστές.

Οι μάρτυρες συλλέχθηκαν από την ορθοπεδική (81), ωτορινολαρυγγολογική (84), οφθαλμολογική (64), χειρουργική (42) και παθολογική (59) κλινική καθώς και από το τμήμα της αιμοδοσίας (32).

**Πίνακας 2:** Ασφαλιστική κάλυψη πασχόντων και μαρτύρων.

	<b>Μάρτυρες</b>	<b>Πάσχοντες</b>
<b>ΟΓΑ</b>	230 (50,5%)	180 (50,8%)
<b>ΙΚΑ</b>	132 (29,0%)	115 (32,5%)
<b>Δημοσίου</b>	37 (8,1%)	28 (7,9%)
<b>ΤΕΒΕ</b>	15 (3,3%)	11 (3,1%)
<b>Ιδιωτική</b>	1 (0,2%)	0 (0%)
<b>Ανασφάλιστος</b>	4 (0,9%)	2 (0,6%)
<b>Άλλο</b>	36 (7,9%)	18 (5,1%)

**Πίνακας 3:** Περιγραφικά στοιχεία του υπό μελέτη πληθυσμού.

		<b>Πάσχοντες</b>	<b>Μάρτυρες</b>
<b>Φύλο</b>	Άνδρες	188 (54,25%)	238 (52,3%)
	Γυναίκες	166 (45,75%)	217 (45,7%)
<b>Αγροτικό επάγγελμα</b>	Ναι	184 (51,97%)	213 46,81%
	Όχι	170 (48,03%)	242 (53,19%)
<b>Έκθεση σε φυτοφάρμακα</b>	Ναι	282 (79,66%)	331 (72,74%)
	Όχι	72 (20,34%)	124 (27,26%)
<b>Κάπνισμα</b>	Ναι	148 (42,09%)	205 (45,05%)
	Όχι	206 (57,91%)	250 (54,95%)
<b>Σύνολο</b>		354	455

Στον παρακάτω **Πίνακα 4** φαίνεται ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων είναι τα 67 έτη (IQR 62-76). Υπενθυμίζεται ότι η συλλογή των υγιών μαρτύρων έγινε με προσέγγιση πενταετίας σε σχέση με τους πάσχοντες.

**Πίνακας 4:** Μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού της μελέτης σε έτη.

Όλοι οι συμμετέχοντες	67,46
Μάρτυρες	67,09
Πάσχοντες	67,95
Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές	66,59
Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο	73,48
Λευχαιμία	68,64
Λέμφωμα	61,13
Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες	70,06
Πάσχοντες υψηλού κινδύνου	70,83

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της άσκησης περισσότερων του ενός επαγγέλματος μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων (**Πίνακας 5**).

**Πίνακας 5:** Ενασχόλησης με περισσότερα του ενός επαγγέλματος.

		Μάρτυρες	Πάσχοντες	OR	95%CI
<b>Περισσότερα του ενός επαγγέλματος</b>	Ναι	119	96	1,05	0,76-1,43
	Όχι	335	257		

Σε ότι αφορά στο είδος της καλλιέργειας τα αποτελέσματα περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (**Πίνακας 6**).

Στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν για την εφαρμογή των φππ με τον ψεκασμό και την επένδυση του σπόρου (**Πίνακας 7**).

**Πίνακας 6:** Είδος καλλιέργειας ενασχόλησης μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Πάσχοντες</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Δημητριακά</b>	Ναι	160	123	0,98	0,73-1,31
	Όχι	295	231		
<b>Βιομηχανικά φυτά</b>	Ναι	237	201	1,22#	0,92-1,67
	Όχι	218	152		
<b>Δενδρώδεις καλλιέργειες</b>	Ναι	65	52	1,03	0,68-1,56
	Όχι	390	302		
<b>Ψυχανθή</b>	Ναι	46	37	1,03	0,65-1,63
	Όχι	409	317		
<b>Καλλωπιστικά</b>	Ναι	1	3	3,87	0,41-102,37
	Όχι	454	351		
<b>Άλλο</b>	Ναι	64	50	1,00	0,67-1,49
	Όχι	391	304		

**Πίνακας 7:** Τρόποι εφαρμογής των φυτοφαρμάκων μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Πάσχοντες</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>
<b>Ψεκασμός</b>	Ναι	177	123	0,40*	0,22-0,74
	Όχι	22	38		
<b>Σπορά</b>	Ναι	14	20	1,87	0,87-4,07
	Όχι	185	141		
<b>Επένδυση</b>	Ναι	8	18	3,01*	1,19-7,77

Στον παρακάτω **Πίνακα 8** παρατίθεται η κατανομή των πασχόντων και των υγιών μαρτύρων σε σχέση με το μορφωτικό τους επίπεδο. Οι διακυμάνσεις μεταξύ των επιμέρους ομάδων δεν είναι σημαντικές πράγμα που σημαίνει ότι το μορφωτικό επίπεδο δεν χρειάζεται να συμπεριληφθεί στους συγχυτικούς παράγοντες που θα εξεταστούν στην ανάλυση.

**Πίνακας 8:** Μορφωτικό επίπεδο του πληθυσμού.

	<b>Μάρτυρες</b>	<b>Πάσχοντες</b>
Καμία	138 (30,4%)	93 (26,3%)
Δημοτικό	206 (45,4%)	191 (54,1%)
Γυμνάσιο	34 (7,5%)	25 (7,1%)
Λύκειο	39 (8,6%)	20 (5,7%)
Ανώτερη	24 (5,3%)	12 (3,4%)
Ανώτατη	14 (3,0%)	13 (3,5%)

### **2.1.2. Πάσχοντες**

Όταν η κύρια εργασία δηλώθηκε ότι είναι η αγροτική, οι συμμετέχοντες είχαν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από αιματολογικές νεοπλασίες από ότι οι μάρτυρες, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά, OR 1,24 (95%CI 0,93-1,65). Υπάρχουν όμως συμμετέχοντες που ασκούν άλλα ως κύρια επαγγέλματα και έχουν ασχοληθεί με τη γεωργία, κάνοντας μάλιστα και οι ίδιοι εφαρμογή φππ. Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση, οι πάσχοντες είναι συχνότεροι, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά, OR 1,16 (95% CI 0,83-1,62). Οι συσχετισμοί παρουσιάζονται στον **Πίνακα 9**.

**Πίνακας 9:** Αγροτικό επάγγελμα, και προσωπική εφαρμογή φυτοφαρμάκων μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Πάσχοντες</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
Κύρια εργασία αγροτική	Ναι	212	184	1,24	0,93-1,65
	Όχι	243	170		
Εφαρμογή ο ίδιος	Ναι	137	120	1,16	0,83-1,62
	Όχι	174	131		

Αναλύοντας όλες τις απαντήσεις των συμμετεχόντων σε σχέση με τις συνήθειες και τις πρακτικές τους (**Πίνακας 10**) σε ότι αφορά στο αγροτικό επάγγελμα, βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντικά αυξημένος κίνδυνος για την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών, όταν εκείνοι δεν αλλάζουν ρούχα μετά την εργασία τους (OR 1,51 95% CI 1,00-

2,30) και όταν τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας τους (OR 16,02 95% CI 2,81-344,34). Οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Pvalue <0,1) βρέθηκε όταν δεν υπάρχει κατάλληλος αποθηκευτικός χώρος (OR 1,35 95% CI 0,92-1,99) και όταν υπήρχε ταυτόχρονη ενασχόληση με ζώα (OR 1,23 95% CI 0,92-1,64).

**Πίνακας 10:** Πρακτικές και συνήθειες κατά την άσκηση του αγροτικού επαγγέλματος μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Τήρηση των ΔΔΑ</b>	0,85	0,56-1,28
<b>Γνώση των συμβόλων προειδοποίησης</b>	1,05	0,66-1,65
<b>Γνώση παροχής α΄ βοηθειών</b>	1,22	0,32-4,58
<b>Πρόσβαση σε σταθμό α΄ βοηθειών</b>	0,75	0,47-1,19
<b>Εφαρμογή προσωπικά</b>	1,14	0,82-1,60
<b>Χρήση ΜΑΠ</b>	1,10	0,74-1,63
<b>Χρήση ΜΑΠ κατά την προετοιμασία</b>	0,72	0,44-1,16
<b>Χρήση ΜΑΠ κατά την εφαρμογή</b>	0,86	0,53-1,38
<b>Χρήση ΜΑΠ μετά την εφαρμογή</b>	0,62	0,26-1,41
<b>Χρήση ΜΑΠ για την απολύμανση εξοπλισμού</b>	1,52	0,52-4,42
<b>Χρήση μηχανών</b>	1,11	0,80-1,55
<b>Μη αλλαγή ρούχων μετά την εργασία</b>	1,51*	1,00-2,30
<b>Φαγητό κατά την εργασία</b>	16,02*	2,81-344,34
<b>Οξεία δηλητηρίαση</b>	0,89	0,50-1,56
<b>Συμβουλή ειδικού π.χ. γεωπόνου</b>	0,85	0,56-1,29
<b>Επιπλέον ποσότητα που δεν χρησιμοποιείται</b>	1,16	0,79-1,72
<b>Κατάλληλος χειρισμός εκπλυμάτων</b>	5,48	0,13-223,74
<b>Μέρος αποθήκευσης</b>	1,35#	0,92-1,99
<b>Εκτροφή ζώων</b>	1,23#	0,92-1,64

Αξιοποιώντας τη νεοσύστατη μεταβλητή η οποία ποσοτικοποιεί τη συνολική έκθεση για όλη τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων, βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πασχόντων από αιματολογικές νεοπλασίες (OR 1,46 95% CI 1,05-2,04) και της έκθεσης σε φππ. Διαφαίνεται εξάλλου ένα δοσοεξαρτώμενο

αποτέλεσμα της έκθεσης για την εμφάνιση της νόσου.

Υπενθυμίζεται ότι τα κριτήρια για την κατάταξη στον αντίστοιχο βαθμό έκθεσης είναι τα εξής: το σύνολο των ετών της ενασχόλησης με γεωργικά επαγγέλματα (ανεξάρτητα εάν ήταν κύριο ή δευτερεύον επάγγελμα), το εάν γινόταν εφαρμογή των προϊόντων από τους ίδιους τους συμμετέχοντες και για πόσα χρόνια, οι απαντήσεις στις ερωτήσεις για τα Μέτρα Ατομικής Προστασίας (ΜΑΠ) και ο βαθμός αστικότητας της κατοικίας. Η συνολική έκθεση, οι διαβαθμίσεις της και το δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα περιγράφονται στο **Πίνακα 11**.

**Πίνακας 11:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων

		Μάρτυρες	Πάσχοντες	OR	95% CI
<b>Βαθμός έκθεσης</b>	<b>Υψηλός</b>	191 (41,9%)	183 (51,6%)	1,65*	1,14-2,39
	<b>Μέτριος</b>	140 (30,7%)	99 (27,9%)	1,22	0,81-1,83
	<b>Χαμηλός</b>	124 (27,2%)	72 (20,3%)	Αναφοράς	
<b>Συνολική έκθεση</b>	<b>Εκτεθειμένοι</b>	331	282	1,46*	1,05-2,04
	<b>Μη εκτεθειμένοι</b>	124	72		

Η ενασχόληση με το αγροτικό επάγγελμα δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών (**Πίνακας 12**).

**Πίνακας 12:** Αγροτικό επάγγελμα μεταξύ πασχόντων με μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Μυελ/κες διατ.	OR	95%CI
<b>Κύρια εργασία αγροτική</b>	Ναι	212	36	1,25	0,75-2,08
	Όχι	243	33		

Από το σύνολο των συμμετεχόντων, χωρίς καμία άλλη διάκριση, βρέθηκε ότι οι πάσχοντες είναι εκείνοι που συνηθίζουν να τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας τους πιο συχνά από τους υγιείς (OR 2,16 95% CI 1,09-4,47). Το ίδιο ισχύει και όταν σε αυτούς προστίθεται και η καπνιστική συνήθεια κατά την εργασία (OR 3,2 95% CI 1,39-7,71) (**Πίνακας 13**).

**Πίνακας 13:** Φαγητό και κάπνισμα μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Πάσχοντες</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
Φαγητό κατά	Ναι	158 (51,0%)	125 (49,0%)		
τη διάρκεια	Όχι	30 (9,7%)	12 (4,7%)		
εργασίας	Μερικές	122 (39,4%)	118 (46,3%)		
	φορές				
	«ναι»	280	243	2,16*	1,09-4,47
	«όχι»	30	12		
Συνδυασμός	Ναι	59	11	3,2*	1,39-7,71
καπνίσματος	Όχι	27	77		
και φαγητού					

Έχοντας επιλέξει να ελέγξουμε όσους έχουν καπνίσει κατά τη διάρκεια της ζωής τους (συστηματικοί καπνιστές, περιστασιακοί καπνιστές και πρώην καπνιστές), βρέθηκε ότι εκείνοι που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής φππ στις καλλιέργειες, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν αιματολογικές νεοπλασίες (OR 3,29 95% CI 1,81-5,98).

Όσοι συνήθιζαν να τρώνε ή να πίνουν κατά τη διάρκεια της εργασίας παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν αιματολογική νεοπλασία σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν αυτή τη συνήθεια (OR 16,2. 95% CI 2,81-344,34). Όταν μάλιστα οι δύο αυτοί παράγοντες κινδύνου συνδυάζονται, ο κίνδυνος αυξάνει περισσότερο (OR 18,18 95% CI 2,38-381,17) (**Πίνακας 14**).

Για τον έλεγχο των τριών συγχυτικών παράγοντες του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, δηλαδή την πρώτου βαθμού συγγένεια με άτομα που έπασχαν από όλα τα είδη καρκίνων, από αιματολογικές νεοπλασίες και από ανοσολογικά νοσήματα, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της διαστρωμάτωσης. Βρέθηκε ότι η έκθεση είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενη από τους τρεις αυτούς παράγοντες, για τους πάσχοντες όπως φαίνεται στον **Πίνακα 15**.



**Πίνακας 14:** Κάπνισμα και φαγητό κατά τη διάρκεια της εφαρμογής φυτοφαρμάκων μεταξύ καπνιστών πασχόντων και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>		<b>Πάσχοντες</b>		<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια εφαρμογής	Ναι	31 (26,3%)		40 (41,2%)			
	Όχι	58 (49,2%)		22 (22,7%)			
	Μερικές φορές	29 (24,6%)		35 (36,1%)			
	«ναι»	60	75	3,29*	1,81-5,98		
	«όχι»	58	22				
Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας	Ναι	53 (44,9%)		45 (46,4%)			
	Όχι	17 (14,4%)		1 (1%)			
	Μερικές φορές	48 (40,7%)		51 (52,6%)			
	«ναι»	101	96	16,02*	2,81-344,34		
	«όχι»	17	1				
Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού	Ναι	57		74		18,18*	2,38-381,17
	Όχι	14		0			

**Πίνακας 15:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τους τρεις συγχυτικούς παράγοντες του οικογενειακού ιστορικού, για την έκθεση σε φυτοφάρμακα μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

	<b>Μάρτυρες</b>						<b>Πάσχοντες</b>							
	<b>Νεοπλασίες</b>		<b>Αιματ/κες</b>		<b>Ανοσολογικά</b>		<b>Νεοπλασίες</b>		<b>Αιματ/κες</b>		<b>Ανοσολογικά</b>			
	<b>Ναι</b>	<b>Όχι</b>	<b>Ναι</b>	<b>Όχι</b>	<b>Ναι</b>	<b>Όχι</b>	<b>Ναι</b>	<b>Όχι</b>	<b>Ναι</b>	<b>Όχι</b>	<b>Ναι</b>	<b>Όχι</b>		
Εκτεθειμένοι	331	118	213	21	310	30	331	282	112	170	17	265	29	253
Μη εκτεθειμένοι	124	36	86	8	116	14	110	72	22	50	6	66	11	61
OR	Αναφ.		Αναφ.		Αναφ.		1,44*		1,46*		1,46*			
95% CI							1,03-2,01		1,04-2,03		1,05-2,04			

Στους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες προστέθηκαν η ηλικία και το κάπνισμα και αναλύθηκαν τόσο με τη Λογιστική όσο και με την Πολυτομική Παλινδρόμηση με σχεδόν όμοια αποτελέσματα (**Πίνακας 16**). Η έκθεση σε φππ παραμένει ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών.

**Πίνακας 16:** Έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων με την Πολυτομική Παλινδρόμηση μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

	OR	95%CI
Έκθεση	1,42*	1,00-2,00
Ηλικία	1,00	0,99-1,01
Κάπνισμα	0,92	0,68-1,23
Νεοπλασίες	1,14	0,85-1,52
Αιματολογικές νεοπλασίες	1,11	0,62-1,97
Ανοσολογικά νοσήματα	1,22	0,77-1,93

### 2.1.3. Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές

Η ενασχόληση με το αγροτικό επάγγελμα βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου **Πίνακας 17**.

**Πίνακας 17:** Αγροτικό επάγγελμα μεταξύ πασχόντων με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	ΜΔΣ	OR	95%CI	
Κύρια αγροτική	εργασία	Ναι	212	47	1,73*	1,06-2,85
		Όχι	243	31		

Για τους πάσχοντες με μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές η έκθεση σε φυτοφάρμακα δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Διαφαίνεται μια τάση δοσοεξάρτησης, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (**Πίνακας 18**).

**Πίνακας 18:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων από μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Μυελ/κές διατ.	OR	95% CI
<b>Βαθμός έκθεσης</b>	<b>Υψηλός</b>	191 (41,9%)	36 (52,94%)	1,37	0,71-2,68
	<b>Μέτριος</b>	140 (30,7%)	15 (22,05%)	0,78	0,35-1,73
	<b>Χαμηλός</b>	124 (27,2%)	17 (25%)	Αναφοράς	
<b>Συνολική έκθεση</b>	<b>Εκτεθειμένοι</b>	331	51	1,06	0,59-1,88
	<b>Μη εκτεθειμένοι</b>	124	17		

Σε αντίθεση με το αναμενόμενο, όταν τα φππ εφαρμόζονται με τη μέθοδο του ψεκασμού φαίνεται ότι έχουν μια «προστατευτική» επίδραση στους εφαρμοστές (OR 0,34 95% CI 0,13-0,95). Για τους άλλους δύο τρόπους εφαρμογής δηλαδή την εφαρμογή κατά τη σπορά και την επένδυση του σπόρου, δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα (Πίνακας 19).

**Πίνακας 19:** Τρόποι εφαρμογής των φυτοπροστατευτικών προϊόντων μεταξύ πασχόντων από μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Μυελ/κές διατ.	OR	95% CI
Ψεκασμός	Ναι	177	22	0,34*	0,13-0,95
	Όχι	22	8		
Σπορά	Ναι	14	5	2,64	0,76-8,8
	Όχι	185	25		
Επένδυση	Ναι	8	3	2,65	0,52-12
	Όχι	191	27		

Συγκρίνοντας τους πάσχοντες με μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές με τους υγιείς δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικά διαφορά σε ότι αφορά στις συνήθειες τους να τρώνε και να καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των φππ (Πίνακας 20).

**Πίνακας 20:** Φαγητό και κάπνισμα μεταξύ πασχόντων με μυελοϋερπλαστικές διαταραχές και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Μυελ/κές διατ.	OR	95% CI
Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας	Ναι	158 (51,0%)	23 (52,3%)		
	Όχι	30 (9,7%)	1 (2,3%)		
	Μερικές φορές	122 (39,4%)	20 (45,5%)		
	«ναι»	280	43	4,6	0,72-192,27
	«όχι»	30	1		
Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού	Ναι	59	10	4,5	0,58-205,53
	Όχι	27	1		

Έχοντας επιλέξει να ελέγξουμε όσους έχουν καπνίσει κατά τη διάρκεια της ζωής τους (συστηματικοί καπνιστές, περιστασιακοί καπνιστές και πρώην καπνιστές), βρέθηκε ότι εκείνοι που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής φππ στις καλλιέργειες, εμφανίζουν μια τάση να έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν μυελοϋερπλαστικές διαταραχές χωρίς όμως στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα εξαιτίας και του μικρού αριθμού του δείγματος (OR 1,93 95% CI 0,56-6,98) (Πίνακας 21).

Μη στατιστικώς σημαντικά ήταν και τα αποτελέσματα για τους καπνιστές που τρώνε ή πίνουν και για τον συνδυασμό φαγητού και καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εργασίας.

**Πίνακας 21:** Κάπνισμα και φαγητό κατά τη διάρκεια της εφαρμογής φυτοπροστατευτικών προϊόντων μεταξύ καπνιστών πασχόντων από μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Μυελ/κές διατ.</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Κάπνισμα κατά τη διάρκεια εφαρμογής</b>	Ναι	31 (26,3%)	5 (33,3%)		
	Όχι	58 (49,2%)	5 (33,3%)		
	Μερικές φορές	29 (24,6%)	5 (33,3%)		
	«ναι»	60	10	1,93	0,56-6,98
	«όχι»	58	5		
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	53 (44,9%)	5 (33,3%)		
	Όχι	17 (14,4%)	0 (0%)		
	Μερικές φορές	48 (40,7%)	10 (66,7%)		
	«ναι»	101	15	2,52	0,31-54,49
	«όχι»	17	0		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	57	10	2,46	0,28-55,49
	Όχι	14	0		

Με τη μέθοδο της διαστρωμάτωσης για τον έλεγχο των τριών συγχυτικών παράγοντες του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, δεν μπορέσαμε να διαπιστώσουμε εάν η έκθεση σε φππ σχετίζεται ανεξάρτητα με τις μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές (**Πίνακας 22**).

**Πίνακας 22:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τους τρεις συγχυτικούς παράγοντες του οικογενειακού ιστορικού, για την έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων από μυελούπερπλαστικές διαταραχές και μαρτύρων.

	Μάρτυρες						Μυελούπερπλαστικές διαταραχές							
	Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά		Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά			
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι		
Εκτεθειμένοι	331	118	213	21	310	30	331	51	20	31	5	46	1	50
Μη εκτεθειμένοι	124	36	86	8	116	14	110	17	4	13	3	14	4	13
OR	Αναφ.		Αναφ.		Αναφ.				1,05		1,06		1,04	
95% CI									0,59-1,89		0,59-1,89		0,58-1,85	

Στους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες προστέθηκαν η ηλικία και το κάπνισμα και αναλύθηκαν τόσο με τη Λογιστική όσο και με την Πολυτομική Παλινδρόμηση με σχεδόν όμοια αποτελέσματα (**Πίνακας 23**).

**Πίνακας 23:** Έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων με την Πολυτομική Παλινδρόμηση μεταξύ πασχόντων από Μυελούπερπλαστικές διαταραχές και μαρτύρων.

	OR	95%CI
Έκθεση	1,05	0,57-1,93
Ηλικία	0,99	0,97-1,01
Κάπνισμα	0,75	0,44-1,28
Νεοπλασίες	1,00	0,59-1,72
Αιματολογικές νεοπλασίες	2,10	0,91-4,84
Ανοσολογικά νοσήματα	0,71	0,27-1,88

#### 2.1.4. Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Η ενασχόληση με το αγροτικό επάγγελμα βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (**Πίνακας 24**).

**Πίνακας 24:** Αγροτικό επάγγελμα μεταξύ πασχόντων με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>ΜΔΣ</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>
<b>Κύρια εργασία</b>	Ναι	212	47	1,73*	1,06-2,85
<b>αγροτική</b>	Όχι	243	31		

Ποσοτικοποιώντας τη συνολική έκθεση για όλη τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων, βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πασχόντων από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (OR 1,87 95% CI 0,99-3,51) και της έκθεσης σε φππ. Διαφαίνεται επίσης ένα δόσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα της έκθεσης για την εμφάνιση της νόσου (**Πίνακας 25**).

**Πίνακας 25:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>ΜΔΣ</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Βαθμός</b>	Υψηλός	191 (41,9%)	42 (53,8%)	2,1*	1,04-4,3
<b>έκθεσης</b>	Μέτριος	140 (30,7%)	23 (29,5%)	1,57	0,72-3,43
	Χαμηλός	124 (27,2%)	13 (16,7%)		Αναφοράς
<b>Συνολική</b>	Εκτεθειμένοι	331	65	1,87*	0,99-3,51
<b>έκθεση</b>	Μη εκτεθειμένοι	124	13		

Όταν τα φυτοφάρμακα εφαρμόζονται με τη μέθοδο του ψεκασμού φαίνεται ότι έχουν μια «προστατευτική» επίδραση για το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο στους εφαρμοστές (OR 0,33 95% CI 0,13-0,81). Όταν εφαρμόζονται με επενδυμένο σπόρο αυξάνουν τις πιθανότητες της νόσου (OR 5,06 95% CI 1,53-16,75), ενώ για την εφαρμογή κατά τη σπορά δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (**Πίνακας 26**).

**Πίνακας 26:** Τρόποι εφαρμογής των φυτοφαρμάκων μεταξύ πασχόντων από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>ΜΔΣ</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Ψεκασμός</b>	Ναι	177	29	0,33*	0,13-0,81
	Όχι	22	11		
<b>Σπορά</b>	Ναι	14	4	1,45	0,38-5,16
	Όχι	185	36		
<b>Επένδυση</b>	Ναι	8	7	5,06*	1,53-16,75
	Όχι	191	33		

Οι πάσχοντες με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά το φαγητό και το κάπνισμα στην εργασία όταν συγκρίθηκαν με τους μάρτυρες (**Πίνακας 27**).

**Πίνακας 27:** Φαγητό και κάπνισμα μεταξύ Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>ΜΔΣ</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	158 (51,0%)	25 (43,1%)	1,96	0,57-10,39
	Όχι	30 (9,7%)	3 (5,2%)		
	Μερικές φορές	122 (39,4%)	30 (51,7%)		
	«ναι»	280	55		
	«όχι»	30	3		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	59	20		
	Όχι	27	3		

Έχοντας επιλέξει να ελέγξουμε όσους έχουν καπνίσει κατά τη διάρκεια της ζωής τους (συστηματικοί καπνιστές, περιστασιακοί καπνιστές και πρώην καπνιστές), βρέθηκε ότι εκείνοι που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής φππ στις καλλιέργειες, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (OR 3,67 95% CI 1,18-12,11) (**Πίνακας 28**).



Για τους καπνιστές όμως που τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας ή εκείνους που και τρώνε και καπνίζουν ταυτόχρονα, τα αποτελέσματα που βρέθηκαν δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά.

**Πίνακας 28:** Κάπνισμα και φαγητό κατά τη διάρκεια της εφαρμογής φυτοπροστατευτικών προϊόντων μεταξύ καπνιστών πασχόντων από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>ΜΔΣ</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Κάπνισμα κατά τη διάρκεια εφαρμογής</b>	Ναι	31 (26,3%)	11 (45,8%)		
	Όχι	58 (49,2%)	5 (20,8%)		
	Μερικές φορές	29 (24,6%)	8 (33,3%)		
	«ναι»	60	19	3,67*	1,18-12,11
	«όχι»	58	5		
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	53 (44,9%)	9 (35,5%)		
	Όχι	17 (14,4%)	0 (0%)		
	Μερικές φορές	48 (40,7%)	15 (62,5%)		
	«ναι»	101	24	4,04	0,52-85,32
	«όχι»	17	0		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	57	19	4,67	0,57-101,29
	Όχι	14	0		

Από τον έλεγχο των τριών συγχυτικών παράγοντες του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, δηλαδή την πρώτου βαθμού συγγένεια με άτομα που έπασχαν από όλα τα είδη καρκίνων, από αιματολογικές νεοπλασίες και από ανοσολογικά νοσήματα, με τη μέθοδο της διαστρωμάτωσης, βρέθηκε ότι η έκθεση είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενη από τους τρεις παράγοντες αυτούς, για την ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου όπως φαίνεται στον **Πίνακα 29**.

**Πίνακας 29:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τους τρεις συγχυτικούς παράγοντες του οικογενειακού ιστορικού, για την έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και μαρτύρων.

	Μάρτυρες						Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο-ΜΔΣ							
	Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά		Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά			
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι		
Εκτεθειμένοι	331	118	213	21	310	30	331	65	27	38	4	61	11	54
Μη εκτεθειμένοι	124	36	86	8	116	14	110	13	4	9	1	12	1	12
OR	Αναφ.		Αναφ.		Αναφ.				1,83*		1,86*		1,86*	
95% CI									0,99-3,57		0,99-3,5		0,99-3,49	

Στους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες προστέθηκαν η ηλικία και το κάπνισμα και αναλύθηκαν τόσο με τη Λογιστική όσο και με την Πολυτομική Παλινδρόμηση με σχεδόν όμοια αποτελέσματα (**Πίνακας 30**). Η ηλικία φαίνεται να είναι ένας σημαντικός συγχυτικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΜΔΣ.

**Πίνακας 30:** Έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων με την Πολυτομική Παλινδρόμηση μεταξύ πασχόντων από ΜΔΣ και μαρτύρων.

	OR	95%CI
Έκθεση	1,51	0,78-2,89
Ηλικία	1,05*	1,03-1,08
Κάπνισμα	1,36	0,83-2,25
Νεοπλασίες	1,18	0,71-1,96
Αιματολογικές νεοπλασίες	1,07	0,39-2,93
Ανοσολογικά νοσήματα	1,79	0,88-3,65

### 2.1.5. Λευχαιμία (Ομάδα 3)

Η ενασχόληση με το αγροτικό επάγγελμα βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη Λευχαιμίας (Πίνακας 31).

**Πίνακας 31:** Αγροτικό επάγγελμα μεταξύ πασχόντων από Λευχαιμία και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Λευχαιμία	OR	95%CI
<b>Κύρια εργασία</b>	Ναι	212	44	1,67*	1,02-2,78
<b>αγροτική</b>	Όχι	243	30		

Η συνολική έκθεση σε φππ για όλη τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων, βρέθηκε ότι έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους πάσχοντες από λευχαιμία (OR 2,14 95% CI 1,09-4,2). Διαφαίνεται επίσης ένα δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα της έκθεσης για την εμφάνιση της νόσου (Πίνακας 32).

**Πίνακας 32:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων από λευχαιμία και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Λευχαιμίες	OR	95% CI
<b>Βαθμός</b>	Υψηλός	191 (41,9%)	45 (60,8%)	2,66*	1,27-5,68
<b>έκθεσης</b>	Μέτριος	140 (30,7%)	18 (24,3%)	1,45	0,62-3,43
	Χαμηλός	124 (27,2%)	11 (14,9%)	Αναφοράς	
<b>Συνολική</b>	Εκτεθειμένοι	331	63	2,14*	1,09-4,2
<b>έκθεση</b>	Μη εκτεθειμένοι	124	11		

Σε ότι αφορά στον τρόπο εφαρμογής των φππ η επένδυση του σπόρου βρέθηκε ότι είναι μια πρακτική που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας στους εκτεθειμένους (OR3,23 95% CI 0,86-11,71). Για τις άλλες δύο πρακτικές δεν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα (Πίνακας 33).

