

ΗΜΕΡΙΔΑ ΠΟΛΙΤΙΣΤΙΚΟΥ ΣΥΛΛΟΓΟΥ ΠΕΝΤΑΜΟΔΙΟΥ 24/05/2015

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ ΑΜΠΕΛΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΚΟΝΤΑ ΣΕ ΚΑΤΟΙΚΙΕΣ

Πετράκης Δημήτρης – παιδοχειρουργός, εκπρόσωπος του Ιατρικού Συλλόγου Ηρακλείου

Γενικά

Οι άνθρωποι μπορεί να εκτεθούν σε διάφορες χημικές ουσίες μέσα και έξω από τις κατοικίες τους. Έχουν γίνει πολλές μελέτες τις τελευταίες 10ετίες για τις επιπτώσεις από την έκθεση σε οργανοφωσφορικά και πυρεθρινοειδή φυτοφάρμακα που είναι οι δραστικές ουσίες των εντομοκτόνων.

Πολλές νέες μελέτες συνδέουν την αύξηση νευροεκφυλιστικών, ενδοκρινολογικών, νεοπλασματικών, φλεγμονωδών, ανοσολογικών και αιματολογικών ασθενειών με τη μακροχρόνια έκθεση σε μικρές ποσότητες οργανοφωσφορικών και πυρεθρινοειδών.

Ο ψεκασμός γεωργικών φαρμάκων με χρήση επιδοτούμενων από την Ε.Ε. γεωργικών μηχανημάτων υψηλής πίεσης (τουρμπίνες) και κατεύθυνσης των ακροφύσιων, από την υψηλή αναρρίχηση και πρόσδεση των πρέμνων για επιτραπέζια σταφύλια, είναι ικανός να προκαλέσει ιδιαίτερα δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου και στο περιβάλλον, ιδίως μέσω της μετακίνησης του ψεκαστικού νέφους.

Για την ιστορία

Τα οργανοφωσφορικά φτιάχτηκαν πρώτη φορά από τον Γερμανό χημικό SCHREDER το 1936, για τις ανάγκες του Χίτλερ, και η IG Farben έφτιαξε μαζί με το αέριο ZYKLON B για την εξόντωση εκατομμυρίων Εβραίων και τις πρώτες οργανοφωσφορικές ουσίες, όπως το Sarin, το γνωστό χημικό όπλο.

Έτσι για 7-8 χρόνια οι πρώτες οργανοφωσφορικές ουσίες ήταν για στρατιωτική μόνο χρήση. Μετά τη λήξη του 2ου παγκόσμιου πολέμου, Άγγλοι αλλά κύρια οι Αμερικάνοι έφτιαξαν τα πρώτα ευρείας χρήσης οργανοφωσφορικά, ως ζιζανιοκτόνα και εντομοκτόνα. Το DDT (φλιτ) και το Μαλαθείο ήταν τα πρώτα ευρείας γεωργικής χρήσης.

Η βιολόγος - συγγραφέας Ρέιτσελ Κάρζον (Rachel Carson), σε συνεργασία με τον εκδότη των Τάιμς έγραψε ένα άρθρο πάνω στο θέμα. το οποίο τελικά κατέληξε στο περίφημο βιβλίο της "Η σιωπηλή άνοιξη" (Silent Spring, 1962). Στο βιβλίο αυτό η Κάρζον καταφερόταν - με επιχειρήματα - εναντίον όλων των εντομοκτόνων (περιλαμβανομένου και του DDT) και των φυτοφαρμάκων, καθώς προκαλούσαν περιβαλλοντικά προβλήματα, κατέστρεφαν την Φύση και δημιουργούσαν σοβαρά προβλήματα στην ανθρώπινη υγεία. Το βιβλίο αυτό αποτέλεσε το έναυσμα του περιβαλλοντικού κινήματος στις ΗΠΑ. Ο τότε πρόεδρος Τζων Κέννεντυ συνέστησε μια επιτροπή διερεύνησης του προβλήματος, η οποία κατέληξε σε συμπεράσματα σχεδόν ίδια με αυτά της Κάρζον (1).

Ήταν 22 Νοεμβρίου του 1963 όταν ο πρόεδρος των ΗΠΑ Τζον Φιτζέραλντ Κένεντι έπεφτε νεκρός, στη διάρκεια περιόδου του στο Ντάλας του Τέξας. Υπεύθυνος για τη δολοφονία θεωρήθηκε ο Λη Χάρβεϊ Όσβαλντ, ο οποίος και συνελήφθη την ίδια μέρα. Δύο μέρες αργότερα, ο Όσβαλντ δολοφονήθηκε από τον Τζακ Ρούμπι. Πηγή: Crime Stories - Ιστορίες Εγκλήματος. Ως αποτέλεσμα, η αμερικανική Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος (EPA) απαγόρευσε την χρήση του DDT και, ύστερα από αρκετές δικαστικές διαμάχες, η απαγόρευση οριστικοποιήθηκε το 1973 με απόφαση του εφετείου της περιφέρειας της Κολούμπια (District of Columbia).

Το Diazinon, Chlordane, DDT, ο πορτοκαλί παράγοντας ήταν οργανοφωσφορικά και αλογονομένοι υδρογονάνθρακες που έπεσαν στη γη σε εκατομμύρια τόνους. Από το 1965 μέχρι και σήμερα μόνα στα νηματοδοκτόνα στις θερμοκηπιακές καλλιέργειες έχουν γίνει δεκάδες αλλαγές χρησιμοποιούμενων ουσιών. Όλες βγαίνουν με άριστες προδιαγραφές, μετά έρχονται τα πρώτα συμπτώματα τοξικής δράσης τους αποσύρονται και έρχονται τα νεώτερα, όλα όμως έχουν την ίδια φιλοσοφία. Ενώνουν το χλώριο και άλλα αλογόνα με μικρού μοριακού βάρους κλάσματα πετρελαίου. Όλες οι ουσίες που παρουσιάζονται ως νέες και ακίνδυνες αποδεικνύονται με τα χρόνια καρκινογόνες, φλεγμονώδεις και τοξικές στον άνθρωπο και στα ζώα, είναι επιβλαβείς στο περιβάλλον, με συνέπειες στο οικοσύστημα και στην κλιματική αλλαγή, αφού το τελικό προϊόν της διάσπασης τους θα είναι οξειδία αλογόνων και διοξείδιο του άνθρακα στην ατμόσφαιρα.

Οι εταιρείες παραγωγής χημικών, μεγάλοι πολυεθνικοί κολοσσοί, αποκτώντας τεράστια κέρδη σε περιόδους πολέμων από εκρηκτικά, χημικά και όπλα της πολεμικής βιομηχανίας, έφταξαν με τις διαθέσιμες πρώτες ύλες που είχαν (χλώριο, πετρέλαιο, ηλεκτρισμό) τεράστιες μονάδες παραγωγής φυτοφαρμάκων, ενώθηκαν με φαρμακευτικές εταιρείες, άλλαξαν ονόματα, πουλήθηκαν, συγχωνεύτηκαν και σήμερα είναι ανάμεσα στις μεγαλύτερες εταιρείες του κόσμου, στηρίζουν κυβερνήσεις και αποφασίζουν για το μέλλον του πλανήτη. Η στρατηγική των εταιρειών είναι γνωστή: Οι πωλήσεις στη παγκόσμια αγορά να έχουν θετικό πρόσημο κάθε χρόνο, τα παρασκευάσματα να πλασάρονται ως «φυτοπροστατευτικά», όταν προκύπτουν τοξικά αποτελέσματα από τη χρήση τους πωλούνται μέχρι εξάντλησης των αποθεμάτων, «κατασκευάζονται» νέα και αυξάνουν οι πωλήσεις των υπαρχόντων και των νέων φαρμάκων που περιμένουν τη σειρά τους στα εργαστήρια αυτών των εταιρειών. Ολίγοι σε αυτές τις εταιρείες γνωρίζουν από πριν τις επιπτώσεις, ποιες ασθένειες θα προκύψουν από τη χρήση των φυτοφαρμάκων και ποια φάρμακα θα πωλήσουν για την αντιμετώπιση τους. Έτσι είναι πάντα κερδισμένοι. Ας χάνεται και ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού από ανιάτες χρόνιες παθήσεις. Μερικά εμπορικά σκευάσματα που κυκλοφόρησαν και χρησιμοποιήθηκαν για χρόνια ως εντομοκτόνα και μερικά έχουν απαγορευθεί, αναφέρουμε:

1. - **Τις οργανοχλωριούχες ενώσεις** το Lindane (εξαχλωροκυκλοεξάνιο), DDT, Chlordane, Chlorobenzilate (τοξικό, δεν χρησιμοποιείται πλέον), Methoxychlor (απαγορευμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το 2002 και στις ΗΠΑ από το 2003), τα Κυκλοδιένια (aldrin, dieldrin, chlordane, heptachlor, endrin) που εμφανίστηκαν μετά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Τα περισσότερα από αυτά έχουν ισχυρή παραμένουσα δράση τόσο επί του εδάφους όσο και

στις ηλιακές ακτινοβολίες. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν κυρίως επί ερπόντων εντόμων και των νυμφών τους που αναπτύσσονται στις ρίζες των φυτών, κυρίως των τερμιπών. Η δράση τους είναι από τις πλέον μακροσκελείς χρονικά - ξύλα που είχαν επικαλυφθεί με chlordane παρέμειναν απρόσβλητα από τερμίτες ακόμη και μετά από 60 έτη. Η μακρά παραμένουσα δράση τους σε συνδυασμό με τα προβλήματα που δημιουργούν στο περιβάλλον και την ανοχή που ανέπτυξαν απέναντί τους αρκετά είδη εντόμων οδήγησαν στην απαγόρευση χρήσης τους από την EPA το 1975 - 80 και την ολοσχερή απαγόρευσή τους, ακόμη και ως τερμιτοκτόνων, το 1984-88.

2.- Τις οργανοφωσφορικές ενώσεις:

Παραθείο: Παρασκευάστηκε από τη ναζιστική IG Farben το 1940. Πρόκειται για ιδιαίτερα τοξική ουσία, η οποία δεν καταπολεμά μόνον έντομα αλλά έχει ισχυρά δηλητηριώδη δράση σε όλους τους ζωικούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Κατατάσσεται τόσο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας όσο και από την Υπηρεσία Περιβάλλοντος των Ηνωμένων Εθνών ως "ιδιαίτερα επικίνδυνο", καθώς προκαλεί θάνατο στις μέλισσες και θανατώνει πτηνά, ψάρια και άλλες μορφές άγριας ζωής. Για τους λόγους αυτούς έχει αντικατασταθεί από λιγότερο τοξικά εντομοκτόνα, ιδιαίτερα το μαλαθείο. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ως Πολεμική Χημική Ουσία (ΠΧΟ) κατά τον πόλεμο της Ροδεσίας (1964 - 1979).

Μαλαθείο: Είναι από τα πρώτα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα (κατασκευάστηκε το 1950) και είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για μυζητικά έντομα, καθώς καταπολεμά αφίδες και ακάρεα αλλά και για ιπτάμενα έντομα (μύγες, κουνούπια) και για έρποντα (κατσαρίδες). Χρησιμοποιείται επίσης για την καταπολέμηση εντόμων που παρασιτούν σε ανθρώπους και ζώα, όπως ψείρες και τσιμπούρια.

Diazinon: Απαγορευμένο για οικιακή χρήση στις ΗΠΑ από το 2004, επιτρέπεται για αγροτική χρήση. Χρησιμοποιείται ευρέως, υπό διάφορες μορφές, και σήμερα

Dichlorvos: Εμφανίζει ισχυρή δράση, δεν απαγορεύτηκε αν και εξετάστηκε κάποιον παρόμοιο το 1981, αλλά σε μελέτη του 2010 διαγνώστηκε πως σε αυξημένη περιεκτικότητα στα ούρα πιθανόν να ευθύνεται για την διαταραχή ελλειμματικής προσοχής - υπερδραστηριότητας στα παιδιά.

Pyrimiphos-methyl: Αναπτύχθηκε το 1967 και προστίθεται συνήθως ως εντομοκτόνος ουσία σε χρώματα εσωτερικών και εξωτερικών τοίχων)

Fenitrothion: Σχετικά ουδέτερο εντομοκτόνο, κατάλληλο και για γεωργική και για οικιακή χρήση, καταπολεμά έρποντα και ιπτάμενα έντομα. Χρειάζεται προσοχή στη δοσολογία του, καθώς επηρεάζει τα πτηνά και έχει επίδραση στις άλγες, παρεμποδίζοντας την ανάπτυξή τους σε μεγάλες δόσεις. Είναι κατά πολύ λιγότερο τοξικό από το παραθείο

Chlorpyrifos: Εμπειρική ονομασία. Στο εμπόριο κυκλοφορεί ως Brodan, Detmol UA, Dowco 179, Dursban, Empire, Eradex, Lorsban, Paqeant, Piridane, Scout, Stipend.

Chlorpyrifos-methyl: Μεθυλιωμένο παράγωγο του ανωτέρω (Reldan, Reldan plus)

Παρόμοιας δράσης με τα οργανοφωσφορικά είναι και τα:

3. -Καρβαμικά παράγωγα

Είναι σχετικά πρόσφατη κατηγορία εντομοκτόνων, περιλαμβάνοντας προϊόντα όπως το καρβαμύλιο, το μεθομύλιο και το καρβοφουράνιο (εμπορική ονομασία **Furadan**), καρβαρύλιο (εμπορική ονομασία **Sevin**, το πρώτο της κατηγορίας που κατασκευάστηκε το 1956), το αρκετά διαδεδομένο "Bendiocarbamate", ενώ σε αυτά ανήκει και το εντομοαπωθητικό ικαριδίνη (Icaridin). Είναι παράγωγα του καρβαμικού οξέος (NH_2COOH) Έχουν τα πλεονεκτήματα ότι δρουν εναντίον μεγάλου φάσματος εντόμων ενώ έχουν πολύ χαμηλή παραμένουσα δράση και δεν συσσωρεύονται στους ζωικούς ιστούς. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός δράσης τους είναι παρόμοιος με αυτόν των οργανοφωσφορικών ενώσεων, δηλ. αναστέλλουν το ένζυμο χολινεστεράση, αν και σε μικρότερο βαθμό. Η δράση τους περιορίζεται όταν το περιβάλλον είναι αλκαλικό.

4. -Φορμαμιδίνες

Σχετικά μικρή ομάδα εντομοκτόνων, αναπτύχθηκε για την καταπολέμηση εντόμων που είχαν αποκτήσει ανθεκτικότητα απέναντι τόσο στα οργανοφωσφορικά όσο και στα καρβαμικά εντομοκτόνα. Κυκλοφορούν τρεις τύποι, το chlordimeform (εμπορικές ονομασίες Galecron, Fundal), έχει πλέον αποσυρθεί στις ΗΠΑ, το formetanate (εμπορική ονομασία Carzol) και το amitraz (εμπορικές ονομασίες Mitac, Onasyn).

5. -Δινιτροφαινόλες

Προέρχονται από το βασικό μόριο της δινιτροφαινόλης. Η δινιτροφαινόλη είναι τοξική τόσο για τα έντομα όσο και για τα αυγά τους, τους μύκητες και ορισμένα ζιζάνια. Κυκλοφόρησαν για μικρό χρονικό διάστημα αλλά όταν διαπιστώθηκε ότι η παραμένουσα δράση τους ήταν μακροχρόνια, αποσύρθηκαν όλα.

6. -Λοιπές κατηγορίες

Ως εντομοκτόνα χρησιμοποιούνται, επίσης, και οι εξής κατηγορίες οργανικών ενώσεων:

- Νικοτινοειδή: Σε αναλογία με τα πυρεθροειδή (βλ. κατωτέρω) είναι ενώσεις που προσομοιάζουν με την φυσική νικοτίνη (η οποία στο παρελθόν είχε χρησιμοποιηθεί ως εντομοκτόνο αλλά λόγω υψηλής τοξικότητας η χρήση της απαγορεύτηκε).

- Σπινোসύνες: Η πλέον πρόσφατη εφεύρεση στον τομέα των εντομοκτόνων, παράγονται από το βακτήριο *Saccharopolyspora spinosa* και το ενεργό συστατικό τους αναφέρεται ως "spinosa". Έχουν το πλεονέκτημα να συνδυάζουν τις εντομοκτόνες ιδιότητες ενός συνθετικού και ενός "βιολογικού" εντομοκτόνου. Το εναιώρημα spinosa έλαβε έγκριση για την απαλλαγή του τριχωτού της κεφαλής από τις ψείρες από τον Εθνικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ.
- Πυρρόλες
- Πυραζόλες
- Πυριδαζινόνες
- Κιναζολίνες
- Βενζουλουρίες

7. -Ημισυνθετικά εντομοκτόνα

α. -Πυρεθρίνες

Οι πυρεθρίνες I και II είναι **εστέρες** του χρυσανθεμικού οξέος με κοινό "πυρήνα"

β. -Πυρεθροειδή

Είναι συνθετικά παράγωγα με χημική σύσταση παρόμοια με αυτή των φυσικών πυρεθρινών

8. -Αέρια εντομοκτόνα

Είναι ειδική κατηγορία εντομοκτόνων (fumigants) καθώς βρίσκονται σε αέρια μορφή σε κανονικές συνθήκες περιβάλλοντος (θερμοκρασίες άνω του μηδενός). Συνήθως είναι βαρύτερα από τον αέρα και περιέχουν παράγωγα αλογόνων, όπως χλωρίου, βρωμίου και φθορίου ή είναι παράγωγα του υδροκυανίου όπως ο Κυκλώνας Β (σήμερα δεν χρησιμοποιείται πλέον κανένα παρόμοιο προϊόν λόγω ιδιαίτερα υψηλής τοξικότητας). Εκτός από τα έντομα εξοντώνουν και τα αυγά τους, καθώς και νηματώδεις σκώληκες αλλά και πολλούς μικροοργανισμούς. Χρησιμοποιούνται σε κήρια, αποθήκες, θερμοκήπια ακόμη και σε συσκευασμένους ξηραμένους καρπούς ή σπόρους. Το πλέον διαδεδομένο εντομοκτόνο αυτής της κατηγορίας σήμερα είναι το μεθυλοβρωμίδιο ή βρωμομεθάνιο. Λόγω της υψηλής διεισδυτικότητάς τους και των περιβαλλοντικών επιβαρύνσεων που επιφέρουν, η χρήση τους έχει περιοριστεί σημαντικά από το 2000 και ύστερα. Ιδιαίτερα το βρωμομεθάνιο έχει ενοχοποιηθεί και για καταστροφή της οζονόσφαιρας.

