

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA AVŠIČ (roj. STRAŽAR)

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2010

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA AVŠIČ (roj. STRAŽAR)

**ZASTRUPITVE S PESTICIDI V REPUBLIKI SLOVENIJI
V OBDOBJU 1999–2008**

**THE NUMBER OF POISONINGS WITH PESTICIDES IN THE REPUBLIC OF
SLOVENIA IN THE PERIOD BETWEEN 1999 AND 2008**

Ljubljana, 2010

Diplomsko nalogo sem opravljala na Katedri za farmacevtsko kemijo na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc.

Hvala mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc za posredovanje strokovnega znanja in pomoč pri pisanju diplomske naloge.

Hvala tudi staršem, možu in sorodnikom, ki so mi s svojo spodbudo in pripravljenostjo pomagali v obdobju študija in v času izdelave diplomske naloge.

Izjava:

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc.

Ljubljana, 2010

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Samo Kreft

Član diplomske komisije: doc. dr. Simon Žakelj

KAZALO VSEBINE

1.	UVOD.....	1
1.1.	DELITEV PESTICIDOV	1
1.1.1.	INSEKTICIDI	1
1.1.2.	HERBICIDI.....	6
1.1.3.	FUNGICIDI.....	7
1.1.4.	RODENTICIDI	8
1.2.	ZGODOVINA RAZVOJA PESTICIDOV	8
1.3.	ZAKONODAJA	10
1.4.	UPORABA ORGANOFOSFATOV IN KARBAMATOV	12
1.4.1.	V MEDICINI.....	12
1.4.2.	ZLORABE ORGANOFOSFATOV KOT BOJNIH PLINOV	14
1.4.3.	ORGANOFOSFATI KOT PESTICIDI.....	15
1.5.	TOKSIČNOST ORGANOFOSFATOV	16
1.5.1.	MEHANIZEM TOKSIČNOSTI.....	17
1.5.2.	AKUTNA TOKSIČNOST	19
1.5.3.	KRONIČNA TOKSIČNOST	21
1.6.	SMERNICE PRI AKUTNI IN KRONIČNI IZPOSTAVLJENOSTI ORGANOFOSFATOM IN NJIHOVIM OSTANKOM	24
1.6.1.	OCENJENI REFERENČNI ODMERKI (ESTIMATED REFERENCE DOSES) PRI KRONIČNI IZPOSTAVLJENOSTI.....	24
1.6.2.	SMERNICE PRI AKUTNI IZPOSTAVLJENOSTI.....	25
1.7.	VZROKI ZASTRUPITEV	27
1.8.	POSTAVITEV DIAGNOZE ZASTRUPITVE IN ZDRAVLJENJE.....	29
2.	NAMEN DELA	32
3.	MATERIALI IN METODE	33
3.1.	MATERIALI	33
3.2.	METODE	33
4.	REZULTATI	34
4.1.	AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI....	34
4.1.1.	AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO POKRAJINAH.....	34
4.1.2.	AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO SPOLU	36
4.1.3.	AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO SKUPINAH PESTICIDOV	37

4.1.4.	AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO STAROSTNIH SKUPINAH.....	39
4.1.5.	AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO VZROKU	42
4.2.	BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI	45
4.2.1.	BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO POKRAJINAH.....	46
4.2.2.	BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO SPOLU	47
4.2.3.	BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO SKUPINAH PESTICIDOV	48
4.2.4.	BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO STAROSTNIH SKUPINAH.....	49
4.2.5.	BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO VZROKU	52
4.3.	UMRLI ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI.....	54
4.3.1.	UMRLI ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO POKRAJINAH.....	55
4.3.2.	UMRLI ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO SPOLU	56
4.3.3.	UMRLI ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO SKUPINAH PESTICIDOV	57
4.3.4.	UMRLI ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO STAROSTNIH SKUPINAH.....	57
4.3.5.	UMRLI ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO VZROKU	59
5.	RAZPRAVA.....	62
5.1.	PRIMERJAVA ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI V SLOVENIJI Z ZAŠTRUPITVAMI V SVETU	67
5.2.	PRIMERJAVA ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI Z ZAŠTRUPITVAMI Z ZDRAVILI V REPUBLIKI SLOVENIJI	72
6.	SKLEPI.....	75
7.	ZAKLJUČEK	77
8.	LITERATURA	78