**Πίνακας 33:** Τρόποι εφαρμογής των φυτοπροστατευτικών προϊόντων μεταξύ πασχόντων από λευχαιμία και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Λευχαιμίες</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Ψεκάσμος</b>	Ναι	177	33	0,46	0,18-1,1
	Όχι	22	9		
<b>Σπορά</b>	Ναι	14	4	1,39	0,36-4,88
	Όχι	185	38		
<b>Επένδυση</b>	Ναι	8	5	3,23*	0,86-11,71
	Όχι	191	37		

Όταν συγκρίθηκαν οι πάσχοντες από Λευχαιμία με τους μάρτυρες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά τη συνήθεια τους να τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας. Όταν όμως υπήρχε συνδυασμός φαγητού και καπνίσματος, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική (OR 4,5 95% CI 0,98-42,72) (**Πίνακας 34**).

**Πίνακας 34:** Φαγητό και κάπνισμα μεταξύ πασχόντων με Λευχαιμία και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Λευχαιμίες</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	158 (51,0%)	31 (54,4%)	1,92	0,56-10,2
	Όχι	30 (9,7%)	3 (5,3%)		
	Μερικές φορές	122 (39,4%)	23 (40,4%)		
	«ναι»	280	54		
	«όχι»	30	3		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	59	20		
	Όχι	27	2		

Έχοντας επιλέξει τους καπνιστές, βρέθηκε ότι εκείνοι που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής και της εργασίας τους στις καλλιέργειες, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν λευχαιμία (OR 10,15 95% CI 2,15-65,69) (**Πίνακας 35**).

Εξετάζοντας τους καπνιστές και τη συνήθεια τους να τρώνε ή πίνουν κατά τη

διάρκεια της εργασίας καθώς και τον συνδυασμό φαγητού και καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εργασίας, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά.

**Πίνακας 35:** Κάπνισμα και φαγητό κατά τη διάρκεια της εφαρμογής μεταξύ καπνιστών πασχόντων και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Λευχαιμίες</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Κάπνισμα κατά τη διάρκεια εφαρμογής</b>	Ναι	31 (26,3%)	11 (47,8%)		
	Όχι	58 (49,2%)	2 (8,7%)		
	Μερικές φορές	29 (24,6%)	10 (43,5%)		
	«ναι»	60	21	10,15*	2,15-65,69
	«όχι»	58	2		
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	53 (44,9%)	12 (52,2%)		
	Όχι	17 (14,4%)	1 (4,3%)		
	Μερικές φορές	48 (40,7%)	10 (43,5%)		
	«ναι»	101	22	3,7	0,51-161,68
	«όχι»	17	1		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	57	20	4,91	0,6-106,38
	Όχι	14	0		

Από τον έλεγχο των τριών συγχυτικών παράγοντες του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, δηλαδή την πρώτου βαθμού συγγένεια με άτομα που έπασχαν από όλα τα είδη καρκίνων, από αιματολογικές νεοπλασίες και από ανοσολογικά νοσήματα, με τη μέθοδο της διαστρωμάτωσης, βρέθηκε ότι η έκθεση είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενη από τους τρεις παράγοντες αυτούς, για την ανάπτυξη λευχαιμίας, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 36**.

**Πίνακας 36:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τους τρεις συγχυτικούς παράγοντες του οικογενειακού ιστορικού, για έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων από λευχαιμία και μαρτύρων.

	Μάρτυρες						Λευχαιμίες							
	Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά		Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά			
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι		
Εκτεθειμένοι	331	118	213	21	310	30	331	65	21	42	5	58	5	58
Μη εκτεθειμένοι	124	36	86	8	116	14	110	13	4	7	1	10	1	10
OR	Αναφ.		Αναφ.		Αναφ.		2,13*		2,13*		2,12*			
95% CI							1,08-4,18		1,08-4,18		1,08-4,17			

Στους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες προστέθηκαν η ηλικία και το κάπνισμα και αναλύθηκαν τόσο με τη Λογιστική όσο και με την Πολυτομική Παλινδρόμηση με σχεδόν όμοια αποτελέσματα (**Πίνακας 37**). Η έκθεση σε φππ παραμένει ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη Λευχαιμίας.

**Πίνακας 37:** Έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων με την Πολυτομική Παλινδρόμηση μεταξύ πασχόντων από Λευχαιμία και μαρτύρων.

	OR	95%CI
Έκθεση	2,04*	1,02-4,08
Ηλικία	1,00	0,98-1,02
Κάπνισμα	0,90	0,54-1,52
Νεοπλασίες	0,93	0,55-1,58
Αιματολογικές νεοπλασίες	1,40	0,55-3,55
Ανοσολογικά νοσήματα	0,86	0,35-2,11

### 2.1.6. Λέμφωμα (Ομάδα 4)

Η ενασχόληση με το αγροτικό επάγγελμα δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη Λεμφώματος (Πίνακας 38).

**Πίνακας 38:** Αγροτικό επάγγελμα μεταξύ πασχόντων από Λέμφωμα και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Λέμφωμα	OR	95%CI
<b>Κύρια εργασία</b>	Ναι	212	31	0,80	0,48-1,32
<b>αγροτική</b>	Όχι	243	44		

Για τους πάσχοντες με λεμφώματα, η έκθεση σε φππ δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Διαφαίνεται μια τάση δοσοεξάρτησης, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (Πίνακας 39).

**Πίνακας 39:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων από λέμφωμα και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Λεμφώματα	OR	95% CI
<b>Βαθμός</b>	<b>Υψηλός</b>	191 (41,9%)	32 (42,1%)	1,17	0,62-2,23
<b>έκθεσης</b>	<b>Μέτριος</b>	140 (30,7%)	24 (31,57%)	1,06	0,54-2,12
	<b>Χαμηλός</b>	124 (27,2%)	20 (26,31%)	Αναφοράς	
<b>Συνολική</b>	<b>Εκτεθειμένοι</b>	331	56	1,05	0,59-1,89
<b>έκθεση</b>	<b>Μη εκτεθειμένοι</b>	124	20		

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα σε κανέναν από τους τρεις τρόπους εφαρμογής των φυτοφαρμάκων που εξετάζονται (Πίνακας 40).

Όταν συγκρίθηκαν οι πάσχοντες από Λέμφωμα με τους μάρτυρες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά στη συνήθεια τους να τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας. Όταν όμως υπήρχε συνδυασμός φαγητού και καπνίσματος, η συσχέτιση ήτανε οριακά στατιστικά σημαντική (OR 3,88 95% CI 0,81-36,72) (Πίνακας 41).

**Πίνακας 40:** Τρόποι εφαρμογής των φυτοπροστατευτικών προϊόντων μεταξύ πασχόντων από λέμφωμα και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Λεμφώματα</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Ψεκασμός</b>	Ναι	177	25	0,58	0,18-1,58
	Όχι	22	6		
<b>Σπορά</b>	Ναι	14	5	2,54	0,73-8,43
	Όχι	185	26		
<b>Επένδυση</b>	Ναι	8	1	0,8	0,02-6,31
	Όχι	191	30		

**Πίνακας 41:** Φαγητό και κάπνισμα μεταξύ πασχόντων από Λέμφωμα και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Λεμφώματα</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	158 (51,0%)	26 (50,0%)	2,67	0,64-23,8
	Όχι	30 (9,7%)	2 (3,8%)		
	Μερικές φορές	122 (39,4%)	24 (46,2%)		
	«ναι»	280	50		
	«όχι»	30	2		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	59	17		
	Όχι	27	2		

Έχοντας επιλέξει να ελέγξουμε όσους έχουν καπνίσει κατά τη διάρκεια της ζωής τους (συστηματικοί καπνιστές, περιστασιακοί καπνιστές και πρώην καπνιστές), βρέθηκε ότι εκείνοι που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των φυτοφαρμάκων και της εργασίας τους στις καλλιέργειες, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν λέμφωμα (OR 2,74 95% CI 0,93-8,42) (Πίνακας 42).

Για τους παράγοντες κινδύνου φαγητό και συνδυασμός φαγητού και καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εργασίας, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά.

Μετά την ανάλυση διαστρωμάτωσης για τον έλεγχο τριών συγχυτικών παράγοντες του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, δηλαδή την πρώτου βαθμού συγγένεια με άτομα



που έπασχαν από όλα τα είδη καρκίνων, από αιματολογικές νεοπλασίες και από ανοσολογικά νοσήματα, δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα για τη σχέση μεταξύ έκθεσης και ανάπτυξης λεμφώματος (**Πίνακας 43**).

Στους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες προστέθηκαν η ηλικία και το κάπνισμα και αναλύθηκαν τόσο με τη Λογιστική όσο και με την Πολυτομική Παλινδρόμηση με σχεδόν όμοια αποτελέσματα (**Πίνακας 44**). Η κληρονομικότητα σε ανοσολογικά νοσήματα φαίνεται ότι αποτελεί έναν σημαντικό συγχυτικό παράγοντα για την ανάπτυξη Λεμφώματος ιδιαίτερα σε μικρότερες ηλικίες.

**Πίνακας 42:** Κάπνισμα και φαγητό κατά τη διάρκεια της εφαρμογής μεταξύ καπνιστών πασχόντων από λέμφωμα και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Λεμφώματα</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Κάπνισμα κατά τη διάρκεια εφαρμογής</b>	Ναι	31 (26,3%)	8 (34,8%)		
	Όχι	58 (49,2%)	6 (26,1%)		
	Μερικές φορές	29 (24,6%)	9 (39,1%)		
	«ναι»	60	17	2,74*	0,93-8,42
	«όχι»	58	6		
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	53 (44,9%)	11 (47,8%)		
	Όχι	17 (14,4%)	0 (0%)		
	Μερικές φορές	48 (40,7%)	12 (52,2%)		
	«ναι»	101	23	3,87	0,5-81,89
	«όχι»	17	0		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	57	17	4,18	0,5-91,11
	Όχι	14	0		

**Πίνακας 43:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τους τρεις συγχυτικούς παράγοντες του οικογενειακού ιστορικού, για έκθεση σε φυτοφάρμακα μεταξύ πασχόντων από λευχαιμία και μαρτύρων.

	Μάρτυρες						Λεμφώματα							
	Νεοπλασίες		Αιματ/νεις		Ανοσολογικά		Νεοπλασίες		Αιματ/νεις		Ανοσολογικά			
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι		
Εκτεθειμένοι	331	118	213	21	310	30	331	56	24	32	2	53	10	46
Μη εκτεθειμένοι	124	36	86	8	116	14	110	20	4	16	1	19	5	15
OR	Αναφ.		Αναφ.		Αναφ.		1,01		1,02		1,05			
95% CI							0,58-1,77		0,59-1,78		0,6-1,84			

**Πίνακας 44:** Έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων με την Πολυτομική Παλινδρόμηση μεταξύ πασχόντων από Λέμφωμα και μαρτύρων.

	OR	95%CI
Έκθεση	1,42	0,77-2,61
Ηλικία	0,96*	0,95-0,98
Κάπνισμα	0,84	0,50-1,42
Νεοπλασίες	1,16	0,69-1,96
Αιματολογικές νεοπλασίες	0,70	0,20-2,41
Ανοσολογικά νοσήματα	1,98*	1,01-3,89

### 2.1.7 Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (Ομάδα 5)

Η ενασχόληση με το αγροτικό επάγγελμα δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών (Πίνακας 45).

**Πίνακας 45:** Αγροτικό επάγγελμα μεταξύ πασχόντων από πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Πλασμ/κες δυσ	OR	95%CI
<b>Κύρια εργασία αγροτική</b>	Ναι	212	27	0,99	0,57-1,73
	Όχι	243	31		

Η συνολική έκθεση σε φππ για όλη τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων, βρέθηκε ότι έχει οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους πάσχοντες πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών (OR 1,79 95% CI 0,88-3,66). Δεν φαίνεται να υπάρχει δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα της έκθεσης για την εμφάνιση της νόσου (**Πίνακας 46**).

**Πίνακας 46:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων από πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Πλασμ/κες δυσ	OR	95% CI
<b>Βαθμός έκθεσης</b>	<b>Υψηλός</b>	191 (41,9%)	29 (50%)	1,88	0,84-4,3
	<b>Μέτριος</b>	140 (30,7%)	19 (32,8%)	1,68	0,71-4,05
	<b>Χαμηλός</b>	124 (27,2%)	10 (17,2%)		Αναφοράς
<b>Συνολική έκθεση</b>	<b>Εκτεθειμένοι</b>	331	48	1,79#	0,88-3,66
	<b>Μη εκτεθειμένοι</b>	124	10		

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα σε κανέναν από τους τρεις τρόπους εφαρμογής των φππ που εξετάζονται (**Πίνακας 47**).

Όταν συγκρίθηκαν οι πάσχοντες από πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες με τους μάρτυρες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά στη συνήθεια τους να τρώνε και να καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εργασίας (**Πίνακας 48**).

**Πίνακας 47:** Τρόποι εφαρμογής των φυτοπροστατευτικών προϊόντων μεταξύ πασχόντων από πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Πλασμ/κες δυσ</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Ψεκασμός</b>	Ναι	177	24	0,61	0,22-2,8
	Όχι	22	4		
<b>Σπορά</b>	Ναι	14	2	0,98	0-5,12
	Όχι	185	26		
<b>Επένδυση</b>	Ναι	8	2	0,45	0-10,16
	Όχι	191	26		

**Πίνακας 48:** Φαγητό και κάπνισμα μεταξύ πασχόντων από Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>	<b>Πλασμ/κες δυσ</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	158 (51,0%)	20 (45,5%)	1,46	0,42-7,82
	Όχι	30 (9,7%)	3 (6,8%)		
	Μερικές φορές	122 (39,4%)	21 (47,7%)		
	«ναι»	280	41		
	«όχι»	30	3		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	59	10	1,51	0,35-9,27
	Όχι	27	3		

Έχοντας επιλέξει να ελέγξουμε όσους έχουν καπνίσει κατά τη διάρκεια της ζωής τους (συστηματικοί καπνιστές, περιστασιακοί καπνιστές και πρώην καπνιστές), δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα που να συσχετίζουν το κάπνισμα, το φαγητό και τον συνδυασμό τους κατά τη διάρκεια της εργασίας, με την ανάπτυξη πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών (**Πίνακας 49**).

Μετά την ανάλυση διαστρωμάτωσης για τον έλεγχο τριών συγχυτικών παραγόντες του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, δηλαδή την πρώτου βαθμού συγγένεια με άτομα που έπασχαν από όλα τα είδη καρκίνων, από αιματολογικές νεοπλασίες και από

ανοσολογικά νοσήματα, δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα για τη σχέση μεταξύ έκθεσης και ανάπτυξης πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών (Πίνακας 50).

Στους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες προστέθηκαν η ηλικία και το κάπνισμα και αναλύθηκαν τόσο με τη Λογιστική όσο και με την Πολυτομική Παλινδρόμηση με σχεδόν όμοια αποτελέσματα (Πίνακας 51).

**Πίνακας 49:** Κάπνισμα και φαγητό κατά τη διάρκεια της εφαρμογής μεταξύ καπνιστών πασχόντων από πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Πλασμ/κες δυσ	OR	95% CI
<b>Κάπνισμα</b> κατά τη διάρκεια εφαρμογής	Ναι	31 (26,3%)	5 (41,7%)		
	Όχι	58 (49,2%)	4 (33,3%)		
	Μερικές φορές	29 (24,6%)	3 (25%)		
	«ναι»	60	8	1,93	0,49-8,14
	«όχι»	58	4		
<b>Φαγητό</b> κατά τη διάρκεια εργασίας	Ναι	53 (44,9%)	8 (66,7%)		
	Όχι	17 (14,4%)	0 (0%)		
	Μερικές φορές	48 (40,7%)	4 (33,3%)		
	«ναι»	101	12	2,02	0,24-44,21
	«όχι»	17	0		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	57	8	1,96	0,21-45,31
	Όχι	14	0		

**Πίνακας 50:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τους τρεις συγχυτικούς παράγοντες του οικογενειακού ιστορικού, για έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

	Μάρτυρες						Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες							
	Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά		Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά			
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι		
Εκτεθειμένοι	331	118	213	21	310	30	331	48	21	27	1	47	3	45
Μη εκτεθειμένοι	124	36	86	8	116	14	110	10	6	4	0	10	0	10
OR	Αναφ.		Αναφ.		Αναφ.				1,75		1,79		1,77	
95% CI									0,85-3,57		0,88-3,66		0,86-3,61	

**Πίνακας 51:** Έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων με την Πολυτομική Παλινδρόμηση μεταξύ πασχόντων από πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και μαρτύρων.

	OR	95%CI
Έκθεση	1,45	0,69-3,03
Ηλικία	1,01	0,98-1,04
Κάπνισμα	0,74	0,41-1,34
Νεοπλασίες	1,59	0,91-2,77
Αιματολογικές νεοπλασίες	0,27	0,3-2,10
Ανοσολογικά νοσήματα	0,53	0,16-1,79

### 2.1.8. Ομάδα υψηλού κινδύνου (Ομάδα 6)

Οι ιστολογικοί τύποι για τους οποίους βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση με την έκθεση σε φππ ενοποιήθηκαν σε μια επιπλέον ομάδα (Ομάδα 6) και αυτοί είναι οι εξής: Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (Ομάδα 2), Λευχαιμία (Ομάδα 3) και Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (Ομάδα 5). Η ομάδα 6 ονομάστηκε «Ομάδα Υψηλού Κινδύνου» και ελέγχθηκε ξεχωριστά στις στατιστικές αναλύσεις.

Η ενασχόληση με το αγροτικό επάγγελμα βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου για τους πάσχοντες της ομάδας υψηλού

κινδύνου (Πίνακας 52).

**Πίνακας 52:** Αγροτικό επάγγελμα μεταξύ πασχόντων της ομάδας υψηλού κινδύνου και μαρτύρων.

			<b>Μάρτυρες</b>	<b>Υψηλού κινδ.</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>
<b>Κύρια</b>	<b>εργασία</b>	Ναι	212	118	1,46*	1,05-2,04
<b>αγροτική</b>		Όχι	243	92		

Η συνολική έκθεση σε φππ για όλη τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων, βρέθηκε ότι έχει μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους πάσχοντες της ομάδας υψηλού κινδύνου (OR 1,93 95% CI 1,27-2,95). Υπάρχει δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα της έκθεσης για την εμφάνιση της νόσου (Πίνακας 53).

**Πίνακας 53:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων υψηλού κινδύνου και μαρτύρων.

			<b>Μάρτυρες</b>	<b>Υψηλού κινδ.</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Βαθμός</b>	<b>Υψηλός</b>		191 (41,9%)	116 (55,2%)	2,21*	1,39-3,54
<b>έκθεσης</b>	<b>Μέτριος</b>		140 (30,7%)	60 (28,6%)	1,56#	0,94-2,61
	<b>Χαμηλός</b>		124 (27,2%)	34 (16,2%)	Αναφοράς	
<b>Συνολική</b>	<b>Εκτεθειμένοι</b>		331	176	1,93*	1,27-2,95
<b>έκθεση</b>	<b>Μη εκτεθειμένοι</b>		124	34		

Αναλύοντας τα διάφορα είδη καλλιέργειας με τα οποία ασχολήθηκαν οι συμμετέχοντες στη μελέτη, βρέθηκε μία οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των βιομηχανικών φυτών και της Ομάδας υψηλού κινδύνου 6 (OR 1,27 95% CI 0,91-1,77) ενώ για τα υπόλοιπα είδη δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Σημειώνεται ότι στα βιομηχανικά φυτά συμπεριλαμβάνεται και το βαμβάκι, το οποίο αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα είδη καλλιέργειας στην περιοχή (Πίνακας 54).

**Πίνακας 54:** Είδη καλλιέργειας μεταξύ πασχόντων της ομάδας υψηλού κινδύνου και μαρτύρων.

	OR	95% CI 95%
Δημητριακά	1,22	0,87-1,72
Βιομηχανικά φυτά	1,27#	0,91-1,77
Δενδρώδεις καλλιέργειες	1,2	0,76-1,87
Ψυχανθή	1,36	0,82-2,25
Διακοσμητικά φυτά	4,36	0,39-48,41
Άλλα	0,97	0,61-1,57

Όταν τα φυτοφάρμακα εφαρμόζονται με τη μέθοδο του ψεκασμού φαίνεται ότι έχουν μια «προστατευτική» επίδραση για τους εφαρμοστές της Ομάδας 6 (OR 0,45 95% CI 0,23-0,88). Όταν εφαρμόζονται με επενδυμένο σπόρο αυξάνουν τις πιθανότητες της νόσου (OR 3,48 95% CI 1,31-9,44), ενώ για την εφαρμογή κατά τη σπορά δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (**Πίνακας 55**).

**Πίνακας 55:** Τρόποι εφαρμογής των φυτοπροστατευτικών προϊόντων μεταξύ πασχόντων της ομάδας υψηλού κινδύνου και των μαρτύρων.

		Μάρτυρες	Υψηλού κινδ.	OR	95% CI															
<b>Ψεκασμός</b>	Ναι	177	86	0,45*	0,23-0,88															
	Όχι	22	24			<b>Σπορά</b>	Ναι	14	10	1,32	0,52-3,31	Όχι	185	100	<b>Επένδυση</b>	Ναι	8	14	3,48*	1,31-9,44
<b>Σπορά</b>	Ναι	14	10	1,32	0,52-3,31															
	Όχι	185	100			<b>Επένδυση</b>	Ναι	8	14	3,48*	1,31-9,44	Όχι	191	96						
<b>Επένδυση</b>	Ναι	8	14	3,48*	1,31-9,44															
	Όχι	191	96																	

Αναλύοντας όλες τις απαντήσεις των συμμετεχόντων σε σχέση με τις συνήθειες και τις πρακτικές τους σε ότι αφορά στο αγροτικό επάγγελμα, βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντικά αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη των νεοπλασιών της Ομάδας 6, όταν αυτοί τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας τους (OR 17,86 95% CI 7,15-45,79) και όταν αυτοί είναι γεωργοκτηνοτρόφοι (OR 1,6 95% CI 1,12-2,29). Ακόμη, οριακά στατιστικώς σημαντικά



αποτελέσματα βρέθηκαν για την προμήθεια παραπάνω ποσότητας από αυτή που συνήθως χρησιμοποιείται (OR 1,5 95% CI 0,94-2,38) και για τον ειδικό αποθηκευτικό χώρο (OR 1,45 95% CI 0,93-2,25). Η μη τήρηση των Δελτίων Δεδομένων Ασφαλείας (ΔΔΑ) έχει επίσης οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση (OR 0,6 95% CI 0,34-1,04) με την ανάπτυξη νεοπλασιών τις Ομάδας 6 (Πίνακας 56).

**Πίνακας 56:** Πρακτικές και συνήθειες κατά την άσκηση του αγροτικού επαγγέλματος μεταξύ πασχόντων στις Ομάδας 6 και μαρτύρων.

	OR	95% CI 95%
Τήρηση των ΔΔΑ	0,6 #	0,34-1,04
Γνώση των συμβόλων προειδοποίησης	1,12	0,65-1,93
Γνώση παροχής α' βοηθειών	1,99	0,49-8,04
Πρόσβαση σε σταθμό α' βοηθειών	0,72	0,4-1,28
Εφαρμογή προσωπικά, ο στις	1,23	0,83-1,8
Χρήση ΜΑΠ	1,3	0,8-2,07
Χρήση ΜΑΠ κατά την προετοιμασία	0,6	0,2-1,7
Χρήση ΜΑΠ κατά την εφαρμογή	0,62	0,21-1,76
Χρήση ΜΑΠ μετά την εφαρμογή	0,67	0,26-1,74
Χρήση ΜΑΠ για την απολύμανση εξοπλισμού	2,38	0-87,68
Χρήση μηχανών	1,21	0,82-1,78
Αλλαγή ρούχων μετά την εργασία	1,16	0,73-1,83
Φαγητό κατά την εργασία	17,86*	7,15-45,79
Οξεία δηλητηρίαση	0,76	0,39-1,5
Συμβουλή ειδικού π.χ. γεωπόνου	0,74	0,46-1,21
Επιπλέον ποσότητα που δεν χρησιμοποιείται	1,5 #	0,94-2,38
Κατάλληλος χειρισμός εκπλυμάτων	11,3	0,62-204,9
Μέρος αποθήκευσης	1,45#	0,93-2,25
Εκτροφή ζώων	1,6 *	1,12-2,29

Συγκρίνοντας τους πάσχοντες που ανήκουν στην ομάδα Υψηλού κινδύνου με τους μάρτυρες βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά στη συνήθεια τους να τρώνε κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των φππ (OR 17,86 95% CI 7,15-45,79). Το

ίδιο ισχύει όταν σε αυτούς συνδυάζεται και η καπνιστική συνήθεια κατά τη διάρκεια της εργασίας (OR 2,86 95% CI 1,11-7,55) (Πίνακας 57).

Έχοντας επιλέξει να ελέγξουμε όσους έχουν καπνίσει κατά τη διάρκεια στις ζωής τους (συστηματικοί καπνιστές, περιστασιακοί καπνιστές και πρώην καπνιστές), βρέθηκε ότι εκείνοι που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των φππ στις καλλιέργειες, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν αιματολογικές νεοπλασίες της Ομάδας 6 (OR 4,22 95% CI 1,89-9,58). Εκείνοι που δήλωσαν ότι τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας τους, έχουν πολύ αυξημένη πιθανότητα να ανήκουν στην Ομάδα 6 (OR 9,76 95% CI 1,26-75,26). Όταν αυτές οι δύο συνήθειες συνυπάρχουν, δηλαδή κάπνισμα και φαγητό ταυτόχρονα, ο κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασιών της Ομάδας 6 είναι εξαιρετικά αυξημένος (OR 11,54 95% CI 1,49-243,78) (Πίνακας 58).

**Πίνακας 57:** Φαγητό και κάπνισμα μεταξύ πασχόντων της ομάδας Υψηλού κινδύνου και μαρτύρων

		Μάρτυρες	Υψηλού κινδ.	OR	95% CI
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Ναι	158 (51,0%)	76 (47,8%)		
	Όχι	30 (9,7%)	9 (5,7%)		
	Μερικές φορές	122 (39,4%)	74 (46,5%)		
	«ναι»	280	150	17,86*	7,15-45,79
	«όχι»	30	9		
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	59	50	2,86*	1,11-7,55
	Όχι	27	8		

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της διαστρωμάτωσης για να ελέγξουμε το φαγητό κατά τη διάρκεια της εργασίας ως συγχυτικό παράγοντα, βρέθηκε ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εργασίας είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενο με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών της Ομάδας 6 (OR 3,49 95% CI 1,64-7,44) (Πίνακας 59).

**Πίνακας 58:** Κάπνισμα και φαγητό κατά τη διάρκεια της εφαρμογής μεταξύ καπνιστών πασχόντων και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>		<b>Υψηλού κινδύνου</b>		<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Κάπνισμα κατά τη διάρκεια εφαρμογής</b>	Ναι	31 (26,3%)	27 (45,76%)				
	Όχι	58 (49,2%)	11 (18,64%)				
<b>Φαγητό κατά τη διάρκεια εργασίας</b>	Μερικές φορές	29 (24,6%)	21 (35,59%)				
	«ναι»	60	48	4,22*	1,89-9,58		
	«όχι»	58	11				
<b>Συνδυασμός καπνίσματος και φαγητού</b>	Ναι	53 (44,9%)	29 (49,2%)				
	Όχι	17 (14,4%)	1 (1,7%)				
	Μερικές φορές	48 (40,7%)	29 (49,2%)				
	«ναι»	101	58	9,76*	1,26-75,26		
	«όχι»	17	1				
	Ναι	57	47	11,54*	1,49-243,78		
	Όχι	14	0				

**Πίνακας 59:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τον συγχυτικό παράγοντα φαγητό κατά την εργασία, για το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εργασίας, μεταξύ Ομάδας 6 και μαρτύρων.

		<b>Μάρτυρες</b>		<b>Υψηλού κινδύνου</b>		
		<b>Φαγητό</b>	<b>Όχι φαγ.</b>	<b>Φαγητό</b>	<b>Όχι φαγ.</b>	
<b>Κάπνισμα στην εργασία</b>	60	57	3	48	47	1
<b>Όχι κάπνισμα στην εργασία</b>	58	44	14	11	11	0
<b>OR</b>		Ανάφ			3,49*	
<b>95% CI</b>					1,64-7,44	

Αντίστροφα, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της διαστρωμάτωσης για να ελέγξουμε το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εργασίας ως συγχυτικό παράγοντα, βρέθηκε ότι το φαγητό κατά τη διάρκεια της εργασίας είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενο με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών της Ομάδας 6 (OR 6,04 95% CI 0,98-135,0) (**Πίνακας 60**).

**Πίνακας 60:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τον συγχυτικό παράγοντα κάπνισμα κατά την εργασία, για το φαγητό κατά τη διάρκεια της εργασίας, μεταξύ Ομάδας 6 και μαρτύρων.

	Μάρτυρες		Υψηλού κινδύνου	
	Καπν. εργ.	Όχι καπν.	Καπν. εργ.	Όχι καπν.
<b>Φαγητό</b>	101	57	58	47
<b>Όχι φαγητό</b>	17	3	1	1
<b>OR</b>	Ανάφ		6,04*	
<b>95% CI</b>			0,98-135,0	

Από τον έλεγχο των τριών συγχυτικών παραγόντες του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, δηλαδή την πρώτου βαθμού συγγένεια με άτομα που έπασχαν από όλα τα είδη καρκίνων, από αιματολογικές νεοπλασίες και από ανοσολογικά νοσήματα, με τη μέθοδο της διαστρωμάτωσης, βρέθηκε ότι η έκθεση είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενη από τους τρεις παράγοντες αυτούς, για την ανάπτυξη αιματολεμφογενών νεοπλασιών της Ομάδας 6, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 61**.

Στους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες προστέθηκαν η ηλικία και το κάπνισμα και αναλύθηκαν τόσο με τη Λογιστική όσο και με την Πολυτομική Παλινδρόμηση με σχεδόν όμοια αποτελέσματα (**Πίνακας 62**). Η έκθεση σε φππ παραμένει ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ομάδα υψηλού κινδύνου αλλά και η ηλικία αποτελεί έναν σημαντικό συγχυτικό παράγοντα.

**Πίνακας 61:** Ανάλυση διαστρωμάτωσης για τους τρεις συγχυτικούς παράγοντες του οικογενειακού ιστορικού, για την έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

	Μάρτυρες						Πάσχοντες υψηλού κινδύνου							
	Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά		Νεοπλασίες		Αιματ/κες		Ανοσολογικά			
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι		
Εκτεθειμένοι	331	118	213	21	310	30	331	176	69	107	10	166	19	157
Μη εκτεθειμένοι	124	36	86	8	116	14	110	34	14	20	2	32	2	32
OR	Αναφ.		Αναφ.		Αναφ.				1,91*		1,92*		1,92*	
95% CI									1,25-2,94		1,26-2,94		1,26-2,93	

**Πίνακας 62:** Έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων με την Πολυτομική Παλινδρόμηση μεταξύ πασχόντων της ομάδας υψηλού κινδύνου και μαρτύρων.