Η κατάσταση σήμερα

Σήμερα, σε όλες του χώρες του κόσμου υπάρχει μεγάλο πρόβλημα από δηλητηριάσεις από οργανοφωσφορικά και πυρεθρινοειδή. Οι θάλασσες, τα ποτάμια, οι λίμνες και τα υπόγεια νερά έχουν μολυνθεί από αυξημένα επίπεδα βαρέων μετάλλων, πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (PCB), πυρεθρινοειδών

κ.ά. με ολέθριες συνέπειες στα ψάρια, στα ζώα, στα φυτά και στο οικοσύστημα.

Ινδία, Ταϊλάνδη, Βιετνάμ, Κίνα, ΗΠΑ, Αυστραλία, Ιαλία και άλλες χώρες έχουν παρουσιάσει πολλές εργασίες για τις επιπτώσεις των οργανοφωσφορικών Diazinon, Parathion, Lorsban, Dursban, Reldan, Dimethoate κ.ά. με κύριες εισόδους στον οργανισμό το πεπτικό και το αναπνευστικό. Ιδιαίτερα εκτεθειμένα είναι σε αυτές τις μελέτες τα παιδιά προσχολικής ηλικίας που δεν γνωρίζουν τους κινδύνους και δεν προφυλάσσονται εύκολα όταν παίζουν με τα χέρια τους. Στα αγόρια οι πμές των μεταβολιτών των οργανοφωσφορικών είναι υψηλότερες από ότι στα κορίτσια. Στα παιδιά από αγροτικές περιοχές οι ανιχνεύσεις των οργανοφωσφορικών ήταν περισσότερες και υψηλότερες από παιδιά άλλων περιοχών.

Ζούμε σε μια εποχή που συνέχεια αλλάζει το νομικό πλαίσιο της φυτοπροστασίας, αποσύρονται τα παλαιά για να πουληθούν τα καινούργια παρασκευάσματα, μειώνονται τα χρήματα για έρευνα, ενημέρωση και εκπαίδευση των χριστών και του κοινού. Παρόλα αυτά ο ΠΟΥ και άλλοι διεθνείς οργανισμοί έχουν συγκλονιστικά στοιχεία για τις επιπτώσεις από την έκθεση στα τοξικά φυτοφάρμακα στις ευπαθείς ομάδες, όπως τις έγκυες, στα μικρά παιδιά, στους υπερήλικες και στους ασθενείς. Το 70% των υπερηλικών σήμερα στην Αγγλία έχει μεταλλάξεις σε γονίδια που θα τους προκαλέσει θανατηφόρο αιματολογικό πρόβλημα. Το 82% των Αμερικάνων ενηλίκων έχει αυξημένα επίπεδα οργανοφωσφορικού chlorpyrifos στο σώμα τους. Παιδιά στη Γερμανία, που ζουν στις πόλεις και που ποτέ οι γονείς τους δεν χρησιμοποίησαν φυτοφάρμακα βρέθηκαν με αυξημένα επίπεδα. Χιλιάδες παιδιά στο Βιετνάμ έχουν γεννηθεί μέσα και μετά το πόλεμο (1960-1971) με βαριές γενετικές ανωμαλίες από τους ψεκασμούς με το πορτοκαλί παράγοντα, ενός ζιζανιοκτόνου που χρησιμοποίησαν οι Αμερικάνοι για να ξεράνουν τη βλάστηση σε περιοχές αντίστασης των Βιετναμέζων.

Οι διαταραχές στη ποιότητα, στον αριθμό και στη κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, οι δυσκολίες τεκνοποίησης των νέων ζευγαριών, η αύξηση των αυτόματων αποβολών, των πρόωρων τοκετών, της γέννησης παιδιών με μικρό βάρος σώματος, των δυσανεγιών και των τροφικών αλλεργιών, των αναπτυξιακών διαταραχών όπως του αυτισμού, της υπερκινητικότητας και των διαταραχών προσοχής στα παιδιά, έχουν άμεση σχέση με τις επιδράσεις των χημικών ουσιών, είτε είναι μετά από οξείες εκθέσεις όπως στους πολέμους Ιράκ – Ιράν (1980-1988) ή του περσικού κόλπου (1990-1991), είτε είναι από μακροχρόνια έκθεση στα φυτοφάρμακα τις τελευταίες 10ετίες(2,3,4,5).

To chlorpyrifos

Για το chlorpyrifos(6) συγκεκριμένα, που μπήκε στην αγορά το 1965, μετά την απαγόρευση του Chlordane το 1988, η ποσότητα που πουλήθηκε για οικιακή και αγροτική χρήση με εκτιμήσεις της κατασκευάστριας εταιρείας αυξήθηκε κατά 20 εκατομμύρια φορές το 1989. Το 1990 το 82% των ενηλίκων Αμερικανών είχε αύξηση του μεταβολίτη 3,5,6-trichloro-2-pyridinol; TCP στα ούρα τους. Η USEPA εκτίμησε από στοιχεία των κέντρων δηλητηρίασης των ΗΠΑ, ότι τα χρόνια 1993 και 1994 καταγράφηκαν 5000 περιστατικά δηλητηρίασης από Chlorpyrifos, με 50% να είναι ενήλικες και με εμφανή

συμπτώματα στο ¼ αυτών. Από τους συμπτωματικούς το 15% είχε βαρέα συμπτώματα, ενώ το 85% είχε ήπια.. Αυτό, γιατί σε χαμηλές δόσεις έκθεσης, αναστέλλεται η ακετυλχολινεστεράση του πλάσματος σε ποσοστό μικρότερο του 20% που δεν προκαλεί συμπτώματα και που εύκολα αναγεννιέται. Σε υψηλότερες πμές έκθεσης αναστέλλεται και η ψευδοχολινεστεράση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωμάτων. Τέτοια συμπτώματα οξείας δηλητηρίασης είναι η σμίκρυνση της κόρης στα μάτια, η αύξηση της διούρησης, η δακρύρροια και η σιελόρροια, οι σπασμοί και ο θάνατος

Η πρόκληση περιφερειακής πολυνευροπάθειας από μακροχρόνια έκθεση σε μικρές δόσεις Chlorpyrifos έχει επιβεβαιωθεί και με πειράματα σε ζώα και σε μελέτες σε ανθρώπους. Συγκεκριμένα προκαλεί καθυστερημένη μετρίου βαθμού πολυνευροπάθεια, από αναστολή της νευροτοξικής εστεράσης (NTE). Τα Chlorpyrifos ethyl και methyl χρησιμοποιούνται εναλλακτικά και συστηματικά στις αμπελοκαλλιέργειες για αντιμετώπιση εντόμων όπως η ευδεμίδα, ο ψευδόκοκκος κ.ά. και είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια έκθεση σε αυτά μπορεί να προκαλέσει σε έμβρυα και σε μικρά παιδιά διαταραχές προσοχής, συμπεριφοράς, νοητικής ανάπτυξης, μυϊκή αδυναμία, όπως και διαταραχές στο μεταβολισμό με μείωση του σωματικού βάρους από ενζυματικές ηπατοκυτταρικές διαταραχές. Στους ενήλικες προκαλεί λέμφωμα Non Hodgkin από υπερπλασία λεμφοκυττάρων και μεταλλάξεις, καρκίνο, πολυνευροπάθειες, ινδώσεις, κατάθλιψη κ.ά. Αυτές οι επιπτώσεις είναι που οδήγησαν στις ΗΠΑ τη μείωση χρήσης του Chlorpyrifos, με αποτέλεσμα σε 3 χρόνια από το 2000 τα περιστατικά δηλητηρίασης να υποχωρήσουν από 200 σε 50, σύμφωνα με το εθνικό κέντρο πληροφοριών για τα οργаноφωσφορικά της Αμερικής.

Υπάρχουν διάφορες μελέτες που επιβεβαιώνουν τις επιπτώσεις του Chlorpyrifos στον άνθρωπο, ιδιαίτερα σε παιδιά, ακόμα και σε πολύ μικρές δόσεις(7). Σύμφωνα με το Εθνικό Κέντρο Αμερικής για τα Φυτοφάρμακα η μέση θανατηφόρα δόση (LD50) του Chlorpyrifos ταξινομείται σε έκθεση από δέρμα και από στόμα:

LD 50 δέρμα: από 200 mgr/Kg -5.000 mgr/Kg

LD 50 στόμα: από 50 mgr/Kg – 5.000 mgr/Kg

Η αναστολή χολινεστεράσης (CHE) στους αρουραίους αρχίζει με δόσεις από 0.22 έως 0.30 mg/kg/day.

Σε εθελοντές η αναστολή της CHE παρουσιάστηκε με δόση 0.1 mg/kg/day για διάστημα πέρα των 7 εβδομάδων. Η αποκατάσταση του ενζύμου ολοκληρώθηκε μετά από 25 ημέρες από την έκθεση.

Η εισπνεόμενη θανατηφόρα δόση σε αρουραίους είναι LD 50 (4-6 ώρες) >0.2 mg/L.

Ο χρόνος ημιζωής του Chlorpyrifos είναι 4-10 εβδομάδες, ανάλογα με το Ph, τη θερμοκρασία και το φως(8). Στον άνθρωπο ο χρόνος ημιζωής στον οργανισμό είναι οι 3-4 ημέρες(9).

Για περισσότερες πληροφορίες: Poison Control Center: 1-800- 222-1222.

National Pesticide Information Center: 1-800-858-7378,
<http://npic.orst.edu/incidents.html>

Περίληψη δυσμενών επιδράσεων

Κίνδυνος και κριτήρια κινδύνου από τα φυτοφάρμακα

Αν R είναι ο κίνδυνος, το P είναι η πιθανότητα ενός ανεπιθύμητου συμβάντος, και C είναι οι αρνητικές συνέπειες του συμβάντος (Lowrance 1980), θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο κίνδυνος είναι ένα μέτρο του πόσο συχνά θα συμβεί κάτι και πόσο άσχημα θα είναι.

$$R = P * C (10)$$

Μολονότι ο κίνδυνος που αναφέρεται στην οδήγηση ενός αυτοκινήτου είναι πιο σοβαρός, το κοινό απλαμβάνεται τη χρήση φυτοφαρμάκων να είναι πολύ πιο επικίνδυνη. Γιατί συμβαίνει αυτό; Οι ερευνητές πρόσφατα έχουν διερευνήσει ότι οι άνθρωποι χρησιμοποιούν νοητικές διεργασίες για να αξιολογήσουν τους κινδύνους. Ειδικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αντίληψη του δημόσιου κινδύνου περιλαμβάνουν:

* Έλεγχος: ή ικανότητα του ατόμου ή της κοινωνίας για τον έλεγχο του κινδύνου.

* καταστροφική δυνατότητα: - η δυνατότητα των θανάτων ή των αρνητικών επιδράσεων να ομαδοποιούνται στο χώρο και στο χρόνο με τη μορφή επιδημίας.

* Φόβος: ο φόβος της πιθανότητας σοβαρών μεταγενέστερων επιδράσεων, όπως ο καρκίνος, αλλά ο αντίκτυπος τους.

* Εξοικείωση: - ο βαθμός εξοικείωσης του κοινού με τον κίνδυνο.

* Ίδια Κεφάλαια: - η ίση κατανομή των κινδύνων και του οφέλους στην κοινωνία.

* Επίπεδο γνώσης: - η γενική κατανόηση του κοινού με τη διαδικασία ή τη δραστηριότητα που εκθέτει σε κίνδυνο.

* εθελούσια έκθεση.

* Επιδράσεις στα παιδιά και στις μελλοντικές γενιές: - ανησυχίες για πιθανές μεταγενέστερες επιδράσεις στον άνθρωπο και στο περιβάλλον που δημιουργούν τον κίνδυνο.

* Σαφήνεια των παροχών: - απηχοποιεί την ευαισθητοποίηση και την κατανόηση των παροχών που προβλέπονται από τη δραστηριότητα που θέτουν τον κίνδυνο.

* Προσοχή των μέσων ενημέρωσης.

* Εμπιστοσύνη στους οργανισμούς ή στα ιδρύματα.

Το παράρτημα D της Σύμβασης της Στοκχόλμης (11) με τα κριτήρια για δυνηκές δυσμενείς επιδράσεις μιας χημικής ουσίας είναι:

(i). Αποδεικτικά στοιχεία για παρενέργειες στην ανθρώπινη υγεία ή το περιβάλλον, που να δικαιολογούν τη θεώρηση της χημικής ουσίας ως εμπόνη στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας σύμβασης ή

(ii). Τα δεδομένα τοξικότητας ή οικολογικής τοξικότητας που να υποδεικνύουν τη δυνητική βλάβη στην υγεία του ανθρώπου ή στο περιβάλλον.

Τα παραπάνω σπρίζονται σε 4 χαρακτηριστικά της χημικής ουσίας:

- 1.- **Επιμονή**: 37 ημέρες, η Dow Chemical Company (Racke 1993) έδωσε παραμονή 200 ημέρες το χρόνο για το chlorpyrifos, όπως και η έκθεση της Κυβέρνησης της Αυστραλίας το 2000 (NRA 2000), ενώ το όριο του παραρτήματος της Στοκχόλμης είναι οι 180 ημέρες. Οι Baskaran et al (1999) προσδιόρισαν ότι η ημιζωή του chlorpyrifos στο έδαφος ήταν 462 ημέρες σε σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας 25 ο C και 60% υγρασία και με ποσότητα εφαρμογής τα 1000 mgr/Kg
2. – **παραμονή**: πτητικότητα, φωτολυτική αποδόμηση, υδρολυτική αποδόμηση, αερόβια και αναερόβια αποδόμηση. Το chlorpyrifos αποδομείται στο νερό σε 15-30 ημέρες. Ξεπερνώντας τα επιτρεπτά όρια.
3. - **βιοσυγκέντρωση και βιοσυσώρευση**: ξεπερνά τα όρια
4. - **δυνατότητα μεταφοράς σε μεγάλες αποστάσεις**(ξεπερνά τα όρια όταν εφαρμόζεται με τουρμπίνες και φυσά αέρας, το πρωί χωρίς υγρασία),

Από μελέτες που έγιναν σε εφαρμοστές chlorpyrifos για τερμίτες, προκύπτει ότι υπάρχουν χημικές εφαρμογές, όπως και οι καλλιέργειες επιτραπέζιων σταφυλιών όπου τα ποσοστά εφαρμογής είναι πολύ υψηλά (700-1000 mg / kg). Επίσης αν κάθε 15 ημέρες γίνεται χημικός ψεκασμός με chlorpyrifos, οι 5 μήνες εφαρμογής του σημαίνουν 10 ψεκασμούς. Αν ο χρόνος ημιζωής του είναι 4,2 ώρες στην ατμόσφαιρα (παρά το ότι η μείωση της υπερϊώδους ακτινοβολίας κατά τις χημικές πρωινές εφαρμογές και η έλλειψη υγρασίας στην ατμόσφαιρα κατά τους θερινούς μήνες αυξάνουν το χρόνο ημιζωής του) και 30-40 ημέρες στο έδαφος και στο νερό, γίνεται ανηλεπτό ότι το Chlorpyrifos εμπίπτει στις επικίνδυνες χημικές ουσίες, αφού η ίδια η κατασκευάστρια εταιρεία δίνει παραμονή του μέχρι και 1.576 ημέρες (Racke et al 1994).

Τοξικότητα σε γονίδια και πρόκληση μεταλλάξεων

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το Chlorpyrifos προκαλεί μεταλλάξεις και είναι τοξικό στα γονίδια σε ανθρώπους, ποντίκια, ψάρια, μύγες και φυτικά κύτταρα.

Τοξικότητα σε γονίδια

Τόσο ή οξεία, όσο και η χρόνια έκθεση στο Chlorpyrifos, προκαλεί πολύ σημαντική ζημιά στο DNA των ιστών του αρουραίου, δηλαδή στο ήπαρ, εγκέφαλο, νεφρούς και σπλήνα, σε 24 ώρες μετά την έκθεση. Η βλάβη μπορεί να επιδιωρθωθεί εν μέρει σε 48-72 ώρες μετά την έκθεση (Ojha et al 2011). Το Chlorpyrifos προκαλεί βλάβη στο DNA της μύγας φρούτων *Drosophila melanogaster* με 15.0 μg/L, ως ROS(reactive oxygen species) αποτέλεσμα.(Gupta et al 2010). Το Chlorpyrifos προκαλεί αύξηση της αναλογίας μετανάστευσης του DNA, όπως εκτιμήθηκε από δοκιμασία σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα με 10 μM (Sandal & Yilmaz 2011). Οι Cui et al (2011) βρήκαν διάσπαση κλώνου DNA και υπομεθυλίωση του DNA στα λεμφοκύτταρα ποντικού.

Οι Rahman et al (2002) βρήκαν τη δόση που αντιστοιχεί στην αύξηση της μεσότητας του μήκους, που υποδηλώνει τη βλάβη του DNA στα λεμφοκύτταρα ποντικού.