POVZETEK

V diplomski nalogi z naslovom »Zastrupitve s pesticidi v Republiki Sloveniji v obdobju 1999–2008« so na začetku kratko predstavljeni pesticidi s poudarkom na organofosfatnih (OP) in karbamatnih (CM) pesticidih, saj prevladujejo zastrupitve s tema dvema skupinama.

Pesticidi so razdeljeni v več skupin, najpogosteje se uporabljajo insekticidi (proti žuželkam), herbicidi (proti plevelom), fungicidi (proti glivicam) in rodenticidi (proti glodavcem). Poleg teh skupin pesticidov so še akaricidi (proti pršicam), arboricidi (proti rasti dreves), nematocidi (proti nematodam) in limacidi (proti polžem).

Podatki o akutnih zastrupitvah s pesticidi za Republiko Slovenijo kažejo, da je v letih 1999–2008 število zastrupitev na ambulantni in bolnišnični ravni ter število umrlih zaradi zastrupitve s pesticidi upadlo. Leta 1999 je bilo 118 primerov ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, leta 2008 le še 39. Na bolnišnični ravni je bilo leta 1999 49 obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, leta 2008 le 19. Leta 1999 je zaradi zastrupitve s pesticidi umrlo 15 ljudi, leta 2008 pa 3 osebe.

Največ zastrupitev s smrtnim izidom je bilo povzročenih z OP in CM pesticidi. Zastrupitve s to skupino pesticidov sicer zavzemajo razmeroma majhen delež med ambulantno obravnavanimi zastrupitvami (78, kar pomeni 10,7 %), precej več med bolnišničnimi (100, kar pomeni 31,6 %) ter več kot polovico zastrupitev s smrtnim izidom (34 izmed 59, kar pomeni 57,6 %).

Zastrupilo se je več moških kot žensk. Približno 65 % vseh zastrupitev je prizadelo moško populacijo, 35 % pa žensko.

Delež nenamernih zastrupitev je bil večji od namernih samozastrupitev. Tako jih je bilo med ambulantno obravnavanimi zastrupitvami 446 (61,3 %) povzročenih naključno in 53 (7,3 %) namerno ter med bolnišničnimi obravnavami 108 (34,2 %) naključno in 77 (24,4 %) namerno. Pri umrlih je odstotek drugačen: 8 (13,6 %) zastrupitev je bilo naključnih ter 39 (66,1 %) namernih zastrupitev. Skupno število nenamernih zastrupitev na vseh treh nivojih obravnave je 51,0 % (562 od 1103), medtem ko je namernih samozastrupitev 169 (15,3 %). Preostali delež zastrupitev predstavljajo zastrupitve, kjer je bil vzrok neznan, ter zastrupitve iz ostalih vzrokov.

Agrarna področja Slovenije, kot so Pomurska, Podravska, Spodnjeposavska in Jugovzhodna Slovenija, so imela letno obravnavanih več zastrupitev kot ostale regije.

Pri starostnih skupinah so bile na ambulantni ravni obravnav med odraslimi približno enako zastopane skupine 30–39 let, 40–49 let ter 50–59 let, in sicer približno 15–17 %. To so ljudje, ki v svojem poklicnem delu ali pri delu na domači posesti uporabljajo pesticide. Na bolnišnični ravni obravnav zastrupitev je izstopala skupina otrok 1–3 let z 18,7 %, med umrlimi pa starostna skupina 65 let ali več s 25,4 %.

Ugotovili smo, da so zastrupitve s pesticidi v Republiki Sloveniji primerljive z zastrupitvami s pesticidi po svetu; povsod so prevladovale zastrupitve z organofosfatnimi pesticidi. V Republiki Sloveniji je bilo več zastrupitev povzročenih z zdravili kot s pesticidi, vendar je bila pri zastrupitvah s pesticidi smrtnost večja.