	OR	95%CI
Έκθεση	1,66*	1,07-2,57
Ηλικία	1,02*	1,00-1,03
Κάπνισμα	1,04	0,73-1,47
Νεοπλασίες	1,20	0,85-1,70
Αιματολογικές νεοπλασίες	0,93	0,46-1,90
Ανοσολογικά νοσήματα	1,03	0,59-1,81

Τα αποτελέσματα για το ιατρικό ιστορικό της ομάδας υψηλού κινδύνου φαίνονται στον **Πίνακα 63**.

**Πίνακας 63:** Ιατρικό ιστορικό των πασχόντων της ομάδας υψηλού κινδύνου σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
Άλλες νεοπλασίες	0,58	0,23-1,48
Καρδιαγγειακά	1,84 *	1,33-2,55
Διαστρωμάτωση για το κάπνισμα	1,71 *	1,23-2,38
Αναπνευστικά	1,1	0,61-1,98
Ανοσολογικά	1,44	0,3-6,74
Λοιμώξεις	1,05	0,51-2,18
Ενδοκρινολογικά	1,26	0,61-2,58
Διαβήτης	0,88	0,54-1,43
Λοιπά μεταβολικά	0,8	0,39-1,64

### 3 Συγκεντρωτικά Αποτελέσματα

#### 3.1. Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα

Συγκεντρωτικά αξιολογώντας την επίδραση του αγροτικού επαγγέλματος στην ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση για την ανάπτυξη ΜΔΣ και Λευχαιμίας. Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό και για την ομάδα υψηλού κινδύνου (Πίνακας 64).

**Πίνακας 64:** Αγροτική εργασία μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων καθώς και κάθε ιστολογικής ομάδας.

	Μάρτυρες	Πάσχοντες	Μυελ/κες	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/κες δυσ.	Ομάδα υψηλού κιν.
Αγροτική εργασία	212	184	36	47	44	31	27	118
Άλλη εργασία	243	170	33	31	30	44	31	92
OR (95% CI)	Αναφοράς	1,24 (0,93-1,65)	1,25 (0,75-2,08)	1,73* (1,06-2,85)	1,67* (1,02-2,78)	0,80 (0,48-1,32)	0,99 (0,57-1,73)	1,46* (1,05-2,04)

Αξιολογώντας τα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων γίνεται φανερό ότι η έκθεση σε φπ αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αιματολογικών νεοπλασιών (Πάσχοντες). Για κάθε ιστολογική ομάδα ξεχωριστά, η έκθεση σε φπ συσχετίστηκε με το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (Ομάδα 2), τις Λευχαιμίες (Ομάδα 3) και οριακά με τις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (Ομάδα 5). Η σχέση δόσοεξάρτησης φαίνεται για όλες τις ιστολογικές ομάδες, όμως στατιστικά σημαντική αποδείχθηκε για το σύνολο των Πασχόντων, του ΜΔΣ, της Λευχαιμίας και για την Ομάδα υψηλού κινδύνου 6. (Πίνακας 65)

**Πίνακας 65:** Συνολική έκθεση και βαθμός έκθεσης μεταξύ των πασχόντων, των επιμέρους ιστολογικών ομάδων και μαρτύρων.

	Μάρτυρες	Πάσχοντες	Μυελ/κες	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/κες δυσ.	Ομάδα υψηλού κιν.
Έκθεση	331	282	51	65	63	56	48	176
Όχι εκθ.	124	72	17	13	11	20	10	34
OR	Αναφοράς	1,46*	1,06	1,87*	2,14*	1,05	1,79#	1,93*
(95% CI)		(1,05-2,04)	(0,59-1,88)	(0,99-3,51)	(1,09-4,2)	(0,59-1,89)	(0,88-3,66)	(1,27-2,95)
Υψηλή έκθεση	191	183	36	42	45	32	29	116
Μεσαία έκθεση	140	99	15	23	18	24	19	60
Χαμηλή έκθεση	124	72	17	13	11	20	10	34
Υψηλή δόση OR	Αναφοράς	1,65*	1,37	2,1*	2,66*	1,17	1,88	2,21*
(95% CI)		(1,14-2,39)	(0,71-2,68)	(1,04-4,3)	(1,27-5,68)	(0,62-2,23)	(0,84-4,3)	(1,39-3,54)
Μεσαία δόση OR	Αναφοράς	1,46*	0,78	1,57	1,45	1,06	1,68	1,56#
(95% CI)		(1,05-2,04)	(0,35-1,73)	(0,72-3,43)	(0,62-3,43)	(0,54-2,12)	(0,71-4,05)	(0,94-2,61)

Εξετάζοντας τον τρόπο εφαρμογής των φππ φάνηκε ότι ο ψεκασμός των προϊόντων έχει μια προστατευτική επίδραση, ενώ η εφαρμογή κατά τη σπορά και ο επενδυμένος σπόρος μια επιβαρυντική επίδραση, ως προς την ανάπτυξη νόσου. Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα υπάρχουν για τη συσχέτιση του ψεκασμού με τις Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές (Ομάδα 1), το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (Ομάδα 2) και την Ομάδα υψηλού κινδύνου 6. Ακόμη, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα βρέθηκαν για τη σχέση μεταξύ επένδυσης του σπόρου και του Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου (Ομάδα 2) καθώς και της Ομάδας πασχόντων υψηλού κινδύνου 6 (Πίνακας 66).



**Πίνακας 66:** Τρόποι εφαρμογής των φυτοπροστατευτικών προϊόντων μεταξύ των επιμέρους ιστολογικών ομάδων και των μαρτύρων.

	Μυελ/κες	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/κες δυσ.	Ομάδα υψηλού κιν.
	OR	OR	OR	OR	OR	OR
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
<b>Ψεκασμός</b>	0,34*	0,33*	0,46	0,52	0,75	0,45*
	(0,13-0,95)	(0,13-0,81)	(0,18-1,1)	(0,18-1,58)	(0,22-2,8)	(0,23-0,88)
<b>Κατά τη σπορά</b>	2,64	1,45	1,39	2,54	1,02	1,32
	(0,76-8,8)	(0,38-5,16)	(0,36-4,88)	(0,73-8,43)	(0,001-5,12)	(0,52-3,31)
<b>Επένδυση σπόρου</b>	2,65	5,06*	3,23	0,65	1,84	3,48*
	(0,52-12)	(1,53-16,75)	(0,86-11,71)	(0,13-5,35)	(0,001-10,16)	(1,31-9,44)

### 3.2. Κάπνισμα και φαγητό κατά την εργασία

Επιλέγοντας μόνο τους καπνιστές, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εργασίας και του συνόλου των Πασχόντων, του Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου, της Λευχαιμίας, του Λεμφώματος και όπως είναι αναμενόμενο και της Ομάδας υψηλού κινδύνου 6 (**Πίνακας 67**).

**Πίνακας 67:** Κάπνισμα κατά την εργασία μεταξύ των πασχόντων, των επιμέρους ιστολογικών ομάδων και των μαρτύρων, για τους καπνιστές.

	Μάρτυρες	Πάσχοντες	Μυελ/κες	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/κες δυσ.	Ομάδα υψηλού κιν.
<b>Κάπνισμα στην εργασία</b>	60	75	10	19	21	17	8	48
	50,8%	77,3%	66,6%	79,1%	91,3%	73,9%	66,6%	81,3%
<b>Όχι κάπνισμα στην εργασία</b>	58	22	5	5	2	6	4	11
	49,2%	22,7%	33,4%	20,9%	8,7%	26,1%	33,4%	18,7%
<b>OR</b>	Αναφοράς	3,29*	1,93	3,67*	10,15*	2,74*	1,93	4,22*
<b>95%CI</b>	Αναφοράς	1,81-5,98	0,56-6,98	1,18-12,11	2,15-65,69	0,93-8,42	0,49-8,14	1,89-9,58

Όταν εξετάστηκαν οι καπνιστές για τη συνήθεια να τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας τους βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα για το σύνολο των πασχόντων και την Ομάδα υψηλού κινδύνου 6 (**Πίνακας 68**). Οι ίδιες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν και όταν κάπνισμα και φαγητό συνδυάζονται κατά τη διάρκεια της εργασίας από τους αγρότες (**Πίνακας 69**).

**Πίνακας 68:** Φαγητό κατά την εργασία μεταξύ των πασχόντων, των επιμέρους ιστολογικών ομάδων και των μαρτύρων, για τους καπνιστές.

	Μάρτυρες	Πάσχοντες	Μυελ/κες	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/κες δυσ.	Ομάδα υψηλού κιν.
<b>Φαγητό στην εργασία</b>	101	96	15	24	22	23	12	58
	85,59%	98,96%	100%	100%	95,65%	100%	100%	98,3%
<b>Όχι Φαγητό στην εργασία</b>	17	1	0	0	1	0	0	1
	14,4%	1,03%	0%	0%	4,34%	0%	0%	1,69%
<b>OR</b>	Αναφοράς	16,02*	2,52	4,04	3,7	3,87	2,02	9,76*
<b>95%CI</b>	Αναφοράς	2,81-344,34	0,31-54,49	0,52-85,32	0,51-161,68	0,5-81,89	0,24-44,21	1,26-75,26

**Πίνακας 69:** Συνδυασμός κάπνισματος και φαγητού κατά την εργασία μεταξύ των πασχόντων, των επιμέρους ιστολογικών ομάδων και των μαρτύρων, για τους καπνιστές.

	Μάρτυρες	Πάσχοντες	Μυελ/κες	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/ κες δυσ.	Ομάδα υψηλού κιν.
<b>Φαγητό και κάπνισμα στην εργασία</b>	57	74	10	19	20	17	8	47
	80,28%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Όχι Φαγητό και κάπνισμα στην εργασία</b>	14	0	0	0	0	0	0	0
	19,71%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>OR</b>	Αναφοράς	18,18*	2,46	4,67	4,91	4,18	1,96	11,54*
<b>95%CI</b>	Αναφοράς	2,38-381,17	0,28-55,49	0,57-101,29	0,6-106,38	0,5-91,11	0,21- 45,31	1,49-243,78

### 3.3. Οικογενειακό ιστορικό

Έχοντας ελέγξει σαν συγχυτικό παράγοντα το οικογενειακό ιστορικό των συμμετεχόντων για την ανάπτυξη όλων των ειδών των καρκίνων, καθώς και την ανάπτυξη αιματολογικών καρκίνων και ανοσολογικών νοσημάτων με τη μέθοδο της διαστρωματικής ανάλυσης, συνάγεται το εξής συμπέρασμα: η έκθεση σε φυτοφάρμακα συσχετίζεται ανεξάρτητα ως προς το οικογενειακό ιστορικό για τους παράγοντες που ελέγχθηκαν, με το σύνολο των Πασχόντων, το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο, τις Λευχαιμίες και την Ομάδα υψηλού κινδύνου 6 (Πίνακας 70).

**Πίνακας 70:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα μεταξύ των πασχόντων, των επιμέρους ιστολογικών ομάδων και των μαρτύρων, ελέγχοντας το οικογενειακό ιστορικό.

		Πάσχοντες	Μυελ/κες	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/κες δυσ.	Ομάδα υψηλού κιν.
Νεοπλασίες	OR	1,44*	1,05	1,83*	2,13*	1,01	1,75	1,91*
	95%CI	1,03-2,01	0,59-1,89	0,99-3,57	1,08-4,18	0,58-1,77	0,85-3,57	1,25-2,94
Αιματ/νεις	OR	1,46*	1,06	1,86*	2,13*	1,02	1,79	1,92*
νεοπλασίες	95%CI	1,04-2,03	0,59-1,89	1,99-3,5	1,08-4,18	0,59-1,78	0,88-3,66	1,26-2,94
Ανοσολογικά	OR	1,46*	1,04	1,86*	2,12*	1,05	1,77	1,92*
	95%CI	1,05-2,04	0,58-1,85	0,99-3,49	1,08-4,17	0,6-1,84	0,86-3,61	1,26-2,93

Ακόμη και όταν ελέγχθηκαν μαζί οι συγχυτικοί παράγοντες ηλικία, κάπνισμα και οικογενειακό ιστορικό (νεοπλασίες όλων των τύπων, αιματολογικές νεοπλασίες και ανοσολογικά νοσήματα) η έκθεση σε φππ παραμένει στατιστικώς σημαντική για το σύνολο των πασχόντων, τους πάσχοντες από Λευχαιμία και τους πάσχοντες της ομάδας υψηλού κινδύνου. Η ηλικία φάνηκε πως παίζει κάποιο ρόλο ως συγχυτικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΜΔΣ, Λεμφώματος και στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Τέλος το οικογενειακό ιστορικό με ανοσολογικά νοσήματα φάνηκε πως παίζει ρόλο στην ανάπτυξη Λεμφώματος (Πίνακας 71).

**Πίνακας 71:** Έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων με την Πολυτομική Παλινδρόμηση μεταξύ πασχόντων και των επιμέρους ιστολογικών ομάδων και μαρτύρων.

		Πάσχοντες	Μυελ/κες	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/κες δυσ.	Ομάδα υψηλού κιν.
Έκθεση	OR	1,42*	1,05	1,51	2,04*	1,42	1,45	1,66*
	95%CI	1,00-2,00	0,75-1,93	0,78-2,89	1,02-4,08	0,77-2,61	0,69-3,03	1,07-2,57
Ηλικία	OR	1,00	0,99	1,05*	1,00	0,96*	1,01	1,02*
	95%CI	0,99-1,01	0,97-1,01	1,03-1,08	0,98-1,02	0,95-0,98	0,98-1,04	1,00-1,03
Κάπνισμα	OR	0,92	0,75	1,36	0,90	0,84	0,74	1,04
	95%CI	0,68-1,23	0,44-1,28	0,83-2,25	0,54-1,52	0,50-1,42	0,41-1,34	0,73-1,47
Νεοπλασίες	OR	1,41	1,00	1,18	0,93	1,16	1,59	1,20
	95%CI	0,85-1,52	0,59-1,72	0,71-1,96	0,55-1,58	0,69-1,96	0,91-2,77	0,85-1,70
Αιματ/κές νεοπλασίες	OR	1,11	2,10	1,07	1,40	0,70	0,27	0,93
	95%CI	0,62-1,97	0,91-4,84	0,39-2,93	0,55-3,55	0,20-2,41	0,03-2,10	0,46-1,90
Ανοσολογικά	OR	1,22	1,71	1,79	0,86	1,98*	0,53	1,03
	95%CI	0,77-1,93	0,27-1,88	0,88-3,65	0,35-2,11	1,01-3,89	0,16-1,79	0,59-1,81

## 4 Εργαστηριακά Αποτελέσματα

Από τους 354 πάσχοντες που δέχθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη, οι 325 έδωσαν δείγμα αίματος για περαιτέρω εργαστηριακή ανάλυση (ποσοστό ανταπόκρισης 90%). Τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στην εργαστηριακή ανάλυση πληρούσαν 316 δείγματα πασχόντων.

Από τους 455 υγιείς μάρτυρες που δέχθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη οι 408 έδωσαν δείγμα αίματος για περαιτέρω εργαστηριακή ανάλυση (ποσοστό ανταπόκρισης 89%). Τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στην εργαστηριακή ανάλυση πληρούσαν 351 δείγματα μαρτύρων.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο την έκθεση σε φππ και το κάπνισμα φαίνονται στον παρακάτω **πίνακα 72**.

**Πίνακας 72:** Χαρακτηριστικά του πληθυσμού στον οποίο έγινε εργαστηριακή ανάλυση.

		Πάσχοντες	Μάρτυρες	OR 95%CI
<b>Ηλικία</b>	IQR	71 (63-76)	70 (60-75)	P-value 0,24
<b>Φύλο</b>	Άνδρες	162 (51,2%)	191 (54,4%)	0,88
	Γυναίκες	154 (48,8%)	160 (45,6%)	0,65-1,20
<b>Έκθεση</b>	Ναι	251 (79,4%)	265 (75,5%)	1,25
	Όχι	65 (20,6%)	86 (24,5%)	0,86-1,84
<b>Κάπνισμα</b>	Ναι	127 (40,2%)	166 (47,3%)	0,75
		189 (59,8%)	185 (52,7%)	0,55-1,02
<b>Σύνολο</b>		316	351	

Έγινε σύγκριση μεταξύ των συμμετεχόντων και των μη συμμετεχόντων στην εργαστηριακή ανάλυση της PON1 και παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την έκθεση σε φππ, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία, το φύλο και την καπνιστική συνήθεια (**Πίνακες 73, 74, 75, 76**).

**Πίνακας 73:** Ηλικία των συμμετεχόντων για την επιδημιολογική και εργαστηριακή ανάλυση.

	Σύνολο			Πάσχοντες		
	Μέση	Διάμεσος	IQR	Μέση	Διάμεσος	IQR
Συμμετέχοντες	67,4	70	62-76	68,2	71	63-76
Μη συμμετέχοντες	68	71	62,75-77,25	65,6	68	60,75-73,25

**Πίνακας 74:** Φύλο των συμμετεχόντων για την επιδημιολογική και εργαστηριακή ανάλυση.

	Σύνολο			Πάσχοντες		
	Άνδρες	Γυναίκες	P-value	Άνδρες	Γυναίκες	P-value
Συμμετέχοντες	353 (52,9%)	314 (47,1%)	0,526	162 (51,3%)	154 (48,7%)	0,090
Μη συμμετέχοντες	71 (50,0%)	71 (50,0%)		25 (65,8%)	13 (34,2%)	

**Πίνακας 75:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα των συμμετεχόντων για την επιδημιολογική και εργαστηριακή ανάλυση.

	Σύνολο			Πάσχοντες		
	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι	P-value	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι	P-value
Συμμετέχοντες	516 (77,4%)	151 (22,6%)	0,035	251 (79,4%)	65 (20,6%)	0,487
Μη συμμετέχοντες	98 (69,0%)	44 (31,0%)		32 (84,2%)	6 (15,8%)	

**Πίνακας 76:** Καπνιστική συνήθεια των συμμετεχόντων για την επιδημιολογική και εργαστηριακή ανάλυση.

	Σύνολο			Πάσχοντες		
	Καπνιστές	Μη καπνιστές	P-value	Καπνιστές	Μη καπνιστές	P-value
Συμμετέχοντες	293 (43,9%)	374 (56,1%)	0,715	127 (40,2%)	189 (59,8%)	0,075
Μη συμμετέχοντες	60 (42,3%)	82 (57,7%)		21 (55,3%)	17 (44,7%)	

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η έκθεση σε φππ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη Λευχαιμίας (**Πίνακας 77**).

**Πίνακας 77:** Έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα για τους πάσχοντες και τις επιμέρους ιστολογικές ομάδες.

	OR	95%CI
<b>Πάσχοντες</b>	1,25	0,87-1,81
<b>Μυελούπερπλαστικές διατ.</b>	0,81	0,45-1,51
<b>ΜΔΣ</b>	1,54	0,79-3,01
<b>Λευχαιμία</b>	2,13*	1,01-4,47
<b>Λέμφωμα</b>	0,88	0,48-1,61
<b>Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες</b>	1,49	0,72-3,08

Η γενετική ανάλυση των πασχόντων και των μαρτύρων χωρίς να ελεγχθούν παράλληλα άλλοι συγχυτικοί παράγοντες έδειξε ότι η παρουσία του γονότυπου QQ (OR 1,94) και του αλληλίου Q (OR 1,72) συσχετίστηκε με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών (**Πίνακας 78**).

**Πίνακας 78:** Γονότυποι και αλληλία της PON1 μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων.

	<b>PON 192</b>							
	<b>Γονότυπος</b>					<b>Αλληλία</b>		
	QQ	QR	RR	OR <sub>1</sub> (95% CI)	OR <sub>2</sub>	Q	R	OR <sub>3</sub> (95% CI)
Πάσχοντες (n 316)	213 (67,4%)	88 (27,8%)	15 (4,7%)	1,94* (1,42-2,66)	1,81# (0,95-3,44)	514 (81,3%)	118 (18,7%)	1,72* (1,33-2,23)
Μάρτυρες (n 351)	181 (51,6%)	141 (40,2%)	26 (8,3%)			503 (71,7%)	199 (28,3%)	
	<b>PON 55</b>							
	<b>Γονότυπος</b>					<b>Αλληλία</b>		
	MM	ML	LL	OR <sub>4</sub> (95% CI)	OR <sub>5</sub>	M	L	OR <sub>6</sub> (95% CI)
Πάσχοντες (n 316)	60 (19,0%)	139 (44,0%)	117 (37%)	1,41# (0,94-2,13)	1,16 (0,85-1,58)	259 (41,0%)	259 (36,9%)	1,19 (0,95-1,48)
Μάρτυρες (n 351)	50 (14,2%)	159 (45,3%)	142 (40,5%)			373 (59,0%)	443 (63,1%)	

\*P-value ≤0,05      #P-value ≤0,10

<sup>1</sup> QQ vs QR/RR    <sup>4</sup> MM vs ML/LL      <sup>2</sup> QQ/QR vs RR    <sup>5</sup> MM/ML vs LL      <sup>3</sup> Q vs R    <sup>6</sup> M vs L

Όπως φαίνεται στον παρακάτω **πίνακα 79** η παρουσία του γονοτύπου QQ συσχετίζεται ανεξάρτητα με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών (OR,192), Λευχαιμίας (OR 1,99), Λεμφώματος (OR 2,17) και Πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών (OR 2,32). Σε ότι αφορά τους συγχυτικούς παράγοντες οι άνδρες φαίνεται ότι έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν Λευχαιμία (OR 1,99) και το οικογενειακό ιστορικό με ανοσολογικά νοσήματα συσχετίστηκε με την ανάπτυξη Λεμφώματος (OR 2,51).

**Πίνακας 79:** Ανάλυση Πολλαπλής Λογαριθμικής Παλινδρόμησης για τους συγχυτικούς παράγοντες φύλο, έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα, κάπνισμα και οικογενειακό ιστορικό (νεοπλασίες όλων των τύπων, αιματολογικές νεοπλασίες και ανοσολογικά νοσήματα) και του γονότυπου QQ.

OR (95% CI)	Πάσχοντες	Μυελ/κες διατ.	ΜΔΣ	Λευχαιμία	Λέμφωμα	Πλασμ/κες δυσ.
<b>Φύλο</b>	1,01 (0,99-1,02)	0,56 (0,27-1,17)	0,73 (0,35-1,51)	1,99* (1,02-3,90)	1,14 (0,57-2,30)	1,18 (0,57-2,43)
<b>Έκθεση</b>	1,16 (0,78-1,71)	0,78 (0,41-1,50)	1,21 (0,60-2,43)	1,92 (0,89-4,13)	1,21 (0,61-2,39)	1,19 (0,56-2,55)
<b>Κάπνισμα</b>	0,74 (0,49-1,12)	0,82 (0,38-1,76)	1,44 (0,69-2,99)	0,55# (0,28-1,07)	0,60 (0,29-1,23)	0,55 (0,26-1,19)
<b>QQ vs QR/RR</b>	1,92* (1,40-2,65)	1,75# (0,98-3,12)	1,52 (0,88-2,62)	1,99* (1,13-3,49)	2,17* (1,21-3,90)	2,32* (1,24-4,34)
<b>Νεοπλασίες</b>	1,19 (0,86-1,65)	0,89 (0,49-1,62)	1,27 (0,74-2,19)	0,99 (0,57-1,73)	1,40 (0,79-2,48)	1,67# (0,93-2,99)
<b>Αιματ/κες νεοπλασίες</b>	1,12 (0,59-2,10)	2,31# (0,96-5,56)	1,15 (0,41-3,24)	1,16 (0,41-3,24)	0,75 (0,21-2,67)	0,27 (0,03-2,05)
<b>Ανοσολογικά</b>	1,41 (0,84-2,35)	0,85 (0,31-2,31)	1,80 (0,82-3,95)	1,10 (0,43-2,78)	2,51* (1,20-5,27)	0,60 (0,18-2,08)

\*P-value ≤0,05

#P-value ≤0,10



## 5 Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της έκθεσης σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα και την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών και συγκεκριμένα λευχαιμίας ακόμη και όταν ελέγχθηκαν οι συγχυτικοί παράγοντες. Επιπλέον μια σχέση δόσοεξάρτησης βρέθηκε για το σύνολο των πασχόντων, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) και τη λευχαιμία. Παρά το γεγονός ότι δεν μπόρεσε να εκτιμηθεί ο κίνδυνος από το κάθε είδος επαγγέλματος εξαιτίας του χαμηλού αριθμού των συμμετεχόντων, βρέθηκε ότι το αγροτικό επάγγελμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΜΔΣ και λευχαιμίας. Τα αποτελέσματα αυτό συμφωνούν με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών τα οποία να αναδεικνύουν τη συγκεκριμένη συσχέτιση (Descatha A et al, 2005; Mester B et al, 2006; Merhi M, 2007; Van Maele-Fabry G, 2007; Lope V, 2008). Είναι εξάλλου γνωστό ότι η έκθεση σε φππ και άλλες χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην γεωργία είναι πιθανά καρκινογόνα (Blair A& Freeman LB, 2009; Alavanja MC et al, 2007; Blair A et al, 2005; Bassil KL et al, 2007). Οι αγρότες φαίνεται ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης και άλλων μορφών καρκίνου όπως του προστάτη, του παχέως εντέρου (Cerhan JR et al, 1998), του πνεύμονα (Samanic C et al, 2006), μη μελανωτικού του δέρματος και του εγκεφάλου (Blair A et al, 1985). Κοινή επιφύλαξη για όλες τις προηγούμενες μελέτες είναι αν η παρουσία διοξινών με τις οποίες ήταν μολυσμένα τα ζιζανιοκτόνα τα προηγούμενα χρόνια και οι οποίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη νεοπλασιών. Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της οξεία δηλητηρίασης από τα ευρείας χρήσης φππ είναι γνωστά, λίγα είναι τα δεδομένα για τα αποτελέσματα της χρόνιας και σε χαμηλές δόσεις έκθεσης. Δυσεπίλυτα και αμφιλεγόμενα είναι τα θέματα που αφορούν στα αποτελέσματα της έκθεσης αυτού του είδους. Επιπλέον η αυξανόμενη χρήση διαφορετικών μιγμάτων φππ κάνει την εκτίμηση της έκθεσης και την εξαγωγή συμπερασμάτων ακόμη πιο δύσκολα.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων που κατάφεραν να ανακαλέσουν λεπτομέρειες σε σχέση με τον τρόπο εφαρμογής των φππ ήταν μικρότερος συγκρινόμενος με τον αριθμό των συμμετεχόντων που δήλωσαν έκθεση σε φππ. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι περισσότεροι από αυτούς χρησιμοποιούσαν τα φππ αρκετά χρονιά πριν. Επιπλέον πολλοί από αυτούς ήταν αναλφάβητοι, περισσότερο οι γυναίκες, και τα περισσότερα εμπορικά ονόματα αναγράφονται στην αγγλική, πράγμα που τους δυσκολεύει ακόμη περισσότερο.

Διερευνήθηκε ο τρόπος εφαρμογής των φππ σε σχέση με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών και βρέθηκε ότι ο ψεκασμός δρα προστατευτικά για την

ανάπτυξη μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών και ΜΔΣ. Μπορεί να υποθέσει κανείς ότι κατά τη διάρκεια αυτής της πρακτικής εφαρμόζονται περισσότερα Μέτρα Ατομικής Προστασίας. Μια άλλη υπόθεση είναι ότι οι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την πρακτική αυτή είναι μικρότερης τοξικότητας. Για την εφαρμογή κατά τη διάρκεια της σποράς δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Ένας νεοεμφανιζόμενος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο και την Ομάδα υψηλού κινδύνου 6, φάνηκε ότι είναι η επένδυση του σπόρου η οποία αποτελεί μια καινούρια μορφή τυποποίησης. Πρόκειται για σπόρους ή φύτερα τα οποίοι έχουν εμποτιστεί ή αναμιχθεί με φππ πριν τη σπορά. Συνήθως πρόκειται για βαμβάκι, καλαμπόκι και σιτάρι. Η πλειοψηφία των καλλιεργούμενων περιοχών της Θεσσαλίας είναι καλλιέργειες σιτηρών και βαμβακιού. Παρατηρήθηκε μια οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ καλλιεργειών βιομηχανικών φυτών, στα οποία συμπεριλαμβάνεται και το βαμβάκι και Ομάδα υψηλού κινδύνου 6. Συνήθως, για τις καλλιέργειες βαμβακιού, ο αριθμός εφαρμογών ανά έτος δεν είναι υψηλός, όμως οι ποσότητες των φππ που χρησιμοποιούνται είναι οι μεγαλύτερες συγκριτικά με τα υπόλοιπα είδη καλλιεργειών. Η εισαγωγή των προϊόντων επενδυμένου σπόρου στην ελληνική αγορά τα τελευταία 15-20 χρόνια έχει σαν κύριο στόχο κάποιους εχθρούς του βαμβακιού. Σε μια μελέτη σειράς βρέθηκε ότι εκείνοι που έχουν εκτεθεί σε πιο καινούρια χημικά προϊόντα έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν λευχαιμία (Beard J et al, 2003). Αυτού του είδους η τυποποίηση έχει σαν αποτέλεσμα να μειθούν οι χρησιμοποιούμενες ποσότητες έως και 90% σε κάποιες περιπτώσεις. Οι αγρότες εκτίθενται κατά τη διάρκεια της μεταφοράς και καθώς γεμίζουν τα ειδικά μηχανήματα με τα χέρια τους. Επίσης συχνά δεν γνωρίζουν για την ύπαρξη του φππ ή ακόμη και αν το γνωρίζουν, η θέα των σπόρων και μόνο έχει σαν αποτέλεσμα να παραβλέπουν την χημική έκθεση. Η πρακτική αυτή σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της μελέτης που συνδέουν τη συνήθεια των συμμετεχόντων να τρώνε κατά τη διάρκεια της εργασίας μπορούν να δώσουν μια περαιτέρω εξήγηση για τα αποτελέσματα.

Εξαιτίας του μικρού αριθμού των εκτεθειμένων σε φππ πασχόντων των επιμέρους υποκατηγοριών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα για την έκθεση σε συγκεκριμένα χημικά προϊόντα. Τα φππ συνήθως αγοράζονται σε συμπυκνωμένη μορφή και πρέπει στη συνέχεια να διαλυθούν πριν την εφαρμογή τους. Το διάλυμα που προκύπτει μεταφέρεται τότε στα κατάλληλα δοχεία από τα οποία θα γίνει η εφαρμογή του. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας ανάμειξης και μεταφοράς μπορούν να προκύψουν ευκαιρίες υψηλού βαθμού έκθεσης, εξαιτίας της επαφής με επιφάνειες που έχουν

μολυνθεί ή εξαιτίας πιτσιλίσματος ή και διασποράς του υγρού. Τα τελευταία χρόνια τα φππ που χρησιμοποιούνται είναι από χημικής άποψης διαφορετικά από αυτά των προηγούμενων χρόνων και ο χειρισμός τους γίνεται με καλύτερες συνθήκες υγιεινής. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα είδη καλλιεργειών στις πεδινές περιοχές είναι διαφορετικά από εκείνα στις ορεινές και ότι οι ποσότητες των φππ που χρησιμοποιούνται είναι μεγαλύτερες. Εξάλλου και οι εχθροί των καλλιεργειών είναι διαφορετικοί λόγω των διαφορετικών συνθηκών και της αυξημένης υγρασίας στις πεδινές περιοχές που ευοδώνει την ανάπτυξη βλαπτικών οργανισμών για τα φυτά.