Οι Patnaik & Tripathy (1992) κατέληξαν ότι η μορφή του chlorpyrifos Durmet ήταν τοξική σε γονίδια στη βάση της αύξησης της επαγωγής των μεταλλαγμένων κηλίδων στα πτερύγια της μύγας *Drosophila*, τόσο στα σωματικά όσο και στα γεννητικής σειράς κύτταρα και των βιοχημικών δοκιμασιών θανατηφόρων μεταλλάξεων (X-chromosomal recessive lethal mutations).

Οι Woodruff et al (1983) βρήκαν ότι το chlorpyrifos προκάλεσε μια μεγάλη απώλεια του φυλλοσύνδετου χρωμοσώματος στη *Drosophila*.

Τοξικότητα Chlorpyrifos σε γονίδια φυτικών κυττάρων

Οι Dimitrov & Gadeva (1997) βρήκαν στατιστικά σημαντική αύξηση συχνότητας μικροπυρήνων σε κύτταρα ρίζας *Crepis capillaries*, εξ αιτίας μερικών διαταραχών στον άξονα που οδηγεί στη κατανομή ανάφασης των χρωμοσωμάτων, μετά από έκθεση στο chlorpyrifos Dursban. Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης τις μελέτες που δείχνουν την αύξηση της συχνότητας των χρωμοσωματικών ανωμαλιών μετά από έκθεση στο Dursban φυτών φάβας (*Vicia faba*) (Amer & Farah 1983) και κριθαριού barley (*Hordeum vulgare*) (Kaur & Grover 1985).

Αντίθετα, η US EPA (2009b) δήλωσε πως το chlorpyrifos δε προκαλούσε μεταλλάξεις σε βακτηρίδια ή κύτταρα θηλαστικών, αλλά προκαλούσε μικρές γενετικές μεταβολές σε μύκητες (ζύμη) και βλάβη στο DNA βακτηριδίων. Δεν βρήκαν επαγωγή χρωμοσωματικών ανωμαλιών *in vitro* ή να προκαλεί διάσπαση χρωμοσωμάτων σε δοκιμασίες μικροπυρήνων σε ποντικούς και χωρίς να φαίνεται να αυξάνει την απρογραμμάτιστη σύνθεση DNA σε ηπατοκύτταρα ποντικού.

Πρόκληση μεταλλάξεων

Οι Amer & Aly (1992) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μορφή του chlorpyrifos Dursban ήταν μεταλλαξιογόνο, καθώς προκαλούσε αύξηση, σε υψηλό ποσοστό, των μεταφάσεων με χρωμοσωματικές ανωμαλίες σε κύτταρα σπληνός ποντικού, με τις ανταλλαγές στις αδελφές χρωματίδες να αυξάνονται με την αύξηση συγκέντρωσης του εντομοκτόνου.

Οι Sobti et al (1982) βρήκαν σημαντική αύξηση ανταλλαγής σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα που είχαν εκτεθεί σε Dursban.

Οι Yin et al (2009) βρήκαν αυξημένη επαγωγή μικροπύρηνων και χρωμοσωματικές βλάβες στα ερυθροκύτταρα, καθώς και βλάβη του DNA στα ερυθροκύτταρα και στα ηπατικά κύτταρα γυρίνων που είχαν εκτεθεί σε υποθανατηφόρες συγκεντρώσεις chlorpyrifos.

Οι Ali et al (2008) βρήκαν επαγωγή μικροπύρηνων και βλάβη στο DNA σε ψάρι *Channa punctatus*.

Οι Tian & Yamauchi (2003) μέτρησαν τη δόση που προκαλούσε επαγωγή μικροπυρήνων σε έμβρυο ποντικού, 3 ημέρες μετά την έκθεση της μητέρας κατά τη πρώιμη προεμφυτευτική περίοδο.

Οι Cui et al (2011) αναφέρουν σε 2 μελέτες ότι βρήκαν πως το chlorpyrifos αυξάνει τα μικροπύρηνα στο μυελό των οστών σε ποντίκια και σε πνευμονικά κύτταρα hamster.(Li et al 1993; Song et al 1997).

Καρκίνος

Εργαστηριακές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το Chlorpyrifos ενοχοποιείται για το πολλαπλασιασμό των κυττάρων του καρκίνου μαστού.(Ventura et al. 2012). Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν τη σχέση μεταξύ έκθεσης στο Chlorpyrifos και σε εκδήλωση καρκίνων πνευμόνων, ορθού, εγκεφάλου και προστάτου. Τα δεδμεμένα για τη καρκινογένεση είναι διφορούμενα. Σε μελέτη στο Καναδά με 316 περιστατικά ανδρών με Hodgkin's lymphoma, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με την έκθεση τους στο chlorpyrifos. (Karunanayake et al 2012). Σε μελέτες από 3 πολιτείες των ΗΠΑ έγινε συσχέτιση σε άτομα με non-Hodgkin's lymphoma και της έκθεσης τους σε οργανοφωσφορικά. Το chlorpyrifos είχε αυξημένο δείκτη συσχέτισης. (Waddell et al 2001).

Οι Lee et al (2004), σε μελέτη στις ΗΠΑ για την υγεία 54.383 ανδρών, χρηστών φυτοφαρμάκων, με συνολικό αριθμό 2.070 κακοήγη νεοπλασμάτα, βρέθηκε μεγάλη αύξηση του κινδύνου για κακοήγη νεοπλασμάτα πνευμόνων και νεφρών, εγκεφάλου κ.ά. Όσοι είχαν εκτεθεί για όλη τους τη ζωή είχαν σημαντική αύξηση κινδύνου σε σύγκριση με τους εκτεθειμένους για μερικό διάστημα της ζωής τους, για λεμφο- αιμοποιητικούς καρκίνους, λευχαιμία και καρκίνο εγκεφάλου. Η αναλογία σε σύγκριση με μη εκτεθειμένους ήταν πολύ μεγαλύτερη.

Οι (Lee et al 2007), σε 56.813 χρήστες φυτοφαρμάκων βρέθηκε 2,7 περισσότερος κίνδυνος για καρκίνο ορθού στη κατηγορία της μέγιστης έκθεσης.

Οι Engel et al (2005) βρήκαν αύξηση του κινδύνου για καρκίνο μαστού στις γυναίκες των χρηστών chlorpyrifos, σε σύγκριση με άλλες γυναίκες μη χρηστών.

Ανοσολογικό σύστημα

Υπάρχουν αποδείξεις για ανοσοτοξική δράση, που περιλαμβάνει επιπτώσεις στα λεμφοκύτταρα, κύτταρα του Θύμου, T- λεμφοκύτταρα, ενεργοποίηση του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (tumour necrosis factor) και αυτοανοσίας. Μετά το 2009 η USEPA ανανέωσε τα δεδομένα για τις ανοσολογικές επιπτώσεις από τις 17 εργαστηριακές μελέτες των Galloway & Handy (2003), τους εκτεθειμένους εργαζόμενους στο chlorpyrifos. (Thrasher et al 1993; Gotoh et al 2001) και από τα πειράματα σε αρουραίους. (Blakely et al 1999; Navarro et al 2001).

Οι Navarro et al (2001) βρήκαν ότι η έκθεση νεογνών αρουραίων σε δόση 1 mg/kg με chlorpyrifos την ημέρα, στις 1η -4η ημέρες γέννησης, δεν προκαλούσε άμεσα μιτογόνες αποκρίσεις των T-κυττάρων στη πρόκληση με κονκαναβαλίνη Α. όταν όμως τα ζώα γινόταν ενήλικα οι αποκρίσεις των T-κυττάρων είχαν σοβαρές διαταραχές.

Δεν υπήρξαν ελλείμματα στα ποσοστά αναδιπλασιασμού των T-κυττάρων που να υποδηλώνουν αρνητικές επιπτώσεις του chlorpyrifos, παρά μόνο ειδική μιτογόνο ενεργοποίηση. Η έκθεση κατά τις ημέρες 11η -14η

προκάλεσε ελλείμματα και στην ενήλικη ζωή. Αυτή η μελέτη δείχνει ότι η έκθεση στο chlorpyrifos έχει μακροχρόνιες επιπτώσεις και ελλείμματα στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Σε μελέτη των Blakely et al (1999), βρέθηκε ότι σκεύασμα με chlorpyrifos προκαλούσε αύξηση ανοσολογικών διαταραχών σε αρουραίους που είχαν σε ομάδες λεμφοκυττάρων, αποκρίσεις αντισωμάτων και φαγοκυττάρωσης, σε συνδυασμό με μειωμένη βλαστογένεση T-λεμφοκυττάρων και αυξημένη έκφραση των ειδικών ανιγόνων επιφανείας των κυττάρων.

Σε μελέτη των Rowsey & Gordon (1999) βρέθηκε ότι η υποθερμία και ο πυρετός από έκθεση στο chlorpyrifos σε αρουραίους εκδηλώθηκαν με τη μεσολάβηση ενδογενούς παραγωγής Cytokine και Tumour necrosis factor. Στη διερεύνηση για τους μηχανισμούς ανοσοτοξικότητας του chlorpyrifos, οι Prakash et al (2009) βρήκαν ότι προκαλεί απόπτωση στα ώριμα κύτταρα Θύμου, πιθανά με μηχανισμό πρόκλησης όπως τα ROS(reactive oxygen species).

Σε επιδημιολογική μελέτη και ανάλυση τακτικών ιατρικών εξετάσεων σε 64 εφαρμοστές ελέγχου τερμιτών που είχαν χρησιμοποιήσει chlorpyrifos, αποκαλύφθηκε σοβαρή μείωση της δράσης της butyl cholinesterase ορού (ψευδοχολινεστεράσης), μείωση της acetylcholinesterase των ερυθρών, και παθολογικό άζωτο ούρων και αίματος και αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων(Gotoh et al 2001).

Σε μελέτη 12 ανθρώπων εκτεθειμένων σε chlorpyrifos βρέθηκε αυξημένη ευαισθησία στο δέρμα και σε θεραπείες με ανπιβιώσεις, αύξηση των CD 26 κυττάρων (T κύτταρα που ενεργοποιούν ανιγόνα, ενεργοποίηση κλειδί για την ανοσολογική απόκριση) και αύξηση της αυτοανοσίας, Τα αυτό-αντισώματα είχαν κατεύθυνση στους λείους μύς, το θυρεοειδή αδέν, τη μυελίνη των νευραξόνων και τα ανιπυρηνικά αντισώματα. (Thrasher et al 1993).

Σε άλλη μελέτη των Thrasher et al (2002, με 29 ανθρώπους χρόνια εκτεθειμένους σε chlorpyrifos, βρέθηκαν αυξημένα τα CD 26 κύτταρα με συχνή αύξηση αυτό-αντισωμάτων, μαζί με ελάττωση των CD5 φαινότυπου και μείωση μιτογένεσης μετά από πρόκληση με phytohemagglutinin και concanvallin.

Ενδοκρινικό σύστημα

Το Chlorpyrifos αναστέλλει το μεταβολισμό της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης καθώς και τη σύνθεση της τεστοστερόνης. Είναι αντι-ανδρογόνο και με την οιστρογόνο ενδοκρινική δράση του επιτρέπει την ανάπτυξη των κυττάρων στο καρκίνο μαστού. Επιδρά επίσης στη GRH (ορμόνη απελευθέρωσης της γοναδοτροφίνης) με επιλεκτικές επιπτώσεις στο φύλλο, στα επίπεδα ινσουλίνης και χοληστερόλης και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές σε ψάρια και βατράχους. Το Chlorpyrifos μειώνει τα επίπεδα κορτιζόνης και θυρεοειδικών ορμονών T4, διεγείρει το θυρεοειδή και τα επινεφρίδια και επηρεάζει σε διαφορετικά επίπεδα την ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς(TSH) σε άνδρες και γυναίκες. Από μελέτες προκύπτει ότι σε γυναίκες που παίρνουν Θυροξίνη π.χ. λόγω υποθυρεοειδισμού για να καταστείλουν την αυξημένη TSH παρουσιάζουν οστεοπόρωση εξ αιτίας επίδρασης της θυροξίνης, που σε μεγάλες δόσεις και προκαλώντας τη πτώση του TSH επιδρά στο μεταβολισμό των οστών(12).

Οι διαταραχές των θυρεοειδικών ορμονών από το Chlorpyrifos, μπορεί να επιφέρουν αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου στα έμβρυα (Ghisari & Bonfeld-Jorgensen 2005).

Οι Haviland et al (2010) βρήκαν αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών και αλλαγή της συμπεριφοράς μάθησης σε θηλυκά ποντίκια που εκτέθηκαν σε 1 και 5 mg/kg chlorpyrifos στις 17-20 ημέρες εγκυμοσύνης. Όμοιες διαταραχές βρέθηκαν και σε άρρενα ποντίκια.

Η στοματική χορήγηση chlorpyrifos (12.5 mg/kg) προκάλεσε σημαντική ελάττωση των συγκεντρώσεων στον ορό κορτιζόνης και thyroxine (T4) σε πρόβατα (Rawlings et al 1998).

Η T4 ορού, με δόση 6mg/kg bw/day βρέθηκε ελαττωμένη σε έγκυα ποντίκια και στους απογόνους στις 11η -14η ημέρα μετά τη γέννηση τους, σε επίπεδα έκθεσης με chlorpyrifos χωρίς να επηρεάζεται η αναστολή της ακετυλχολινεστεράσης του εγκεφάλου ή με άλλα σηπτώματα τοξικότητας.

Τα κύτταρα του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων παρουσίασαν μορφολογικές αλλοιώσεις (μείωση μεγέθους θυλακίων, αύξηση ύψους κυτάρων, αύξηση νεκρών θυλακιδίων κυτάρων) με προτίμηση στα άρρενα, ενώ τα θήλεα ήταν περισσότερα με μείωση της T3.(De Angelis et al 2009).

Σε άλλη μελέτη αποδείχτηκε η προκαλούμενη διαταραχή του θυρεοειδούς από chlorpyrifos σε κύτταρα αρουραίων(13).

Το chlorpyrifos διεγείρει σε αρουραίους το πολλαπλασιασμό των κυττάρων GH3 της υπόφυσης σε συγκέντρωση 10 εκθέτης -5 M για μέγιστες επιδράσεις. (Ghisari & Bonfeld-Jorgensen 2005).

Τα GH3 κύτταρα φυσιολογικά συνθέτουν και εκκρίνουν δύο πολυπεπτιδικές ορμόνες τη προλακτίνη και την αυξητική ορμόνη και επηρεάζουν τις ορμόνες θυρεοειδούς. Αυτό γίνεται γιατί η μείωση κορτιζόνης προκαλεί απορύθμιση στην έκφραση του γονιδίου p21, μιας πρωτεΐνης που ρυθμίζεται από τις ορμόνες θυρεοειδούς και τα γλυκοκορτικοειδή στα GH3 κύτταρα της υπόφυσης. Το chlorpyrifos προκαλώντας βλάβες στο DNA θα ενεργοποιήσει τη μετεγγραφή του γονιδίου FATS (Fragile-site Associated Tumor Suppressor) και αναστολή του γονιδίου HDAC1 (histone deacetylase 1) γονίδιο κλειδί για τον έλεγχο – σε συνεργασία με πολλά άλλα γονίδια -του πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των κυττάρων και που δεσμεύεται με τη πρωτεΐνη p21, ενισχύοντας την ακετυλίωση και τη σταθερότητα της(14).

Εξ άλλου τα εργαστηριακά αποτελέσματα των αναλύσεων ούρων, σε έρευνα του Εθνικού Συστήματος Υγείας και Διατροφής της Αμερικής, για τα επίπεδα του μεταβολίτη TCP, υποστηρίζουν ότι επηρεάζονται οι ορμόνες θυρεοειδούς.(Fortenberry et al 2012). Η αύξηση του TCP στα ούρα συνοδεύονταν με σημαντική αύξηση της T4 ορού σε ηλικίες ανδρών 12-40 ετών και μείωση της TSH στους άνδρες κατά 10,7% στις ηλικίες 18-40 ετών και σε ποσοστό 20% στις ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ετών. Για τις γυναίκες, ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών η TSH ήταν αυξημένη

Το Chlorpyrifos προκαλεί ενδοκρινικές διαταραχές και έχει ανδρογονικές επιπτώσεις. Έχει περιγραφεί από τους Hodgson & Rose (2008), ως

δυνητικός αναστολέας του μεταβολισμού της τεστοστερόνης (Usmani et al 2003) και της οιστραδιόλης (Usmani et al 2006), μεταβολισμού που εξαρτάται από το ανθρώπινο ηπατικό cytochrome P450 (CYP450), ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της υψηλής δραστηριότητας του θείου, που απελευθερώνεται από το chlorpyrifos κατά την οξειδωτική αντίδραση αποθείωσης του με το σίδηρο της αίμης του CYP450. Προ-επώαση του CYP2A4 με chlorpyrifos (2 μM) που ακολουθείται από την τεστοστερόνη (100 μM) οδήγησε σε αναστολή κατά 98% του μεταβολισμού της τεστοστερόνης (Usmani et al 2003).

Σε μια μελέτη 322 ανδρών που παρουσιάστηκαν σε κλινική υπογονιμότητας της Μασαχουσέτης-ΗΠΑ, τα αυξημένα επίπεδα TCP μεταβολίτη ούρων συνδέθηκαν με μία δόσοεξαρτώμενη μείωση σε οιστραδιόλη. Το εύρος αύξησης του TCP συνθέθηκε με 1,36 pg / mL πτώση σε συγκέντρωση οιστραδιόλης (Meeker et al 2007).