SUMMARY

The final thesis with the title *The Number of Poisonings with Pesticides in the Republic of Slovenia in the period between 1999 and 2008* starts with a brief presentation of pesticides. The emphasis is put on the organophosphorous and carbamate pesticides, because the vast majority of poisonings are caused by these two groups.

The pesticides are divided into many groups, the most commonly used ones are insecticides, herbicides, fungicides and rodenticides. Besides these groups there are also acaricides (against dust mites), arboricides (against growth of the trees), nematocides (against nematodes) and limacides (against snails).

The data of acute poisonings with pesticides in Slovenia demonstrate that between 1999 and 2008, the number of poisonings (on clinical, hospital level and the deceased because of the pesticide poisoning) was decreasing. In 1999, there were 118 cases of clinical treatments because of the pesticide poisoning, in 2008 only 39. On the hospital level, there were 49 treatments in 1999 and only 19 in 2008. In 1999, 15 people died because of the poisonings with pesticides, in 2008 only 3. The most poisonings with the fatal outcome were caused by OP and CM pesticides. Poisonings with this group of pesticides represent a relatively small part of the clinical treatments (78, which means 10,7 %), significantly more when it comes to the hospital treatments (100, that is 31,6 %) and more than a half of deaths because of pesticide poisoning (34 of 59, which is 57,6 %).

A higher number of men were poisoned than women. Approximately 65 % of all poisonings affected men and about 35 % women.

The percentage of unintentional poisonings was bigger than the one of intentional poisonings. There were 446 (61,3 %) unintentional poisonings among clinical treatments and only 53 (7,3 %) intentional poisonings. Among hospital treatments, 108 poisonings (34,2 %) were caused unintentionally and 77 (24,4 %) intentionally. For the deceased the percentage is different: 8 (13,6 %) poisonings were unintentional and 39 (66,1 %) intentional. All together, there were 51 % (562 of 1103) unintentional poisonings on all three levels of treatments and 169 (15,3 %) intentional poisonings. The rest are poisonings where the reason is not known or where there are the other reasons.

In Slovenian agrarian regions (Podravje, Pomurje, Spodnje Posavje and South-eastern Slovenia) there are more poisonings per year than in other regions.

Approximately the same number of poisonings were recorded for age groups between 30-39, 40-49 and 50-59 years olds. The percentage was around 15-17 %. These people were using pesticides as part of their jobs or their household work. On the level of hospital treatment, the group of 1-3 year-old children with 18,7 % was predominant, and among the deceased, the age group from 65 years on with 25,4 % .

We have found out that the poisonings with pesticides in the Republic of Slovenia are comparable with the poisonings around the world; everywhere the most poisonings were made by organophosphate pesticides. In the Republic of Slovenia, more poisonings were made by medicaments than by pesticides, but mortality rate was bigger in the case of the pesticides.

SEZNAM OKRAJŠAV

ACh – acetilholin

AChE – acetilholinesteraza

BuChE – butirilholinesteraza

β -G – β -glukuronidaza

CM – karbamatni pesticidi

CŽS oz. CNS – centralni živčni sistem

DDT – diklorodifenil trikloroetan

DNK – deoksiribonukleinska kislina

GABA – 4-amino maslena kislina

LD₅₀ – letalni odmerek, pri katerem umre 50 % oseb

mu-R – muskarinski receptorji

ni-R – nikotinski receptorji

NTE – specifična esterazna lizofosfolipaza

OP – organofosfatni pesticidi

OPIDN – zakasnela nevropatija (OP – induced delayed neuropathy)

RfD – referenčni odmerek (reference dose)

Ser – serinski aminokislinski ostanek

t_{1/2} – razpolovni čas

T600 – organofosfatni in karbamatni pesticidi

T601 – halogenirani pesticidi

T602 – ostali insekticidi

T603 – herbicidi in fungicidi

T604 – rodenticidi

T608 – ostali pesticidi

T609 – nespecificirani pesticidi

WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organisation)