Ακόμη και στις μελέτες στις οποίες βρέθηκε συσχέτιση, τα κρίσιμα σημεία της αιτιολογικής εκτίμησης και αξιολόγησης, κυρίως δηλαδή εκείνα που αφορούν στην κατηγοριοποίηση της έκθεσης, παρουσιάζουν κάποιους περιορισμούς (Hoar SK et al, 1980),. Στο μεγαλύτερο μέρος των μελετών η έκθεση εκτιμήθηκε με τη βοήθεια πιστοποιητικών θανάτου, ιατρικά αρχεία και πληροφορίες που συλλέχθηκαν από ερωτηματολόγια τα οποία συμπλήρωναν μόνοι τους οι ερωτηθέντες (Siemiątycki J, 1984).

Τα δεδομένα που υπάρχουν υποστηρίζουν μια συσχέτιση μεταξύ του αγροτικού επαγγέλματος και των αιματολογικών νεοπλασιών αλλά δεν μπορούν να δώσουν μία τελεσίδικη απάντηση στο εάν εμπλέκονται χημικοί ή βιολογικοί παράγοντες ή και οι δύο μαζί στις περισσότερες μελέτες πασχόντων και μαρτύρων. Από την άλλη μεριά πολλές μελέτες σειράς δεν έχουν αρκετά μεγάλο αριθμό πασχόντων και χρειάζονται μεγάλα διαστήματα παρακολούθησης ώστε να είναι σε θέση να κατευθύνουν τα συμπεράσματα για το θέμα. Η αιτιολογική εμπλοκή των αγροχημικών προϊόντων είναι από βιολογικής πλευράς αποδεκτή διότι πολλά από τα χημικά αυτά είναι γνωστά ή ύποπτα καρκινογόνα για τον άνθρωπο. Η χρήση των πιστοποιητικών θανάτου για το σκοπό της εκτίμησης του επαγγελματικού κινδύνου έχει κάποιους περιορισμούς. Το γεγονός ότι τα πιστοποιητικά θανάτου αντικατοπτρίζουν την πιο πρόσφατη εργασία, συνεπάγεται ότι δεν μπορούν να δώσουν πληροφορίες για τις προηγούμενες δουλειές. Ο ίδιος τίτλος επαγγέλματος είναι πολύ πιθανό να μην εκφράζει και τον ίδιο βαθμό έκθεσης. Είναι προφανές ότι η εργασία κατά την περίοδο του θανάτου θα μπορούσε να μην έχει καμία επίπτωση στη νόσο. Αυτό είναι ακόμη πιο προφανές στην περίπτωση ιδιαίτερα των νεοπλασιών για τις οποίες είναι απαραίτητο ένα διάστημα λανθάνουσας περιόδου που για τους συμπαγείς καρκίνους είναι κατ' ελάχιστο μια πενταετία. Η αναγραφόμενη ως αιτία θανάτου δεν αποκλείει το γεγονός ο θανών να πάσχει από αιματολεμφογενή νεοπλασία. Τα πιστοποιητικά θανάτου εξάλλου δεν παρέχουν πληροφορίες για το είδος, τη διάρκεια και τη φύση της εργασίας (π.χ.

διοικητικός υπάλληλος, εργάτης παραγωγής κτλ) ούτε για τους βλαπτικούς παράγοντες στους οποίους το άτομο μπορεί να έχει εκτεθεί. Παρ' όλους αυτούς τους περιορισμούς, η διερεύνηση της θνησιμότητας σε καλά οριοθετημένες επαγγελματικές σειρές μπορεί να αποβεί σημαντικής αξίας για την εκτίμηση των ασθενειών που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο και να επιβεβαιώσουν την απουσία συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου.

Το μεγαλύτερο μέρος των επιστημονικών αμφιβολιών προκύπτει από την εκτίμηση της έκθεσης, η οποία με τα μέχρι σήμερα δεδομένα είναι σχετικά αδρή και εικονικά βασιζόμενη στις πληροφορίες από ερωτηματολόγια. Το κρίσιμο σημείο είναι το γεγονός ότι σαν μεταβλητή της έκθεσης χρησιμοποιείται συχνά το δηλούμενο επάγγελμα και κατά συνέπεια η πιθανότητα που αυτό εμπεριέχει να υπάρχει έκθεση από το χειρισμό χημικών προϊόντων και συχνά χωρίς να υπάρχουν πληροφορίες για το είδος των χημικών, με ποιόν τρόπο χρησιμοποιήθηκαν ή με ποιον άλλο τρόπο μπορεί να έχει συμβεί η έκθεση (Amadori D et al, 1995).

Οι μετρήσεις της έκθεσης της μελέτης αυτής θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν βελτιωμένο τρόπο εκτίμησης της έκθεσης. Ενώ οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες περιορίζονται στις ποιοτικές μετρήσεις έκθεσης, αυτή η μελέτη προσπαθεί να ποσοτικοποιήσει την συνολική έκθεση για όλη τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων, ενσωματώνοντας μεγέθη όπως η συχνότητα, η διάρκεια και η ένταση της έκθεσης σε συγκεκριμένα φυτοφάρμακα. Αυτού του είδους η προσέγγιση έκανε δυνατή την ανάδειξη μιας δοσοεξαρτώμενης απάντησης μεταξύ έκθεσης και αιματολογικών νεοπλασιών και ιδιαίτερα του ΜΔΣ και της λευχαιμίας. Το αποτέλεσμα αυτό είναι συμβατό με τα αιτιολογικά κριτήρια των καρκίνων.

Για να εξασφαλισθεί ότι η έκθεση δεν συνέβη μετά τη διάγνωση και για να υπάρξει ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα για τη λανθάνουσα περίοδο, ορίστηκε το διάστημα του ενός χρόνου μεταξύ έκθεσης και ημερομηνίας διάγνωσης για τους πάσχοντες και ενός επίσης χρόνου μεταξύ έκθεσης και ημερομηνίας της συνέντευξης για τους υγιείς μάρτυρες.

Η διαφορά στο ποσοστό συμμετοχής μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων στη μελέτη μπορεί να εξηγηθεί από την φυσική και συναισθηματική κατάσταση των ασθενών (Williams B et al, 2007). Κάποιοι από αυτούς βρίσκονταν στην οξεία φάση της νόσου, άλλοι υπό χημειοθεραπεία και κάποιοι στο τελικό στάδιο της νόσου. Με σεβασμό στις καταστάσεις αυτές, δεν έγινε επίμονη πρόταση συμμετοχής στη μελέτη και σύμφωνα με το πρωτόκολλο της έρευνας δεν χρησιμοποιήθηκε βοήθεια στη συλλογή των πληροφοριών από τους συγγενείς ή τους συνοδούς.

Ένα σημαντικό μέρος των συμμετεχόντων δήλωσε ότι έχει ζήσει και έχει εργαστεί σε αγροτικές και ημιαστικές περιοχές. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τον μέσο όρο ηλικίας των πασχόντων και των μαρτύρων επιβεβαιώνει ότι η Θεσσαλία ήταν και παραμένει σε σημαντικό βαθμό αγροτική περιοχή. Επιπλέον τα στοιχεία αυτά δηλώνουν ότι ο πρωτογενής τομέας ήτανε πιο σημαντικός στο παρελθόν για την περιοχή.

Η έκθεση σε φππ είναι πολύπλοκη διότι αρκετά από αυτά δεν είναι μεταλλαξιγόνα, τερατογόνα ή καρκινογόνα. Η κατάταξη που έγινε ανάλογα με τη χημική σύσταση του φυτοφαρμάκου είναι πιθανώς πιο αξιόπιστη από την κατάταξη με βάση τον οργανισμό στόχο διότι η δεύτερη κατάταξη μπορεί να συμπεριλαμβάνει πολύ διαφορετικές χημικές ενώσεις με πολύ διαφορετικούς τρόπους δράσης και τοξικότητας. Έχουν μια πολύπλοκη σύνθεση για την οποία οι ακριβείς πληροφορίες για τις λεπτομέρειες είναι προνόμιο της εταιρείας παραγωγής τους. Επιπλέον υπάρχουν διαφόρων τύπων εκθέσεις όπως η κατάποση, η διαδερμική, η εισπνοή και οφθαλμικοί βλεννογόνοι, καθώς επίσης και μη αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ εκθέσεων οι οποίες εκ πρώτης φαίνονται μη συνδεόμενες (π.χ. αυξημένη διαπερατότητα των πλαστικών γαντιών στο 2,4-D όταν ταυτόχρονα υπάρχει έκθεση στο DEET και στο ηλιακό φως). Τα φυτοφάρμακα έχουν πολλούς χημικούς και βιολογικούς τρόπους δράσης. Εκτός από τις δραστικές ουσίες, υπάρχουν οι γαλακτοποιητές, οι διαλύτες και οι λοιποί φορείς καθώς και μια πληθώρα ενώσεων οι οποίες βοηθούν στο σχηματισμό διαλυμάτων, κόκκων και άλλων μορφών τυποποίησης. Για τους λόγους αυτούς, θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τα αποτελέσματα τέτοιου είδους μελετών είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα ή και να γενικευθούν, διότι χρησιμοποιούνται πολλών τύπων φππ και με διαφορετικούς συνδυασμούς ανάλογα με την περιοχή, την καλλιέργεια, την εποχή κτλ. Πρέπει ωστόσο να λάβει κανείς υπ' όψη ότι συνήθως οι αγρότες εργάζονται σε διαφορετικά είδη καλλιεργειών ταυτόχρονα και αναμειγνύουν διάφορα φυτοφάρμακα. Οι πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες δράσεις της κάθε δραστικής ουσίας δεν είναι λοιπόν αρκετές για να αξιολογηθεί η πραγματική τοξικότητα των μιγμάτων που χρησιμοποιούνται.

Βρέθηκε ότι η Ομάδα υψηλού κινδύνου 6 δεν ακολουθεί τις οδηγίες ορθής πρακτικής των ΔΔΑ. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί ότι ένα σημαντικό κομμάτι του αγροτικού πληθυσμού είναι αναλφάβητο και περισσότερο οι γυναίκες μεγαλύτερων ηλικιών. Φαινόμενο των τελευταίων χρόνων αποτελεί η εργατική δύναμη από μετανάστες. Η πλειοψηφία των μεταναστών που εργάζονται στις ελληνικές καλλιέργειες προέρχονται από τις βαλκανικές χώρες. Εξαιτίας του κωλύματος της γλώσσας, για τους περισσότερους

από αυτούς υπάρχει πρόβλημα επικοινωνίας και επίσης δεν μπορούν να διαβάσουν στην ελληνική. Για το λόγο αυτό δεν είναι σωστά πληροφορημένοι για τα προστατευτικά μέτρα τα οποία χρειάζεται να υιοθετήσουν. Μια ακόμη σημαντική παράμετρος είναι ότι αυτού του είδους οι εργαζόμενοι συνήθως είναι εφαρμοστές ή εποχιακοί εργάτες και δεν έχουν υγειονομική ασφαλιστική κάλυψη.

Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στο φύλο μεταξύ των πασχόντων. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες (Van Balen E et al, 2006; Smedby KE et al, 2006) ενώ σε κάποιες άλλες όμως βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αντρών και της Νόσου του Hodgkin (Khuder SA et al, 1999; Svec MA et al, 2005). Σε μία προηγούμενη ελληνική μελέτη φάνηκε ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για το σύνολο των ανδρών και για τις γυναίκες που έχουν εργαστεί στο αγροτικό επάγγελμα για πάνω από 30 χρόνια να αναπτύξουν Μη Hodgkin Λέμφωμα (Καρούσης ΧΣ, 1995). Οι άνδρες αγρότες πολύ συχνά αναλαμβάνουν το ρόλο του μηχανικού, του ξυλουργού, του ηλεκτροσυγκολλητή, του εφαρμοστή φυτοφαρμάκων ακόμη και του κτηνιάτρου. Κατά συνέπεια είναι δυνατό να εκτίθενται σε διαφορετικά επίπεδα και είδη παραγόντων κινδύνου. Το γεγονός ότι δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των γυναικών αγροτών και των αιματολογικών νεοπλασιών, οδηγεί στην υπόθεση ότι αυτές είναι πιθανό να εκτίθενται σε διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου που δεν προκύπτουν από το αγροτικό επάγγελμα. Οι γυναίκες συνήθως εφαρμόζουν τα αγροχημικά προϊόντα στον κήπο και γύρω από το σπίτι και κατά συνέπεια είναι εκτεθειμένες για όλη τη διάρκεια της ημέρας.

Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ της εκτροφής ζώων και της Ομάδας υψηλού κινδύνου 6, είναι σύμφωνη με τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών (Nanni O et al, 1996; Blair A et al, 1981; Semenciw RM et al, 1994). Οι πιθανές εξηγήσεις μπορεί να είναι είτε ότι κάποια ζωνόσος ή ιογενής παράγοντας, είτε το γεγονός ότι η έκθεση στα χημικά προϊόντα και στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κτηνοτροφία θα μπορούσαν να ευθύνονται για τα αποτελέσματα αυτά. Σε ότι αφορά στην ιογενή αιτιολογία των νεοπλασιών αυτών έρχονται να προστεθούν μελέτες οι οποίες συνδέουν την έκθεση με το κοινό, δηλαδή επαγγέλματα όπως λειτουργοί υγείας, δάσκαλοι, κληρικοί, πωλητές, ταμίες τραπεζών και άλλα επαγγέλματα παροχής υπηρεσιών καθώς και επαγγέλματα στα οποία υπάρχει επαφή με ζώα, όπως κρεοπώλες και χειριστές κρέατος (Svec MA et al, 2005). Με τον ίδιο μηχανισμό, δηλαδή την πρόκληση ανοσολογικής απάντησης εξαιτίας κάποιου ιοί εξηγούνται τα αποτελέσματα ερευνών που συνδέουν την ομοφυλοφιλία και τη χρήση ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών (Zhu K et al, 2001) καθώς και τον ιό Ebstein Barr με τις

αιματολογικές νεοπλασίες (McCunney RJ, 1999). Είναι εξάλλου πιθανό ο ιογενής παράγοντας να είναι υπεύθυνος για την ευαισθητοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και στη συνέχεια η έκθεση σε φυτοφάρμακα να προάγει τη διαδικασία της καρκινογένεσης γεγονός για το οποίο έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως τα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα. Κάτι δηλαδή ανάλογο με την υπόθεση «των δύο χτυπημάτων» η οποία είναι κοινώς αποδεκτή για βλάστωμα το αμφιβληστροειδούς. Οι ιογενείς λοιμώξεις δεν ελέγχθηκαν στο ατομικό αναμνηστικό ιστορικό διότι είναι αμφίβολη η αξιοπιστία των απαντήσεων των συμμετεχόντων και η ανίχνευση των αντίστοιχων αντισωμάτων δεν περιλαμβάνεται στο πρωτόκολλο της μελέτης.

Τα πιο αδιάπτωτα και στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα που βρέθηκαν αφορούσαν στην καπνιστική συνήθεια και στο φαγητό κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των φππ. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναδείξει ποικίλα αποτελέσματα. Σε μία μελέτη σειράς η καπνιστική συνήθεια ήταν η ίδια τόσο για τους εκτεθειμένους όσο και για τους μη εκτεθειμένους. Η θνησιμότητα βρέθηκε αυξημένη για τους εκτεθειμένους αλλά από αιτίες οι οποίες δεν σχετίζονται με το κάπνισμα όταν συγκρίθηκαν με τον γενικό πληθυσμό (Beard J et al, 2003). Σε προηγούμενες μελέτες πασχόντων-μαρτύρων δεν βρέθηκε ότι το κάπνισμα και το φαγητό στην αγροτική εργασία σχετίζονται με το Πολλαπλό Μυέλωμα (Nanni O et al, 1998; Eriksson M & Karlson M, 1992) ενώ σε άλλες βρέθηκε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση για τους άνδρες και θετική συσχέτιση για τις γυναίκες σε ότι αφορά στη Λευχαιμία εκτριχωτών κυττάρων (Clavel J et al, 1995) και μια ασθενής συσχέτιση με το Μη Hodgkin Λέμφωμα (Grulich AE & Vajdic CM, 2005). Τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα όλων των συσχετίσεων, παρουσιάζουν έναν υψηλό λόγο των πιθανοτήτων (OR). Συνεπώς δεν υπάρχουνε αμφιβολίες για την ένταση της συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος και/ή του φαγητού κατά τη διάρκεια της εφαρμογής και του Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου, της Λευχαιμίας και του Λεμφώματος όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Είναι πιθανό το κάπνισμα και το φαγητό κατά την εργασία να αυξάνουν την απορρόφηση μέσω της κατάποσης και του δέρματος. Μια ακόμη υπόθεση είναι ότι μπορεί να δρουν συνεργικά.

Οι περιορισμοί και τα συστηματικά λάθη την μελέτη αυτή είναι αναμενόμενα. Συστηματικό λάθος θα μπορούσε να αποτελεί η επιλογή των συμμετεχόντων διότι είναι όλοι νοσηλεύόμενοι στα τοπικά νοσοκομεία. Για να μειώσουμε την ένταση πιθανού αυτού λάθους απορρίψαμε από την επιλογή των μαρτύρων νοσολογικές οντότητες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με το αγροτικό επάγγελμα. Παρόλα αυτά, μπορούμε να

Θεωρήσουμε ότι υπάρχει αντιστοίχιση μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων σε ότι αφορά στην κατοικία και τους λοιπούς περιβαλλοντικούς παράγοντες λαμβάνοντας υπ' όψη ότι τα νοσοκομεία εξυπηρετούν ως επί το πλείστο τη συγκεκριμένη περιοχή. Πιθανώς και η επιλογή των μαρτύρων από την καρδιολογική κλινική να αποτελεί συστηματικό λάθος. Βρέθηκε ότι η έκθεση σε φππ έχει μια σημαντική συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα για την ομάδα υψηλού κινδύνου. Αυτή η συσχέτιση διατηρήθηκε ακόμη και μετά τη διαστρωμάτωση με τη καπνιστική συνήθεια. Το συστηματικό αυτό λάθος ισχυροποιεί τα θετικά αποτελέσματα που ανεβρέθησαν.

Εξαιτίας της διαφορετικής διάρκειας επιβίωσης των επιμέρους ιστολογικών τύπων των αιματολογικών νεοπλασιών (π.χ οι ασθενείς που πάσχουν από Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο και Νόσο του Hodgkin έχουν μεγαλύτερη διάρκεια επιβίωσης) θα μπορούσε να έχει προκύψει ένα συστηματικό λάθος επιλογής των πασχόντων. Για το λόγο αυτό αξιολογήθηκε και το διάστημα από την ημερομηνία διάγνωσης μέχρι την ημερομηνία της συνέντευξης. Πιθανολογούμε ότι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν είχαν σχετικά πρόσφατη διάγνωση της νόσου και προσήλθαν στα νοσοκομεία για την αρχική παρακολούθηση. Θεωρούμε ότι ήταν λιγότερο πιθανό να συμπεριληφθούν πάσχοντες με πολύ μικρό ή πολύ μεγάλο διάστημα επιβίωσης. Επιπλέον οι αιματολογικές νεοπλασίες αποτελούν ένα σπάνιο νόσημα και για τους παραπάνω λόγους θεωρούμε ότι η επιλογή των πασχόντων δεν έχει επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματα.

Ένα ακόμη συστηματικό λάθος θα μπορούσε να αφορά στην συνολική επιλογή της ομάδας των μαρτύρων. Ως πάσχοντες έχουν επιλεγεί μόνον εκείνοι για τους οποίους υπήρχε ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου. Δεν ακολουθήθηκε η ίδια ιστολογική επιβεβαίωση της απουσίας νόσου και για τους μάρτυρες και συμπεριλήφθηκαν εκείνοι που κατά δήλωση ήταν υγιείς. Ο αριθμός των πασχόντων που πιθανώς να συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα των μαρτύρων δεν μπορεί να είναι υψηλός διότι οι αιματολογικές νεοπλασίες είναι σπάνια νοσήματα.

Οι πάσχοντες κατατάχθηκαν στις υποκατηγορίες σύμφωνα με τις κατατάξεις της Γαλλική-Αμερικανική-Βρετανική (FAB) ομοφωνίας και της Αναθεωρημένης Ευρωπαϊκής - Αμερικανικής ομοφωνίας για τα Λεμφώματα (REAL) οι οποίες χρησιμοποιούταν κατά κόρων στην κλινική πράξη από τους έλληνες ιατρούς τα προηγούμενα χρόνια διότι ανεβρέθηκαν αρκετοί πάσχοντες οι οποίοι είχανε διαγνωστεί πριν από κάποια χρόνια. Τα τελευταία χρόνια όμως χρησιμοποιείται πλέον ευρέως η κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Για το λόγο αυτό είναι δύσκολη η προτύπωση της κατάταξης των πασχόντων



και η σύγκριση με τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή. Η διάγνωση είναι λιγότερο λεπτομερής για τα περισσότερα νοσήματα των πασχόντων που διαμένουν μακριά από τα εξειδικευμένα νοσοκομεία και κυρίως στις ορεινές περιοχές της Θεσσαλίας, εξαιτίας της δύσκολης πρόσβασης στις υγειονομικές δομές.

Το πρόβλημα της ανάκλησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε συστηματικό λάθος. Ο πάσχοντες συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες συνήθως καταβάλουν μεγαλύτερη προσπάθεια να θυμηθούν πιθανούς παράγοντες κινδύνου για το νόσημα τους και περιγράφουν μεγαλύτερη ένταση έκθεσης. Από την άλλη μεριά οι υγιείς τείνουν να δίνουν λιγότερη προσοχή στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου και στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου στους οποίους εκτίθενται. Για να ελαχιστοποιηθεί το πρόβλημα αυτό, τόσο για τους πάσχοντες όσο και για τους μάρτυρες, κατά τη διάρκεια της συνέντευξης υπήρχε διαθέσιμος ένας κατάλογος με τα εμπορικά ονόματα των φππ που χρησιμοποιούταν στην περιοχή τα τελευταία χρόνια. Επιπλέον δεν υπήρχε χρηματική αποζημίωση για τους συμμετέχοντες.

Συστηματικό λάθος παρατήρησης θα μπορούσε να έχει συμβεί εξαιτίας του γεγονότος ότι διεξαγωγή των συνεντεύξεων έγινε μεν από την ίδιο εξεταστή αλλά ο οποίος γνώριζε την ιδιότητα του συμμετέχοντα.

Ένα ακόμη συστηματικό λάθος θα μπορούσε να αφορά στην κατάταξη της πολλαπλής έκθεσης σε φππ. Παρ' αυτά δεν υπάρχει κανείς λόγος να πιστεύουμε ότι έγινε διαφορετικά στους πάσχοντες από ότι στους μάρτυρες.

Συμπεριλαμβάνοντας πολλά και διαφορετικά επαγγέλματα καθώς και τη εφαρμογή φππ για οικιακή χρήση, θα μπορούσε να προκύψει ένα συστηματικό λάθος το οποίο να μειώσει την ένταση των συσχετίσεων που αναζητήθηκαν, παρά το γεγονός ότι οι απαντήσεις «ναι» ή «όχι» (δηλαδή εκτεθειμένοι ή μη εκτεθειμένοι) επηρεάζονται λιγότερο. Για να ξεπεραστεί αυτού το είδους το συστηματικό λάθος αναζητήθηκαν πληροφορίες για άλλου είδους ενασχολήσεις εκτός της κύριας εργασίας, καθώς και για τις συνήθειες των συμμετεχόντων στον ελεύθερο χρόνο τους οι οποίες πιθανώς να αποκαλύψουν έκθεση σε φυτοφάρμακα. Επιπλέον, δεν βρέθηκε κανενός είδους συσχέτιση με κάποιο επάγγελμα.

Σε ότι αφορά στα μέσα προστασίας, δεν μπορεί να είναι κανείς σίγουρος ότι εκείνοι που δηλώσαν ότι χρησιμοποιούν ΜΑΠ, κάνουν χρήση των κατάλληλων κάθε φορά και σε κάθε φάση της διαδικασίας, μέτρων προστασίας. Οι πάσχοντες είναι πιθανό να είναι πιο ευαίσθητοι στο να δηλώνουν μη χρήση των ΜΑΠ.

Στην παρούσα μελέτη η παρουσία του γονοτύπου QQ βρέθηκε ότι αποτελεί

ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών. Ακόμη και μετά τον έλεγχο των συγχυτικών παραγόντων η συσχέτιση αυτή παραμένει στατιστικά σημαντική σχεδόν για όλες τις ιστολογικές ομάδες που μελετήθηκαν. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα και με προηγούμενες μελέτες (Kerridge I et al, 2002; Linez L et al 2004; Zhou ZJ et al 2007). Τα αποτελέσματα μας είναι επίσης σύμφωνα με την υπόθεση ότι το οξειδωτικό στρες είναι το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα για την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών αλλά και όλων των ειδών τις νεοπλασίες (Lopez O et al, 2007).

Μειωμένη καταλυτική δράση της PON1 μετά από χρόνια έκθεση σε φππ και αυξημένη ατομική ευαισθησία σε χημικούς παράγοντες του περιβάλλοντος για κάποια ισοένζυμα της PON1 έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες (Zhou ZJ et al, 2007; La Du BN et al, 2001). Η μελέτη της σημασίας των πολυμορφισμών της PON1 έχει δώσει διάφορα και ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, πιθανές διαφορές της ατομικής ευαισθησίας στην τοξικότητα του chlorpyrifos είναι αδύνατο να εξηγηθούν μόνο με τον γονότυπο της παροξονάσης (Furlong CE et al, 1998). Μελέτες σε πειραματόζωα για το ρόλο της παροξονάσης στην τοξικότητα από οργανοφωσφορικές ενώσεις, κατέδειξαν τη σπουδαιότητα της «κατάστασης» της παροξονάσης (π.χ. γονότυπος και φαινότυπος μαζί) για κάθε άτομο παρά του γονοτύπου από μόνος του. Παρόλα αυτό επιβεβαίωση της σπουδαιότητας της «κατάστασης» της PON1 στους ανθρώπους που εκτίθενται σε οργανοφωσφορικές ενώσεις διαλανθάνει (Costa LG et al, 2003). Φαίνεται ότι σε χαμηλή περιβαλλοντική έκθεση, αποτοξινωτικά μονοπάτια άλλων εστερασών αντισταθμίζουν την χαμηλή δράση της PON1 (Timchalk C et al, 2002). Είναι γνωστό ότι η δραστηριότητα της PON1 εξαρτάται από την ηλικία τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο, παρουσιάζοντας χαμηλή δραστηριότητα στις μικρές ηλικίες (Timchalk C et al, 2007; Furlong CE et al, 2006). Στην παρούσα μελέτη όλοι οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες. Παρά το γεγονός ότι υπήρξε ηλικιακή αντιστοίχιση μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων (διάστημα πενταετίας), η ηλικία συμπεριλήφθηκε στην στατιστική ανάλυση διότι αποτελεί έναν γνωστό συγχυτικό παράγοντα.

Η ανάλυση Πολυτομικής Παλινδρόμησης στα επιδημιολογικά αποτελέσματα έδειξε ότι η έκθεση σε φππ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών και ιδιαίτερα Λευχαιμίας έχοντας ελέγξει για συγχυτικούς παράγοντες. Στη συνέχεια έγινε έλεγχος της συνεισφοράς των αλληλίων Q και M παράλληλα με την έκθεση σε φππ και άλλους συγχυτικούς παράγοντες. Βρέθηκε ότι η παρουσία το γονοτύπου QQ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη

των υπό μελέτη αιματολογικών νεοπλασιών. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των δειγμάτων αίματος που αναλύθηκαν είναι μικρότερος από τον αριθμό των συμμετεχόντων στην επιδημιολογική ανάλυση εξαιτίας της μη πληρότητας των κριτηρίων για την εργαστηριακή ανάλυση κάποιων δειγμάτων. Για το λόγο αυτό κάποιες συσχετίσεις που βρέθηκαν από την ανάλυση των επιδημιολογικών στοιχείων δεν επαληθεύτηκαν και μετά την εργαστηριακή ανάλυση. Η περιοχή της Θεσσαλίας από την οποία προέρχονται οι συμμετέχοντες αποτελεί μια σημαντική αγροτική περιοχή της Ελλάδας και για το λόγο αυτό μπορούμε να θεωρήσουμε ότι δεν υπάρχει πρακτικά μηδενική έκθεση σε φππ. Για το λόγο αυτό η ατομική ευαισθησία που εκφράζεται με τους πολυμορφισμούς της PON1 αποτελεί εξαιρετικά σημαντικό παράγοντα για τον εν λόγω πληθυσμό.

Συστηματικό λάθος επιλογής θα μπορούσε να έχει συμβεί εξαιτίας του γεγονότος ότι περισσότεροι υγιείς παρά πάσχοντες αρνήθηκαν να παρέχουν δείγμα αίματος προς ανάλυση. Ένας περιορισμός της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός δειγμάτων για κάθε ιστολογική ομάδα που εξετάστηκε με αποτέλεσμα τα αποτελέσματα να έχουν περιορισμένη ισχύ. Για το λόγο αυτό δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων της PON1 και ειδικότερα ο Q192R συσχετίστηκε, μόνος ή σε συνδυασμό με την έκθεση σε φππ, με την ανάπτυξη αιματολογικών νεοπλασιών. Οι διαφορετικοί γονότυποι PON-192 και PON-55 ενδέχεται να σχετίζονται με τη σοβαρότητα των δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία της έκθεσης σε οργανοφωσφορικά φππ. Οι επιπτώσεις της δυνητικά υψηλής γενετικής ευαισθησίας κάποιων αγροτών πρέπει να εκτιμηθούν ώστε να μειωθούν οι κίνδυνοι για την υγεία αυτών.

Η παρούσα μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία της Ιατρικής της Εργασίας στον αγροτικό τομέα. Διάφοροι βιολογικοί δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση πρόωρων βιοχημικών επιδράσεων των φππ στον άνθρωπο πριν εμφανιστούν κλινικά δυσμενή συμπτώματα. Πρέπει να υπάρξει ενδιαφέρον στο μέλλον για τον προσδιορισμό των γονοτύπων και φαινοτύπων της PON1 σε άτομα που απασχολούνται σε εργασίες που περιλαμβάνουν έκθεση σε φππ. Επιπλέον οι εκστρατείες προαγωγής υγείας θα πρέπει να περιλαμβάνουν την αποφυγή παραγόντων κινδύνου οι οποίοι οδηγούν σε οξειδωτικό στρες, όπως το κάπνισμα, και να ενθαρρύνουν την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία που βελτιώνουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού. Πολύ σημαντικό μέτρο για τους εργαζόμενους που εκτίθενται σε χημικούς παράγοντες αποτελεί η χρήση κατάλληλων μηχανών και κατάλληλων μέτρων ατομικής προστασίας. Περαιτέρω μελέτες και ιδιαίτερα μελέτες σειράς, πρέπει να διεξαχθούν για να

επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Η έρευνα μπορεί να φωτίσει νέες πλευρές σχετικά με τη νοσηρότητα και τα ατυχήματα στη γεωργία και να αποτελέσει τη βάση για τη μεθόδευση και τη διαχείριση της επαγγελματικής υγείας και ασφάλειας. Ο ορισμός των προτεραιοτήτων μπορεί να γίνει δύσκολος καθώς βγαίνουν στην επιφάνεια διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου στον πρωτογενή τομέα παραγωγής. Περαιτέρω μελέτες και επιβεβαιωτικές μετρήσεις χρειάζονται για να καταλήξει κανείς σε ακριβή αποτελέσματα και συμπεράσματα.