Η οιστραδιόλη είναι σημαντική στην αναπαραγωγική υγεία του άνδρα, ιδιαίτερα για την επιβίωση των γεννητικών κυττάρων. Τα επίπεδα του μεταβολίτη TCP αυτής της μελέτης συγκρίθηκαν με εκείνα της 2ης Εθνικής Αναφοράς από την ανθρώπινη έκθεση σε χημικά περιβάλλοντος, NHANES 1999-2000, όπου ο μεταβολίτης TCP βρέθηκε σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% στα ούρα των Αμερικανών. Από τη δυνατότητα της ευρείας διασποράς και έκθεσης στο chlorpyrifos, οι Viswanath et al (2010) το κατέταξαν ως ένα από τα 9 πιο διαδεδομένα ανπανδρογόνα.

Το Chlorpyrifos μειώνει σημαντικά τη βιοσύνθεση της testosterone στα κύτταρα Leydig των αρουραίων και μειώνει την έκφραση των σημαντικών γονιδίων των στεροειδών ενζύμων cytochrome P450scc, 2B-HSD, and 17B-HSD), μειώνει την έκφραση της στεροειδούς πρωτεΐνης StAR, και μειώνει τη παραγωγή του υποδοχέα της ωχρινοτρόπου ορμόνης που διεγείρεται από τη cAMP (cyclic adenosine monophosphate).

Για την οιστρογονική δράση του chlorpyrifos οι Ventura et al (2012) υποστήριξαν ότι έχει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού. Βρήκαν ότι με μικρές δόσεις (0.05 μM) προκαλείται πολλαπλασιασμός της οιστρογονο-εξαρτώμενης MCF-7 σειράς των κυττάρων του διηθητικού πορώδους αδενοκαρκινώματος μαστού, με τη μεσολάβηση του οιστρογονικού υποδοχέα ER-α.

Υψηλές δόσεις (50μM) προκαλούν μείωση του πολλαπλασιασμού. Ωστόσο, σε τέτοιες δόσεις chlorpyrifos που προκαλείται διακοπή του κυτταρικού κύκλου, η κάθε τροποποίηση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου είναι ένα σήμα κατατεθέν για τα καρκινικά κύτταρα και είναι ζωτικής σημασίας για την εξέλιξη του καρκίνου στον άνθρωπο. Επιπλέον, το chlorpyrifos σε δόσεις 50 μM προκαλεί αυξήσεις, ως ανιδραστικά είδη οξυγόνου (οξειδωτικό stress) κατά 58% σε MCF-7 κύτταρα και 108% σε μη-εξαρτώμενα από ορμόνη κύτταρα καρκίνου του μαστού MDA-MB-231.

Τα ανιδραστικά είδη οξυγόνου που περιγράφονται ως ισχυρός μεταλλαξιόγonos παράγοντας που αυξάνει την αστάθεια των γονιδίων. Έτσι, σε αυτή τη μελέτη το chlorpyrifos συνβάλει στην αύξηση του κινδύνου μαστού με 2 μηχανισμούς: οιστρογονική δράση σε χαμηλές δόσεις και διαταραχή του κυτταρικού κύκλου από οξειδωτικό stress σε υψηλές δόσεις, σε μη ορμονοεξαρτώμενα κύτταρα καρκίνου του μαστού. Η χαμηλότερη συγκέντρωση 0,05 μM, είναι παρόμοια με τα επίπεδα chlorpyrifos που βρέθηκαν στο νερό και στο έδαφος.

Το chlorpyrifos είχε οιστρογόνο δράση σε 2 δοκιμασίες σε σύγκριση με τη 17β-οιστραδιόλη. Σε δόσεις <50 μM προκάλεσε μια απόκριση 36% στη δοκιμασία του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και το 25% της απόκρισης στη δοκιμασία μετενεργοποίησης του υποδοχέα οιστρογόνου, χρησιμοποιώντας MCF-7 ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού (Andersen et al 2002). Οι Kojima et al (2004) βρήκαν επίσης ότι το chlorpyrifos έχει οιστρογόνο δράση σε δοκιμασία με υποδοχέα οιστρογόνων ER-α, χρησιμοποιώντας κύτταρα ωοθηκών κινέζικου χάμστερ. Με δόσεις 10 εκθέτης -5 M, το chlorpyrifos παρήγαγε 27% του αγωνιστή δραστηριότητα E2 σε 10 εκθέτης -10M. Το Chlorpyrifos έδειξε 20% της δραστηριότητας αγωνιστή σε μια συγκέντρωση 7.5x10 εκθέτης -6 M σε δοκιμασία μετενεργοποίησης ER-α, αλλά όχι και σε ER-β.

Οι (Grünefeld & Bonefeld-Jorgensen (2004) βρήκαν μικρή αύξηση των επιπέδων mRNA σε οιστρογονικό υποδοχέα ER-β χρησιμοποιώντας ανθρώπινα κύτταρα από καρκίνο του μαστού MCF-7BUS. Ο A. Gore (2001) απέδειξε ότι το πρώτο άνοιγμα του κόλπου και η πρώτη ρύση έγιναν πολύ νωρίτερα στους απογόνους θηλυκών αρουραίων που είχαν εκτεθεί σε Chlorpyrifos, σε σύγκριση με μη εκτεθειμένα(15). Το Chlorpyrifos χορηγήθηκε σε μια δόση με 1 mg/Kg τη 16η ημέρα εγκυμοσύνης. Το Chlorpyrifos επίσης προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων του GnRH mRNA στους ενήλικες απογόνους των εκτεθειμένων μητέρων τους. Σε δόση Chlorpyrifos 1 μM, υπήρξε σημαντική επίδραση στην αύξηση μετεγγραφής του γονιδίου gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) στους νευρώνες, γονιδίου που ρυθμίζει μαζί με άλλους υποδοχείς και γονίδια την αναπαραγωγή των αξόνων και τα επίπεδα του GnRH mRNA, στα υποθαλαμικά GT1-7 κύτταρα.cells. Αυτές οι επιδράσεις με τη μεσολάβηση των οιστρογονικών υποδοχέων βρέθηκαν να είναι διφασικές με κατώτερη δόση πρόκλησης ερεθισμού και υψηλότερης δόσης αναστολής των επιπέδων GnRH mRNA. (Gore 2002). Η αύξηση έκφρασης του GnRH mRNA γίνεται γιατί ο περιορισμός της ακετυλχολινεστεράσης από το chlorpyrifos, προκαλεί αύξηση της ακετυλχολίνης και μείωση της Dopamine και Norepinephrine, που σύμφωνα με τον A. Gore, στη σελ 146 του βιβλίου του GnRH: The Master Molecule of Reproduction (Andrea C. Gore, 2013) Effects on GnRH gene expression, θα προκλέσει ελάτπωση των Neuropeptide Y με συνέπεια την απομυελίνωση και άλλες τροφικές βλάβες των νευραξόνων.

Οι Slotkin, et al (2005) βρήκαν ότι εκτεθειμένοι σε chlorpyrifos (1 mg/kg chlorpyrifos στις 1η -4η ημέρα μετά τη γέννηση) ενήλικοι αρουραίοι παρουσίασαν αύξηση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων πλάσματος κύρια στα θήλεα. Τα άρρενα, χωρίς να επηρεάζονται οι τιμές χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων τους, έδειξαν μετά από γεύματα υπερινσουλιναίμια, με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου αίματος.

Το Chlorpyrifos έχει βρεθεί επίσης ότι ευθύνεται για ενδοκρινικές διαταραχές σε ψάρια. Σε συγκεντρώσεις 5-15ppb, προκαλεί ελάτπωση επιπέδων κορτιζόλης, οιστραδιόλης και τεστοστερόνης, χωρίς να αλλάζουν οι δείκτες στις γονάδες (Oruc 2010).

Μελέτες σε θαλασσινά μύδια έδειξαν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ chlorpyrifos και 17β-estradiol στους πεπτικούς αδένες(Canesi et al 2011). Οι Bernabò et al (2011) εξέθεσαν γυρίνους βατράχων σε δόσεις 0.025 mg/L και 0.05 mg/L chlorpyrifos (αποδεκτές οικολογικά δόσεις). Σε 1 μήνα μετά τη μεταμόρφωση το 20-25% των εκτεθειμένων ταξινομήθηκε στα «ερμαφρόδιτα» εξ αιτίας της ύπαρξης ωοκυτάρων με ορχικά στοιχεία (testicular oocytes), ενώ δεν βρέθηκε κανένα παρόμοιο σε μη εκτεθειμένους γυρίνους.

Συμπέρασμα: Το Chlorpyrifos είναι ενδοκρινικός διαταράκτης, αναστέλλει το μεταβολισμό της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης και τη σύνθεση της τεστοστερόνης. Έχει ανι-ανδρογόνο και οιστρογόνο δράση, προκαλεί ανάπτυξη των καρκινικών κυτάρων του μαστού. Μειώνει τα επίπεδα κορτιζόνης και της θυρομόνης T4, προκαλώντας διαταραχές στο θυρεοειδή και επινεφρίδια. Επιδρά διαφορετικά στα επίπεδα TSH σε άνδρες και γυναίκες και μέσω της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης(GnRH) προκαλεί ανάλογα το φύλλο επιπτώσεις στα επίπεδα ινσουλίνης, χοληστερίνης και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές. Παρόμοιες επιπτώσεις έχουν βρεθεί σε ψάρια, μύδια και βατράχους

Αναπαραγωγικό σύστημα - τερατογενέσεις

Στον άνθρωπο, επιδημιολογικές μελέτες από 4 περιπτώσεις έδειξαν ότι το Chlorpyrifos- Dursban προκαλεί βλάβες εγκεφάλου και διαταραχές συμπεριφοράς, προσβάλλει μάτια, αυτιά, υπερώα, δόντια, καρδιά, πόδια, θηλές και προκαλεί δυσπλασίες γεννητικών οργάνων σε παιδιά που οι μητέρες τους είχαν εκτεθεί κατά την εγκυμοσύνη τους (Sherman 1996). Οι βλάβες στον εγκέφαλο εντοπίστηκαν στις κοιλίες, μεσολόβιο, χοριοειδές πλέγμα και διαφράγματος. Οι βλάβες στα γεννητικά όργανα (16) ήταν στους όρχεις (κρυσορχία), μικροπτενία και συγκόλληση χειλέων αιδοίου. Όλα τα παιδιά είχαν καθυστέρηση ανάπτυξης και 3 είχαν υποτονία και βαριά νοητική καθυστέρηση.

Επίσης, η έκθεση σε Chlorpyrifos σχετίζεται με μείωση του βάρους γέννησης, του μήκους σώματος των νεογνών, προκαλεί βλάβη στο DNA των σπερματοκυττάρων που θα έχει ως αποτέλεσμα την oligo- και ασθενο-σπερμία (17).

Το Chlorpyrifos έχει βρεθεί σε διάφορους ιστούς του αναπαραγωγικού συστήματος όπως εκκρίσεις τραχήλου σπερματικό υγρό, ομφάλιο λώρο, μυκώνιο, και μητρικό γάλα.

Τα υπολείμματα του chlorpyrifos στις έγκυες που εκτέθηκαν έχουν μετρηθεί στον ομφάλιο λώρο. Η αύξηση των επιπέδων ήταν ανάλογη της παρατηρούμενης μείωσης βάρους και ύψους σώματος κατά τη γέννηση και των κινητικών και νοητικών διαταραχών στα παιδιά στην ηλικία των 3 χρόνων(Whyatt et al 2004). Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης με γυναίκες από Αφρική και Αμερική(Perera et al 2003). μητέρων

Το Chlorpyrifos έχει βρεθεί στο ανθρώπινο γάλα(0.436 ug/kg; 0.363mg/L), σε εκκρίσεις τραχήλου (6.83 ug/kg), στα υγρά σπέρματος (0.50 ug/kg) (Cal EPA 2008), αλλά και στον ομφάλιο λώρο(Samarawickrema et al 2008), και μυκώνιο νεογνών

(Ostrea 2002).

Από μελέτες σε ζώα έχει βρεθεί ότι η Chlorpyrifos προκαλεί σκελετικές δυσπλασίες, απώλεια ανάπτυξης σπονδύλων και αποφύσεων τους, απουσία θωρακικών σπονδύλων και υπεροσχιστία. Η αύξηση στην υπερωϊοσχιστία και στην απουσία θωρακικής πλευράς ήταν σημαντική (5.97%).

Άλλες επιπτώσεις σε ζώα είναι η μείωση του βάρους γέννησης, η αύξηση της θνησιμότητας στα νεογνά, η πρώιμη απορρόφηση των εμβρύων (Cal EPA 2008) και μετά από έκθεση με δόση 0.3 mg/kg/day στις 0-7η ημέρα εγκυμοσύνης (Muto et al 1992)

Βρέθηκαν επίσης, μείωση κινητικότητας και αριθμού σπερματοζωαρίων, μείωση της βιωσιμότητας και της ικανότητας ανάπτυξης των ωοκυττάρων. Για τις εμβρυοτοξικές και τερατογενετικές επιπτώσεις του chlorpyrifos έχει βρεθεί σε αρουραίους με δόση έκθεσης τους τα 25 mg/kg/day, μιας δόσης που προκάλεσε και τοξικές επιπτώσεις με μείωση βάρους και ελάτωση ακεπλοληνεστεράσης, ότι προκαλείται μείωση βάρους γέννησης και βιωσιμότητας νεογνών, αύξηση εμβρυϊκών θανάτων, πρώιμη απορρόφηση εμβρύων, αύξηση σπλαχνικών σκελετικών και εξωτερικών σωματικών δυσμορφιών

(Farag et al 2003). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν στους απογόνους αρουραίων που χορηγήθηκε στις μητέρες τους chlorpyrifos σε υποτοξικές δόσεις (Tian et al 2005).

Επίσης με έκθεση παρόμοιας δόσης σε άρρενες αρουραίους 4 εβδομάδες πριν το ζευγάρωμα, βρέθηκε μείωση κινητικότητας και ποσότητας του σπέρματος τους.

Οι Nandi et al (2009) βρήκαν ότι το chlorpyrifos σε δόση 0.02mg/ml μειώνει την ωρίμανση των πυρήνων των ωοκυττάρων και παρατήρησαν τη δόσο-εξαρτώμενη μείωση της βιωσιμότητας και των αναπτυξιακών διαταραχών των ωοκυττάρων.

Αναπτυξιακή τοξικότητα

Το Chlorpyrifos είναι ένα δυνητικός αναπτυξιακός νευροτοξικός παράγοντας και σε μικρά επίπεδα έκθεσης, κάτω από τα επίπεδα που πυροδοτείται η αναστολή της χοληνεστεράσης στο έμβryo. Από εργαστηριακές και επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η έκθεση στην ενδομήτρια ή μικρή παιδική ηλικία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές συμπεριφοράς σε μεγαλύτερες ηλικίες, με γνωστικές και ψυχοκινητικές διαταραχές και ελάτωση του IQ (18).

Η τέτοια τοξικότητα που έχει τεκμηριωθεί από μελέτες, κατά την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, προκύπτει γιατί το Chlorpyrifos επηρεάζει σχετικά αργά την ανάπτυξη του εγκεφάλου, όσον αφορά το πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των νευρογλοιακών κυττάρων, των κυττάρων παροχής ενεργειακής υποστήριξης των νευρώνων και εκείνων που

καθοδηγούν τους νευράξονες στους κατάλληλους στόχους. Από το 2002 έχει βρεθεί ότι η έκθεση εμβρύων σε Chlorpyrifos και σε επίπεδα (πχ, 1mg/Kg) μικρότερα δηλαδή του ορίου αναστολής της εμβρυϊκής ακετυλχολινεστεράσης (2mg/Kg) (Qiao et al 2002), παρεμβαίνει στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος σε θηλαστικά. Το Chlorpyrifos προσβάλλει άμεσα όλες τις φάσεις στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, ωρίμανση, σχηματισμό και ενεργοποίηση συνάψεων, καθώς και το πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση της νευρογλοίας. (Whitney et al 1995; Slotkin et al 2006; Flaskos 2012).

Αναστέλλει τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνας (Barber et al 2001), είναι τοξικό στον ανώριμο νευρικό ιστό και στη νευρογλοία (Monnet-Tschudi et al 2000). Η πιο βασική επίπτωση είναι στη λειτουργικότητα των παραγόντων μετεγγραφής των πυρήνων, που ελέγχουν το μέλλον των κυττάρων, δηλαδή της έκφρασης, της φωσφορυλίωσης και της ικανότητας της σύνδεσης τους στις αναγνωρίσιμες θέσεις του δικτύου υποκινητών του DNA. (Dam et al 1998; Crumpton et al 2000; Garcia et al 2001; Schuh et al 2002; Slotkin 2004).

Αρχικά, το chlorpyrifos προσβάλλει τους νευρώνες εγκεφάλου και ΚΝΣ στα πολύ πρώιμα στάδια ανάπτυξης, περιορίζει την αναπαραγωγή των κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους, αλλοιώνοντας τη μεταγραφή του DNA, μειώνει τους νευρικούς κλάδους, συμπεριλαμβανομένων των χολινεργικών (Song et al 1998; Dam et al 1999; Das & Barone 1999; Slotkin et al 2001; Qiao et al 2002, 2003; Howard et al 2005). Το αποτέλεσμα είναι η ελάττωση των νευρικών συνάψεων και των ικανοτήτων κυτταρικής σηματοδότησης. (Aldridge et al 2003; Slotkin 2004; Jameson et al 2006). Αυτή η μείωση της κυτταρικής σηματοδότησης οδηγεί στην συνεπακόλουθη ελλειμματική συναπτική δραστηριότητα και τελικά στις διαταραχές συμπεριφοράς στην ενηλικίωση και στην ενήλικη περίοδο (Slotkin 1999, 2004; Slotkin et al 2001; Dam et al 2000; Levin et al 2001; Aldridge et al 2005; Slotkin et al 2006).

Μια σύντομη υποτοξική δόση (1-5 mg/Kg/ημέρα) μπορεί να προκαλέσει διαταραχές συμπεριφοράς κατά την ενηλικίωση ή στην ενήλικη ζωή. (Icenogle et al 2004).