X48 – naključna izpostavljenost pesticidom in zastrupitev z njimi

X68 – namerna samozastrupitev s pesticidi in izpostavljanje le-tem

X87 – napad s pesticidi

Y18 – izpostavljenost pesticidom in zastrupitev z njimi, namen nedoločen

1. UVOD

1.1. DELITEV PESTICIDOV

Pesticidi so ksenobiotiki (telesu tuje snovi), ki imajo specifično nalogo uničevati druge oblike življenja, kot so insekti, manjši glodavci in plevel. Namenjeni so za varstvo rastlin in rastlinskih proizvodov pred škodljivimi organizmi ter za preprečevanje delovanja škodljivih organizmov. Poleg tega se jih uporablja za zadrževanje ali preprečevanje nezaželene rasti rastlin (1,2).

Lahko jih razvrstimo glede na njihovo akutno toksičnost, ki je izražena z LD₅₀ (delitev po WHO) (Preglednica 1) (1, 3).

Preglednica 1: Delitev pesticidov glede na akutno toksičnost.

Razred	LD ₅₀ (mg/kg telesne teže)			
	Peroralno		Dermalna izpostavljenost	
	Trdna oblika	Zaužitje Tekoča oblika	Trdna oblika	Tekoča oblika
Ia (ekstremno nevarni)	≤5	≤30	≤10	≤40
Ib (zelo nevarni)	5–50	30–300	10–100	40–400
II (zmerno nevarni)	50–500	300–3000	100–1000	400–4000
III (nizko nevarni)	>500	>3000	>1000	>4000
III- (verjetno nenevarni)	>5000	>3000	–	–

Skupine pesticidov glede na tarčne organizme, ki jih uničujejo, delimo na insekticide (proti žuželkam), herbicide (proti plevelom), fungicide (proti glivicam) ter rodenticide (proti glodavcem) (1, 4). Poleg teh glavnih skupin poznamo še druge skupine pesticidov: akaricidi (proti pršicam), arboricidi (proti rasti dreves), nematocidi (proti nematodam) in limacidi (proti polžem) (1).

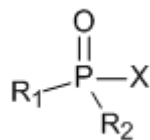
1.1.1. INSEKTICIDI

Insekticidi delujejo kot nevrotoksini. Vplivajo na transport ionov skozi membrano, pospešijo ali zadržijo sproščanje neurotransmiterjev iz živčnih končičev ter inhibirajo določene encime. Živčni sistem insektov je podoben živčnemu sistemu sesalcev. Zaradi te podobnosti so insekticidi neselektivno toksični, prizadenejo tudi netarčne sesalske organizme.

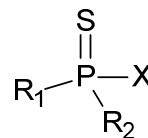
Ob nepravilni ali prekomerni rabi pridejo v stik s sesalci (divje in domače živali, ljudje) ter povzročajo njihovo zastrupitev (1).

Organofosfatni pesticidi (OP)

Delujejo kot ireverzibilni inhibitorji AChE. OP so estri fosforne kisline. Na osrednji fosforjev atom sta vezani dve alkilni (metilna, etilna) oz. pogosteje alkoksi skupini (metoksi, etoksi), označeni kot R_1 in R_2 , kisikov ali žveplov atom ter izstopajoča skupina X (1). Vez, ki jo povezuje s P atomom, je bolj reaktivna in zato nagnjena k cepitvi. Substituenti R določata kemijske lastnosti spojine (hidrofilnost/lipofilnost, razpad v naravi, jakost inhibicije, hitrost disociacije fosforiliranega encima) (1, 3).



(1)

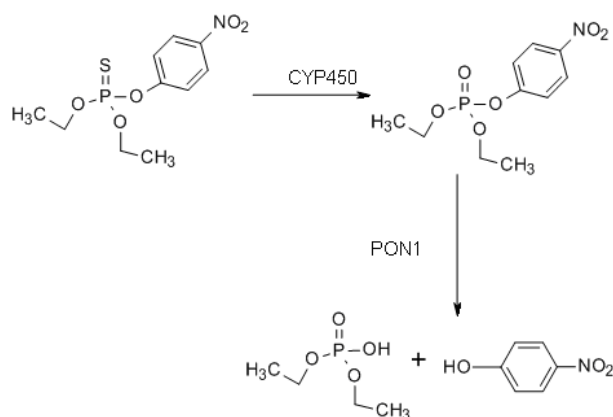


(2)

Slika 1: Struktura OP (1) in struktura OP s tiofosforno vezjo (2). R_1 , R_2 – alkil, alkoksi, amido, aril.