Τέτοιου είδους μελέτες έχουν πάντα κάποιους περιορισμούς όπως η χρήση ευρέων κατηγοριών έκθεσης όπως δηλωθέν πρόσφατο επάγγελμα (αγρότης- μη αγρότης), έκθεση σε φυτοφάρμακα (ζιζανιοκτόνα, εντομοκτόνα, βιοκτόνα), τόπος διαμονής (αγροτική- μη αγροτική περιοχή). Πολλές χημικές κατηγορίες χρησιμοποιούνται ανάλογα με το είδος της καλλιέργειας, τις καιρικές συνθήκες, τις προσωπικές επιλογές του καλλιεργητή και φυσικά το είδος του παρασίτου. Επιπλέον επικίνδυνοι τύποι έκθεσης που θα έπρεπε να ληφθούν υπ' όψιν είναι κάποιες μηκοτοξίνες, καπνοί, αναθυμιάσεις και καυσαέρια μηχανών, λιπαντικά και άλλοι οργανικοί διαλύτες.

Οι αγροτικοί ιατροί και οι νοσηλεύτριες δημόσιας υγείας έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην εφαρμογή ασφαλών πρακτικών χρήσης των φυτοφαρμάκων από τους αγρότες αλλά και από όλους τους χρήστες χημικών προϊόντων. Εκπαιδευτικά προγράμματα και εκστρατείες επιμόρφωσης για τη χρήση των φυτοφαρμάκων πρέπει να ενθαρρυνθούν από τους αρμόδιους φορείς, καθώς και η υιοθέτηση εναλλακτικών μεθόδων αντιμετώπισης και ελέγχου των εχθρών των καλλιεργειών.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1<sup>ο</sup> Κατάταξη με βάση την επικινδυνότητα της δραστικής ουσίας κατά Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)**

Ia = Εξαιρετικά επικίνδυνα

Ib = Πολύ επικίνδυνα

II = Μετρίως επικίνδυνα

III = Ελαφρώς επικίνδυνα

U = Απίθανο να προκαλέσουν οξύ κίνδυνο υπό φυσιολογικές συνθήκες

FM = Υποκαπνιστικά, αταξινόμητα

O= Μη ευρέως χρησιμοποιούμενα, αταξινόμητα

Acephate	III
Acetochlor	III
Acifluorfen	III
Aclonifen	U
Acrinathrin	U
Acrolein	Ib
Acrylonitrile	O
Alachlor	III
Alanycarb	II
Aldicarb	Ia
Aldoxycarb	O
Aldrin	O
Allethrin	III
Allidochlor	O
Alloxydim	U
Allyl alcohol	Ib
Allyxycarb	O
Alphachlorohydrin, <i>See</i> 3-Chloro-2,3-propanediol	Ib
Alpha-cypermethrin	II
Aluminium phosphide	FM

Ametryn	III
Amidithion	O
Aminocarb	O
Aminotriazole, <i>see</i> Amitrole	U
Amitraz	III
Amitrole	U
Ammonium sulfamate	U
Ancymidol	U
Anilazine	O
Anilofos	II
Anthraquinone	U
ANTU	O
Aramite	O
Arsenous oxide	O
Asulam	U
Athidathion	O
Atraton	O
Atrazine	U
Azaconazole	II
Azamethiphos	III
Azimsulfuron	U
Azidithion (Menazon)	O
Azinphos-ethyl	Ib
Azinphos-methyl	Ib
Aziprotryne	O
Azocyclotin	II
Azothoate	O
Azoxystrobine	U
<i>Bacillus thuringiensis</i>	U
Barban	O
Barium carbonate	O
Benalaxyl	U

Benazolin	U
Bendiocarb	II
Benefin, <i>see</i> Benfluralin	U
Benfluralin	U
Benfuracarb	II
Benfuresate	U
Benodanil	O
Benomyl	U
Benoxacor	U
Benquinox	O
Bensulfuron-methyl	U
Bensulide	II
Bensultap	III
Bentazone	III
Benthrodine, <i>see</i> Benfluralin	U
Benzamidazole, <i>see</i> Isoxaben	U
Benzofos, <i>see</i> Phosalone	II
Benzoximate	O
Benzoylprop-ethyl	O
Benzthiazuron	O
BHC, <i>see</i> HCH	II
Bifenox	U
Bifenthrin	II
Bilanafos	II
Binapacryl	O
Bioallethrin	II
Bioresmethrin	U
Biphenyl	U
Bis(tributyltin) oxide	O
Bispyribac	U
Bisthiosemi	O
Bitertanol	U



Blasticidin-S	Ib
BMPC, see Fenobucarb	II
Borax	U
Brodifacoum	Ia
Bromacil	U
Bromadiolone	Ia
Bromethalin	Ia
Bromobutide	U
Bromocyclen	O
<i>Bromofenoxim</i>	O
Bromophos	O
Bromophos-ethyl	O
Bromopropylate	U
Bromoxynil	II
Bromuconazole	II
Bronopol	II
Bufencarb	O
Bupirimate	U
Buprofezin	U
Butacarb	O
Butachlor	U
Butam	O
Butamifos	II
Butenachlor	O
Buthidazole	O
Buthiobate	O
Butocarboxim	Ib
Butonate	O
Butopyronoxyl	O
Butoxycarboxim	Ib
<i>Butralin</i>	III
Butroxydim	III

Buturon	O
Butylamine	II
Butylate	U
Cacodylic acid, <i>see</i> Dimethylarsinic acid	III
Cadusafos	Ib
Calcium arsenate	Ib
Calcium cyanamide	O
Calcium cyanide	Ia
Camphechlor	O
Captafol	Ia
Captan	U
Carbamorph	O
Carbanolate	O
Carbaryl	II
Carbendazim	U
Carbetamide	U
Carbofos, <i>see</i> Malathion	III
Carbofuran	Ib
Carbon disulfide	O
Carbophenothion	O
Carbosulfan	II
Carboxin	U
Carpropamid	U
Cartap	II
Chinomethionat	III
<i>Chlomethoxyfen</i>	O
Chloralose	II
<i>Chloramben</i>	O
Chloraniformethan	O
Chloranil	O
Chloranocryl	O
Chloransulam methyl	U

Chlorbenseide	O
Chlorbicyclen	O
<i>Chlorbromuron</i>	O
Chlorbufam	O
Chlordane	II
Chlordecone	O
Chlordimeform	O
Chlorethoxyfos	Ia
Chlorfenac	O
Chlorfenapyr	II
Chlorfenethol	O
Chlorfenidin (Monuron)	O
Chlorfenprop-methyl	O
Chlorfenson	O
Chlorfensulfide	O
Chlorfenvinphos	Ib
Chlorfluazuron	U
Chlorflurecol, <i>see</i> Chlorflurenol	O
Chlorflurenol	O
Chloridazon	U
Chlorimuron	U
Chlormebuform	O
Chlormephos	Ia
Chlormequat (chloride)	III
Chlormethiuron	O
Chlornitrofen	O
Chloroacetic acid	III
Chlorobenzilate O	O
Chlorocholine chloride, <i>see</i> Chlormequat (chloride)	III
Alphachlorohydrin, <i>see</i> 3-Chloro-2,3-propanediol	Ib

Chloroneb	O
Chlorophacinone	Ia
Chloropicrin	Ib
3-Chloro-1,2-propanediol	Ib
Chloropropylate	O
Chlorothalonil	U
Chlorotoluron	U
Chloroxuron	O
Chlorphenamidine (Chlordimeform)	O
Chlorphonium chloride	O
Chlorphoxim	O
Chlorpropham	U
Chlorpyrifos	II
Chlorpyrifos methyl	U
Chlorquinox	O
Chlorsulfuron	U
Chlorthal-dimethyl	U
<i>Chlorthiamid</i>	O
Chlorthiophos	O
Chlozolate	U
Cinmethylin	U
Cinosulfuron	U
Cismethrin, <i>see</i> Resmethrin	III
Citrex, <i>see</i> Dodine	III
Cloethocarb	O
Clofentezine	U
Clofop	O
Clomazone	II
Clomeprop	U
Clonitalide, <i>see</i> Niclosamide	U
Clopyralid	U
Cloxyfonac	U

CNA, <i>see</i> Dicloran	U
COMU (Cycluron)	O
Copper hydroxide	III
Copper oxychloride	III
Copper sulfate	II
Coumachlor	O
Coumaphos	Ib
Coumatetralyl	Ib
4-CPA	III
Credazine	O
Crimidine	O
Crotoxyphos	O
Crufomate	O
Cryolite	U
Cuprous oxide	II
CVP, <i>see</i> Chlorfenvinphos	Ib
Cyanazine	II
Cyanofenphos	O
CYAP, <i>see</i> Cyanophos	II
Cyanophos	II
Cyanthoate	O
Cycloate	III
Cycloheximide	O
Cycloprothrin	U
Cyclosulfamuron	U
Cycloxydim	U
Cycluron	O
Cyfluthrin	II
Beta-cyfluthrin	II
Cyhalofop	U
Cyhalothrin	II
Lambda-cyhalothrin	II

CYP (Cyanofenphos)	O
Cyhexatin	III
Cymoxanil	III
Cyometrinil	O
Cypendazole	O
Cypermethrin	II
Alpha-cypermethrin	II
Cyphenothrin [(1R)-isomers]	II
Cyproconazole	III
Cyprofuram	O
Cypromid	O
Cyromazine	U
2,4-D	II
Daimuron	U
Dalapon	U
Daminozide	U
DAPA (Fenaminosulf)	O
Dazomet	III
DBCP (Dibromochloro propane)	O
<i>DCBN (Chlorthiamid)</i>	O
2,4-DB	III
DDT	II
DDVF, <i>see</i> Dichlorvos	Ib
DDVP, <i>see</i> Dichlorvos	Ib
DEET, <i>see</i> Diethyltoluamide	III
Dehydroacetic acid (Disul))	O
Delachlor	O
Delnav (Dioxathion)	O
Deltamethrin	II
Demephion-O	O
Demephion-S	O
Demeton-O	O

Demeton-S	O
Demeton-S-methyl	Ib
Demeton-S-methylsulphon	O
2,4-DES (Disul)	O
Desmedipham	U
<i>Desmetryn</i>	O
Diafenthiuron	U
Dialifor (Dialifos)	O
Dialifos	O
Di-allate	O
Diallyldichloroacetamide, see Dichlormid	III
Diamidafos	O
Dibrom, See Naled	II
Diazinon	II
Dibromochloropropane	O
1,2-Dibromoethane(EDB)	FM
Dibutyl phthalate	O
Dibutyl succinate	O
Dicamba	III
Dichlobenil	U
Dichlofenthion	O
Dichlofluanid	U
Dichlorfenidim, see Diuron	U
Dichlormid	III
Dichlorobenzene	III
Dichlorophen	III
Dichloropicolinic acid, see Clopyralid	U
1,2-Dichloropropane	O
1,3-Dichloropropene	FM
Dichlorprop	III
Dichlorvos	Ib
Dichlozoline	O

Diclobutrazol	O
Diclofop	III
Diclomezine	U
Dicloran	U
Diclosulam	U
Dicofol	III
Dicrotophos	Ib
Dieldrin	O
<i>Dienochlor</i>	O
Diethatyl	O
Diethofencarb	U
Diethyltoluamide	III
Difenacoum	Ia
Difenoconazole	III
Difenoxyuron	O
Difenzoquat	II
Difethialone	Ia
Diflubenzuron	U
Diflufenican	U
Difolatan, <i>see</i> Captafol	Ia
Dikegulac	U
Dimefox	O
Dimefuron	U
Dimepiperate	III
Dimethachlor	III
Dimethametryn	III
Dimethipin	III
Dimethirimol	U
Dimethoate	II
Dimethomorph	U
Dimethyl phthalate	U
Dimethylarsinic acid	III



Dimetilan	O
Dimexano	O
Dinex	O
Diniconazole	III
Dinitramine	U
Dinobuton	II
Dinocap	III
Dinocton	O
Dinoseb	O
Dinoseb acetate	O
Dinoterb	Ib
Dioxabenzophos	O
Dioxacarb	O
Dioxathion	O
Diphacinone	Ia
Diphenamid	III
Diphenyl, <i>see</i> Biphenyl	U
Dipropetryn	O
Dipropyl isocinchomerate	U
Diquat	II
Disodium octaborate, <i>see</i> Borax	U
Disul	O
Disulfoton	Ia
Ditalimfos	O
Dithianon	III
Dithiopyr	U
Diuron	U
DMTP, <i>see</i> Methidathion	Ib
DNBP (Dinoseb)	O
DNBPA (Dinoseb acetate)	O
DNOC	Ib
Dodemorph	U

Dodine	III
Doguanide, <i>see</i> Dodine	III
Drazoxol	O
DSMA, <i>see</i> Methylarsonic acid	III
EDDP, <i>see</i> Edifenphos	Ib
Edifenphos	Ib
Eglinazine	O
Empenthrin [(1R) isomers]	III
Endosulfan	II
Endothal-sodium	II
Endothion	O
Endrin	O
EPBP	O
Ephirsulfonate <i>see</i> Chlorfenson	O
EPN	Ia
Epoxyethane, <i>see</i> Ethylene oxide	FM
EPTC	II
Erbon	O
Esbiol, <i>see</i> Bioallethrin	II
Esbiothrin, <i>see</i> Bioallethrin	II
Esdeballéthrin, <i>see</i> Bioallethrin	II
Esfenvalerate	II
ESP (Oxydeprofos)	O
Esprocarb	III
Etacelasil	O
Etaconazole	O
Ethalfluralin	U
Ethephon	U
Ethidimuron	O
Ethiofencarb	Ib
Ethiolate	O
Ethion	II

Ethirimol	U
Ethoate-methyl	O
Ethofumesate	U
Ethohexadiol	O
Ethoprop, <i>see</i> Ethoprophos	la
Ethoprophos	la
<i>Ethyl butylacetylaminopropionate</i>	U
Ethylene dibromide	FM
Ethylene dichloride	FM
Ethylene oxide	FM
Ethyleneglycol-bis(trichloroacetate)	O
Ethylthiometon, <i>see</i> Disulfoton	la
Etofenprox	U
Etridiazole	III
<i>Etrimfos</i>	O
EXD	O
Famoxadone	U
Famphur	lb
Fenaminosulf	O
Fenamiphos	lb
Fenarimol	U
Fenazaflor	O
Fenazaquin	II
<i>Fenbuconazole</i>	U
Fenbutatin oxide	U
Fenchlorazole	U
Fenchlorphos	O
Fencloirim	U
Fenfuram	U
Fenhexamid	U
<i>Fenidim, see Fenuron</i>	O
Fenitropan	O

Fenitrothion	II
Fenobucarb	II
Fenoprop (Silvex)	O
Fenothiocarb	III
Fenoxaprop-ethyl	O
Fenoxycarb	U
Fenpiclonil	U
Fenpropathrin	II
Fenpropidin	II
Fenpropimorph	U
Fenson	O
Fensulfothion	O
Fenthiaprop	O
Fenthion	II
Fentin acetate	II
Fentin hydroxide	II
<i>Fenuron</i>	O
<i>Fenuron-TCA</i>	O
Fenvalerate	II
Ferbam	U
Ferimzone	III
Fipronil	II
Flamprop	O
Flamprop-M	U
Flocoumafen	Ia
<i>Florasulam</i>	U
Fluazifop	O
Fluazifop-p-butyl	III
Flubenzimine	O
Flucarbazono-sodium	U
Fluchloralin	III
Flucycloxuron	U

Flucythrinate	Ib
Fluenetil	O
Flufenacet	III
Flufenoxuron	U
Flumetralin	U
Flumetsulam	U
Fluometuron	U
Fluoroacetamide	Ib
Fluorodifen	O
Fluoroglycofen	III
Fluoromide	O
Fluotrimazole	O
Flupropanate	U
Flupyrsulfuron	U
Flurecol-butyl, <i>see</i> Flurenol	U
Flurenol	U
Fluridone	U
Flurochloridone	U
Fluroxypyr	U
Flurprimidol	III
Flusilazole	III
Fluthiacet	U
Flutolanil	U
Flutriafol	III
tau-Fluvalinate	U
Fluvalinate	O
Fluxofenim	II
Folpet	U
Fomesafen	III
<i>Fonofos</i>	O
Formaldehyde	FM
Formetanate	Ib

<i>Formothion</i>	O
Fosamine	U
Fosetyl	U
Fosfamid, <i>see</i> Dimethoate	II
Fosmethilan	O
Fosthietan	O
Fuberidazole	II
Furalaxyl	III
Furathiocarb	Ib
Furconazole-cis	O
Furmecyclox	O
Gamma-BHC, <i>see</i> gamma-HCH	II
Gamma-HCH	II
Gibberellic acid	U
Glufosinate	III
Glyodin	O
Glyphosate	U
Glyphosine	O
Griseofulvin	O
Guazatine	II
Halacrinat	O
<i>Halofenozide</i>	U
Haloxydine	O
Haloxyfop	II
HCH	II
<i>Heptachlor</i>	O
Heptenophos	Ib
Heptopargil	O
Hexachloroacetone	O
Hexachlorobenzene	Ia
Hexaconazole	U
Hexaflumuron	U

Hexaflurate	O
Hexazinone	III
Hexythiazox	U
Hydramethylnon	III
Hydrogen cyanide	FM
Hydroprene	U
2-Hydroxyethyloctyl sulphide	U
Hydroxyisoxazole, see Hymexazol	U
Hydroxyquinolinesulfate	O
Hymexazol	U
Imazalil	II
Imazamethabenzmethyl	U
Imazapyr	U
Imazaquin	U
Imazethapyr	U
Imibenconazole	U
Imidacloprid	II
Iminoctadine	II
Inabenfide	U
Iodofenphos (Jodfenphos)	O
Ioxynil	II
Ioxynil octanoate	II
Ipazine	O
IBP, see Iprobenfos	III
Iprobenfos	III
Iprodione	U
Iprovalicarb	U
IPSP	O
<i>Isazofos</i>	O
Isobenzan	O
Isobornyl thiocynoacetate	O
Isocarbamid	O

Isocil	O
Isodrin	O
<i>Isofenphos</i>	O
Isomethiozin	O
Isonoruron	O
Isoproc carb	II
Isopropalin	O
Isoprothiolane	III
Isoproturon	III
Isothioate	O
Isouron	III
Isoxaben	U
Isoxapyrifop	O
Isoxathion	Ib
Jodfenphos	O
Karbation, <i>see</i> Metam-sodium	II
Karbutilate	O
Kasugamycin	U
Kelevan	O
Keltane, <i>see</i> Dicofol	III
Kinoprene	O
Lambda-cyhalothrin	II
Lead arsenate	Ib
Lenacil	U
Leptophos	O
Lindane, <i>see</i> Gamma-HCH	II
Linuron	U
Lythidathion	O
M74, <i>see</i> Disulfoton	Ia
Magnesium phosphide	FM
Malathion	III
Maldison, <i>see</i> Malathion	III



Maleic hydrazide	U
Malonoben	O
Mancozeb	U
Maneb	U
MBCP (Leptophos)	O
MCC (SWEP)	O
MCPA	III
MCPA-thioethyl	III
MCPB	III
Mebenil	O
Mecarbam	Ib
Mecarbinzid	O
Mecarphon	O
Mecoprop	III
Mecoprop-P	III
Medinoterb acetate	O
Mefenacet	U
Mefluidide	III
Menazon	O
MEP, <i>see</i> Fenitrothion	II
Mepanipyrim	U
Mephospholan	O
Mepiquat	III
Mepronil	U
Mercapthphos (Demeton-O and Demeton-S)	O
Mercaptodimethur, <i>see</i> Methiocarb	II
Mercuric chloride I	Ia
Mercuric oxide	Ib
Mercurous chloride	II
Metalaxyl	III
Metaldehyde	II

Metamitron	III
Metam-sodium	II
Metaphos, see Parathion-methyl	Ia
Metazachlor	U
Metconazole	III
Methabenzthiazuron	U
Methacrifos	II
Methamidophos	Ib
Methasulfocarb	II
Methazole	O
Methidathion	Ib
Methiocarb	Ib
Methiuron	O
Methomyl	Ib
Methoprene	U
Methoprotryne	O
Methoxychlor	U
Methoxyethylmercury silicate	O
Methoxymethyl mercury chloride	O
Methoxyphenone	O
<i>Methozyfenozone</i>	U
Methyl bromide	FM
Methyl isothiocyanate	II
Methylarsonic acid	III
Methyldymron	U
Methylmercaptphos teolovy, see Demeton-S-methyl	Ib
Methylmercury dicyandiamide	O
Methyl-parathion	Ia
Metilmerkaptophosoksid, see Oxydemeton-methyl	Ib
Metiram	U

Metobromuron	U
Metolachlor	III
Metolcarb	II
Metosulam	U
Metoxuron	U
Metribuzin	II
Metriltriazotion, see Azinphos-methyl	Ib
Metsulfovax	O
Metsulfuron methyl	U
Metsulfuron, see Metsulfuron methyl	U
Mevinphos	Ia
Mexacarbate	O
MICP, see Isoprocarb	II
Mipafox	O
Mirex2	O
Molinate	II
Monalide	O
Monocrotophos	Ib
Monolinuron	U
Monuron	O
Monuron-TCA	O
Morfamquat	O
MPMC, see Xylylcarb	II
MPP, see Fenthion	II
MSMA, see Methylarsonic acid	III
Myclobutanil	III
Myclozolin	O
Nabam I	II
NAC, see Carbaryl	II
Naled	II
Naphthalene	O
Naphthalic anhydride	O

2-(1-Naphthyl) acetamide	U
1-Naphthylacetic acid	U
Napropamide	U
Naptalam	U
2-Napthylloxyacetic acid	III
Neburon	U
Niclosamide	U
Nicosulfuron	U
Nicotine	Ib
Nitralin	O
Nitrapyrin	III
Nitrilacarb	O
Nitrofen	O
Nitrothal-isopropyl	U
Norbormide	O
Norflurazon	U
Noruron	O
<i>Noviflumuron</i>	U
Nuarimol	III
Octhilinone	III
N-octylbicycloheptene dicarboximide	III
(Octylthio)ethanol, <i>see</i> 2-Hydroxyethyloctyl sulphide	U
Ofurace	U
Omethoate	Ib
Oryzalin	U
Oxabetrinil	U
Oxadiazon	U
Oxadixyl	III
Oxamyl	Ib
Oxapyrazon	O
Oxine-copper	U

Oxycarboxin	U
Oxydemeton-methyl	Ib
Oxydisulfoton	O
Oxyfluorfen	U
2,4 PA, <i>see</i> 2,4-D	II
Paclobutrazol	III
Palléthrin, <i>see</i> Allethrin	III
PAP, <i>see</i> Phenthoate	II
Paradichlorobenzene, <i>see</i> Dichlorobenzene	III
Parafluron	O
Paraquat	II
Parathion	Ia
Parathion-methyl	Ia
Paris green	Ib
Pebulate	II
Penconazole	U
Pencycuron	U
Pendimethalin	III
Pentachlorophenol	Ib
Pentanochlor	U
Perfluidone	O
Permethrin	II
PHC, <i>see</i> Propoxur	II
Phenisobromolate, <i>see</i> Bromopropylate	U
Phenisopham	O
Phenkapton	O
Phenmedipham	U
Phenobenzuron	O
Phenothrin	U
Phenthoate	II
Phenylmercury acetate	Ia

Phenylmercury dimethyldithiocarbamate	O
Phenylmercury nitrate	O
2-Phenylphenol	U
Phorate	Ia
Phosacetim	O
Phosalone	II
Phosdiphen	O
Phosfolan	O
Phosmet	II
Phosphamidon	Ia
Phosphine	FM
Phosphorus acid	U
Phoxim	II
Phthalide	U
Phthalofos, <i>see</i> Phosmet	II
Picloram	U
Pimaricin	III
<i>Pindone</i>	O
Piperonyl butoxide	U
Piperophos	II
Piproctanyl	O
Pirimicarb	II
<i>Pirimiphos-ethyl</i>	O
Pirimiphos-methyl	III
Polychlorocamphene(Camphechlor)	O
Potassium cyanate	O
Prallethrin	II
Pretilachlor	U
Primisulfuron	U
Probenazole	U
Prochloraz	III
Procymidone	U

Prodiamine	U
Profenofos	II
Profluralin	O
Proglinazine	O
Promacyl	O
Promecarb	O
Prometon	U
Prometryn	U
Pronamide, <i>see</i> Propyzamide	U
Propachlor	III
Propamocarb	U
Propanil	III
<i>Propaphos</i>	O
Propaquizafop	U
Propargite	III
Propazine	U
Propetamphos	Ib
Propham	U
Propiconazole	II
Propineb	U
Propoxur	II
Propyl isome	O
Propyzamide	U
Prosulfocarb	II
Prothiocarb	O
Prothiofos	II
Prothoate	O
Protiophos, <i>see</i> Prothiofos	II
Proxan	O
Pydanon	O
Pyracarbolid	O
Pyraclofos	II

Pyrazolynate	U
Pyrazon, <i>see</i> Chloridazon	U
Pyrazophos	II
Pyrazosulfuron	U
Pyrazoxyfen	III
Pyrethrins	II
Pyridaben	III
Pyridaphenthion	III
Pyridate	III
Pyridinitril	O
Pyrifenox	III
Pyrimethanil	U
Pyriminobac	U
Pyriproxyfen	U
Pyrithiobac sodium	U
Pyroquilon	II
Quinacetol sulfate	O
Quinalphos I	II
Quinclorac	U
Quinmerac	U
Quinoclamine	III
Quinomethionate, <i>see</i> Chinomethionat	III
Quinonamid	O
Quinoxyfen	U
Quintozene	U
Quizalofop	III
Quizalofop-p-tefuryl	II
Red squill (Scilliroside)	O
Reglon, <i>see</i> Diquat	II
Resmethrin	III
Rimsulfuron	U
Ronnel (Fenclorphos)	O



Rotenone	II
Ryania	O
Ryanocline (Ryania)	O
Sabadilla	O
Salicylanilide	O
Salithion (Dioxabenzophos)	O
SAP, <i>see</i> Bensulide	II
Schradan	O
Scilliroside	O
Secbumeton	O
Sec-butylamine, <i>see</i> Butylamine	II
Sesamex	O
Sethoxydim	III
Sevin, <i>see</i> Carbaryl	II
Siduron	U
Silvex (Fenoprop)	O
Simazine	U
Simetryn	III
Sodium arsenite	Ib
Sodium borate, <i>see</i> Borax	U
Sodium chlorate	III
Sodium cyanide	Ib
<i>Sodium fluoride</i>	O
Sodium fluoroacetate	Ia
<i>Sodium hexafluorosilicate</i>	O
Spinosad	U
Spiroxamine	II
Stirofox, <i>see</i> Tetrachlorvinphos	U
Strychnine I	Ib
Sulfallate	O
Sulfluramid	III
Sulfometuron	U

Sulfotep	Ia
Sulfur, <i>see</i> Sulphur	U
Sulfoxide	O
Sulfuryl fluoride	FM
Sulphur	U
<i>Sulprofos</i>	O
SWEP	O
2,4,5-T	O
tau-Fluvalinate	U
2,3,6-TBA	III
TCA (acid)	II
TCA (sodium salt)	U
TDE	O
Tebuconazole	III
<i>Tebufenozide</i>	U
Tebufenpyrad	III
Tebupirimfos	Ia
Tebutam	U
Tebuthiuron	III
Tecnazene	U
Tedion, <i>see</i> Tetradifon	U
Teflubenzuron	U
Tefluthrin	Ib
Temephos	U
TEPP	O
Terbacil	U
Terbucarb	O
Terbufos	Ia
Terbumeton	II
Terbutylazine	U
Terbutryn	U
Tetrachlorvinphos	U

Tetraconazole	II
Tetradifon	U
Tetramethrin	U
Tetrasul	O
Thallium sulfate	Ib
Thiabendazole	U
Thiacloprid	II
Thiazafluron	O
Thiazfluorin, <i>see</i> Thiazafluron	O
Thicyofen	O
Thidiazuron	U
Thifensulfuron-methyl	U
<i>Thifluzamide</i>	U
Thiobencarb	II
Thiocyclam	II
Thiodan, <i>see</i> Endosulfan	II
Thiodicarb	II
Thiofanox	Ib
Thiofos, <i>see</i> Parathion	Ia
Thiometon	Ib
Thionazin	O
Thiophanate	O
Thiophanate-methyl	U
Thioquinox	O
Thioxamyl, <i>see</i> Oxamyl	Ib
Thiram	III
Timet, <i>see</i> Phorate	Ia
Tiocarbazil	U
TMTD, <i>see</i> Thiram	III
Tolclofos-methyl	U
Tolyfluanid	U
Tolymethylcarbamate, <i>see</i> Metolcarb	II

Toxaphene (Camphechlor)	O
2,4,5-TP (Fenoprop)	O
Tralkoxydim	III
Tralomethrin	II
Transfluthrin	U
Triadimefon	III
Triadimenol	III
Tri-allate	III
Triamiphos	O
Triapenthenol	O
Triarimol	O
Triasulfuron	U
Triazamate	II
Triazophos	Ib
Triazotion, <i>see</i> Azinphos-ethyl	Ib
Tribenuron	U
Tricamba	O
Trichlamide	O
Trichlorfon	II
Trichloronat	O
Triclopyr	III
Tricyclazole	II
Tridemorph	II
Tridiphane	O
Trietazine	U
Trifenmorph	O
Triflumizole	III
Triflumuron	U
Trifluralin	U
Triflusulfuron-methyl	U
Triforine	U
Trimethacarb	O

Triticonazole	U
Triazotion, see Azinphos-ethyl	Ib
Undecan-2-one	III
Uniconazole	III
Validamycin	U
Vamidothion	Ib
<i>Vernolate</i>	O
Vinclozolin	U
Warfarin	Ib
XMC	III
Xylycarb	II
Zeta-cypermethrin	Ib
Zinc phosphide	Ib
Zineb	U
Ziram	III

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2<sup>ο</sup> Φράσεις κινδύνων και προφυλάξεων

Πάνω στις συσκευασίες των προϊόντων που περιέχονται επικίνδυνες ουσίες αναγράφονται τα γράμματα R και S και ένα αριθμός. Ο συνδυασμός των γραμμάτων αυτών με τους αριθμούς αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες φράσεις που ενημερώνουν για τους κινδύνους από τη χρήση των προϊόντων και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για την προφύλαξη του ανθρώπου και των άλλων οργανισμών.