Τα νευρογλοιακά κύτταρα που αναπτύσσονται αργότερα από τους νευρώνες, είναι ακόμα πιο επιδεκτικά στο chlorpyrifos (Qiao 2002; Slotkin 2004). Μελέτες έχουν δείξει ότι το Chlorpyrifos προσβάλλει κατά προτίμηση νευρογλοιακά κύτταρα. (Qiao et al 2002; Garcia et al 2002). Τα κύτταρα της νευρογλοίας συνεχίζουν να αναπτύσσονται κατά τη παιδική ηλικία, έτσι εκθέσεις κατά τη περίοδο αυτή μπορεί ακόμα να ευθύνονται για αναπτυξιακή νευροτοξικότητα. (Slotkin 2004). Στην πραγματικότητα, επιδράσεις στο πρόσθιο εγκέφαλο σε αρουραίους, περιοχή πλούσια σε χολινεργικούς κλάδους και που η ανάπτυξη τους κορυφώνεται στην ενδομήτρια φάση, δεν ήταν τόσο σοβαρό όσο οι συνέπειες για τη περιοχή της παρεγκεφαλίδας που η ανάπτυξη της κορυφώνεται 2 εβδομάδες μετά τη γέννηση και δεν είναι χολινεργική. (Campbell et al 1997; Crumpton et al 2000). Αυτό σημαίνει ότι, η μετά τη γέννηση αναπτυξιακή

περίοδο είναι πιο ευάλωτη στις επιπτώσεις από το Chlorpyrifos. (Qiao et al 2002).

Άλλες μελέτες έχουν καθορίσει τις επιπτώσεις από ποσοτικές διακυμάνσεις του Chlorpyrifos, στην ανάπτυξη του εγκεφάλου:

Η δόση 1mg/Kg, μικρότερη από το κατώφλι αναστολής της χοληνεστεράσης, θα προκαλέσει καταστολή του αυξητικού παράγοντα ινωβλαστών (fgf20) του πρόσθιου εγκεφάλου και του fgf2 του στελέχους, με αύξηση του fgf4 του στελέχους σε νεογέννητους αρουραίους. Οι fgfs παίζουν ζωτικό ρόλο στη διαφοροποίηση, την ανάπτυξη των νευρώνων και στην ανάκτηση σε περίπτωση ζημιάς στο ραβδωτό σώμα και στον ιππόκαμπο. (Slotkin et al 2007).

Με συγκεντρώσεις 0.005-0.1 mM chlorpyrifos οχον ενωμένες με τη πρωτεΐνη εγκεφάλου tubulin, προκαλείται διαταραχή πολυμερισμού της προς σχηματισμό μικροσωληνίσκων που μεταφέρουν κυτταρικά συστατικά, όπως τα μιτοχόνδρια προς τους άξονες των νευρώνων. Η διαταραχή της tubulin έχει ενοχοποιηθεί στις νευροεκφυλιστικές νόσους 'όπως και η νόσος Alzheimer's'. (Grigoryan & Lockridge 2009).

Υποτοξικές δόσεις του Chlorpyrifos προκαλούν έκφραση 277 γονιδίων στον πρόσθιο εγκέφαλο των αρουραίων. Μικρές δόσεις (0.5-5mg/kg) σε αρουραίους επιδρά στη νευροδραστική συνδέση - υποδοχέα αλληλεπίδρασης, στη μετάδοση της νευρικής ώσης, της συναπτικής διαβίβασης, τη ρύθμιση μεταβολισμού πρωτεϊνών και της εξαρτώμενης από το DNA μετάδοσης. (Stapleton & Chan 2009).

Καθώς ωριμάζουν τα ζώα, η βλάβη είναι εμφανής σε μια ευρεία ποικιλία περιοχών του εγκεφάλου, με πιο ευάλωτη περιοχή τον ιππόκαμπο, με αποτέλεσμα τις διαταραχές συμπεριφοράς (Colborn 2006).

Οικολογική τοξικότητα - Υδρόβιοι οργανισμοί

Το Chlorpyrifos ισχυρίζονται ότι δεν απορροφάται από τις ρίζες των φυτών. Παραμένουν υπολείμματα σε καρπούς και φύλλα για διάστημα μέχρι 14 ημερών, με χρόνο ημιζωής τις 3-7 ημέρες.

Από έρευνες για υπολείμματα σε 129 σπύρια και 13 κέντρα ημερήσιας φροντίδας στη Β. Καρολίνα σε επιφάνειες παρασκευής φαγητού, περιβάζια χνουδωτά παιχνίδια παιδιών και χέρια παιδιών, βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση στην οικιακή σκόνη και στον αέρα καθώς και σε δείγματα από ούρα στα παιδιά (19).

Το Υπουργείο Γεωργίας Αμερικής(USDA) σε πρόγραμμα συλλογής δεδομένων για φυτοφάρμακα το 2007, βρήκε υπολείμματα chlorpyrifos σε τρόφιμα όπως ροδάκινα(18%), νεκταρίνια(16%), μπρόκολο(7%), λάχανο(5%), αμύγδαλα(46%), καλαμπόκι(30%)

Επίσης είναι πολύ τοξικό για σπουργίτια και περριστέρια(LD50: 10mg/Kgr), κοτόπουλα(LD:30-100mg/Kgr).

Είναι πολύ τοξικό άμεσα και μακροχρόνια στους υδρόβιους οργανισμούς γιατί προκαλεί απορύθμιση των κινήσεων, καθυστέρηση ωρίμανσης και ανάπτυξης, διαταραχές αναπαραγωγής, δυσμορφισμούς και μείωση πληθυσμών. Είναι τοξικό στα γονίδια, διαταρράκτης του ανοσοποιητικού και

ενδοκρινικού συστήματος, εμβρυοτοξικό, προκαλεί τερατογενέσεις και νευροτοξικές αναπτυξιακές διαταραχές. Γι τους λόγους αυτούς έχει συμπεριληφθεί στη Σύμβαση Στοκχόλμης (Annex D). Το Chlorygrifos είναι ιδιαίτερα τοξικό για υδρόβια ασπόνδυλα, ψάρια του γλυκού νερού, και άλλα εκβολών ποταμών και των θαλάσσιων οργανισμών. (Η 96-ωρη LC50 είναι 0,007 - 0,051 mg / L). Το chlorygrifos βιοσυσσωρεύεται και βιοσυγκεντρώνεται στους υδρόβιους οργανισμούς. Το Chlorygrifos είναι τοξικό και για τις μέλισσες. Η μέλισσα (*Apis sp.*) η από του στόματος LD50 είναι 360 ng / μέλισσα και η LD50 επαφής για τις μέλισσες 70 ng /μέλισσα. Η 14-ημερών LC50 για τα σκουλήκια (*Eisenia foetida*) είναι 210 mg chlorygrifos / kg στο έδαφος. Σε σκύλους και κύρια σε γάτες τα συμπτώματα της οξείας έκθεσης εκδηλώνονται σε 1-3 ημέρες και μπορεί να καταλήξουν σε σπασμούς και θάνατο. Σε υποτοξικές δόσεις έκθεσης έχουν αναφερθεί όψιμες νευροπάθειες σε γάτες (οπίσθια άκρα) και κοτόπουλα (πόδια). Στον αέρα το chlorygrifos ενώνεται με τις διαθέσιμες ρίζες υδροξυλίου και γίνεται chlorygrifosoχοη, με χρόνο ημιζωής ατμοσφαιρικής εξάτμισης τις 4,2 ώρες.

Δυνατότητα μεταφοράς του Chlorygrifos σε μεγάλες αποστάσεις

Η ημιζωή του Chlorygrifos στην ατμόσφαιρα εξαρτάται από τη θερμοκρασία, την υγρασία και την υπεριώδη ακτινοβολία. Ο πρωινός ψεκασμός του με συνθήκες χαμηλής υγρασίας και υπεριώδους ακτινοβολίας μπορεί να ευθύνονται για τη παρατηρούμενη σε μεγάλες αποστάσεις μεταφορά του Chlorygrifos σε όλες τις κατοικίες της περιοχής, παρά το γενικά παραδεκτό σύντομο χρόνο ημιζωής του στην ατμόσφαιρα.

Το Chlorygrifos έχει μετρηθεί σταθερά ακόμα και στην Αρκτική, σε πάγο, χιόνι, ομίχλη, αέρα, θαλασσινό νερό, ιζήματα λιμνών, ψάρια και σε σημαντικά επίπεδα σε βλάστηση, έτσι ώστε ορισμένοι επιστήμονες έχουν σχολιάσει ότι θα μπορούσε να έχει αρνητικές συνέπειες για τους ζώντες οργανισμούς, ιδιαίτερα τους υδρόβιους. Είναι μεταξύ των ρύπων με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις. Δειγματοληψία πυρήνων πάγου ημερομηνίας του 1972 δείχνουν εμφάνιση chlorygrifos στην Αρκτική, αντίκτυπος από τα φυτοφάρμακα στο Σβάλμπάρντ της Νορβηγίας. Τα παραπάνω είναι σαφείς ενδείξεις ότι το chlorygrifos πληροί τα κριτήρια 1(d) του παραρτήματος D της σύμβασης της Στοκχόλμης, για τη δυνατότητα της χημικής ουσίας να μεταφέρεται σε μεγάλες αποστάσεις στο περιβάλλον.

Στη περίπτωση μας αναγκαία θα ήταν η μέτρηση δειγμάτων νερού στις περιοχές απορροής των όμβριων υδάτων από τους συγκεκριμένους αμπελώνες αφού όλοι έχουν μεγάλη κλίση και απορρέουν σε μία κοιλάδα προς το Γαζανό ποταμό, μέσω Αγ. Παρασκευής.

Ρυθμιστικές κατευθυντήριες γραμμές:

Η οξεία δόση αναφοράς (RFD) για το chlorygrifos είναι 5×10^{-3} mg / kg / day. Η RFD είναι μια εκτίμηση της ποσότητας του χημικού που ένα πρόσωπο θα μπορούσε να εκτεθεί κάθε μέρα για το υπόλοιπο της ζωής του, χωρίς αξιόλογο κίνδυνο δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία του (20). Η χρόνια RFD για το chlorygrifos είναι 3×10^{-4} mg / kg / day.

Η χρόνια δόση σε ευαίσθητους πληθυσμούς (cPAD) είναι 3 x 10⁻⁵ mg / kg / ημέρα.

Η δόση για παιδιά και γυναίκες ηλικίας 13-50 ετών είναι 5 x 10⁻⁴ mg/kg/day.

Η οξεία δόση σε πόσιμο νερό(DWLOC) είναι στις ΗΠΑ: 166 ppb και η χρόνια δόση: 10 ppb.(κανονισμοί της EPA).

Στην Αμερική με νόμο εξετάζονται όλα τα ύποπτα περιστατικά έκθεσης σε chlorpyrifos, αποστέλονται τα αποτελέσματα των εξετάσεων από τους παθόντες ή τα εργαστήρια που έκαναν τις εξετάσεις σε ειδικά κέντρα αναφοράς., με ειδικό έντυπο για Αναφορά Περιστατικού από Φυτοφάρμακα (NPIC).

Το πρόβλημα

Το 1997, πέθανε κάτοικος του χωριού από κεραυνοβόλο κακοήγη αιματολογική πάθηση, ασθένεια που άφησε και αφήνει υποψίες ότι μπορεί να είχε σχέση με τη συστηματική έκθεση του σε φυτοφάρμακα. Εξ άλλου είναι γνωστό ότι πολλοί από τους χειριστές γεωργικών μηχανημάτων για συστηματικούς χημικούς ψεκασμούς έχουν νοσήσει ή καταλήγουν σε αιματολογικές κλινικές, ιδιαίτερα όταν δεν συμμορφωνόταν με τα σωστά μέτρα προστασίας. Αυτή την εμπειρία από τις χώρες που χρησιμοποίησαν πρώτες και ευρέως το Chlorpyrifos, όπως οι ΗΠΑ, Αγγλία, Ισπανία κ.ά. τη βιώνουμε σήμερα και στο τόπο μας, όπως το παραδέχονται πολλοί γεωπύνοι. Είναι καιρός να τα πούμε αυτά στο κόσμο, να ενημερωθεί και να πάρει τα μέτρα του.

Μετά τη διαπίστωση ότι στο χωριό υπάρχουν από 15 ετίας αυξημένα κρούσματα ανιάτων παθήσεων όπως παραπρωτεϊναιμίες, λέμφωμα, διαταραχές όρασης και διάκρισης χρωμάτων, νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως άνοιες, νευροπάθειες, αυτοάνοσα νοσήματα μυοσκελετικού ή θυρεοειδοπάθειες που καταλήγουν σε καρκίνο θυρεοειδούς, η τοξικολογική επιβεβαίωση ότι σε κάποιους από αυτούς έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα οργανοφωσφορικών σε πολύ πρόσφατες εξετάσεις σε δείγματα τριχών, τεκμηριώνουν ότι στο χωριό μας υπάρχουν άτομα που έχουν εκτεθεί μακροχρόνια και ανεπανόρθωτα σε οργανοφωσφορικές ουσίες που χρησιμοποιούνται συστηματικά ως εντομοκτόνα στις καλλιέργειες επιτραπέζιων σταφυλιών, όπως είναι τα: Reldan, Lorsban, Dursban (Chlorpyrifos), αλλά και για την δακοκτονία όπως το Lebaycid, perfecthion κ.ά. Τα κρούσματα αυτά είναι σε αύξοντα ρυθμό τα τελευταία χρόνια και εντυπωσιάζει το γεγονός ότι υπάρχουν οικογένειες που πάσχουν όλα τα μέλη τους από χρόνιες και ανίατες παθήσεις. Το χειρότερο είναι ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι θυρεοειδοπάθειες Hashimoto προσβάλλουν άτομα μικρής ηλικίας, ενώ στις μεγάλες ηλικίες εμφανίζονται αιματολογικές διαταραχές όπως το λέμφωμα, καρκίνος θυρεοειδούς μετά από θυρεοειδεκτομή και νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως άνοια και Alzheimer. Τα μέλη των οικογενειών, που δεν έχουν μόνιμη διαμονή στο χωριό, έχουν πιο ήπια συμπτώματα σε σύγκριση με τα υπόλοιπα μέλη της ίδιας οικογένειας που μένουν μόνιμα. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει και κληρονομική επιβάρυνση.

Οι κάτοικοι του χωριού τα τελευταία 20 χρόνια πασχίζουν να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα που προκύπτουν από την αξιολόγηση των συμπτωμάτων και των προβλημάτων τους ή των ευρημάτων σε εργαστηριακές εξετάσεις που τακτικά έχουν κάνει.

Τέτοια συμπτώματα είναι η εύκολη κόπωση, δεσμιδώσεις σε περιοχές μυών, κράμπες, κεφαλαλγία, ζάλη, διαταραχές μνήμης και αντίληψης, διαταραχές ύπνου, απώλεια βάρους, δυσκαταποσία, απώλεια όρασης και διαταραχές διάκρισης χρωμάτων, επώδυνες οστεο – αρθροπάθειες με ή χωρίς οστεοπόρωση, διαταραχές κίνησης και αίσθησης άκρων, κ.ά.

Η κορπιζόνη, τα ανοσοκατασταλτικά και τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, οι θυρεοειδεκτομές με ή χωρίς ραδιενεργό ιώδιο, τα παυσίπονα, τα αντισεπτικά φάρμακα, οι ορμονοθεραπείες δια βίου, τα νευρολογικά φάρμακα είναι οι συνήθεις φαρμακευτικές αγωγές. Δεν θα αναφερθούμε στην επίπτωση όλων αυτών στο κόστος, στη ποιότητα ζωής και στη ψυχολογία τους, ούτε στις απώλειες των χιλιάδων ωρών εργασίας.

Από τις εργαστηριακές εξετάσεις διαπιστώθηκαν ευρήματα όπως γαμμαπάθεια (αύξηση ανοσοσφαιρινών IgM και IgG), αναιμία, αύξηση λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και μαστοκυττάρων, λέμφωμα λεμφοπλασματοκυτταρικό με μετάλλαξη γονιδίων, ανοσοφαινότυπος β – κυττάρων: CD20+, CD79a+, PAX5+, Sig/CIgM+>>D+(k)+,DBA.44+(10%), ανοσοφαινότυπος πλασματοκυττάρων: CD138+,CD79+CIgM(k)+, αύξηση TSH(ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς), μεγάλη αύξηση θυρεοειδικών αντισωμάτων anti- TPO και anti –TG, αύξηση πημάτων Φωσφόρου αίματος, ανομοιογένεια θυρεοειδούς, όζοι και μικροθηλώδες αδενοκαρκίνωμα θυρεοειδούς, αισθητικο –κινητικές μετρήσιμες διαταραχές σε περιφερικές πολυνευροπάθειες, διαταραχές κάτω ημίσεως οπτικών πεδίων και αύξηση σακχάρου αίματος. Αποκαλυπτικά ήταν τα αποτελέσματα των τοξικολογικών εξετάσεων που έδειξαν μακροχρόνια έκθεση σε οργανοφωσφορικές ουσίες, όπως το χρησιμοποιούμενο σε αμπελοκαλλιέργειες Chlorpyrifos (Reldan, Lorsban, Dursban, κ.ά.). Να υπογραμμίσουμε ότι οι συγκεκριμένοι κάτοικοι - ασθενείς, ποτέ δεν χρησιμοποίησαν το οργανοφωσφορικό Chlorpyrifos για δική τους χρήση.