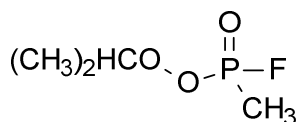
Pri spojinah s tiofosforno vezjo (2) najprej pride do substitucije žvepla s kisikovim atomom v 1. fazi metabolizma z reakcijo oksidativne desulfuracije ali izomerizacije, kar omogoči encim citokrom P450 v jetrih in tudi v nekaterih ekstrahepatičnih predelih, med njimi npr. v možganih (1, 3, 5).

Na tej metabolični pretvorbi temelji selektivna toksičnost organofosfatnih spojin. Pri insektih prednostno poteče substitucija žvepla s kisikovim atomom, nastala spojina močno inhibitorno deluje na encim acetilholinesterazo. Pri ljudeh prednostno poteče hidroliza estra, spojina razpade na dve neaktivni snovi, toksičnost se ne izrazi (3, 6). Hidroliza poteče z dvema skupinama encimov: s karboksilesterazami ali s paraoksonazami (PON1) (A-esterazami), ki se nahajajo v jetrih in v plazmi (4, 7) (Slika 2).



Slika 2: Detoksifikacija OP s hidrolizo estra pri ljudeh.

Spojine, ki vsebujejo F atom, ki je neposredno vezan na osnovni fosforjev atom, so visoko toksične (bojni strupi) (3) (1).

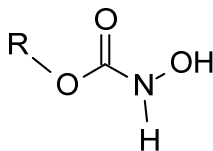


(3)

Slika 3: Primer bojnega plina sarina.

Karbatni pesticidi (CM)

Delujejo kot inhibitorji AChE, tvorijo reverzibilno vez z aktivnim mestom encima, ki ji sledi hidroliza karbamata in obnovitev aktivnosti encima. Zaradi krajšega časa delovanja so bolj varni od OP pesticidov. Znaki zastrupitve so enaki kot pri OP pesticidih, vendar sta čas in intenziteta krajša (1). Po strukturi so estri karbaminske kisline. Njihova zgradba ni tako kompleksna kot je pri OP pesticidih (4).



(4)

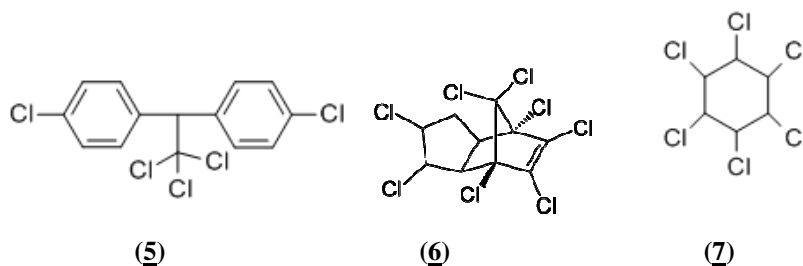
Slika 4: Struktura karbatnih pesticidov. R – aril, alkil.

Organoklorovi pesticidi

So nevrotoksini, ki stimulirajo senzorična in motorična živčna vlakna ter motorično skorjo možganov s spremembo gibanja natrijevih in kalijevih ionov preko membrane.

Vplivajo na membransko odvisne encimske reakcije (8). Tako pride do stimulacije centralnega živčnega sistema in do občutljivosti miokarda za kateholamine (1).