### Φράσεις R – Επισήμανση κινδύνων

- R1 «Εκρηκτικό σε ξηρή κατάσταση»
- R2 «Κίνδυνος εκρήξεως από τράνταγμα, τριβή, φωτιά ή άλλες πηγές ανάφλεξης»
- R3 «Πολύ μεγάλος κίνδυνος εκρήξεως από τράνταγμα, τριβή, φωτιά ή άλλες πηγές ανάφλεξης»
- R4 «Σχηματίζει πολύ ευαίσθητες εκρηκτικές μεταλλικές ενώσεις»
- R5 «Θέρμανση μπορεί να προκαλέσει έκρηξη»
- R6 «Εκρηκτικό σε επαφή ή χωρίς επαφή με τον αέρα»
- R7 «Μπορεί να προκαλέσει πυρκαγιά»
- R8 «Σ' επαφή με καύσιμο υλικό μπορεί να προκαλέσει φωτιά»
- R9 «Εκρηκτικό όταν αναμιχθεί με καύσιμα υλικά»
- R10 «Εύφλεκτο»
- R11 «Πολύ εύφλεκτο»
- R12 «Εξαιρετικά εύφλεκτο»
- R13 «Εξαιρετικά εύφλεκτο υγροποιημένο αέριο»
- R14 «Αντιδρά βίαια με νερό»
- R15 «Σε επαφή με το νερό ελευθερώνονται πολύ εύφλεκτα αέρια»
- R16 «Εκρηκτικό όταν αναμιχθεί με οξειδωτικές ουσίες»
- R17 «Αυτοαναφλέγεται στον αέρα»
- R18 «Κατά τη χρήση μπορεί να σχηματίσει εύφλεκτα /εκρηκτικά μίγματα ατμού/ αέρος»
- R19 «Μπορεί να σχηματίσει εκρηκτικά υπεροξειδία»
- R20 «Βλαβερό όταν εισπνέεται»
- R21 «Βλαβερό σε επαφή με το δέρμα»
- R22 «Βλαβερό σε περίπτωση κατάποσης»

- R23 «Τοξικό όταν εισπνέεται»
- R24 «Τοξικό σε επαφή με το δέρμα»
- R25 «Τοξικό σε περίπτωση κατάποσης»
- R26 «Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται»
- R27 «Πολύ τοξικό σε επαφή με το δέρμα»
- R28 «Πολύ τοξικό σε περίπτωση κατάποσης»
- R29 «Σε επαφή με το νερό ελευθερώνονται τοξικά αέρια»
- R30 «Κατά τη χρήση γίνεται πολύ εύφλεκτο»
- R31 «Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται τοξικά αέρια»
- R32 «Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται πολύ τοξικά αέρια»
- R33 «Κίνδυνος αθροιστικών επιδράσεων»
- R34 «Προκαλεί εγκαύματα»
- R35 «Προκαλεί σοβαρά εγκαύματα»
- R36 «Ερεθίζει τα μάτια»
- R37 «Ερεθίζει το αναπνευστικό σύστημα»
- R38 «Ερεθίζει το δέρμα»
- R39 «Κίνδυνος πολύ σοβαρών μονίμων βλαβών υγείας»
- R40 «Πιθανοί κίνδυνοι μονίμων βλαβών υγείας»
- R41 «Κίνδυνος σοβαρής βλάβης των ματιών»
- R42 «Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση με εισπνοή»
- R43 «Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα»
- R44 «Κίνδυνος έκρηξης εάν θερμανθεί σε κλειστή ατμόσφαιρα»
- R45 «Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο»
- R46 «Μπορεί να προκαλέσει κληρονομική γενετική βλάβη»
- R47 «Μπορεί να προκαλέσει εκ γενετής παραμορφώσεις»
- R48 «Κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας κατόπιν παρατεταμένης έκθεσης»
- R49 «Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο όταν εισπνέεται»
- R50 «Κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας κατόπιν παρατεταμένης έκθεσης»
- R51 «Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς»
- R52 «Βλαβερό για τους υδρόβιους οργανισμούς»
- R53 «Μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον»
- R54 «Τοξικό για τη χλωρίδα»

- R55 «Τοξικό για την πανίδα»
- R56 «Τοξικό για τους οργανισμούς του εδάφους»
- R57 «Τοξικό για τις μέλισσες»
- R58 «Μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο περιβάλλον»
- R59 «Επικίνδυνο για τη στιβάδα του όζοντος»

### **Συνδυασμοί R φράσεων**

- R14/15 «Αντιδρά βίαια σε επαφή με το νερό εκλύοντας αέρια πολύ εύφλεκτα»
- R15/29 «Σε επαφή με νερό ελευθερώνονται τοξικά, λίαν εύφλεκτα»
- R20/21 «Βλαβερό όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα»
- R21/22 «Βλαβερό σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R20/22 «Βλαβερό όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα»
- R20/21/22 «Βλαβερό όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R23/24 «Τοξικό όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα»
- R24/25 «Τοξικό σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R23/25 «Τοξικό όταν εισπνέεται και σε περίπτωση κατάποσης»
- R23/24/25 «Τοξικό όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R26/27 «Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται και σε περίπτωση κατάποσης»
- R27/28 «Πολύ τοξικό σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R26/28 «Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται και σε περίπτωση κατάποσης»
- R26/27/28 «Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R36/37 «Ερεθίζει τα μάτια και το αναπνευστικό σύστημα»
- R37/38 «Ερεθίζει το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα»
- R36/38 «Ερεθίζει τα μάτια και το δέρμα»
- R36/37/38 «Ερεθίζει τα μάτια, το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα»
- R39/23 «Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται»
- R39/34 «Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα»
- R30/25 «Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε περίπτωση



- κατάποσης»
- R39/23/24 «Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα»
- R39/23/25 «Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση κατάποσης»
- R39/24/25 «Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης »
- R39/23/24/25 «Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης »
- R39/26 «Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται»
- R39/27 «Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα
- R39/28 «Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε περίπτωση κατάποσης»
- R39/26/27 «Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα»
- R39/27/28 «Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση κατάποσης»
- R39/26/27/28 «Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R40/20 «Βλαβερό: πιθανοί κίνδυνοι μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται»
- R40/21 «Βλαβερό: πιθανοί κίνδυνοι μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα»
- R40/22 «Βλαβερό: πιθανοί κίνδυνοι μόνιμων επιδράσεων σε περίπτωση κατάποσης»
- R40/20/21 «Βλαβερό: πιθανοί κίνδυνοι μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση κατάποσης»
- R40/21/22 «Βλαβερό: πιθανοί κίνδυνοι μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται»
- R40/20/21/22 «Βλαβερό: πιθανοί κίνδυνοι μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R40/43 «Δύναται να προκαλέσει ευαισθητοποίηση μέσω της εισπνοής και σε επαφή με το δέρμα»
- R48/20 «Βλαβερό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται»

- R48/21 «Βλαβερό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα»
- R48/22 «Βλαβερό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε περίπτωση κατάποσης»
- R48/20/21 «Βλαβερό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα»
- R48/20/22 «Βλαβερό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται και σε περίπτωση κατάποσης»
- R48/21/22 «Βλαβερό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R48/20/21/22 «Βλαβερό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R48/23 «Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται»
- R48/24 «Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα»
- R48/25 «Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε περίπτωση κατάποσης»
- R48/23/24 «Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα»
- R48/23/25 «Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται και σε περίπτωση κατάποσης»
- R48/24/25 «Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»
- R48/23/24/25 «Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση κατάποσης»

**Φράσεις RO - Επισήμανση κινδύνων για τα οικοσυστήματα από την εφαρμογή των γεωργικών φαρμάκων**

- RO1 «Πολύ τοξικό για τις μέλισσες»

- RO2 «Μέτρια τοξικό για τις μέλισσες»
- RO3 «Σχετικά τοξικό για τις μέλισσες»
- RO4 «Πολύ τοξικό για τα ψάρια»
- RO5 «Τοξικό για τα ψάρια»
- RO6 «Βλαβερό για τα ψάρια»
- RO7 «Πολύ τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς»
- RO8 «Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς»
- RO9 «Βλαβερό για τους υδρόβιους οργανισμούς»
- RO10 «Επικίνδυνο για τα παραγωγικά ζώα»
- RO11 «Βλαβερό για τα παραγωγικά ζώα»
- RO12 «Επικίνδυνο για τα άγρια ζώα»
- RO13 «Βλαβερό για τα άγρια ζώα»
- RO14 «Επικίνδυνο για τα πουλιά»
- RO15 «Επικίνδυνο για τα ωφέλιμα αρθρόποδα»

#### **Συνδυασμοί RO φράσεων**

- RO4/RO7 «Πολύ τοξικό για τα ψάρια και γενικά για τους υδρόβιους οργανισμούς»
- RO5/RO8 «Τοξικό για τα ψάρια και γενικά τους υδρόβιους οργανισμούς»
- RO6/RO9 «Βλαβερό για τα ψάρια και γενικά τους υδρόβιους οργανισμούς»
- RO12/RO13 «Επικίνδυνο για τα άγρια ζώα και τα πουλιά»
- RO12/RO13/RO16 «Επικίνδυνο για τα άγρια ζώα, τα πουλιά και τα ωφέλιμα αρθρόποδα»
- RO13/RO15 «Βλαβερό για τα άγρια ζώα και πουλιά»

#### **Φράσεις S- Προφύλαξη**

- S1 «Φυλάσσεται κλειδωμένο»
- S2 «Μακριά από παιδιά»
- S3 «Να φυλάσσεται σε δροσερό μέρος
- S4 «Μακριά από κατοικημένες περιοχές»
- S5 «Διατηρείται το περιεχόμενο σε ...» (το είδος του κατάλληλου υγρού καθορίζεται

- από τον κατασκευαστή)
- S6 «Διατηρείται σε ατμόσφαιρα ...» (το είδος του αδρανούς αερίου καθορίζεται από τον κατασκευαστή)
- S7 «Διατηρείτε τη συσκευασία ερμητικά κλεισμένη»
- S8 «Προστατεύετε τη συσκευασία από υγρασία»
- S9 «Διατηρείται τη συσκευασία σε καλά αεριζόμενο μέρος»
- S12 «Να μη διατηρείται το δοχείο ερμητικά κλεισμένο»
- S13 «Μακριά από τρόφιμα, ποτά και ζωοτροφές»
- S14 «Μακριά από ...» (ασύμβατες ουσίες που καθορίζονται από τον κατασκευαστή)
- S15 «Μακριά από θερμότητα»
- S16 «Μακριά από πηγές ανάφλεξης – Απαγορεύεται το κάπνισμα»
- S17 «Μακριά από καύσιμες ύλες»
- S18 «Χειριστείτε και ανοίξτε το δοχείο προσεκτικά»
- S20 «Μη τρώτε ή πίνετε όταν το χρησιμοποιείτε»
- S21 «Μην καπνίζετε όταν το χρησιμοποιείτε»
- S22 «Μην αναπνέετε την σκόνη»
- S23 «Μην αναπνέετε αέρια / καπνούς/ ατμούς / εκνεφώματα» (η κατάλληλη διατύπωση καθορίζεται από τον κατασκευαστή)
- S24 «Αποφεύγετε επαφή με το δέρμα»
- S25 «Αποφεύγετε επαφή με τα μάτια»
- S26 «Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια πλύνετε αμέσως με άφθονο νερό και ζητήστε ιατρική συμβουλή»
- S27 «Αφαιρέστε αμέσως όλα τα ρούχα που έχουν μολυνθεί»
- S28 «Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε αμέσως με άφθονο...» (το είδος του υγρού καθορίζεται από τον κατασκευαστή)
- S29 «Μη ρίχνετε τα υπολείμματα στην αποχέτευση»
- S30 «Ποτέ μην προσθέτετε νερό στο προϊόν αυτό»
- S33 «Λάβετε προστατευτικά μέτρα έναντι ηλεκτροστατικών εκκενώσεων»
- S34 «Αποφεύγετε τα κτυπήματα και την τριβή»
- S35 «Πάρτε τις απαραίτητες προφυλάξεις προκειμένου να πετάξετε το προϊόν ή και τη συσκευασία του» (εξειδικεύεται από τον κατασκευαστή)
- S36 «Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία» (εξειδικεύεται ανάλογα με την περίπτωση)

- S37 «Φοράτε κατάλληλα γάντια» (εξειδικεύεται ανάλογα με την περίπτωση)
- S38 «Σε περίπτωση μη επαρκούς αερισμού, χρησιμοποιείτε κατάλληλη αναπνευστική συσκευή»
- S39 «Χρησιμοποιείτε συσκευή προστασίας ματιών / προσώπου» (εξειδικεύεται ανάλογα με την περίπτωση)
- S40 «Για τον καθαρισμό του πατώματος και όλων των αντικειμένων που έχουν μολυνθεί από το υλικό αυτό χρησιμοποιείτε... (το είδος καθορίζεται από τον κατασκευαστή)
- S41 «Σε περίπτωση πυρκαγιάς ή / και έκρηξης μην αναπνέετε τους καπνούς»
- S42 «Κατά τη διάρκεια παραγωγής καπνού ή εκνεφώματος χρησιμοποιείτε κατάλληλη αναπνευστική συσκευή» (το είδος καθορίζεται από τον κατασκευαστή και (εξειδικεύεται ανάλογα με την περίπτωση)
- S43 «Σε περίπτωση πυρκαγιάς χρησιμοποιείτε...» (αναφέρεται το είδος μέσω κατάσβεσης)
- S44 «Εάν αισθανθείτε αδιαθεσία, ζητήστε ιατρική συμβουλή (δείξτε την ετικέτα του σκευάσματος όπου είναι δυνατόν)»
- S45 «Σε περίπτωση ατυχήματος ή εάν αισθανθείτε αδιαθεσία, ζητήστε ιατρική συμβουλή (δείξτε την ετικέτα του σκευάσματος όπου είναι δυνατόν)»
- S46 «Σε περίπτωση κατάποσης ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το δοχείο αυτό ή την ετικέτα»
- S47 «Διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των...» (καθορίζεται από τον κατασκευαστή)
- S48 «Διατηρείται υγρό με...» (το κατάλληλο υγρό καθορίζεται από τον κατασκευαστή)
- S49 «Να διατηρείται μόνο στο αρχικό δοχείο»
- S50 «Να μην αναμιγνύεται με...» (καθορίζεται από τον κατασκευαστή)
- S51 «Να χρησιμοποιείται μόνο σε καλά αεριζόμενο χώρο»
- S52 «Να μη χρησιμοποιηθεί σε ευρείες επιφάνειες σε κατοικούμενους χώρους»
- S53 «Αποφεύγετε την έκθεση, λάβετε συγκεκριμένες οδηγίες πριν τη χρήση»
- S54 «Να ληφθεί η σύμφωνη γνώμη των αρχών ελέγχου της ρύπανσης πριν από τη διοχέτευση σε εγκαταστάσεις επεξεργασίας υγρών αποβλήτων»
- S55 «Να γίνει η επεξεργασία με τη βέλτιστη διαθέσιμη μέθοδο πριν από τη διοχέτευση σε υπονόμους ή στο περιβάλλον»
- S56 «Να μη διοχετευθεί σε δίκτυο υπονόμων ή στο περιβάλλον. Να διατεθεί σε εγκεκριμένο χώρο συλλογής αποβλήτων»

## Συνδυασμοί S φράσεων

S1/2	«Φυλάξτε το κλειδωμένο και μακριά από παιδιά»
S 3/7/9	«Διατηρείστε το σε καλά κλεισμένη συσκευασία και σε χώρο δροσερό καλώς αεριζόμενο»
S3/9	«Διατηρείται σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος»
S3/9/14/49	«Διατηρείται σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος μακριά από...» (ασύμβατα υλικά που καθορίζονται από τον κατασκευαστή)
S3/9/49	«Διατηρείται μόνο στην αρχική συσκευασία σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος»
S3/14	«Διατηρείται σε δροσερό μέρος μακριά από...» (ασύμβατα υλικά που καθορίζονται από τον κατασκευαστή)
S7/8	«Το δοχείο διατηρείται ερμητικά κλεισμένο και προστατευόμενο από την υγρασία»
S7/9	«Διατηρείται ερμητικά κλεισμένο και προστατευόμενο από την υγρασία»
S20/21	«Όταν το χρησιμοποιείτε μη τρώτε, μην πίνετε ή καπνίζετε»
S24/25	«Αποφεύγετε επαφή με το δέρμα και τα μάτια»
S36/37	«Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία και γάντια»
S36/37/39	«Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία, γάντια και συσκευή προστασίας ματιών / προσώπου»
S36/39	«Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία και συσκευή προστασία ματιών / προσώπου»
S37/39	«Φοράτε κατάλληλα γάντια και συσκευή προστασίας ματιών / προσώπου»
S47/49	«Διατηρείται μόνο στην αρχική συσκευασία σε θερμοκρασία ίση ή κατώτερη των ..... <sup>0</sup> C» (προσδιορίζεται από τον κατασκευαστή)

## ΦΡΑΣΕΙΣ S – ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

### 1. Φράσεις SY: Για τον χρήστη

SY <sub>1</sub>	«Φοράτε φόρμα, μπότες και γάντια όταν χειρίζεστε ή εφαρμόζετε το σκεύασμα»
SY <sub>2</sub>	«Φοράτε γάντια από νεοπρένιο ή PUC, μπότες από καουτσούκ και γυαλιά όταν ψεκάζετε»

- SY<sub>3</sub> «Φοράτε κατάλληλα γάντια, μπότες από καουτσούκ, ολόσωμη φόρμα και αναπνευστική συσκευή που να προστατεύει και τα μάτια, όταν εφαρμόζετε υποκαπνιστικό στα θερμοκήπια. Μην ξαναμπαίνετε στο θερμοκήπιο προτού αεριστεί καλά»
- SY<sub>3</sub> «Φοράτε γυαλιά»
- SY<sub>4</sub> «Φοράτε μάσκα για σκόνες όταν χειρίζεστε ή εφαρμόζετε το σκεύασμα»
- SY<sub>5</sub> «Πλύνετε τα ρούχα σας πριν τα ξαναφορέσετε»
- SY<sub>6</sub> «Πλύνετε τα ρούχα της δουλειάς μετά το ψεκασμό / σκόνισμα κλπ»
- SY<sub>7</sub> «Πλύνετε τα χέρια και τα ακάλυπτα μέρη του σώματος πριν φάτε, πιείτε ή καπνίσετε και μετά το ψεκασμό»
- SY<sub>8</sub> «Να μη χρησιμοποιείται στην παρουσία εγκύων γυναικών»

## **2. Φράσεις SY – Προφυλάξεις για τη Δημόσια Υγεία**

- SY<sub>10</sub> «Μην αυξάνετε τις δόσεις»
- SY<sub>11</sub> «Μη μολύνετε τα νερά ύδρευσης ή άρδευσης με το φάρμακο ή τα κενά συσκευασίας του»
- SY<sub>12</sub> «Κρατείστε μακριά από τη ψεκασμένη περιοχή άσχετα πρόσωπα για ... ώρες / μέρες»

## **3. Φράσεις SO – Προφυλάξεις για τα οικοσυστήματα**

- SO<sub>1</sub> «Μη ψεκάζετε ανθισμένα φυτά. Καταστρέψτε τα ανθισμένα ζιζάνια»
- SO<sub>2</sub> «Μη ψεκάζετε όταν οι μέλισσες είναι παρούσες»
- SO<sub>3</sub> «Μη μολύνετε τα νερά με το σκεύασμα ή τη συσκευασία του. Αποφεύγετε τη διασπορά ψεκαστικών σταγονιδίων σε υδάτινες επιφάνειες»
- SO<sub>4</sub> «Μη μολύνετε τα νερά με το σκεύασμα ή τη συσκευασία του»
- SO<sub>5</sub> «Κρατείστε τα παραγωγικά ζώα μακριά από την περιοχή εφαρμογής του φαρμάκου για ....μέρες»

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3<sup>ο</sup> Ερωτηματολόγιο

ΠΑΣΧΟΝ

ΜΑΡΤΥΡΑΣ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο..... Όνομα ..... Πατρώνυμο.....

Φύλο  Άρρεν  Θήλυ

Ηλικία ..... ετών

Επάγγελμα:  Αγρότης  
 Ψεκαστής  
 Εποχιακός εργάτης  
 Γεωκτηνοτρόφος  
 Άνεργος  
 Άλλο, προσδιορίστε .....

### Αιματολεμφογενείς νεοπλασίες

Ιστολογικός τύπος ..... ημ/νία διάγνωσης .../.../.....

### Νοσηλεία

Νοσοκομείο ..... Αριθμός μητρώου .....

### Κατοικία

*1<sup>η</sup> Κατοικία*

Αστική  Ημιαστική  Αγροτική

Νομός..... Πόλη/Χωριό .....

Οδός ..... Αριθμός.....

Διάστημα παραμονής .....έτη

*2<sup>η</sup> Κατοικία*

Αστική  Ημιαστική  Αγροτική



Νομός..... Πόλη/Χωριό .....

Οδός ..... Αριθμός.....

Διάστημα παραμονής .....έτη

*3<sup>η</sup> Κατοικία*

Αστική                     Ημιαστική                     Αγροτική

Νομός..... Πόλη/Χωριό .....

Οδός ..... Αριθμός.....

Διάστημα παραμονής .....έτη

**Μόρφωση**     Καμία                     Δημοτικό                     Γυμνάσιο                     Λύκειο  
 Ανώτερη                     Ανώτατη

**Ασφαλιστική κάλυψη**     ΟΓΑ                     ΙΚΑ                     Δημοσίου                     ΤΕΒΕ  
 Ιδιωτική                     Ανασφάλιστος  
 Άλλο, προσδιορίστε .....

**ΚΥΡΙΑ ΕΡΓΑΣΙΑ**

*1<sup>η</sup> Εργασία*

Είδος ..... Διάστημα εργασίας .....έτη

Αστική                     Ημιαστική                     Αγροτική

Νομός ..... Πόλη/Χωριό .....

*2<sup>η</sup> Εργασία*

Είδος ..... Διάστημα εργασίας .....έτη

Αστική                     Ημιαστική                     Αγροτική

Νομός ..... Πόλη/Χωριό .....

*3<sup>η</sup> Εργασία*

Είδος ..... Διάστημα εργασίας .....έτη

Αστική                     Ημιαστική                     Αγροτική

Νομός ..... Πόλη/Χωριό .....

#### 4<sup>η</sup> Εργασία

Είδος ..... Διάστημα εργασίας .....έτη

Αστική       Ημιαστική       Αγροτική

Νομός ..... Πόλη/Χωριό .....

#### 5<sup>η</sup> Εργασία

Είδος ..... Διάστημα εργασίας .....έτη

Αστική       Ημιαστική       Αγροτική

Νομός ..... Πόλη/Χωριό .....

### ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΕΝΑΣΧΟΛΗΣΕΙΣ-ΕΡΓΑΣΙΕΣ

#### 1<sup>η</sup> Εργασία

Είδος ..... Διάστημα εργασίας .....έτη

Αστική       Ημιαστική       Αγροτική

Νομός ..... Πόλη/Χωριό .....

#### 2<sup>η</sup> Εργασία

Είδος ..... Διάστημα εργασίας .....έτη

Αστική       Ημιαστική       Αγροτική

Νομός ..... Πόλη/Χωριό .....

#### 3<sup>η</sup> Εργασία

Είδος ..... Διάστημα εργασίας .....έτη

Αστική       Ημιαστική       Αγροτική

Νομός ..... Πόλη/Χωριό .....

### ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

Δημητριακά (σιτάρι, κριθάρι, βρώμη, σίκαλη)

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Βιομηχανικά φυτά (βαμβάκι, καπνός, καλαμπόκι, τεύτλα, πατάτες)

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Δενδρώδεις καλλιέργειες (ελιές, εσπεριδοειδή, μηλιές)

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Ψυχανθή (τριφύλλι, φακές, φασόλια, αρακάς, βίκος)

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Καλλωπιστικά φυτά

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Άλλο (προσδιορίστε .....)

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Γειτονικές καλλιέργειες

Δημητριακά (σιτάρι, κριθάρι, βρώμη, σίκαλη)

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Βιομηχανικά φυτά (βαμβάκι, καπνός, καλαμπόκι, τεύτλα, πατάτες)

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Δενδρώδεις καλλιέργειες (ελιές, εσπεριδοειδή, μηλιές)

**Χρονικό διάστημα** .....έτη

**Έκταση καλλιέργειας** ..... στρέμματα

Ψυχανθή (τριφύλλι, φακές, φασόλια, αρακάς, βίκος)

Χρονικό διάστημα .....έτη

Έκταση καλλιέργειας ..... στρέμματα

Καλλωπιστικά φυτά

Χρονικό διάστημα .....έτη

Έκταση καλλιέργειας ..... στρέμματα

Άλλο (προσδιορίστε .....)

Χρονικό διάστημα .....έτη

Έκταση καλλιέργειας ..... στρέμματα

**Ποιες οι πιο συχνές ασθένειες και εχθροί που συναντάτε;**

Έντομα

Ακάρεα

Νηματώδη

Μύκητες

Ζιζάνια

**Κάνετε εσείς ο ίδιος εφαρμογή;**    Ναι     Όχι

## **ΦΥΤΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ**

Όνομα Αρ. εφαρμ/έτος Έτη Περιοχή Τρόπος εφαρμογής

1) ..... (α) (β) (γ)

2) ..... (α) (β) (γ)

3) ..... (α) (β) (γ)

4) ..... (α) (β) (γ)

5) ..... (α) (β) (γ)

6) ..... (α) (β) (γ)

7) ..... (α) (β) (γ)

8) ..... (α) (β) (γ)

(α) ψεκασμός (β) κατά τη σπορά (γ) επένδυση του σπόρου

\*Δραστική ουσία 1) .....

(να συμπληρωθεί από την ερευνητική ομάδα)

2) .....

3) .....

4) .....

- 5) .....
- 6) .....
- 7) .....
- 8) .....

**Τηρούνται οι οδηγίες χρήσης και οι προφυλάξεις που αναγράφονται στην ετικέτα (MSDS);**

- Πάντα                       Μερικές φορές                       Ποτέ

**Γνωρίζετε τι σημαίνουν τα σύμβολα και οι εικόνες πάνω στις συσκευασίες;**

- Ναι                       Όχι όλα                       Όχι

**Γνωρίζετε ποιες είναι οι πρώτες βοήθειες που πρέπει να παρασχεθούν μετά από κάποια ατυχηματική έκθεση;**

- Ναι                       Όχι πάντα                       Όχι

**Υπάρχει εύκολη πρόσβαση στα μέσα για την εφαρμογή τους;**

- Ναι                       Όχι πάντα                       Όχι

**Ατομικά μέτρα προστασίας (ΑΜΠ)**

- Γάντια       Μάσκα       Στολή       Μπότες
- Άλλο, προσδιορίστε .....

**Χρήση ατομικών μέτρων προστασίας (ΑΜΠ) κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας (μεταφορά, ανάμιξη κτλ)**

- Πάντα                       Μερικές φορές                       Ποτέ

**Χρήση ΑΜΠ κατά τη διάρκεια της εφαρμογής**

- Πάντα                       Μερικές φορές                       Ποτέ

**Χρήση ΑΜΠ μετά την εφαρμογή, κατά τις πρώτες εισόδους στην καλλιέργεια**

- Πάντα                       Μερικές φορές                       Ποτέ

**Χρήση ΑΜΠ κατά την απολύμανση, ξέπλυμα ρούχων, εξοπλισμού κτλ**

Πάντα                       Μερικές φορές                       Ποτέ

**Χρήση μηχανών**                       Ναι                       Όχι

Περιγράψτε το είδος .....

.....

.....

**Αλλάζετε ρούχα πριν γυρίσετε στο σπίτι;**

Πάντα                       Μερικές φορές                       Ποτέ

**Καπνίζετε κατά τη διάρκεια της εργασίας;**

Ναι                       Όχι                       Μερικές φορές

**Τρώτε ή πίνετε κατά τη διάρκεια της εργασίας;**

Ναι                       Όχι                       Μερικές φορές

**Έχετε υποστεί ποτέ οξεία δηλητηρίαση, ατυχηματικά, από κάποιο φυτοπροστατευτικό προϊόν;**

Ναι                       Όχι

**Συμβουλευέστε κάποιον ειδικό πχ γεωπόνο ;**

Πάντα                       Μερικές φορές                       Ποτέ

**Συνήθως, προμηθεύετε μεγαλύτερη ποσότητα από αυτή που χρησιμοποιείτε;**

Ναι                       Όχι                       Μερικές φορές

**Πως διαχειρίζεστέ τις αχρησιμοποίητες ποσότητες;**

.....

**Υπάρχει ειδικός σχεδιασμός για το χώρο όπου χύνονται τα εκπλύματα και απολλήματα των φυτοφαρμάκων;**

Ναι                       Όχι

**Διατηρείτε ειδικό χώρο αποθήκευσης για τα φυτοπροστατευτικά προϊόντα;**

Ναι  Όχι

**Στο χώρο αποθήκευσης υπάρχει**

Έξοδος κινδύνου  Εξαερισμός  Κατάλληλη σήμανση

Όργανα μέτρησης αερίων και σωματιδίων

**Εφαρμόζετε ολοκληρωμένη διαχείριση καλλιέργειας ;**

Ναι  Όχι

**Ποια μέθοδο; .....**

**ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ Ζώα**  Ναι  Όχι

**Παραγωγικά (και αριθμός)**

βοοειδή .....  αιγοπρόβατα .....  ιπποειδή .....

χοίροι .....  πτηνά .....

**Συντροφιάς**  γάτα  σκύλος  άλλο, προσδιορίστε .....

## **ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ**

### **Κάπνισμα**

Ποτέ  Περιστασιακά, αριθμός τσιγάρων την εβδομάδα .....

Καθημερινά, αριθμός τσιγάρων την ημέρα .....

Πρώην καπνιστής, ημερομηνία διακοπής .../.../.....

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

Λιγότερο από 12 ποτά σε ολόκληρη τη ζωή

Λιγότερο από 5 ποτά σε κάθε περίπτωση

Περισσότερα από 5 ποτά σε κάθε περίπτωση

Περισσότερα από 5 ποτά καθημερινά

## ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

### Κληρονομικές ασθένειες

Νεοπλασίες όλων των τύπων  Ναι  Όχι

Βαθμός συγγένειας .....

Αιματολογικές νεοπλασίες  Ναι  Όχι

Βαθμός συγγένειας .....

Ανοσολογικά νοσήματα  Ναι  Όχι

Βαθμός συγγένειας .....

### Άλλα προβλήματα υγείας την τελευταία πενταετία

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Άλλες νεοπλασίες         | <input type="checkbox"/> Καρδιαγγειακά   | <input type="checkbox"/> Αναπνευστικά    |
| <input type="checkbox"/> Ανοσολογικά              | <input type="checkbox"/> Λοιμώξεις       | <input type="checkbox"/> Ενδοκρινολογικά |
| <input type="checkbox"/> Διαβήτης                 | <input type="checkbox"/> Μεταβολικά άλλα |  |
| <input type="checkbox"/> Άλλο, προσδιορίστε ..... |  |  |

### Χρόνια λήψη άλλων φαρμάκων

- Όχι  Ναι, προσδιορίστε .....
- .....