Τα παραπάνω συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα έχουν περιγραφεί σε πολυάριθμες εργασίες που έχουν γίνει σε πολλές χώρες για τη συστηματική έκθεση στα οργανοφωσφορικά και στη περίπτωση μας στο Chloropyrifos. Ήταν η βασική αιτία που το 2000 η Αμερική, με νόμο, περιόρισε τη χρήση του και είναι μέσα στην παγκόσμια προσπάθεια για ορθολογική χρήση φυτοφαρμάκων που θα επιχειρηθεί από το 2015 να εφαρμοστεί και στη χώρα μας.

Η δόση του Reldan για παράδειγμα είναι 2 gr/λίτρο νερού. Οι ανάγκες ανάλογα με την ανάπτυξη του αμπελώνα σε λίτρα ψεκασμού είναι από 30-100 λίτρα /στρέμμα. Αν οι ψεκασμοί γίνονται 6- 10 φορές το χρόνο, για αμπελώνες έκτασης 2, 7 και 70 στρεμμάτων – εκτάσεις που προσεγγίζουν τις υπάρχουσες- και ο ψεκάζοντας έχει βάρος σώματος 80 Kgr και εκτίθεται μόνο στο 1% της δραστικής ουσίας, τότε αυτός που έχει τα:

- 2 στρέμματα εκτίθεται σε δόσεις 15-50 mgr/Kgr,

- 7 στρέμματα εκτίθεται σε δόσεις 50-175 mgr/Kgr.
- 70 στρέμματα εκτίθεται σε δόσεις 500-1750 mgr/Kgr.

Αν το 1/1000 της δραστικής ουσίας από το σύνολο των αμπελοκαλλιεργειών εισέλθει στον οργανισμό του μέσου εκτεθειμένου κατοίκου στη περιοχή, τότε την ημέρα του ψεκασμού ο κάτοικος των 80 Kgr εκτίθεται σε δόσεις: 60-200 mgr/Kgr, με δόση αναστολής της ψευδοχοληστεράσης το 1mgr/Kg.

Σύμφωνα με την παραγωγή εταιρεία το chlorpyrifos έχει μέση δόση θνησιμότητας από στόματος σε αρουραίους LD50 = 2.814 mg ανά kg σωματικού βάρους και από τα πειράματα σε ζώα προκύπτει ότι και σε υποτοξικές δόσεις έκθεσης με 1mgr/Kgr βάρους σώματος την ημέρα παρουσιάζονται οι παραπάνω περιγραφείσες ανιάτες και σοβαρές παρενέργειες. Αν ο χειριστής των πολλών στρεμμάτων δεν παίρνει προφυλάξεις, από λόγους βιοσυσσώρευσης και άπνοιας, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος θανάτου του από θανατηφόρα έκθεση ή θανάτου από εκδήλωση κεραυνοβόλου μορφής αιματολογικής πάθησης, κατάσταση που την έχουμε βιώσει στη περιοχή μας.

Όλοι γνωρίζουμε το μέγεθος του ψεκαστικού νέφους που προκαλεί δυσφορία και αποπνικτική ατμόσφαιρα στο χωριό μετά από κάθε ψεκασμό, ανάλογα με τις διευθύνσεις των ανέμων. Όλοι κινδυνεύουμε από τη μακροχρόνια έκθεση, αλλά πιο πολύ όσοι κάθονται πολύ κοντά στις αμπελοκαλλιέργειες. Αυτό προκύπτει και από το πόσα περιστατικά με ανιάτες ασθένειες έχει κάθε κατοικία και από το πόσο σοβαρά είναι άρρωστοι. Στις κατοικίες που είναι σε επαφή ή πολύ κοντά στους αμπελώνες πάσχουν όλα τα μέλη των οικογενειών (γονείς και παιδιά) από παθήσεις όπως καρκίνος μαστού, λέμφωμα, πολυνευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα, αυτοάνοσος θυρεοειδοπάθεια ή καρκίνος θυρεοειδούς, σακχαρώδης διαβήτης κ.ά. παθήσεις που εκδηλώνονται αιτιολογημένα σε μακροχρόνια έκθεση σε οργανοφωσφορικές ουσίες όπως στο Reldan, Lorsban, Dursban κ.ά. Σε μια οικογένεια, που πάσχουν όλα τα μέλη της, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα οργανοφωσφορικών ουσιών σε δείγματα τριχών σε όλα τα μέλη που κατοικούν σε απόσταση 30-80 μέτρων από τους αμπελώνες.

Δεν είχα το χρόνο να ασχοληθώ με τις επιπτώσεις της χρήσης οργανοφωσφορικών σε ζώα. Όμως, είναι γνωστό από εργασίες και εξετάσεις σε δείγματα νεκρών ζώων και δολωμάτων(5), που βγήκαν θετικά – 10 σε σύνολο 32, ποσοστό 31,25% – ως προς την ύπαρξη τοξικών ουσιών (οργανοφωσφορικά, καρβαμιδικά, πυρεθρίνες), έδειξαν τη χρήση ουσιών όπως το methomyl, το oxamyl, το chlorpyrifos-methyl. Οι τοξικολογικές εξετάσεις διενεργήθηκαν από το Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η χρήση δηλητηριασμένων δολωμάτων (21) αποτελεί την κύρια αιτία μη-φυσικού θανάτου αρκετών σημαντικών και προστατευόμενων ειδών της άγριας πανίδας σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Οι μελισσοκόμοι γνωρίζουν πως ένας σοβαρός λόγος κατάρρευσης των μελισσιών είναι ή μη ορθολογική χρήση οργανοφωσφορικών και άλλων φυτοφαρμάκων. Όσες μέλισσες καταφέρουν να επιβιώσουν φέρνουν στη κυψέλη και το Chlorpyrifos και από εκεί στη τροφή των καταναλωτών. Το Reldan βρέθηκε να έχει χρησιμοποιηθεί και σε δολώματα για σκύλους κατά τη διάρκεια των αυτοψιών που διενήργησε η Ευρωπαϊκή Ομάδα Σκύλων στην Κρήτη.

Μηχανισμοί πρόκλησης βλαβών

Το Chlorpyrifos, όπως όλα τα οργανοφωσφορικά προκαλεί:

1.- αναστολή πολλών ενζύμων που είναι χρήσιμα για ποικίλες λειτουργίες του οργανισμού όπως κυτταρική άμυνα, ενδοκρινείς αδένες (θυρεοειδής, πάγκρεας κ.ά), οστεοποίηση, ανιφλεγμονώδεις(αύξηση των λοιμώξεων, ιώσεων όπως έρπητα HIV), νοητικές λειτουργίες μνήμης, προσοχής, αντίληψης, στήριξη, βιάδιση, όραση, αναπαραγωγικό σύστημα, συγγενείς ανωμαλίες και τερατογενέσεις, αιματολογική αρπότητα, μυς, ήπαρ, νεφροί, πνεύμονες, αλλεργίες, νεοπλασίες, καρκίνοι, διαταραχές στη παραγωγή και κατανάλωση ενέργειας σε κυτταρικό επίπεδο, ααυτοάνοσα νοσήματα, δερματοπάθειες, αρτηριοσκληήρυνση, υπερλιπιδαιμία (22) , υπέρταση κ.τ.λ.

2. – επιγενετικές βλάβες και μεταλλάξεις. Η αναστολή των ενζύμων από τα οργανοφωσφορικά θα προκαλέσει άμεση βιοχημική διαταραχή και υπερέκφραση γονιδίων για την αναπλήρωση των ενζύμων. Η αναστολή ενζύμων που έχουν σχέση με τη λειτουργία των πυρήνων των κυτάρων και κύρια του DNA θα προκαλέσει μεταλλάξεις σε γονίδια που έχουν ρόλο στο πολλαπλασιασμό και στη κατανάλωση ενέργειας των κυτάρων. Έτσι η υπερέκφραση ή η μετάλλαξη γονιδίων τροποποιεί τη συμπεριφορά των κυτάρων, σχηματίζονται νέοι παθολογικοί κλάδοι κυτάρων που θα προκαλέσουν αιματολογικές ασθένειες όπως παραπρωτεϊναιμίες, γαμμαπάθεια, λεμφώματα, λευχαιμίες κ.ά., αλλά και αύξηση καρκίνων οστών, προστάτου, παγκρέατος, πνευμόνων, εγκεφάλου, δέρματος κ.τ.λ.

Οι βλάβες των οργανοφωσφορικών στον οργανισμό είναι μη αναστρέψιμες όταν συμβούν οι επιγενετικές βλάβες, που γίνονται δυστυχώς από τις πρώτες ώρες της έκθεσης. Οι βλάβες είναι αθροιστικές και αρχικά δεν υπάρχουν συμπτώματα. Οι βιοχημικές, ενδο- και εξω- κυτταρικές βιοχημικές αλλαγές θα χρειαστούν πολλά χρόνια μέχρι να δώσουν τα πρώτα συμπτώματα. Τα πρώτα συμπτώματα είναι ποικίλα, αφορούν διάφορες περιοχές και υποβαθμίζεται η αξιολόγηση τους. Δεν υπάρχει η σωστή εκπαίδευση των ιατρών στην διερεύνηση της μακροχρόνιας επίδρασης των χημικών ουσιών στην υγεία. Χάνεται χρόνος, τα συμπτώματα και οι ασθένειες έρχονται με ώσεις ή παροξυσμούς, μέχρι να έρθει το μοιραίο τέλος.

Οι συνέπειες

Γιατί ζούμε? Τι σημαίνει να χαλάσει ένα κύτταρο μας από οργανοφωσφορικά? Για παράδειγμα τι σημαίνει να αλλάζουν συμπεριφορές και δομές τα κύτταρα μας?

Ας κάνουμε το χωριό οργανισμό και τα σπίπα όργανα και τους ανθρώπους κύτταρα. Φεύγει από ένα σπίπι ένας άνθρωπος για να ειδοποιήσει ένα άλλο άνθρωπο, σε ένα άλλο σπίπι, για ένα συγκεκριμένο ραντεβού στη πλατεία στις 9 το βράδυ. Αυτός που έχει πάρει την εντολή στο δρόμο από κάποιον λόγο

(πυρετό ή πιοτό), ξεχνά ή πάει σε άλλο σπίπ και λέει τη παραγγελία σε ένα άλλο άτομο ή την λέει παραλλαγμένη, δηλ. δίνει άλλη ώρα ραντεβού ή σε άλλο τόπο. Τι αποτέλεσμα θα έχει αυτή η ενέργεια ? Όταν αυτό αφορά ένα άτομο, η ζωή στο χωριό δεν διαταράσσεται. Αν όμως με τον καιρό μεγαλώσει ο αριθμός των παθολογικών προσώπων, διαταράσσεται η επικοινωνία, το αποτέλεσμα. Κανείς δεν κάνει αυτό που πρέπει, όταν χρειάζεται, όσο μπορεί και για το διάστημα που χρειάζεται. Όλοι γίνονται επικίνδυνοι, δεν αναγνωρίζει ο ένας τον άλλο, ο ένας τα βάζει με το δίπλα του και στο τέλος τίποτε δεν γίνεται όπως πρέπει. Το χωριό σταματά να ζει

Ας φανταστούμε ένα μελίσι. Κάθε μέλισσα έχει μια αποστολή, κάνει μια δουλειά και ζει αρμονικά με τις άλλες. Κάποτε ένα άκαρι κάθεται στον αυχένα μιας μέλισσας και ρουφά τους χυμούς της εξασθενίζοντας την. Η μέλισσα καταλαβαίνει το πρόβλημα και προσπαθεί με τα φτερά της και τα πόδια της να ξεφορτωθεί το άκαρι. Όλη η ώρα αναλώνεται στο να τριγυρίζει στο ίδιο σημείο, χωρίς να πετά και να παράγει έργο για τη κυψέλη. Το άκαρι δεν φεύγει γιατί έχει επιλέξει το μέρος προσκόλλησης του, γεννά νέα ακάρια και το μελίσι σιγά- σιγά γίνεται μια κοινωνία αδύναμων και ανήμπορων μελισσών. Στο τέλος το μελίσι καταστρέφεται εντελώς γιατί δεν τρέφεται, δεν κινείται, δεν επικοινωνούν καλά τα μέλη του και δεν αναπαράγεται. Έτσι και ένας οργανισμός ζει γιατί γίνονται κάποιες λειτουργίες στα κύτταρα του. Λειτουργίες κίνησης, τροφής, πολλαπλασιασμού, επικοινωνίας και θανάτου. Για να ζήσει ένα κύτταρο πρέπει να κάνει όλες αυτές τις λειτουργίες. Να γεννιέται, να αναπτύσσεται, να διαφοροποιείται, να προσφέρει και να πεθαίνει. Το Chlostryifos και κάθε οργανοφωσφορικό όταν το ψεκάζουν με τουρμπίνες στα αμπέλια, δίπλα σε μόνιμες κατοικίες, με το ψεκασμένο εισπνεόμενο αέρα, τη μολυσμένη τροφή που θα φαγωθεί από τα κηπευτικά που έχουν πάρει τις δραστικές ουσίες, το δέρμα ή τα ρούχα των παρευρισκόμενων μπαίνει στο αίμα, στη κυκλοφορία. Πηγαίνει παντού σε κάθε κύτταρο, αφού περνά κάθε φραγμό είτε του πλακούντα της μήτρας, είτε του εγκεφάλου. Με αναστολές δεκάδων ενζύμων αλλάζει τις λειτουργίες των κυττάρων, τις σταματά ή τους δίνει άλλες ιδιότητες, με αποτέλεσμα τη κυτταρική εκφύλιση, τη μετάλλαξη, την εξαθλίωση της ποιότητας της ζωής, την εξάντληση και το πρόωρο θάνατο του οργανισμού. Τελικές ιατρικές διαγνώσεις μπορεί να είναι λέμφωμα, λευχαιμία, αυτοάνοση ρευματοειδής αρθρίτιδα, αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια, ιδιοπαθής πολυνευροπάθεια απομυελινωτικής και αξονικής μορφής. Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, Parkinson, Νόσος Alzheimer, άνοια, καρκίνος παγκρέατος, προστάτη κ.ά. Ο βασικός αίτιος όμως διαφεύγει και κάποιοι έχουν παλέψει πολύ γι' αυτό.

Ο καλλιεργητής υποχρεούται να είναι ενήμερος και εκπαιδευμένος στη γνώση των ωφελειών των καλλιεργητικών πρακτικών της βιολογικής καλλιέργειας, για τον ίδιο και τους εργάτες που απασχολεί, αλλά και των βλαβερών επιπτώσεων της χημικής καλλιέργειας στους κατοίκους της περιοχής που ζουν σε απόσταση ολίγων μέτρων ή και σε επαφή με τους αμπελώνες. Όλοι γνωρίζουν ότι λίγα μέτρα δίπλα στους ψεκαζόμενους αμπελώνες καλλιεργούνται κηπευτικά για οικιακή και εμπορική χρήση με παραπέρα διάδοση του chlostryifos και σε άλλους καταναλωτές

Διεθνής Εμπειρία

Υπάρχουν δημοσιοποιημένες **εθνικές** (Αμερική, Ινδία κ.ά.) και **διεθνείς νομοθεσίες και αποφάσεις δικαστηρίων** για τα προβλήματα από τη χρήση του Chlorpyrifos. Για παράδειγμα οργανισμοί όπως οι Pesticide Action Network (PANNA) και Natural Resources Defense Council (NRDC) έχουν συμφωνήσει ότι το chlorpyrifos πληροί τα 4 κριτήρια (επιμονή, βιοσυσσώρευση, μεταφορά σε μεγάλες αποστάσεις και τοξικότητα) του Παραρτήματος D της Σύμβασης της Στοκχόλμης (Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants) και θα πρέπει να περιοριστεί η χρήση του (23).

Στη **Συγκαμπούρη**, περιορίστηκε η χρήση του από το 2009 (24).

Το 2010, στην **Ινδία** μετά από έρευνα του Κεντρικού Γραφείου Ερευνών βρέθηκαν ένοχοι για δωροδοκία αξιωματούχοι της Ινδίας από τη Dow, για να επιτρέψουν την πώληση του chlorpyrifos (25).

Στη **Βόρειο Αφρική** περιορίστηκε η χρήση του από το 2010 (26).

Στην **Αμερική**, διάφοροι νόμοι άμεσα και έμμεσα ρυθμίζουν τη χρήση του chlorpyrifos. Αυτοί οι νόμοι που εφαρμόζονται από τις EPA, NIOSH, USDA and FDA, περιλαμβάνουν τους νόμους για καθαρό νερό (Clean Water Act-CWA), για επικίνδυνες ουσίες (Endangered Species Act-ESA), τον ομοσπονδιακό νόμο για εντομοκτόνα, μυκητοκτόνα και τρωκτικοκτόνα (Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act- FIFRA), τον ομοσπονδιακό νόμο για τρόφιμα, φάρμακα και καλλυντικά (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act -FFDCA), το νόμο συνολικής περιβαλλοντικής απόκρισης, αποζημίωσης και ευθύνης (Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act -CERCLA) και το νόμο σχεδιασμού έκτακτης ανάγκης και γνώσης κοινοτικού δικαίου(Emergency Planning and Community Right-to-Know Act - EPCRA). Ως φυτοφάρμακο, το chlorpyrifos πωλείται στις ΗΠΑ για περιορισμένη χρήση στις καλλιέργειες και αλλού αλλά από πιστοποιημένους εφαρμοστές φυτοφαρμάκων.