Glede na strukturo je to raznolika skupina spojin, ki jih delimo v tri velike skupine: diklorodifeniletani (DDT) (5), klorociklodieni (6) (klordan, aldrin, dieldrin, endrin, heptaklor) in cikloheksani (7) (lindan, toksafen, mireks, klordekon) (1, 4). Nekateri med njimi so kancerogeni (1), najbolj klorociklodieni, ki povzročajo nastanek hepatoma. Ta skupina je najbolj kancerogena izmed vseh insekticidov, zato je v večini držav prepovedana (4).



Slika 5: Primer diklorodifeniletanov (DDT) (5), klorociklodienov (klordan) (6) in cikloheksanov (lindan) (7).

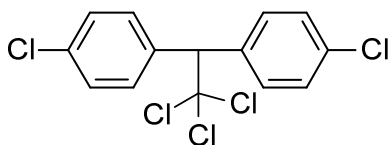
So manj toksični kot OP in imajo večjo selektivno toksičnost za insekte zaradi dobre penetracije skozi njihov eksoskelet (8), toda zaradi velike obstojnosti in nizke biorazgradljivosti se kopičijo v okolju, zastrupljajo živa bitja in prihajajo tudi v človekovo telo s hrano, v telesu se kopičijo. Vzrok je njihova lipofilnost: obročni sistem s klorovimi atomi (8). Vplivajo na nekatere encime in estrogene receptorje ter posledično na plodnost in reprodukcijo.

V Evropi in Severni Ameriki je njihova uporaba omejena, vendar se zaradi njihove cenenosti in učinkovitosti (ki je odraz ugodnih kemijskih lastnosti, kot so kemijska stabilnost, topnost v lipidih, slaba topnost v vodi, počasna biotransformacija in degradacija) široko uporabljajo v državah v razvoju, kjer zakonodaja glede pesticidov ni urejena (1). Pri tej skupini pesticidov so akutne zastrupitve in smrti redke (8). Zastrupitev se pokaže kot stimulacija CŽS (spremembe v vedenju, čutenju, nehotena mišična aktivnost, depresija dihalnih centrov, nemir). Specifičnega antidota ni, zdravljenje je simptomatsko (spodbuditev bruhanja, čiščenje želodca, aktivno oglje, v primeru pojava konvulzij se predpiše diazepam) (8).

Nekdaj najbolj uporabljan insekticid iz skupine organoklornih insekticidov je bil DDT (diklorodifenil trikloroetan) (8). Veljal je za zelo varno in selektivno toksično spojino, brez toksičnih posledic na sesalcih. Deluje na Na^+ kanale na nevronih insektov. Prepreči njihovo zaprtje, kar vodi do prekomernega vstopa Na^+ in do depolarizacije membrane, zato se

nepretrgoma širijo impulzi, kar vodi do nekontroliranega delovanja živčevja. Živčevje insektov je bolj dovzetno za DDT kot živčevje sesalcev, poleg tega je sistem detoksifikacije pri sesalcih bolje razvit (1).

DDT so uporabljali pri zatiranju uši in komarjev pri vojaki. S tem so zmanjšali razširjenost tifusa in malarije, kar je bilo zaradi uporabe majhnih odmerkov brez toksičnih posledic za ljudi in okolje (6). Toda po vojnem obdobju so začeli z uporabo prevelikih količin in tako je zaradi njegove obstojnosti v okolju (95 % DDT razpade šele v obdobju 25 let) in posledičnega kopičenja v naravi prišlo do zastupitev divjačine, rib in ptičev, zaradi vključitve v prehranjevalno verigo je prišlo do biomagnifikacije (vsak sledeči organizem v prehranjevalni verigi je zaradi akumulacije DDT v maščobnem tkivu v sebi kopičil več toksičnih molekul, dokler ni nivo dosegel letalnega odmerka) (6). Poleg tega pride do raznosa prahu DDT v atmosfero z vetrovi, temu sledi prenos s padavinami na drugo mesto (t. i. efekt kobilice). Zato so bila onesnažena tudi območja, kjer ljudje niso uporabljali DDT (9).