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4<sup>ο</sup> Πληθυσμός κατά φύλο και ομάδες ηλικιών. Σύνολο Θεσσαλίας κατά βαθμό αστικότητας και νομοί κατά αστικές και αγροτικές περιοχές Απογραφή πληθυσμού της 18ης Μαρτίου 2001**

	<b>Αμφότερων των φύλων</b>	<b>Άρρενες</b>	<b>Θήλεις</b>
<b>ΘΕΣΣΑΛΙΑ</b>	<b>740115</b>	<b>366585</b>	<b>373530</b>
0-4	35884	18263	17621
5-9	38463	19668	18795
10-14	42339	21560	20779
15-19	48781	25265	23516
20-24	49362	25437	23925
25-29	51113	26165	24948
30-34	53221	26952	26269
35-39	48722	24488	24234
40-44	51339	26004	25335
45-49	47368	24376	22992
50-54	46464	23410	23054
55-59	41779	20378	21401
60-64	49252	23120	26132
65-69	47229	22635	24594
70-74	39875	18240	21635
75-79	24087	10594	13493
80-84	14797	6109	8688
85+	10040	3921	6119
<b>ΑΣΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>479627</b>	<b>235227</b>	<b>244400</b>
0-4	25858	13089	12769
5-9	27395	13892	13503
10-14	30185	15363	14822
15-19	35259	18275	16984
20-24	34069	17205	16864
25-29	34810	17155	17655

30-34	37248	18120	19128
35-39	34240	16489	17751
40-44	36151	17738	18413
45-49	32681	16786	15895
50-54	30015	15170	14845
55-59	24661	12101	12560
60-64	27074	12673	14401
65-69	24503	11666	12837
70-74	20764	9253	11511
75-79	12217	5332	6885
80-84	7423	2975	4448
85+	5074	1945	3129

<b>ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>260488</b>	<b>131358</b>	<b>129130</b>
---------------------------	---------------	---------------	---------------

0-4	10026	5174	4852
5-9	11068	5776	5292
10-14	12154	6197	5957
15-19	13522	6990	6532
20-24	15293	8232	7061
25-29	16303	9010	7293
30-34	15973	8832	7141
35-39	14482	7999	6483
40-44	15188	8266	6922
45-49	14687	7590	7097
50-54	16449	8240	8209
55-59	17118	8277	8841
60-64	22178	10447	11731
65-69	22726	10969	11757
70-74	19111	8987	10124
75-79	11870	5262	6608
80-84	7374	3134	4240
85+	4966	1976	2990

<b>ΝΟΜΟΣ ΚΑΡΔΙΤΣΗΣ</b>	<b>120265</b>	<b>59467</b>	<b>60798</b>
0-4	5369	2723	2646
5-9	6007	3054	2953
10-14	6840	3472	3368
15-19	7240	3674	3566
20-24	6926	3458	3468
25-29	7480	3761	3719
30-34	7764	3917	3847
35-39	7438	3919	3519
40-44	7792	4115	3677
45-49	7225	3886	3339
50-54	7317	3781	3536
55-59	7208	3587	3621
60-64	8820	4217	4603
65-69	9119	4281	4838
70-74	7658	3441	4217
75-79	4952	2132	2820
80-84	3145	1302	1843
85+	1965	747	1218
<b>ΑΣΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>52777</b>	<b>25704</b>	<b>27073</b>
0-4	2993	1498	1495
5-9	3209	1584	1625
10-14	3694	1844	1850
15-19	3848	1989	1859
20-24	3316	1623	1693
25-29	3634	1726	1908
30-34	3839	1796	2043
35-39	3703	1771	1932
40-44	3955	1976	1979
45-49	3540	1870	1670
50-54	3163	1637	1526
55-59	2724	1368	1356

60-64	2955	1379	1576
65-69	2857	1360	1497
70-74	2403	1063	1340
75-79	1476	649	827
80-84	899	368	531
85+	569	203	366
<b>ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>67488</b>	<b>33763</b>	<b>33725</b>
0-4	2376	1225	1151
5-9	2798	1470	1328
10-14	3146	1628	1518
15-19	3392	1685	1707
20-24	3610	1835	1775
25-29	3846	2035	1811
30-34	3925	2121	1804
35-39	3735	2148	1587
40-44	3837	2139	1698
45-49	3685	2016	1669
50-54	4154	2144	2010
55-59	4484	2219	2265
60-64	5865	2838	3027
65-69	6262	2921	3341
70-74	5255	2378	2877
75-79	3476	1483	1993
80-84	2246	934	1312
85+	1396	544	852
<b>ΝΟΜΟΣ ΛΑΡΙΣΗΣ</b>	<b>282156</b>	<b>139753</b>	<b>142403</b>
0-4	14627	7453	7174
5-9	15115	7725	7390
10-14	16223	8050	8173
15-19	19299	9840	9459
20-24	20689	10554	10135

25-29	20716	10684	10032
30-34	21411	10900	10511
35-39	18881	9434	9447
40-44	19930	10011	9919
45-49	18025	9091	8934
50-54	17293	8523	8770
55-59	15135	7382	7753
60-64	18287	8718	9569
65-69	16652	8189	8463
70-74	13835	6413	7422
75-79	7721	3458	4263
80-84	4943	2001	2942
85+	3374	1327	2047

<b>ΑΣΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>197110</b>	<b>96664</b>	<b>100446</b>
-------------------------	---------------	--------------	---------------

0-4	11220	5671	5549
5-9	11581	5887	5694
10-14	12291	6074	6217
15-19	14708	7453	7255
20-24	15342	7677	7665
25-29	15014	7432	7582
30-34	15881	7744	8137
35-39	14112	6842	7270
40-44	14954	7337	7617
45-49	13370	6807	6563
50-54	11954	6008	5946
55-59	9598	4746	4852
60-64	10801	5164	5637
65-69	9400	4578	4822
70-74	7847	3486	4361
75-79	4398	1965	2433
80-84	2737	1070	1667
85+	1902	723	1179

<b>ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>85046</b>	<b>43089</b>	<b>41957</b>
0-4	3407	1782	1625
5-9	3534	1838	1696
10-14	3932	1976	1956
15-19	4591	2387	2204
20-24	5347	2877	2470
25-29	5702	3252	2450
30-34	5530	3156	2374
35-39	4769	2592	2177
40-44	4976	2674	2302
45-49	4655	2284	2371
50-54	5339	2515	2824
55-59	5537	2636	2901
60-64	7486	3554	3932
65-69	7252	3611	3641
70-74	5988	2927	3061
75-79	3323	1493	1830
80-84	2206	931	1275
85+	1472	604	868
<b>ΝΟΜΟΣ ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ</b>	<b>205005</b>	<b>101509</b>	<b>103496</b>
0-4	9864	5008	4856
5-9	10465	5337	5128
10-14	11704	6141	5563
15-19	14342	7680	6662
20-24	14467	7644	6823
25-29	14418	7465	6953
30-34	15519	7886	7633
35-39	14066	6932	7134
40-44	14834	7350	7484
45-49	13344	6814	6530
50-54	13064	6497	6567
55-59	11285	5418	5867

60-64	12444	5634	6810
65-69	11865	5472	6393
70-74	10563	4802	5761
75-79	6401	2845	3556
80-84	3764	1571	2193
85+	2596	1013	1583
<b>ΑΣΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>157057</b>	<b>77030</b>	<b>80027</b>
0-4	7880	4023	3857
5-9	8308	4226	4082
10-14	9409	4947	4462
15-19	11575	6094	5481
20-24	11183	5761	5422
25-29	11035	5541	5494
30-34	12231	6061	6170
35-39	11261	5414	5847
40-44	11899	5802	6097
45-49	10551	5419	5132
50-54	10070	5012	5058
55-59	8257	3993	4264
60-64	8920	4021	4899
65-69	8278	3806	4472
70-74	7411	3263	4148
75-79	4379	1886	2493
80-84	2627	1065	1562
85+	1783	696	1087
<b>ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>47948</b>	<b>24479</b>	<b>23469</b>
0-4	1984	985	999
5-9	2157	1111	1046
10-14	2295	1194	1101
15-19	2767	1586	1181
20-24	3284	1883	1401

25-29	3383	1924	1459
30-34	3288	1825	1463
35-39	2805	1518	1287
40-44	2935	1548	1387
45-49	2793	1395	1398
50-54	2994	1485	1509
55-59	3028	1425	1603
60-64	3524	1613	1911
65-69	3587	1666	1921
70-74	3152	1539	1613
75-79	2022	959	1063
80-84	1137	506	631
85+	813	317	496

<b>ΝΟΜΟΣ ΤΡΙΚΑΛΩΝ</b>	<b>132689</b>	<b>658566</b>	<b>6833</b>
-----------------------	---------------	---------------	-------------

0-4	6024	3079	2945
5-9	6876	3552	3324
10-14	7572	3897	3675
15-19	7900	4071	3829
20-24	7280	3781	3499
25-29	8499	4255	4244
30-34	8527	4249	4278
35-39	8337	4203	4134
40-44	8783	4528	4255
45-49	8774	4585	4189
50-54	8790	4609	4181
55-59	8151	3991	4160
60-64	9701	4551	5150
65-69	9593	4693	4900
70-74	7819	3584	4235
75-79	5013	2159	2854
80-84	2945	1235	1710
85+	2105	834	1271



<b>ΑΣΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>72683</b>	<b>35829</b>	<b>36854</b>
0-4	3765	1897	1868
5-9	4297	2195	2102
10-14	4791	2498	2293
15-19	5128	2739	2389
20-24	4228	2144	2084
25-29	5127	2456	2671
30-34	5297	2519	2778
35-39	5164	2462	2702
40-44	5343	2623	2720
45-49	5220	2690	2530
50-54	4828	2513	2315
55-59	4082	1994	2088
60-64	4398	2109	2289
65-69	3968	1922	2046
70-74	3103	1441	1662
75-79	1964	832	1132
80-84	1160	472	688
85+	820	323	497
<b>ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ</b>	<b>60006</b>	<b>30027</b>	<b>29979</b>
0-4	2259	1182	1077
5-9	2579	1357	1222
10-14	2781	1399	1382
15-19	2772	1332	1440
20-24	3052	1637	1415
25-29	3372	1799	1573
30-34	3230	1730	1500
35-39	3173	1741	1432
40-44	3440	1905	1535
45-49	3554	1895	1659
50-54	3962	2096	1866
55-59	4069	1997	2072

60-64	5303	2442	2861
65-69	5625	2771	2854
70-74	4716	2143	2573
75-79	3049	1327	1722
80-84	1785	763	1022
85+	1285	511	774

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5<sup>ο</sup> Απομόνωση DNA (με εξαλάτωση) από ολικό αίμα

### 1<sup>η</sup> μέρα

1. Τοποθετούμε το αίμα σε σωληνάριο των 15 ml και αραιώνουμε ες 12ml περίπου με ddH<sub>2</sub>O. Ανακατεύουμε με Pasteur.
2. Φυγοκεντρούμε για 15 min στις 3000 rpm, στους 4<sup>ο</sup>C.
3. Αδειάζουμε (πετάμε) το υπερκείμενο και κρατάμε το ίζημα. Τα κύτταρα αραιώνονται σε ddH<sub>2</sub>O ως 12ml περίπου. Διαλύουμε σε vortex.
4. Φυγοκεντρούμε για 15 min στις 3000 rpm, στους 4<sup>ο</sup>C.
5. Αδειάζουμε (πετάμε) το υπερκείμενο και κρατάμε το ίζημα. Προσθέτουμε διάλυμα lysis I μέχρι τα 12ml. Σημείωση: το lysis I σπάει WBC (πυρήνες κυττάρων).
6. Φυγοκεντρούμε για 15 min στις 3000 rpm, στους 4<sup>ο</sup>C.
7. Επαναλαμβάνουμε τα στάδια 5 και 6 με lysis I.
8. Αδειάζουμε (πετάμε) το υπερκείμενο και κρατάμε το ίζημα. Προσθέτουμε διάλυμα lysis II μέχρι τα 6ml. Σημείωση: το lysis II σπάει τους πυρήνες και παίρνουμε DNA. Ανακινούμε καλά και επωάζουμε για 15-30 min, σε θερμοκρασία δωματίου.
9. Προσθέτουμε 750λ 10% και 100λ proteinase K (10mg/ml). Σημείωση: σε περίπτωση που η ποσότητα του δείγματος του αίματος που δουλεύουμε είναι αρκετή, προσθέτουμε μικρότερη ποσότητα proteinase K (περίπου 60-70λ).
10. Επώαση στους 37<sup>ο</sup> C overnight.

## 2<sup>η</sup> μέρα

1. Προσθέτουμε 2ml 6M NaCl. Αναδεύουμε ισχυρά για 15 sec.
2. Φυγοκεντρούμε για 15 min στις 3500 rpm, στους 4<sup>0</sup>C.
3. Στο υπερκείμενο υπάρχει DNA. Μεταγγίζουμε το υπερκείμενο σε καθαρό σωληνάκι και πετάμε το ίζημα.
4. Φυγοκεντρούμε για 15 min στις 3500 rpm, στους 4<sup>0</sup>C.
5. Μεταγγίζουμε το υπερκείμενο σε καθαρό σωληνάκι των 50ml και πετάμε το ίζημα.
6. Ακολουθεί καταβύθιση (precipitation) με 2 όγκους αιθανόλης (2πλάσιο όγκο σε σχέση με το αρχικό διάλυμα) και CH<sub>3</sub>COONa σε ποσότητα ίση με το 1/10 του όγκου του αρχικού διαλύματος. Σημείωση: σε περίπτωση που η ποσότητα του δείγματος του αίματος που δουλεύουμε είναι αρκετή, δεν χρειάζεται να προσθέσουμε CH<sub>3</sub>COONa.
7. Επώαση στους -20<sup>0</sup> C overnight.

## 3<sup>η</sup> μέρα

1. Φυγοκεντρούμε για 50 min στις 3500 rpm, στους 4<sup>0</sup>C. (ή αν πιάνει η φυγόκεντρος πολλές στροφές για 30 min στις 8000 rpm).
2. Ξεπλένουμε το ίζημα με 1ml 70% αιθανόλης και φυγοκεντρούμε για 30min στις 12000 rpm, στους 4<sup>0</sup>C.
3. Επαναλαμβάνουμε το στάδιο 2 άλλες δύο φορές, με τη διαφορά ότι η διάρκεια της φυγοκέντρωσης είναι 20 min.

4. Αφαιρούμε το υπερκείμενο (αιθανόλη) προσεκτικά, (αφήνουμε μόνο το ίζημα –DNA) και καλύπτουμε το σωληνάριο με παραφίλμ το οποίο τρυπάμε με μικροσκοπική καρφίτσα.
5. Επώαση σε θερμοκρασία ψυγείου.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6<sup>ο</sup> Νομοθεσία

<b>ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΝ ΟΔΗΓΙΑΣ 79/117/ΕΟΚ</b>	
<b>Νομοθέτημα</b>	<b>Ημερομηνία ισχύος</b>
Οδηγία 83/131/ΕΟΚ	1 Οκτωβρίου 1984
Οδηγία 85/298/ΕΟΚ	1 Ιανουαρίου 1986
Οδηγία 86/214/ΕΟΚ -	4 Ιουνίου 1986
Οδηγία 86/355/ΕΟΚ	1 Ιουλίου 1987
Οδηγία 87/181/ΕΟΚ	1 Ιανουαρίου 1988 και 1 Ιανουαρίου 1989
Οδηγία 87/477/ΕΟΚ	1 Ιανουαρίου 1988
Οδηγία 89/365/ΕΟΚ	31 Δεκεμβρίου 1989
Οδηγία 90/335/ΕΟΚ	1 Ιανουαρίου 1991
Οδηγία 90/533/ΕΟΚ	31 Δεκεμβρίου 1990 και 30 Σεπτεμβρίου 1990
Οδηγία 91/188/ΕΟΚ	31 Μαρτίου 1992
Κανονισμός (ΕΚ) Νο 807/2003 -	
Κανονισμός (ΕΚ) Νο 850/2004 -	

<b>ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΝ ΟΔΗΓΙΑΣ 91/414/ΕΟΚ</b>	
<b>Νομοθέτημα</b>	<b>Ημερομηνία ισχύος</b>
Οδηγία 93/71/ΕΟΚ	3 Αυγούστου 1994
Οδηγία 94/37/ΕΚ	31 Ιουλίου 1995
Οδηγία 94/79/ΕΚ	31 Ιανουαρίου 1996
Οδηγία 95/35/ΕΚ	30 Ιουνίου 1996
Οδηγία 95/36/ΕΚ	30 Απριλίου 1996
Οδηγία 96/12/ΕΚ	31 Μαρτίου 1997
Οδηγία 96/46/ΕΚ	30 Απριλίου 1997
Οδηγία 96/68/ΕΚ	30 Νοεμβρίου 1997
Οδηγία 97/57/ΕΚ	1 Οκτωβρίου 1997
Οδηγία 2000/80/ΕΚ	1 Ιουλίου 2002
Οδηγία 2001/21/ΕΚ	1 Ιουλίου 2002

Οδηγία 2001/28/EK	1 Αυγούστου 2001
Οδηγία 2001/36/EK	1 Μαΐου 2002
Οδηγία 2001/47/EK	31 Δεκεμβρίου 2001
Οδηγία 2001/49/EK	31 Δεκεμβρίου 2001
Οδηγία 2001/87/EK	31 Μαρτίου 2002
Οδηγία 2001/99/EK	1 Ιανουαρίου 2003
Οδηγία 2001/103/EK	1 Απριλίου 2003
Οδηγία 2002/18/EK	30 Ιουνίου 2003
Οδηγία 2002/37/EK	31 Αυγούστου 2003
Οδηγία 2002/48/EK	31 Δεκεμβρίου 2002
Οδηγία 2002/64/EK	31 Μαρτίου 2003
Οδηγία 2002/81/EK	30 Ιουνίου 2003
Οδηγία 2003/5/EK	30 Απριλίου 2004
Οδηγία 2003/23/EK	31 Δεκεμβρίου 2003
Οδηγία 2003/31/EK	30 Ιουνίου 2004
Οδηγία 2003/39/EK	30 Σεπτεμβρίου 2004
Οδηγία 2003/68/EK	31 Μαρτίου 2004
Οδηγία 2003/70/EK	30 Νοεμβρίου 2004
Οδηγία 2003/79/EK	30 Ιουνίου 2004
Οδηγία 2003/81/EK	31 Ιανουαρίου 2005
Οδηγία 2003/82/EK	30 Ιουλίου 2004
Οδηγία 2003/84/EK	30 Ιουνίου 2004
Οδηγία 2003/112/EK	30 Απριλίου 2005
Οδηγία 2003/119/EK	30 Σεπτεμβρίου 2004
<b>Κανονισμός (ΕΚ) Νο 806/2003 -</b>	
Οδηγία 2004/20/EK	31 Ιουλίου 2005
Οδηγία 2004/30/EK	30 Νοεμβρίου 2004
Οδηγία 2004/58/EK	31 Αυγούστου 2005
Οδηγία 2004/60/EK	28 Φεβρουαρίου 2005
Οδηγία 2004/62/EK	31 Μαρτίου 2005
Οδηγία 2004/66/EK	1 Μαΐου 2004
Οδηγία 2004/71/EK	31 Μαρτίου 2005

Οδηγία 2004/99/EK	30 Ιουνίου 2005
Οδηγία 2005/2/EK	30 Σεπτεμβρίου 2005
Οδηγία 2005/3/EK	30 Σεπτεμβρίου 2005
Οδηγία 2005/25/EK	28 Μαΐου 2006
Οδηγία 2005/34/EK	30 Νοεμβρίου 2005
Οδηγία 2005/53/EK	31 Αυγούστου 2006
Οδηγία 2005/54/EK	31 Αυγούστου 2006
Οδηγία 2005/57/EK	31 Οκτωβρίου 2006
Οδηγία 2005/58/EK	31 Μαΐου 2006
Οδηγία 2005/72/EK	31 Δεκεμβρίου 2006
Οδηγία 2006/5/EK	31 Μαρτίου 2007
Οδηγία 2006/6/EK	31 Μαρτίου 2007
Οδηγία 2006/10/EK	30 Σεπτεμβρίου 2006
Οδηγία 2006/16/EK	31 Ιανουαρίου 2007
Οδηγία 2006/19/EK	30 Σεπτεμβρίου 2006
Οδηγία 2006/39/EK	31 Ιουλίου 2007
Οδηγία 2006/45/EK	18 Σεπτεμβρίου 2006
Οδηγία 2006/41/EK	31 Ιανουαρίου 2007
Οδηγία 2006/64/EK	31 Οκτωβρίου 2007
Οδηγία 2006/74/EK	30 Νοεμβρίου 2007
Οδηγία 2006/75/EK	31 Μαρτίου 2007
Οδηγία 2006/76/EK	31 Αυγούστου 2006
Οδηγία 2006/85/EK	31 Ιανουαρίου 2008
Οδηγία 2006/131/EK	30 Ιουνίου 2007
Οδηγία 2006/132/EK	30 Ιουνίου 2007
Οδηγία 2006/133/EK	30 Ιουνίου 2007
Οδηγία 2006/134/EK	30 Ιουνίου 2007
Οδηγία 2006/135/EK	30 Ιουνίου 2007
Οδηγία 2006/136/EK	30 Ιουνίου 2007
Οδηγία 2007/5/EK	1 Οκτωβρίου 2007
Οδηγία 2007/6/EK	31 Ιουλίου 2007
Οδηγία 2007/21/EK	12 Δεκεμβρίου 2007



Οδηγία 2007/25/EK	31 Μαρτίου 2008
Οδηγία 2007/31/EK	1 Σεπτεμβρίου 2007
Οδηγία 2007/50/EK	31 Μαΐου 2008
Οδηγία 2007/52/EK	31 Μαρτίου 2008
Οδηγία 2007/76/EK	30 Απριλίου 2009
Οδηγία 2008/40/EK	30 Απριλίου 2009
Οδηγία 2008/41/EK	30 Ιουνίου 2009
Οδηγία 2008/44/EK	31 Ιανουαρίου 2009
Οδηγία 2008/45/EK	5 Αυγούστου 2008
Οδηγία 2008/66/EK	30 Ιουνίου 2009
Οδηγία 2008/69/EK	30 Ιουνίου 2009
Οδηγία 2008/70/EK	31 Μαΐου 2009
Οδηγία 2008/91/EK	31 Μαρτίου 2009
Οδηγία 2008/107/EK	1 Μαΐου 2009
Οδηγία 2008/108/EK	1 Μαρτίου 2009
Οδηγία 2008/113/EK	1 Μαΐου 2009
Οδηγία 2008/116/EK	1 Φεβρουαρίου 2010
Οδηγία 2008/124/EK	1 Σεπτεμβρίου 2009
Οδηγία 2008/127/EK	1 Σεπτεμβρίου 2009

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ©2009 UpToDate® WHO classification and criteria for the myelodysplastic syndromes (MDS)
2. Alavanja MC, Ward MH, Reynolds P. "Carcinogenicity of agricultural pesticides in adults and children" *J Agromedicine* 2007, 12(Suppl 1):39-56
3. Aldridge WN "Serum esterase I. "Two types of esterase (A and B) hydrolyzing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate and a method for their determination" *Biochem J* 1953;53:110-117
4. Aldridge WN "Serum esterase II. An enzyme hydrolyzing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera" *Biochem J* 1953;53:117-124
5. Altindag O, Gur A, Calgan N, Soran N, Celik H, Selek S "Paraoxonase and arylesterase activities in fibromyalgia" *Redox Rep* 2007;12(3):134-8
6. Amadori D, Nanni O, Falcini F, Saragoni A, Tison V, Callea A, Scarpi E, Ricci M, Riva N, Buiatti E. "Chronic lymphocytic leukemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control based on job titles" *Occup Environ Med* 1995;52:374-379
7. Antognelli C, Del Buono C, Ludovini V, Gori S, Talesa VN, Crino L, Barberini F, Rulli A "CYP17, GSTP1, PON1 and GLO1 gene polymorphisms as risk factors for breast cancer: an Italian case-control study" *BMC Cancer* 2009;20:9:115
8. Arpacı A, Gormuş U, Dalan B, Berkman S, İlbir T "Investigation of PON1 192 and PON1 55 polymorphisms in ovarian cancer patients in Turkish population" *In Vivo* 2009;23(3):421-4
9. Aspelin AL "Pesticide usage in the United States. Trends during the 20<sup>th</sup> century. Part two: Background on history of pesticide use and regulation in the United States" Center for Integrated Pest Management (CIPM), North Carolina State University Technical Bulletin 105 February 2003
10. Aviram M "Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease?" *Molecular Medicine Today* 1999;5:381-386
11. Aviram M "Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase" *J Clin Invest* 1998;101:1581-1590

12. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brachard P  
“Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly” *Am J Epidemiol* 2003;157(5):409-14
13. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ “Cancer health effects of pesticides. Systematic review” *Can Fam Physician* 2007;53:1704-1711
14. Bayer Advanced <http://www.bayeradvanced.com/article/various-forms-of-bayer-pesticides.html> Copyright 2009 Bayer Crop-science. “Various forms of Bayer Pesticides”
15. Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. “Health Impact of Pesticide Exposure in a Cohort of Outdoor Workers” *Envir Health Persp* 2003; 111(5):724-730
16. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Rosa E, Pasarin MI, Benach N, Espanol E, Martinez JM, Daponte A. “Examining geographic patterns of mortality. The Atlas of mortality in small areas in Spain (1987-1995)” *Eur J Publ Health* 2003;13(2):115-123
17. Birjmohun RS, Vergeer M, Stroes ES, Sandhu MS, Ricketts SL, Tanck MW, Wareham NJ, Jukema JW, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM “Both paraoxonase-1 genotype and activity do not predict the risk of future coronary artery disease; the EPIC-Norfolk Prospective Population Study” *PLoS One* 2009;4(8):e6809
18. Blair A, Freeman LB. “Epidemiologic studies of cancer in agricultural populations: observations and future directions” *J Agromedicine* 2009, 14(Suppl 2):125-131
19. Blair A, Malker H, Cantor KP, Burmeister L, Wiklund K. “Cancer among farmers. A review” *Scand J Work Environ Health* 1985;11:397-407
20. Blair A, Sandler D, Thomas K, Hoppin JA, Kamel F, Coble J, Lee WJ, Rusiecki J, Knott C, Dosemeci M, Lynch CF, Lubin J, Alavanja M. “Disease and injury among participants in the agricultural health study” *J Agric Saf Health* 2005; 11(2):141-50
21. Blair A, White DW. “Death certificate study of leukemia among farmers from Wisconsin.” *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1027-30
22. Blair A, Zahm SH “Agricultural exposures and cancer” *Environ Health Perspect* 1995 Nov;103 Suppl 8:205-8
23. Buranatrevadh S, Roy D. “Occupational exposure to endocrine-disrupting pesticides and the potential for developing hormonal cancers.” *J Environ Health* 2001 Oct;64(3):17-29
24. Cantor KP, Strickland PT, Brock JW, Bush D, Helzlsouer K, Needham LL, Zahm SH,

- Comstock GW, Rothman N. "Risk of non-Hodgkin lymphoma and prediagnostic serum organochlorines:  $\beta$ -hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene" *Environ Health Perspectives* 2003;111(2):179-83
25. Center for Disease Control and Prevention, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) CDC- NCHS- National Center for Health Statistics "Data definitions" Current smoker, Alcohol consumption, 2002
  26. Centers for Diseases Control and Prevention-CDC <http://www.cdc.gov/epiinfo>, 2007
  27. Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF. "Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States)." *Cancer Causes Control* 1998; 9(3): 311-9
  28. Chiu BC, Dave BJ, Blair A, Gapstur SM, Zahm SH, Weisenburger DD. "Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma" *Blood* 2006;108(4):1363-9
  29. Chiu BC-H, Weisenburger DD, Zahm SH, Cantor KP, Gapstur SM, Holmes F, Burmeister LF, Blair A. "Agricultural pesticide use, familial cancer, and risk of non-Hodgkin lymphoma" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(4):525-31
  30. Clavel J, Mandereau L, Cordier S, Le Goaster C, Hémon D, Conso F, Flandrin G."Hairy cell leukaemia, occupation, and smoking". *Br J Haematol.* 1995;91(1):154-61
  31. Colt JS, Davis S, Severson RK, Lynch CF, Cozen W, Camann D, Engels EA, Blair A, Hartge P. "Residential insecticide use and risk of non-Hongkin's lymphoma" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):251-57
  32. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the Council; the European Parliament; the Economic and Social Committee and the Committee of the Regions " Directions towards sustainable agriculture" Brussels 1999
  33. Corbett JR, Wright K, Baillie AC. "The Biochemical Mode of Action of Pesticides" Second Edition. Academic Press New York, 1984
  34. Costa LG, Cole TB, Furlong CE "Polymorphisms of paraoxonase (PON1) and their significance in clinical toxicology of organophosphates" *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41(1):37-45
  35. Costa LG, Cole TB, Jarvik GP, Furlong CE "Functional genomics of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: effect on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism" *Annu Rev Med* 2003;54:371-92

36. Costa LG, Richter RJ, Li WF, Cole T, Guizzetti M, Furlong CE "Paraoxonase (PON1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity" *Biomarkers* 2003 Jan-Feb;8(1):1-12
37. De Roos AJ, Gold LS, Wang S, Hartge P, Cerhan JR, Cozen W, Yeager M, Chanock S, Rothman N, Severson RK "Metabolic gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma" *Cancer Epidem Biomark Prev* 2006;15(9):1647-1653
38. De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A. "Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men" *Occup Environ Med* 2003;60:e11
39. Del Prado-Lu JL. "Pesticide exposure, risk factors and health problems among cut flower farmers: a cross sectional study" *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2007, 2:9 doi:10.1186/1745-6673-2-9
40. Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. "Occupational exposures and haematological malignancies: overview on human recent data" *Cancer Causes Control* 2005, 16(Suppl 8):939-53
41. Diekstra FP, Beleza-Meireles A, Leigh NP, Shaw CE, Al-Chalabi A "Interaction between PON1 and population density in amyotrophic lateral sclerosis" *Neuroreport* 2009;28(2):186-90
42. Dolapsakis G, Vlachonikolis IG, Varveris C, Tsatsakis AM "Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete" *Eur J Cancer* 2001 Aug;37(12):1531-6
43. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Bellecke SS, La Du BN "Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation" *JBC* 2000;275:33435-33442
44. Ehlers JK, Cannon C, Themann CL, Myers JR, Ballard T. "Health and safety hazards associated with farming." *AAOHN J* 1993 Sep;41(9):414-21
45. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S "Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population" *BMC Cancer* 2007;7:48
46. Emanuel DA "A case for medical, environmental, and safety screening" *Am J Int Med* 1990;18:413-419
47. Environmental Protection Agency (EPA), [www.epa.gov](http://www.epa.gov) Pesticides: environmental effects – endangered species – ecological risk assessments – ecotoxicity database,