Από το 2000 στις ΗΠΑ, για το Chlorpyrifos, οι κατασκευαστές συμφώνησαν με την EPA (Environment Protection Agency) να περιοριστεί οικειοθελώς η χρήση του σε περιοχές που εκτίθενται παιδιά, όπως σπίτια, σχολεία και μονάδες καθημερινής φροντίδας παιδιών. Η FFDCA έχει απαιτήσει από την EPA να βάλει όρια υπολειμμάτων του Chlorpyrifos σε τροφές ανθρώπων και ζώων, εξ αιτίας του υψηλού κινδύνου χρόνιας έκθεσης ανθρώπων από τροφές. Το όριο ανοχής για το Chlorpyrifos είναι 0.1 μέρος στο εκατομμύριο (0,1ppm)

Το 2006, για να περιοριστεί η έκθεση παιδιών, το όριο ανοχής στο chlorpyrifos τροποποιήθηκε από την EPA για μήλα, σταφύλια και τομάτες. Απαγορεύτηκε η χρήση του για λαχανικά(σπανάκι, καρότα, στο 0,01 ppm. Η ανεύρεση υπολειμμάτων σε τέτοια λαχανικά υποδηλώνει κακή χρήση ή μεταφορά του chlorpyrifos με το ψεκαστικό νέφος.

Το Chlorpyrifos ως επικίνδυνη ουσία στο νερό υπόκειται σε ειδικό καθεστώς δυνάμει του άρθρου 311(b)(2)(A) του νόμου Federal Water Pollution Control Act και στις τροποποιήσεις του νόμου Clean Water Act του 1977 και 1978. Το 2009, για προστασία του σολομού και της πέστροφας με νόμους των Clean Water Act και Endangered Species Act, η EPA και η National Marine Fisheries Service- NMFS συνέστησαν οικιοθελώς περιορισμό της χρήσης chlorpyrifos στις Πολιτείες Idaho, Oregon, και Washington, να μπουν όρια υπολειμμάτων στα ψάρια και την επισήμανση της υπολειμματικότητας σε όλα τα προϊόντα στα οποία έχει χρησιμοποιηθεί το chlorpyrifos.

Παρόλα αυτά τον Αύγουστο 2014, στο Περιφερειακό Δικαστήριο των ΗΠΑ για τη Δυτική Περιφέρεια της Ουάσιγκτον επιδικάστηκε η EPA από προσφυγή περιβαλλοντικών ομάδων και αλιέων, η EPA δέχτηκε να περιορίσει το ύψος των εφαρμοζόμενων αεροψεκασμών στη Καλιφόρνια, Όρεγκον και Ουάσιγκτον, από τα 300 πόδια ύψος στα 60 πόδια, για τη προστασία των σολομών από τα ψεκαστικά νέφη.

Το National Response Center (NRC) διαθέτει 24ωρη ανοικτή γραμμή επικοινωνίας στο (800) 424-8802, για να δηλώνεται κάθε ύποπτη ή διαπιστωμένη περίπτωση δηλητηρίασης από το chlorpyrifos.

Το 1995, η Dow πλήρωσε στην EPA \$732,000 γιατί δεν της απέστειλε τις αναφορές που είχε λάβει για 249 περιπτώσεις δηλητηρίασης με chlorpyrifos.

Από το 1989, ο OSHA (Occupational Safety and Health Administration), καθόρισε στους χειριστές ψεκασμών με chlorpyrifos το όριο των 8 ωρών, με πλήρη κάλυψη μέτρων προστασίας, για να μη γίνεται υπέρβαση του ορίου (0.2 mg/m3) έκθεσης.

Το 2005, η EPA άσκησε διοικητική ένσταση κατά JSH Farms, Inc. (Wapato, Ουάσιγκτον) με τις προτεινόμενες κυρώσεις των \$ 1.680 για τη χρήση του chlorpyrifos το 2004, χωρίς τον κατάλληλο εξοπλισμό. Ένα παρακείμενο ακίνητο ήταν μολυσμένο με ουσίες chlorpyrifos λόγω μετατόπισης των φυτοφαρμάκων από τη JSH Farms, και ο ιδιοκτήτης του ακινήτου υπέστη ερεθισμό στα μάτια και στο δέρμα του.

Το 2003, η Dow συμφώνησε να πληρώσει \$ 2 εκατομμύρια στην πολιτεία της Νέας Υόρκης, σε απάντηση σε μια αγωγή που κατατέθηκε από το Γενικό Εισαγγελέα για τον τερματισμό της παράνομης διαφήμισης της Dow Durban ως "ασφαλές".

Η California έχει βάλει όρια μέγιστων και μέσων συγκεντρώσεων του chlorpyrifos στο νερό τα 0.025 ppb και 0.015 ppb, αντίστοιχα.

Ελληνική νομοθεσία

Ο νέος Νόμος 4235/2014 (ΦΕΚ 32/Α') του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης στο άρθρο 35 για την εμπορία των γεωργικών φαρμάκων προβλέπει ότι από 26/11/2015 θα εναρμονισθεί η λιανική πώληση των γεωργικών φαρμάκων σύμφωνα με την παράγραφο 4 του άρθρου 33 και την Οδηγία 2009/128/ΕΚ για υποχρεωτική συνταγογράφηση γεωργικών φαρμάκων, από χρήστες με πιστοποιητικό επαρκούς γνώσης των θεμάτων ορθολογικής χρήσης των

γεωργικών φαρμάκων, επιβολή προστίμων σε πωλητές που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις του νόμου κ.τ.λ. (27).

Η κοινή υπουργική απόφαση 8197/90920/ΦΕΚ Β/1883/01.08.2013 για θέσπιση εθνικού σχεδίου δράσης με στόχο την εφαρμογή της Οδηγίας 2009/128/ΕΚ και την προστασία του ανθρώπου και του περιβάλλοντος που την υπογράφουν οι υπουργοί Υγείας, Αγροτικής ανάπτυξης και τροφίμων-περιβάλλοντος, ενέργειας και κλιματικής αλλαγής.

Περιλαμβάνει τη κατάρτιση στην ορθολογική χρήση των γεωργικών φαρμάκων, τη διαδικασία χορήγησης πιστοποιητικού γνώσεων ορθολογικής χρήσης γεωργικών φαρμάκων, την ενημέρωση του κοινού για τα γεωργικά φάρμακα, την εφαρμογή των γεωργικών φαρμάκων στις ειδικές περιοχές, οι κατ' ελάχιστον αποστάσεις που πρέπει να τηρούνται μεταξύ ζώνης ψεκασμού γεωργικών φαρμάκων και περιοχής, θέματα Ολοκληρωμένης Φυτοπροστασίας κ.ά.(28).

Τι κάνουμε;

Από τη διεθνή βιβλιογραφία και από το πολύ μεγάλο αριθμό κρουσμάτων ανιάτων και βασιανιστικών ασθενειών σε κατοίκους των χωριών Πενταμοδίου και Πετροκέφαλου Ηρακλείου, που μένουν μόνιμα πολύ κοντά σε ψεκαζόμενους με *Chlorpyrifos* αμπελώνες τη τελευταία 15ετία, έχουμε καταλάβει ότι ήρθε η ώρα να αναλάβουμε όλοι τις ευθύνες μας. Τι θέλουμε? Να ζήσουμε ή να πεθάνουμε? Θέλουμε να χαιρόμαστε τα γερά παιδιά μας ή να τα πηγαίνουμε άρρωστα στα νοσοκομεία? Θέλουμε οι γονείς μας να ζουν με αξιοπρέπεια ή να είναι μέσα στην άνοια και τις μακροχρόνιες θεραπείες? Θέλουμε οι λίγοι άρρωστοι σήμερα από τα οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα, να γίνουμε αύριο δεκάδες και με ανιάτες ασθένειες?

Κάθε νέος ψεκασμός με οργανοφωσφορικά φάρμακα, σε απόσταση κάτω από τα 500 μέτρα από τα σπίπα, ανεξάρτητα του τρόπου ψεκασμού, στερεί το δικαίωμα της ζωής και της υγείας.. Τα περιστατικά στο χωριό μας από τις επιπτώσεις των φυτοφαρμάκων στις αμπελοκαλλιέργειες επιτραπέζιων σταφυλιών περιμένουν τη αποφασιστική και άμεση ομόφωνη απόφαση: **Να σταματήσουν αμέσως οι χημικοί ψεκασμοί κοντά στα σπίπα.**

Έχουμε δικαίωμα να προστατευτούμε από το θανάσιμο κίνδυνο των χημικών ψεκασμών, να χαρούμε την υγεία μας. Έχουν υποχρέωση οι καλλιεργητές να σεβαστούν τις ζωές τους, τους εργαζόμενους στους αμπελώνες και τους κατοίκους των χωριών που έχουν ανιάτους ασθενείς και ύποπτο θάνατο από τοξικά φυτοφάρμακα.

Αγαπάμε τη ζωή, τα παιδιά μας και όλοι θέλουμε να ζήσουμε.

Δεν θα επιτρέψουμε σε κανένα να χαλάσει ή να στερέψει τις ζωές μας από χημικούς ψεκασμούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. - Οι βιοχημικές και επιγενετικές βλάβες από μακροχρόνια έκθεση σε μικρές δόσεις οργανοφωσφορικών στον οργανισμό γίνονται από τις πρώτες ώρες

της έκθεσης είναι μη αναστρέψιμες, αθροιστικές, ασυμπτωματικές αρχικά και προκαλούν όψιμα, ανίατες φλεγμονώδεις, νευροεκφυλιστικές, αιματολογικές, ανοσολογικές, αναπτυξιακές, ενδοκρινολογικές και νεοπλασματικές παθήσεις.

2.- Υπάρχει ανάγκη νέων μελετών που να συνδέουν την αύξηση νευροεκφυλιστικών, ενδοκρινολογικών, νεοπλασματικών, φλεγμονωδών και αιματολογικών ασθενειών με τη μακροχρόνια έκθεση σε μικρές ποσότητες οργανοφωσφορικών και πυρεθρινοειδών.

3. – Χρειάζεται συστηματική ενημέρωση του κοινού και σωστή εκπαίδευση των ιατρών για τη διερεύνηση της σχέσης της μακροχρόνιας επίδρασης των χημικών ουσιών στην υγεία.

4.- Επιβάλλεται η συμμετοχή εκπροσώπων φορέων υγείας και περιβάλλοντος σε κάθε πρόγραμμα καταπολέμησης των εχθρών στις καλλιέργειες.

5.- Η μετάβαση της ημερολογιακής χημικής καταπολέμησης σε ολοκληρωμένη βιολογική είναι επιβεβλημένη και μονόδρομος σε καλλιέργειες ασπικών και ημιασπικών περιοχών που συνορεύουν ή έχουν πολύ κοντά δημόσιες υπηρεσίες, νοσοκομεία, σχολεία, αθλητικές εγκαταστάσεις, κατοικίες με οικογένειες, μικρά παιδιά και υπερήλικες.

6.- Για τις ανάγκες της ολοκλήρωσης του εργαστηριακού και ιατρικού ελέγχου των κατοίκων που έχουν πέσει θύματα από χημικούς ψεκασμούς στη περιοχή και ιδιαίτερα για τα παιδιά, τη παροχή βοήθειας για ανακούφιση των συμπτωμάτων τους, την ενημέρωση του ευρύτερου κοινού και τη διεκδίκηση των δικαιωμάτων προάσπισης της υγείας και της ασφαλούς διαβίωσης μας κοντά στους συστηματικά ψεκαζόμενους αμπελώνες, θα γίνει μετά την σημερινή ημερίδα αξιολόγηση και παραπέρα προώθηση των δεδομένων με τη συνεργασία των αρμόδιων φορέων.

ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. - "Insecticide." Encyclopædia Britannica. Encyclopædia Britannica Online. Encyclopædia Britannica, 2011. Web. Ανακτήθηκε στις 09 Αυγ. 2011

2. - Bouchard, Maryse F.; Bellinger, David C.; Wright, Robert O.; Weisskopf, Marc G. (17 May 2010). "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides" (PDF). *Pediatrics (American Academy of Pediatrics)* 125 (6): e1270–e1277. doi:10.1542/peds.2009-3058. ISSN 1098-4275. PMC 3706632. PMID 20478945.

3. - Megan, Brooks (17 May 2010). "Organophosphate Pesticides Linked to ADHD". *Environmental AirTechs*.

4. - Klein, Sarah. Study: ADHD linked to pesticide exposure. *CNN*. 17 May 2010.

5 - Marks, Amy R.; Harley, Kim; Bradman, Asa; Kogut, Katherine; Boyd Barr, Dana; Johnson, Caroline et al. (19 Aug 2012). "Organophosphate Pesticide

Exposure and Attention in Young Mexican-American Children: The CHAMACOS Study". Environmental Health Perspectives 118 (12): 1768–1774. doi:10.1289/ehp.1002056.

6. -<http://en.wikipedia.org/wiki/Chlorpyrifos>

7. - Environ Health Perspect. 2003 Mar; 111(3): 377–382.

Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets.

Cynthia L Curl, Richard A Fenske, and Kai Elgethun
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241395/>

8. -22. - ΙΑΤΡΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΛΟΓΟΣ
Διδακτορική διατριβή Παν/μιου Αιγαίου: Μελέτη Φωτοδιάσπασης φυτοφαρμάκων και εκτίμηση της συνδυασμένης τοξικότητας τους (Σελίδα 102), 2009 <http://www.srcosmos.gr/srcosmos/showpub.aspx?aa=13426>

9. - National Pesticide Information Center
<http://npic.orst.edu/factsheets/chlorptech.html>

10 - Radcliff's IPM World Textbook, University of Minnesota
(<http://ipmworld.umn.edu/chapters/higley.htm>)

11.- Meriel Watts, PhD,
For Pesticide Action Network North America, August 2012
(http://www.pan-europe.info/News/PR/121009_Chlorpyrifos_as_POP_final.pdf)

12. -The effect of thyroid hormone on bone metabolism and osteoporosis

Kung, Awc (1994).

https://beta.openaire.eu/search/publication?articleId=od_____961::d04482a442d6145e6780220f523a829c

13. - Egypt. J. Histol. Vol. 33, No. 3, Sep., 2010: 441 - 450
Effect of Chlorpyrifos on Thyroid Gland of Adult Male Albino Rats
Abeer M. Shady and Fayroz I. Noor El-Deen
Histology and Forensic and Toxicology Departments, Faculty of Medicine,
Menoufyia University
<http://www.ejhistology.eg.net/Pdf2010/n3-2010/EJH330304.pdf>

14. - "Entrez Gene: HDAC1 histone deacetylase 1" και Transcriptional Regulation of FATS Gene and It's Inhibiting Effect on the Degradation of p21, ZhangXiFeng, Tianjin Medical University- Oncology. 2011.

15. - Neuroendocrine control of reproductive aging: roles of GnRH Neurons Weiling Yin and Andrea C Gore. Division of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy and Institute for Neuroscience and Institute for Cellular and Molecular Biology, University of Texas at Austin, USA

Correspondence should be addressed to A C Gore at Division of Email:
andrea.gore@mail.utexas.edu
<http://www.reproduction-online.org/content/131/3/403.full.pdf>

16. -Toxicol Ind Health. 2007 Aug;23(7):439-44.

Testicular toxicity of chlorpyrifos (an organophosphate pesticide) in albino rat.
Joshi SC1, Mathur R, Gulati N.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18536496>

17. - Rauch, SA; Braun, JM; Barr, DB; Calafat, AM; Khoury, J; Montesano, AM et al. (20 Mar 2012). "Associations of prenatal exposure to organophosphate pesticide metabolites with gestational age and birth weight.". *Environ Health Perspect.* 120 (7): 1055–60.
doi:10.1289/ehp.1104615. PMC 3404666. PMID 22476135. Retrieved May 15, 2012.

18. -Neurotoxicology. 1993 Winter;14(4):429-36. Amygdala kindling in immature rats: proconvulsant effect of the organophosphate insecticide-chlorpyrifos. Wurpel JN1, Hirt PC, Bidanset JH. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513072>

19. –CHLORPYRIFOS -TECHNICAL FACT SHEET, National Pesticide Information Center. USA

<http://npic.orst.edu/factsheets/chlorptech.pdf>

20. - U.S. Environmental Protection Agency, Technology Transfer Network, Air Toxics Health Effects Glossary, 2009.
<http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/hapglossaryrev.html#RfD>

21 - Chlorpyrifos και δολώματα για ζώα
<http://www.econews.gr/2014/01/17/dilitiriamena-dolomata-110579/>

22. -Arch Toxicol. 2000 Nov;74(9):533-8.

The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro).

Gultekin F, Ozturk M, Akdogan M.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131033>

23. -
<http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlorpyrifos&action=edit§ion=21>

24. - Yong, Koh Chin 2009-01-01). "Prohibition on the use of chlorpyrifos in Singapore" (PDF). National Environment Agency. Retrieved 2014-08-14.) και (<http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlorpyrifos&action=edit§ion=2> και <http://en.wikipedia.org/wiki/Chlorpyrifos>).

25. - "Dow raided by CBI: profited \$330,000 by bribing officials to license Dursban". International Campaign for Justice in Bhopal. 2007-08-21. Retrieved 2014-08-19.)
26. - "Harmful pesticide banned in SA - South Africa". IOL News. Retrieved 2014-08-08.)
27. - Νόμος 4235/2014 (ΦΕΚ 32/Α΄) Άρθρο 35, Εμπορία γεωργικών φαρμάκων
http://www.dsanet.gr/Epikairothta/Nomothesia/ya8197_13.htm
28. - ΥΠΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΦΑΣΗ 8197/90920/ΦΕΚ Β/1883/01.08.2013
Θέσπιση Εθνικού Σχεδίου Δράσης με στόχο την εφαρμογή της Οδηγίας 2009/128/ΕΚ και την προστασία του ανθρώπου και του περιβάλλοντος.
http://www.dsanet.gr/Epikairothta/Nomothesia/ya8197_13.htm

Συμπληρωματική βιβλιογραφία

Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chlorpyrifos; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office: Washington, DC: 2006.

Tomlin, C. D. S. The Pesticide Manual, A World Compendium, 14th ed.; British Crop Protection Council: Alton, Hampshire, UK, 2006; p 186-187.

Lewis, R. A. Lewis' Dictionary of Toxicology; Lewis Publishers: New York, 1998; pp 681, 1030.

Reregistration Eligibility Science Chapter for Chlorpyrifos Fate and Environmental Risk Assessment Chapter; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, Environmental Fate and Effects Division, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1999.

Smegal, D. C. Human Health Risk Assessment Chlorpyrifos; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, Health Effects Division, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2000; pp 1-131.

Karanth, S.; Pope, C. Carbosylesterase and A-Esterase Activities during Maturation and Aging: Relationship to the Toxicity of Chlorpyrifos and Parathion in Rats. Toxicol. Sci. 2000, 58, 282-289.

Toxicological Profile for Chlorpyrifos; U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service: Atlanta, 1997.

Reigart, J. R.; Roberts, J. R. Organophosphate Insecticides. Recognition and Management of Pesticide Poisonings, 5th ed.; U.S Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1999.

Blodgett, D. J. Organophosphate and Carbamate Insecticides. Small Animal Toxicology, 2nd ed.; Peterson, M. E.; Talcott, P. A., Eds.; Elsevier Saunders: St. Louis, 2006; pp 941-947.

Lotti, M.; Moretto, A. Organophosphate-Induced Delayed Polyneuropathy. *Toxicol. Rev.* 2005, 24 (1), 37-49.

Kamrin, M. A. Pesticide Profiles Toxicity, Environmental Impact, and Fate; Lewis Publishers: Boca Raton, FL, 1997; pp 147- 152.

Dam, K.; Seidler, F. J.; Slotkin, T. A., Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Dev. Brain Res.* 2000, 121, 179-187.

Carr, R. L.; Chambers, H. W.; Guarisco, J. A.; Richardson, J. R.; Tang, J.; Chambers, J. E. Effects of repeated oral postnatal exposure to chlorpyrifos on open-field behavior in juvenile rats. *Toxicol. Sci.* 2001, 59, 260-267.

Roy, T. S.; Andrews, J. E.; Seidler, F. J.; Slotkin, T. A. Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. *Teratology* 1998, 58, 62-68.

Whitney, K. D.; Seidler, F. J.; Slotkin, T. A. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995, 134, 53-62.

Crumpton, T. L.; Seidler, F. J.; Slotkin, T. A. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos in vivo and in vitro: effects on nuclear transcription factors involved in cell replication and differentiation. *Brain Res.* 2000, 857, 87-98.

Dam, K.; Garcia, S. J.; Seidler, F. J.; Slotkin, T. A. Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways. *Dev. Brain Res.* 1999, 16 (1), 9-20.

Ricceri, L., Markina, N., Valanzano, A., Fortuna, S., Cometa, M.F., Meneguz, A., Calamandrei, G. Developmental exposure to chlorpyrifos alters reactivity to environmental and social cues in adolescent mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 191, 189-201.

Zheng, Q., Olivier, K., Won, W.K., Pope, C.N. Comparative Cholinergic Neurotoxicity of Oral Chlorpyrifos Exposures in Prewaning and Adult Rats. *Toxicol. Sci.* 2000, 55, 123-132.

Moser, V. C.; Padilla, S. Age- and Gender-Related Differences in the Time Course of Behavioral and Biochemical Effects Produced by Oral Chlorpyrifos in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998, 149, 107-119.

Osweiler, G. D. *Toxicology*; Williams and Wilkins: Media, PA, 1996; p 235.

CDC. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals; U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2005; pp. 349-377.

Nolan, R. J.; Rick, D. L.; Freshour, N. L.; Saunders, J. H. Chlorpyrifos: Pharmacokinetics in Human Volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984, 73, 8-15.

Hopper, K.; Aldrich, J.; Haskins, S. C.; The recognition and treatment of the intermediate syndrome of organophosphate poisoning in a dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2003, 13 (1), 42-43.

Moretto, A.; Lotti, M. Poisoning by Organophosphorus Insecticides and Sensory Neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998, 64, 463-468.

Capodicasa, E.; Scapellato, M. L.; Moretto, A.; Caroli, S.; Lotti, M. Chlorpyrifos-induced delayed polyneuropathy. *Arch. Toxicol.* 1991, 65 (2), 150-5.

Fikes, J. D.; Zachary, J. F.; Parker, A. J.; Beasley, V. R., Clinical, biochemical, electrophysiologic, and histologic assessment of chlorpyrifos induced delayed neuropathy in the cat. *Neurotoxicol.* 1992, 13 (3), 663-78.

Thompson, C. M.; Richardson, R. J. Anticholinesterase Insecticides. *Pesticide Toxicology and International Regulation*; Marrs, T. C.; Ballantyne, B., Eds.; John Wiley and Sons, Ltd.: West Sussex, England, 2004; pp 89-127.

Wagner, S. L. Diagnosis and Treatment of Organophosphate and Carbamate Intoxication. *Human Health Effects of Pesticides*; Keifer, M. C., Ed.; Hanley and Belfus: Philadelphia, 1997; Vol. 12, pp 239-249.

Richardson, R. J., Assessment of the neurotoxic potential of chlorpyrifos relative to other organophosphorus compounds: a critical review of the literature. *J. Toxicol. Environ. Health* 1995, 44 (2), 135-65.

Lotti, M.; Moretto, A.; Zoppellari, R.; Dainese, R.; Rizzuto, N.; Barusco, G. Inhibition of lymphocytic neuropathy target esterase predicts the development of organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Arch. Toxicol.* 1986, 59 (3), 176-9.

Aiuto, L. A.; Pavlakis, S. G.; Boxer, R. A. Life-threatening organophosphate-induced delayed polyneuropathy in a child after accidental chlorpyrifos ingestion. *J. Pediatr.* 1993, 122 (4), 658-60.

Yano, B. L.; Young, J. T.; Mattsson, J. L. Lack of carcinogenicity of chlorpyrifos insecticide in a high-dose, 2-year dietary toxicity study in Fischer 344 rats. *Toxicol. Sci.* 2000, 53 (1), 135-144.

Costa, L. G.; Schwab, B. W.; Murphy, S. D. Tolerance to anticholinesterase compounds in mammals. *Toxicology* 1982, 25 (2- 3), 79-97.

Sultatos, L. G. Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health* 1994, 43, 271-289.

Albers, J. W.; Cole, P.; Greenberg, R. S.; Mandel, J. S.; Monson, R. R.; Ross, J. H.; Snodgrass, W. R.; Spurgeon, A.; Gemert, M. V. Analysis of chlorpyrifos exposure and human health: expert panel report. *J. Toxicol. Environ. Health, Part B* 1999, 2 (4), 301-324.

Albers, J. W.; Berent, S.; Garabrant, D. H.; Giordani, B.; Schweitzer, S. J.; Garrison, R. P.; Richardson, R. J. The Effects of Occupational Exposure to Chlorpyrifos on the Neurologic Examination of Central Nervous System Function: A Prospective Cohort Study. *J. Occup. Environ. Med.* 2004, 46 (4), 367-378.

Coulston, F.; Golberg, L.; Griffin, T. Safety evaluation of DOWCO 179 in human volunteers. Albany Medical College: Albany, NY, 1972. Unpublished study. EPA MRID 95175. Smegal, D. C. Human Health Risk Assessment Chlorpyrifos; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, Health Effects Division, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2000.

Draft List of Initial Pesticide Active Ingredients and Pesticide Inerts to be Considered for Screening Under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; U.S. Environmental Protection Agency.
<http://www.epa.gov/endo/pubs/prioritysetting/draftlist.htm> (accessed Jan 2008), updated June 2007.

Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (Final); U.S. Environmental Protection Agency, U.S Government Printing Office: Washington, DC, 2005.

Dam, K., Seidler, F.J., and Slotkin, T.A. Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Dev. Brain Res.* 2000, 121 (2), 179-187.

Carr, R. T.; Chambers, H.W.; Guarisco, J. A.; Richardson, J. R.; Tang, J.; Chambers, J. E. Effects of Repeated Oral Postnatal Exposure to Chlorpyrifos on Open-Field Behavior in Juvenile Rats. *Toxicol. Sci.* 2001, 59, 260-267.

Jett, D. A.; Navoa, R. V.; Beckles, R. A.; McLemore, G. L. Cognitive Function and Cholinergic Neurochemistry in Weanling Rats Exposed to Chlorpyrifos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001, 174 (2), 89-98.

Roy, T. S.; Andrews, J. E.; Seidler, F. J.; Slotkin, T. A. Chlorpyrifos Elicits Mitotic Abnormalities and Apoptosis in Neuroepithelium of Cultured Rat Embryos. *Teratol.* 1998, 58, 62-68.

Eaton, D. L.; Daroff, R. B.; Autrup, H.; Bridges, J.; Buffler, P.; Costa, L. G.; Coyle, J.; McKhann, G.; Mobley, W. C.; Nadel, L.; Neubert, D.; Schulte-Hermann, R.; Spencer, P. S. Review of the Toxicology of Chlorpyrifos With an Emphasis on Human Exposure and Neurodevelopment. *Crit. Rev. Toxicol.* 2008, 38 (1 supp 2), 1-125.

Rauh, V. A.; Garfinkle, R.; Perera, F. P.; Anderws, H. F.; Hoepner, L.; Barr, D. B.; Whitehead, R.; Tang, D.; Whyatt, R. W. Impact of Prenatal Chlorpyrifos Exposure on Neurodevelopment in the First 3 Years of Life Among Inner-City Children. *Pediatrics* 2006, 118, 1845-1859.

Griffin, P.; Mason, H.; Heywood, K.; Cocker, J. Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: a human volunteer study. *Occup. Environ. Med.* 1999, 56 (1), 10-13.

Costa, L. G., Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica Chimica Acta* 2006, 336, 1-13.

Timchalk, C.; Cambell, J. A.; Lui, G.; Lin, Y.; Kousba, A. A. Development of a Non-invasive Biomonitoring Approach to Determine Exposure to Organophosphorus Insecticide Chlorpyrifos in Rat Saliva. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007, 219, 217-225.

Barr, D. 50. B.; Angerer, J. Potential uses of biomonitoring data: a case study using the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and malathion. *Environ. Health Perspect.* 2006, 114 (11), 1763-1769.

International Chemical Safety Cards - Chlorpyrifos; International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0851.html> (accessed Dec 2007) updated Oct 2005.

Guidelines for physicians who supervise workers exposed to cholinesterase-inhibiting pesticides, 4th ed.; California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment, Pesticide and Environmental Toxicology Section: Oakland, CA, 2002; pp 6-9.

Timchalk, C.; Busby, A.; Campbell, J. A.; Needham, L. L.; Barr, D. B., Comparative pharmacokinetics of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos and its major metabolites diethylphosphate, diethylthiophosphate and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in the rat. *Toxicology* 2007, 237 (1-3), 145-157.

Roberts, T. R.; Hutson, D. H. *Metabolic Pathways of Agrochemicals - Part 2: Insecticides and Fungicides*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 1999; pp 235-242.

Harnly, M.; McLaughlin, R.; Bradman, A.; Anderson, M.; Gunier, R. Correlating Agricultural Use of Organophosphates with Outdoor Air Concentrations: A Particular Concern for Children. *Environ. Health Perspect.* 2005, 113 (9), 1184-1189.

Hazardous Substances Databank (HSDB), Chlorpyrifos; U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> (accessed Apr 2009), updated June 2005.

Aston, L. S.; Seiber, J. N. Fate of Summertime Airborne Organophosphate Pesticide Residues in the Sierra Nevada Mountains. *J. Environ. Qual.* 1997, 26, 1483-1492.

Iwata, Y.; O'Neal, J. R.; Barkley, J. H.; Dinoff, T. M.; Dusch, M. E. Chlorpyrifos applied to California citrus: residue levels on foliage and on and in fruit. *J. Agric. Food Chem.* 1983, 31 (3), 603-10.

Roinestad, K. S.; Louis, J. B.; Rosen, J. D. Determination of Pesticides in Indoor Air and Dust. *J. AOAC Int.* 1993, 76 (5), 1121- 1125.

Hore, P.; Robson, M.; Freeman, N.; Zhang, J.; Wartenberg, D.; Ozkayna, H.; Tulve, N.; Sheldon, L.; Needham, L.; Barr, D.; Liroy, P. J. Chlorpyrifos Accumulation Patterns for Child-Accessible Surfaces and Objects and Urinary Metabolite by Children for 2 Weeks after Crack-and-Crevise Application. *Environ. Health Perspect.* 2005, 113 (2), 211-219.

Morgan, M. K.; Sheldon, L. S.; Croghan, C. W.; Jones, P. A.; Robertson, G. L.; Chuang, J. C.; Wilson, N. K.; Lyu, C. W. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 2005, 15 (4), 297-309.

Pesticide Data Program Annual Summary, Calendar Year 2007; U.S. Department of Agriculture, Agricultural Marketing Service: Washington, DC, 2008.

Racke, K. D. Environmental Fate of Chlorpyrifos. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 1993, 131, 1-150.

2006 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water, U.S Government Printing Office: Washington, DC, 2006.

Barnett, M.; Calvert, G. M. *Pesticide-Related Illness and Injury Surveillance, A How-To Guide For State-Based Programs*; U.S. Department of Health and

Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health: Cincinnati, OH, 2005.

Bouvier G, Seta N, Vigouroux-Villard A, Blanchard O, Momas I. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* Nov-Dec 2005;8(6):485-512.

Boobis AR, Ossendorp BC, Banasiak U, Hamey PY, Sebestyen I, Moretto A. Cumulative risk assessment of pesticide residues in food. *Toxicol Lett.* Aug 15 2008;180(2):137-50.

Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* Dec 2014;52(10):1032-283..

Sudakin DL, Power LE. Organophosphate exposures in the United States: a longitudinal analysis of incidents reported to poison centers. *J Toxicol Environ Health A.* Jan 15 2007;70(2):141-7..

Corriols M, Marin J, Berroteran J, Lozano LM, Lundberg I, Thorn A. The Nicaraguan Pesticide Poisoning Register: constant underreporting. *Int J Health Serv.* 2008;38(4):773-87.

Abdel Rasoul GM, Abou Salem ME, Mechael AA, Hendy OM, Rohlman DS, Ismail AA. Effects of occupational pesticide exposure on children applying pesticides. *Neurotoxicology.* Sep 2008;29(5):833-8.

Levy-Khademi F, Tenenbaum AN, Wexler ID, Amitai Y. Unintentional organophosphate intoxication in children. *Pediatr Emerg Care.* Oct 2007;23(10):716-8.

Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N. The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: a prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med.* Jul 15 2008;5(7):e147.

Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol.* Dec 2004;23(12):565-9.

Basher A, Rahman SH, Ghose A, Arif SM, Faiz MA, Dawson AH. Phase II study of magnesium sulfate in acute organophosphate pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* Jan 2013;51(1):35-40..

London L, Myers JE. Use of a crop and job specific exposure matrix for retrospective assessment of long-term exposure in studies of chronic neurotoxic effects of agrichemicals. *Occup Environ Med.* Mar 1998;55(3):194-201..

Bailey B. Organophosphate poisoning in pregnancy. *Ann Emerg Med.* Feb 1997;29(2):299.

Barthold CL, Schier JG. Organic phosphorus compounds--nerve agents. *Crit Care Clin.* Oct 2005;21(4):673-89, v-vi. Saxena A, Sun W, Dabisch PA, et al. Efficacy of human serum butyrylcholinesterase against sarin vapor. *Chem Biol Interact.* Sep 25 2008;175(1-3):267-72.

Shahar E, Bentur Y, Bar-Joseph G, Cahana A, Hershman E. Extraparamidal parkinsonism complicating acute organophosphate insecticide poisoning. *Pediatr Neurol.* Nov 2005;33(5):378-82

Solomon GM, Moodley J. Acute chlorpyrifos poisoning in pregnancy: a case report. *Clin Toxicol (Phila).* May 2007;45(4):416-9.

Wagner SL. Diagnosis and treatment of organophosphate and carbamate intoxication. *Occup Med.* Apr-Jun 1997;12(2):239-49.

Yamashita M, Yamashita M, Tanaka J, Ando Y. Human mortality in organophosphate poisonings. *Vet Hum Toxicol.* Apr 1997;39(2):84-5.

Dart RC. Organophosphate Insecticides. In: *The 5-minute Toxicology Consult.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:554-5.

DeWan A, Klein RJ, Hoh J. Linkage disequilibrium mapping for complex disease genes. *Methods Mol Biol.* 2007;376:85-107.

Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India.* Aug 1996;44(8):529-31.

Khurana D, Prabhakar S. Organophosphorus intoxication. *Arch Neurol.* Apr 2000;57(4):600-2.

Komurcu S, Turhal S, Altundag K, et al. Safety and efficacy of transdermal fentanyl in patients with cancer pain: phase IV, Turkish oncology group trial. *Eur J Cancer Care (Engl).* Jan 2007;16(1):67-73.

Leikin JB, Thomas RG, Walter FG, Klein R, Meislin HW. A review of nerve agent exposure for the critical care physician. *Crit Care Med.* Oct 2002;30(10):2346-54.

Mileson BE, Chambers JE, Chen WL, et al. Common mechanism of toxicity: a case study of organophosphorus pesticides. *Toxicol Sci.* Jan 1998;41(1):8-20.

Newmark J. Nerve agents. *Neurol Clin.* May 2005;23(2):623-41.

Peter JV, Moran JL, Pichamuthu K, Chacko B. Adjuncts and alternatives to oxime therapy in organophosphate poisoning--is there evidence of benefit in

human poisoning? A review. *Anaesth Intensive Care*. May 2008;36(3):339-50..

Bird SB, Gaspari RJ, Dickson EW. Early death due to severe organophosphate poisoning is a centrally mediated process. *Acad Emerg Med*. Apr 2003;10(4):295-8.

Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT. QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med*. Sep 1996;14(5):451-3.

Clark, RF. Insecticides: Organic Phosphorus compounds and Carbamates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Nelson LS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Stamford, Ct: Appleton & Lange. 8th ed. 2006:1497-1512.