2009

48. Eriksson M, Karlson M. "Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population-based case-control study" *Brit J Industr Med* 1992;49:95-103
49. Espinola-Zavaleta N, Soto-Lopez ME, Carreon-Torres E, Gamboa R, Mejia AM, Marquez-Velasco R, Bojalil R, Huesca-Gomez C, Reyes PA, Perez-Mendez O "Altered flow-mediated vasodilatation, low paraoxonase-1 activity, and abnormal high-density lipoprotein subclass distribution in Takayasu's arteritis" *Circ J* 2009;73(4):760-6
50. European Commission. Plant Protection. Legal Framework [http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/framework\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/framework_en.htm), 2009.
51. Fear NT, Roman E, Reeves G, Pannett B. "Childhood cancer and paternal employment in agriculture: the role of pesticides." *Br J Cancer* 1998 Mar;77(5):825-9
52. Fenske RA, Hidy A, Morris SL, Harrington MJ, Keifer MC. "Health and safety hazards in Northwest agriculture: setting an occupational research agenda." *Am J Ind Med* 2002; Suppl 2:62-7
53. Flandrin G. Classification of myelodysplastic syndromes. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* May 2002. <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/ClassifMDSID1239.html>
54. Flekac M, Skrha J, Zidkova K, Lacinova Z, Hilgertova J "Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus" *Physiol Res* 2008;57(5):717-26
55. Food and Agricultural Organization of the United Nations [www.fao.org](http://www.fao.org), 2010
56. Food and Drug Administration (FDA). Developed by Makovi C. Division of Pesticides and Industrial Chemicals "Glossary of pesticide chemicals" June 2005
57. Furlong CE "Genetic variability in the cytochrome P450-paraoxonase 1 (PON1) pathway for detoxication of organophosphorus compounds" *J Blochem Mol Toxicol* 2007;21(4):197-205
58. Furlong CE, Holland N, Richter RJ, Bradman A, Ho A, Eskenazi B "PON1 status of farm worker mothers and children as a predictor of organophosphate sensitivity" 2006 *Pharmacogenet Genom*;16(3):183-90
59. Garry VF, Tarone RE, Long L, Griffith J, Kelly T, Burroughs B. "Pesticide applicators with mixed pesticide exposure: G-banded analysis and possible relationship to non-Hodgkin's lymphoma" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:11-16
60. General Secretariat of National Statistical Service of Greece (ESYE) – Demography-

61. Gerberich GG, Gibson RW, French LR, Lee TY, Carr WP, Kochevan L, Renier CM, Shutske J "Machinery-related injuries: regional rural injury study-I (RRIS-I)" *Accid Anal Prev* 1998 Nov;30(6):793-804
62. Giatropoulos KA, "Plant protective products used during 1994 in the Larissa Prefecture area. Detailed data for insecticides-acarocides" Prefecture of Larissa. Agricultural Development Department. VI Hellenic Congress of Entomology
63. Gold LS, De Roos AJ, Brown EE, Lan Q, Milliken K, Davis S, Chanock SJ, Zhang Y, Severson R, Zahm SH, Zheng T, Rothman N, Baris D "Associations of common variants in genes involved in metabolism and response to exogenous chemicals with risk of multiple myeloma" *Cancer Epidemiol* 2009;33(3-4):276-80
64. Gourgoulianis K, Katikos P, Moraitis M, Argiriou N, Molyvdas PA. "Chronic bronchitis in rural and industrial areas" *Ann Agric Environ Med* 2000;7:29-31
65. Grulich AE, Vajdic CM."The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma». *Pathology*. 2005;37(6):409-19
66. Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F "The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review" *BMC Public Health* 2007, 7:357 doi:10.1186/1471-2458-7-357
67. Gurbaxani S, Anastasi J, Hyjek E "Diffuse Large B-Cell Lymphoma- More Than a Diffuse Collection of Large B Cells. An Entity in Search of a Meaningful Classification" *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1121–1134
68. Hadjigeorgiou GM, Malizos K, Dardiotis E, Aggelakis K, Dardioti M, Zibis A, Dimitroulias A, Scarneas N, Tsezou A, Karantanas A "Paraoxonase 1 gene polymorphisms in patients with osteonecrosis of the femoral head with and without cerebral white matter lesion" *J Orthop Res* 2007;25(8):1087-93
69. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance JM, Scott WK "Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study" *BMC Neurology* 2008, 8:6 doi:10.1186/1471-2377-8-6
70. Hardell L, Eriksson M. "A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides" *Cancer* 1999;85(6):1353-60
71. Hashim Z, Ilyas A, Saleem A, Zarina S "Expression and activity of paraoxonase 1 in human cataractous lens tissue" *Free Radic Biol Med* 2009;46(8):1089-95
72. Hoar SK, Morrison AS, Cole P, Silverman DT. "An Occupation and Exposure Linkage

- System for the Study of Occupational Carcinogenesis" J Occup Med 1980;22(11):722-726
73. Huret Jean-Loup "Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology" <http://atlasgeneticsoncology.org/index.html> Genetics DIM, University Hospital, F-86021 Poitiers, France Updated Jan 29 2009 Ind Med 1990; 18:413-419
74. International Labour Office (ILO) [www.ilo.org/ilolex/english/index.htm](http://www.ilo.org/ilolex/english/index.htm) Database of International Labour Standards list of Convention ILOLEX, 2009
75. Isselbacher K J, Braunwald E, Wilson J D, Martin J B, Fauci A S, Kasper D L. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 13th edition McGraw – Hill, 1995
76. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG "Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery" Blood 2008 Dec; 112(12):4384-4399
77. Jamroz-Wisniewska A, Beltowski J, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H "Paraoxonase 1 activity in different types of multiple sclerosis" Mult Scler 2009;15(3):399-402
78. Johnson MR, Verstovsek S, Jorgensen JL, Manshour T, Luthra R, Jones DM, Bueso-Ramos CEB, Medeiros LJ, Huh YO "Utility of the World Health Organization classification criteria for the diagnosis of systemic mastocytosis in bone marrow" Modern Pathology (2009) 22, 50–57; doi:10.1038/modpathol.2008.141
79. Kafadar AM, Ergen A, Zeybek U, Agachan B, Kuday C, Isbir T "Paraoxonase 192 gene polymorphism and serum paraoxonase activity in high grade gliomas and meningiomas" Cell Biochem Funct 2006;24(5):455-60
80. Kakafika AI, Xenofontos S, Tsimihodimou V, Tambaki AP, Lourida ES, Kalaitzidis R, Cariolou MA, Elisaf M, Tselepis AD "The PON1 M55L gene polymorphism is associated with reduced HDL-associated PAF-AH activity" J Lipid Res 2003 Oct;44(10):1919-26.
81. Kasprzak M, Iskra M, Majewski W, Wielkoszynski T "Arylesterase and paraoxonase (PON1) affected by ischemia in the plasma of patients with arterial occlusion of the lower limbs" Clin Biochem 2009;42(1-5):50-6
82. Kato I, Watanabe-Meserve H, Koerg KL, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, Burke JS, Moseson M, Shore RE. "Pesticide product use and risk of non-Hodgkin lymphoma in women" Environ Health Perspect 2004;112(13):1275-81
83. Kerridge I, Linez L, Scorgie F, Hickey D, Granter N, Spencer A "Association between xenobiotic gene polymorphisms and non Hodgkin's lymphoma risk" Br J Haematol 2002 Aug;118(2):477-81
84. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA, Tano BDK. "Meta-analysis of Hodgkin's disease



- among farmers" *Scand J Work Environ Health* 1999; 25(5): 436-441
85. Krzystek-Korpacka M, Boehm D, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Gamian A "Paraoxonase 1 (PON1) status in gastroesophageal malignancies and associated paraneoplastic syndromes-connection with inflammation" *Clin Biochem* 2008;41(10-11):804-11
  86. La Du BN "Is paraoxonase 3 an other HDL-associated protein protective against atherosclerosis?" *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:467-468
  87. La Du BN, Billecke S, Hsu C, Haley RW, Broomfield CA "Serum paraoxonase (PON1) isozymes affecting individual sensitivity to environmental chemicals" *Drug Metabol Dispos* 2001; 29:566-569
  88. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. "Occupation and lymphoid neoplasms" *Br J Cancer* 1989;60:385-388
  89. Lawlor DA, Day IN, Gaunt TR, Hinks LJ, Timpson N, Ebrahim S, Davey Smith G "The association of the paraoxonase (PON1) Q192R polymorphism with depression in older women: findings from the British Women's Heart and Health Study" *J Epidemiol Community Health* 2007;61(1):85-7
  90. Leduc V, Theroux L, Dea D, Robitaille Y, Poirier J "Involvement of paraoxonase 1 genetic variants in Alzheimer's disease neuropathology" *Eur J Neurosci* 2009;30(9):1823-30
  91. Lee WJ, Purdue MP, Stewart P, Schenk M, De Roos AJ, Cerhan JR, Severson RK, Cozen W, Hartge P, Blair A. "Asthma history, occupational exposure to pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma" *Int J Cancer* 2006;118(12):3174-76
  92. Leviev I, James RW "Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations" *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol* 2000 Feb;20(2):516-21
  93. Linez L, Kerridge I, Scorgie FE, Bailey M, Enno A, Spencer A "Xenobiotic gene polymorphisms and susceptibility to multiple myeloma" *Haematologica* 2004;89(5):628-629
  94. Lope V, Perez-Gomez B, Aragonés N, Lopez-Abente G, Gustavsson P, Plato N, Zock JP, Pollan M. "Occupation, exposure to chemicals, sensitizing agents, and risk of multiple myeloma in Sweden." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17(Suppl 11):3123-7
  95. Lopez O, Hernandez AF, Rodrigo L, Gil F, Pena G, Serrano JL, Parron T, Villanueva E, Pla A "Changes in antioxidant enzymes in humans with long-term exposure to

- pesticides" *Toxicol Lett* 2007;171(3):146-53
96. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI "The paraoxonase gene family and coronary heart disease" *Curr Opin Lipidol* 2002;13:357-362
97. Mackness M, Mackness B "Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important?" *Free Radic Biol Med* 2004;37(9):1317-23
98. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN "Human serum paraoxonase (Review)" *Gen Pharm* 1998;31:329-336
99. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN "Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins" *Curr Opin Lipidol* 1996;7:69-76
100. Mahajan R, Bonner MR, Hoppin JA, Alavanja MC. "Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study (AHS)" *Environ Health Perspect* 2006;114 (8):1205-09
101. Matsumoto C, Ohmori O, Hori H, Shinkai T, Nakamura J "Analysis of association between the Gln192Arg polymorphism of the paraoxonase gene and schizophrenia in humans" *Neurosci Lett* 2002;321(3):165-8
102. McCunney RJ. "Hodgkin's Disease, Work, and the Environment. A Review" *JOEM* 1999; 41(1):36-46
103. McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. "Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposure in men: cross-Canada study of pesticide and health" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1155-63
104. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. "Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case- control studies" *Cancer Causes Control* 2007 Dec;18(10):1209-26
105. Mester B, Nieters A, Deeg E, Elsner G, Becker N, Seidler A. "Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany" *Occup Environ Med* 2006; 63:17-26.
106. Mills PK, Newell GR, Johnson DE. "Testicular cancer associates with employment in agriculture and oil natural gas extraction." *Lancet* 1984 Jan 28;1(8370):207-10
107. Mochizuki H, Scherer SW, Xi T, Nickle DC, Majer M, Huizenga JJ, Tsui LC, Prochazka M. "Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence" *Gene* 1998;213:149-157

108. Mollison B, Holmgren D "Permaculture One. A Perennial Agriculture for Human Settlements" 1978 Trasworld Publishers
109. Mutch E, Daly AK, Williams FM "The relationship between PON1 phenotype and PON1-192 genotype in detoxification of three oxons by human liver" *Drug Metab Dispos* 2007;35:313-20
110. Nanni O, Amadori D, Lugaresi C, Falcini F, Scarpi E, Saragoni A, Buiatti E. "Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on a priori exposure matrices." *Occup Environ Med* 1996;53(10):652-7
111. Nanni O, Falcini F, Bucchi L, Naldoni M, Serra M, Scarpi E, Saragoni L, Amadori D. "Multiple myeloma and work in agriculture: results of a case-control study in Forli, Italy." *Cancer Causes Control* 1998;9(3):277-83
112. Nanni O, Ricci M, Lugaresi C, Amadori D, Falcini F, Buiatti E. "Iterative use of a priori exposure matrices to improve the characterization of chemical exposures in agricultural work studies" *Scand J Work Environ Health* 1993;19:191-9
113. National Council for Science and Environment. The National Library for the Environment (NLE). The Congressional Research Service (CRS) [www.ncseonline.org/NLE/CRS](http://www.ncseonline.org/NLE/CRS)
114. Newman Dorland W.A. "Dorland's Illustrated Medical Dictionary for Healthcare Consumers" 30<sup>th</sup> Edition 2004, Editor Douglas Anderson for W.B. Saunders Company.
115. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M, Fogelman AM, Reddy ST "Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein" *J Biol Chem* 2001;276:4444-4449
116. Norusis M. "Multinomial logistic regression analysis" In Norusis M. *SPSS 16.0 Advanced Statistical Procedures* Edited by Companion Upper Saddle-River, N.J: Prentice Hall, Inc. 2007:43-68
117. Ozturk O, Kagnici OF, Ozturk T, Durak H, Tuzuner BM, Kisakesen HI, Cakalir C, Isbir T "192R allele of paraoxonase 1 (PON1) gene as a new marker for susceptibility to bladder cancer" *Anticancer Res* 2009;29(10):4041-6
118. Pasdari A, Ross-Adamsi H, Cumming A, Cheung J, Whalley L, St Clair D, MacLeod MJ "Paraoxonase gene polymorphisms and haplotype analysis in a stroke

- population" BMC Med Genet 2006;7:28
119. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA "Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: the importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility" J Hum Genet 2009;54(8):440-9
  120. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN "The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigenic family" Genomics 1996;33:498-507
  121. Rasmussen K, Carstensen O, Lauritsen JM. "Incidence of unintentional injuries in farming based on one year of weekly registration in Danish farms" Am J Ind Med 2000 Jul;38(1):82-9
  122. Resources on young people at work and safety [http://osha.europa.eu/good\\_practice/person/young\\_people/](http://osha.europa.eu/good_practice/person/young_people/)
  123. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE "Paraoxonase 1 (PON1) status and substrate hydrolysis" Toxicol Appl Pharmacol 2009;235(1):1-9
  124. Roulland S, Lebailly P, Lecluse Y, Briand M, Pottier D, Gauduchon P. "Characterization of the t(14;18) BCL2-IGH translocation in farmers occupationally exposed to pesticides" Cancer Research 2004 ;64:2264-69
  125. Samanic C, Rusiecki J, Dosemeci M, Hou L, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin J, Blair A, Alavanja MC "Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the agricultural healthy study" Environ Health Perspect 2006;114(10):1521-26
  126. Schroeder JC "Metabolic susceptibility to agricultural pesticides and non-Hodgkin's lymphoma" Scand J Work Environ Health 2005;31(1):26-32
  127. Seidler A, Mohner M, Berger J, Mester B, Deeg E, Elsner G, Nieters A, Becker N. "Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany" Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2007, 2:2 doi:10.1186/1745-6673-2-2
  128. Semenciw RM, Morrison HI, Morison D, Mao Y. "Leukemia mortality and farming in the prairie provinces of Canada." Can J Public Health 1994;85(3):208-11
  129. Sergeyev S.G. "Approach to Estimation of Pesticide Occupational Hazard" Toxicology Letters 1995;78 (1):74-74(1)
  130. Shih DM, Lulis AJ "The roles of PON1 and PON2 in cardiovascular disease and

- innate immunity” *Curr Opin Lipidol* 2009 Aug;20(4):288-92
131. Siemiatycki J “An epidemiological approach to discovering occupational carcinogens by obtaining better information on occupational exposures” In “Recent advances in occupational health – Epidemiology in carcinogens” 1984 Ed. MJ Harrington, Vol 2. pp143-157
  132. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwi-MacDonald A, Sundstrom C, Akerman M, Melbye M, Glimelius B, Adami A-O. “Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype” *J Nat Cancer Inst* 2006; 98(1):51-60
  133. Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo C-L et al “Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase” *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7187-7191
  134. Steenland K, Deddens J. “Design and Analysis of Studies in Environmental Epidemiology” In *Topics in Environmental Epidemiology*, 1997 Oxford University Press Inc.:9-27
  135. Stephenson GR, Ferris IG, Holland PT, Nordberg M. “Glossary of terms relating to pesticides International Union Of Pure And Applied Chemistry (IUPAC) recommendations 2006” *Pure Appl. Chem.*, Vol. 78, No. 11, pp. 2075–2154, 2006
  136. Stevens VL, Rodriguez C, Talbot JT, Ravluck AL, Thun MJ, Calle EE “Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and prostate cancer in the CPS-II Nutrition Cohort” *Prostate* 2008;68(12):1336-40
  137. Svec MA, Ward MH, Dosemeci M, Checkoway H, De Roos AJ. “Risk of lymphatic or haematopoietic cancer mortality with occupational exposure to animals or the public” *Occup Environ Med* 2005;62:726-35
  138. Tefferi A. “Classification, Diagnosis and Management of Myeloproliferative Disorders in the JAK2V617F era” *Hematology* 2006; 240-245
  139. The Fukuoka Farming Website <http://fukuokafarmingol.info/>
  140. The International Myeloma Working Group\* “Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group” *British Journal of Haematology*, 2003, 121, 749–757
  141. The National Environmental Education and Training Foundation “National pesticide practice skills guidelines for Medical and Nursing practice- A project of the

- national strategies for health care providers: pesticides initiative” January 2003
142. Timchalk C, Kousba A, Poet TS “Monte Carlo analysis of the human chlorpyrifos-oxonase (PON1) polymorphism using a physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic (PBPK/PD) model” *Toxicol Lett* 2002 Sep5;135(1-2):51-9
  143. Timchalk C, Kousba AA, Poet TS “An age- dependent physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for organophosphorus insecticide chlorpyrifos in the preweanling rat” *Toxicol Sci* 2007 Aug;98(2):348-65. Epub 2007 May 15
  144. Toker A, Kadj M, Yildirim AK, Aksoy H, Akcay F “Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis” *Cell Biochem Funct* 2009;27(3):176-80
  145. Tsatsakis AM, Zafiropoulos A, Tzatzarakis MN, Tzanakakis GN, Kafatos A “Relation of PO1 and CYP1A1 genetic polymorphisms to clinical findings in a cross-sectional study of a Greek rural population professionally exposed to pesticides” *Toxicol Lett* 2009;186:66-72
  146. Tukey J W "The future of data analysis". *Annals of Mathematical Statistics* 33(1), pp. 1–67. (1962) [page 13]
  147. Tzifeta SG, Karampelas NA, Papadimitriou E, Skeparni F. “Toxicological aspects of sudden and violent deaths in Southwestern Greece: A three year review (2001-2003)” *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition* 2004;18:184-185
  148. United States Department of Agriculture USDA. [www.agclassroom.org/gan/timeline/index.htm](http://www.agclassroom.org/gan/timeline/index.htm) “Growing a nation. The story of American agriculture” Economic Research Service. Utah University. September 2000, Washington DC
  149. Uzun H, Yanardag H, Gelisgen R, Genc R, Uygun S, Vehid S, Karter Y, Demici S “Levels of paraoxonase, an index of antioxidant defense, in patients with active sarcoidosis” *Curr Med Res Opin* 2008;24(6):1651-7
  150. Valery PC, McWhirter W, Sleigh A, Williams G, Bain C. “Farm exposures, parental occupation, and Ewing’s sarcoma in Australia: national case-control study.” *Cancer Causes Control* 2002 Apr;10(3):263-70
  151. Van Balen E, Font R, Cavalle’ N, Font L, Garcia-Villanueva M, Benavente Y,

- Brennan P, De Sanjose S. "Exposure to non-arsenic pesticides is associated with lymphoma among farmers in Spain" *Occup Environ Med* 2006;63:663-8
152. Van Maele-Fabry G, Duhayon S, Lison D. "A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure" *Cancer Causes Control* 2007, 18(Suppl 5):457-78
153. Vannucchi AM, Guglielmini P, Tefferi A "Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms" *CA Cancer J Clin* 2009 May-Jun;59(3):171-91. Epub 2009 Apr 15
154. Vapnek J, Pagotto I, Kwoka M. The Development Law Service. FAO Legal Office. "Designing National Pesticide Legislation" Rome 2007 FAO
155. Verit FF, Erel O, Celik N "Serum paraoxonase-1 activity with endometriosis and its relationship with the stage of the disease" *Hum Reprod* 2008 Jan;23(1):100-4
156. Verit FF, Verit A, Ciftci H, Erel O, Celik H "Paraoxonase 1 activity in subfertile men and relationship to sperm parameters" *J Androl* 2009;30(2):183-9
157. Vougiouklakis T, Boumba VA, Mitselou A, Peschos D, Gerontopoulos K. "Trends in suicide mortality in the deprived region of Epirus (north-west Greece) during the period 1998-2002" *Med Sci Law* 2005;45:39-46.
158. Walsh M "Farm accidents: their causes and the development of a nurse led accident prevention strategy" *Emerg Nurse* 2000 Nov;8(7):24-31
159. Watson AD, Berliner JA, Hama CY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. "Protective effect of high density lipoprotein associated to paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein" *J Clin Invest* 1995;96:2882-2891
160. Whitford F, Pike D, Hanger G, Burroughs F, Johnson B, Blessing A. "The benefits of pesticides. A story worth telling" Perdue University. 2006 Perdue Extension PPP-70
161. Williams B, Irvine L, McGinnis AR, McMurdo MET, Crombie IK. "When "no" might not quite mean "no"; the importance of informed and meaningful non-consent: results from a survey of individuals refusing participation in a health-related research project" *BMC Health Services Research* 2007, 7:59 doi: 10.1186/1472-6963-7-59
162. Wills AM, Landers JE, Zhang H, Richter RJ, Caraganis AJ, Cudkowicz ME, Furlong CE, Brown RH Jr "Paraoxonase 1 (PON1) organophosphate hydrolysis is not

- reduced in ALS” *Neurology* 2008;70(12):929-34
163. World Health Organization “The WHO Recommended Classification of Pesticide by Hazard and Guidelines to Classification 2004”
164. Yamada Y, Ando F, Niino N, Miki T, Shimokata H “Association of polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese” *J Hum Genet* 2003;48(9):469-75
165. Yilmaz A, Emre S, Agachan B, Bilge I, Yilmaz H, Ergen A, Isbir T, Sirin A “Effect of paraoxonase 1 gene polymorphisms on clinical course of Henoch-Schonlein purpura” *J Nephrol* 2009;22(6):726-32
166. Zejda JE, McDuffie HH, Dosman JA. “Epidemiology of health and safety risks in agriculture and related industries. Practical applications for rural physicians” *West J Med* 1993;158(1):56-63
167. Zhou ZJ, Zheng J, Wu QE, Xie F “Carboxyl esterase and its associations with long-term effects of organophosphorus pesticides” *Biomed Environ Sci* 2007 Aug;20(4):284-90
168. Zhu K, Levine RS, Brann EA, Gu Y, Caplan LS, Hall I, Baum MK. “Risk factors for non-Hodgkin’s lymphoma according to family history of haematolymphoproliferative malignancies” *Inter J Epidem* 2001; 30 818-824
169. Ανακοίνωση της Επιτροπής προς το Συμβούλιο, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο, την Ευρωπαϊκή Οικονομική και Κοινωνική Επιτροπή και την Επιτροπή Περιφερειών. «Θεματική στρατηγική για την αειφόρο χρήση των φυτοφαρμάκων» Βρυξέλλες 20 Ιουλίου 2006 (11902/06)
170. Αραμπατζής ΚΘ «Χωρικές Στατιστικές Μέθοδοι και Γεωγραφικά Συστήματα Πληροφοριών: Εφαρμογή στη Συνδρομική Επιδημιολογική Επιτήρηση (2002)» Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Αθήνα 2003
171. Βακάκης Φ. «Η μελλοντική εικόνα της ελληνικής γεωργίας» 2007. Γεωργία-Κτηνοτροφία, τεύχος 7 σελ 60-66
172. Γιαννοπολίτης ΓΝ «Γενετικά Τροποποιημένα Τρόφιμα και Ζωοτροφές στην ΕΕ» 2004 Γεωργία-Κτηνοτροφία Τεύχος 5. σελ 67-68
173. Γιαννοπολίτης ΓΝ «Οδηγός Γεωργικών Φαρμάκων 2005» Αθήνα 2005 Εκδόσεις Αγρότυπος
174. Δαϊκού Α, Δοντάς Σ. «Αγγλοελληνικό-Ελληνοαγγλικό Λεξιλόγιο Όρων Βιομηχανικής Υγιεινής και Ασφάλειας» Αθήνα 2003 Εκδόσεις ΕΛΙΝΥΑΕ



175. Δαΐκου Α. «Χρονολογικός και Θεματικός Κατάλογος κανονιστικών διατάξεων για την υγεία και την ασφάλεια στην εργασία και το περιβάλλον (1856-2008)» Αθήνα 2008. Εκδόσεις ΕΛΙΝΥΑΕ
176. Δημόπουλος Β. «Φυτοπροστατευτικά προϊόντα» Αθήνα 1998 Εκδόσεις Έμβρυο
177. ΕΛΙΝΥΑΕ 1996 «Συλλογή Νομολογίας για την Υγιεινή και Ασφάλεια της Εργασία»
178. ΕΛΙΝΥΑΕ CD ROM Εκδόσεις «Νομοθεσία 1997-2003» Αθήνα 2003
179. Ελληνικός Σύνδεσμος Φυτοπροστασίας «Οδηγός για τα Υπολείμματα Φυτοπροστατευτικών Προϊόντων στα Προϊόντα Φυτικής Προέλευση» Έκδοση 04.05.2007
180. Ένωση Γεωργικών Συνεταιρισμών Λάρισας «Κατάλογος Αγροχημικών Προϊόντων ανά κατηγορία» Λάρισα 2003
181. Επιμελητήριο Λάρισας. Οικονομική ανάλυση της περιφέρειας Θεσσαλίας, 2010 <http://www.larissa-chamber.gr/index.php>
182. Ευρωπαϊκές Κοινότητες «Πολιτική της Ευρωπαϊκής Ένωσης όσον αφορά στην αειφόρο χρήση των φυτοφαρμάκων. Το ιστορικό της σχετικής στρατηγικής» 2007 Λουξεμβούργο: Υπηρεσία Επισήμων Εκδόσεων των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων
183. Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Γενική Διεύθυνση Γεωργίας και Αγροτικής Ανάπτυξης. «Η Κοινή Γεωργική Πολιτική με απλά λόγια». ΕΚ 2007 Υπηρεσία Εκδόσεων. [http://ec.europa.eu/agriculture/publi/capexplained/cap\\_el.pdf](http://ec.europa.eu/agriculture/publi/capexplained/cap_el.pdf)
184. Ευρωπαϊκή Επιτροπή. «Γεωργία και αγροτική ανάπτυξη. Γεωργία και περιβάλλον» [http://ec.europa.eu/agriculture/envir/index\\_el.htm](http://ec.europa.eu/agriculture/envir/index_el.htm)
185. Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Πληροφόρησης για τα Τρόφιμα, 2010 [www.eufic.org](http://www.eufic.org)
186. Ήμελος Μ. «Ανάπτυξη Μεθοδολογίας Αποτίμησης Αειφορίας: Εφαρμογή σε Δράσεις Κλιματικής Πολιτικής» Διπλωματική Εργασία 2005. Εθνικό Μέτσοβιο Πολυτεχνείο. Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών. Τομέας Ηλεκτρικών Βιομηχανικών Διατάξεων και Συστημάτων Αποφάσεων
187. Καμπόση Κ. «Φυτοφάρμακα και επιπτώσεις στην υγεία των εργαζομένων, των καταναλωτών και του περιβάλλοντος» Διπλωματική Εργασία, Αθήνα 2000 ΕΣΔΥ
188. Καρούσης ΧΣ «Μη Hodgkin Λεμφώματα και φυτοφάρμακα στην Ελλάδα. Επιδημιολογική Διερεύνηση» Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 1995

189. Κέντρο δηλητηριάσεων. Στοιχεία για το 1999. Προσπελάστηκε τον Φεβρουάριο του 2009. <http://www.cc.uoa.gr/health/poisonic/>
190. Κιαμούρης Χ, Λινού Α. «Φυτοφάρμακα και κακοήθη νοσήματα του αιμοποιητικού συστήματος» Ιατρική 1989;55:554-559
191. Κοντός Β, Παπαδογιαννάκης Ε, Βασάλου ΕΜ. «Διερεύνηση των επαγγελματικών ασθενειών σε εργαζομένους στον τομέα ζωικής παραγωγής» Αθήνα 2007 Εκδόσεις ΕΛΙΝΥΑΕ
192. Κουρέα-Κρεμαστινού Τζ, Χατζηχριστοδούλου Χ, Παναγάκος Γ, Πετρίκκος Φ, Πολυχρονόπουλος Κ. «Πρόγραμμα εκπαίδευσης-κατάρτισης υγειονομικού προσωπικού στους Η/Υ και στο επιδημιολογικό πρόγραμμα Epi-info» 2003 Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας
193. Κτενάς Ε. « Στατιστική στο χώρο της υγείας» 2003 Εκδόσεις Zymel
194. Λινού Α, Κιαμούρης Α, Τσούκας Α. «Η επίδραση του αγροτικού επαγγέλματος στην ανάπτυξη λευχαιμίας και λεμφώματος στον ελληνικό πληθυσμό» Ιατρική 1988;54:431-436
195. Μαραβέγιας Ν. «Σε αναζήτηση Ευρωπαϊκής Στρατηγικής για την ύπαιθρο» 2007 Εργαστήριο Ευρωπαϊκής Ενοποίησης και Πολιτικής (ΕΕΕΠ). Τμήμα Πολιτικής Επιστήμης και Δημόσιας Διοίκησης. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
196. Μπαλαγιάννης ΠΓ. «Μαθήματα Γεωργικής Φαρμακολογίας» Αθήνα 1985 Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών Τμήμα Φυτοφαρμακολογίας
197. Μπανούτσος Η, Σαραφόπουλος Ν. «Εγχειρίδιο Νομοθεσίας Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας» Αθήνα 1994 Εκδόσεις ΕΛΙΝΥΑΕ
198. Οικονομόπουλος Θ. «Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα. Σύντομη ανασκόπηση» Νοσοκομειακά Χρονικά. 70(1) Ιαν-Απρ 2008
199. Παπαδοπούλου-Μουρκίδου Ε. «Γεωργικά Φάρμακα» Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Υπηρεσία Δημοσιευμάτων, 1991
200. Σούκη Ε. «Φυτοπροστατευτικά προϊόντα και πιθανές επιπτώσεις στην Υγεία» Διπλωματική Εργασία, Αθήνα 2005 ΕΣΔΥ
201. Τσουβαλερούδης Ν. «Δηλητηριάσεις από φυτοφάρμακα» Νέα Οικολογία 1991 Μάιος;40:40-41
202. Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων «Εθνικό Στρατηγικό Σχέδιο Αγροτικής Ανάπτυξης 2007-2013» Νοέμβριος 2007

203. Υπουργείο αγροτικής ανάπτυξης και τροφίμων [www.minagric.gr](http://www.minagric.gr). «Προστασία φυτικής παραγωγής», 2008
204. Υπουργείο Οικονομίας και Οικονομικών «ΕΣΠΑ 2007-2013. Πρόγραμμα για την ανάπτυξη. Ποιότητα ζωής για όλους», 2009
205. Χατζής ΧΚ, Παπαδόπουλος ΠΑ, Λινού ΑΔ. «Πρόληψη επαγγελματικών ασθενειών και ατυχημάτων στη γεωργία-κτηνοτροφία-αλιεία» 2005 Ιατρική της Εργασίας. Επιδημιολογία και Πρόληψη. Εκδόσεις Βήτα