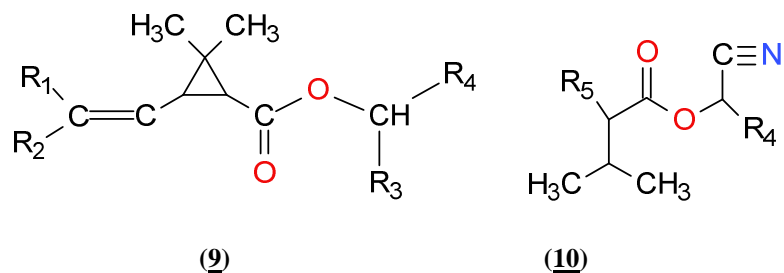
(8)

Slika 6: Diklorodifenil trikloroetan (DDT).

Piretroidi

Piretroidi prizadenejo natrijeve kanale živčnih membran tako, da ostanejo odprti dlje časa, kot je potrebno za generacijo akcijskega potenciala.

Razvili so jih iz piretruma, pridobljenega iz rastlin rodu krizantem (*Chrysanthemum*). Naravni piretrum je zmes 6 estrov iz krizantemske in piretrinske kisline ter piretrolola, cinerolola in jasmolola. Obstajata dva strukturna tipa: estri brez ciano skupine (9) in estri s ciano skupino (10). Sintezni piretroidi so selektivno toksični za določene insekte. So naravnega izvora, vendar so potencialno alergeni (1, 8).



Slika 7: Dva strukturna tipa piretroidov. Tip A ima ciklopropanski obroč (9), tip B je odprta struktura piretroida (10). R₁, R₂ – metil, bromid, klorid itd., R₃ – ciano, vodik, R₄ – 3-fenoksibenzoat itd.

Avermektini

Delujejo preko vezave na kloridne kanalčke in s tem povečajo tok kloridnih ionov v nevron.

Avermektini so izolirani iz aktinomiset (po Gramu pozitivnih, asporogenih, anaerobnih bakterij) *Streptomyces avermitili*. Po strukturi so makrociklični laktoni. Poleg delovanja na insekticide so tudi akaricidi in nematocidi. So dobro selektivno toksični (1).

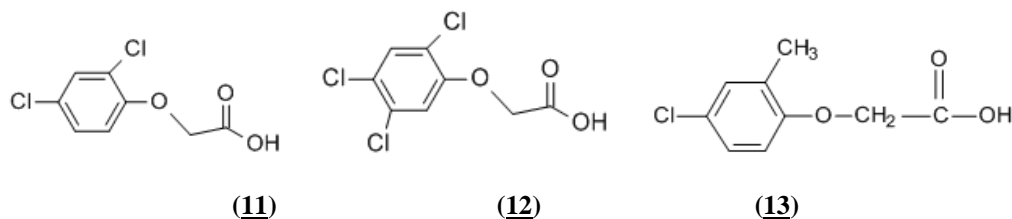
Poleg teh so v uporabi še nekateri insekticidi botaničnega izvora (nikotin, rotenoidi itd.).

1.1.2. HERBICIDI

Herbicidi se uporabljajo za zatiranje rasti plevela. Lahko se jih nanese pred sajenjem oz. pred sejanjem kultur, po setvi, vendar pred vzkalitvijo ali po vzkalitvi, ko naj bi herbicid deloval selektivno, pred vznikom, v določeni rastni dobi. Delujejo kot kontaktni (v stiku z rastlino povzročijo njen propad) ali kot translocirajoči herbicidi (delujejo po absorpciji skozi korenine ali liste). Zaradi različnega poteka fitoprosesov, na katere vplivajo, so nizko toksični za sesalce. Vendar pa je dokazana teratogenost, mutagenost in karcinogenost herbicidov, kontaminantov ali njihovih stranskih produktov.

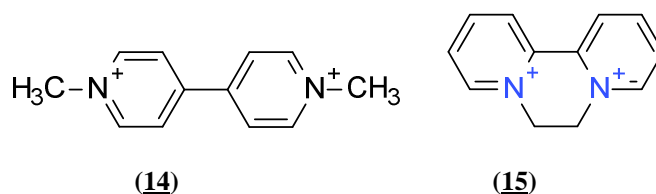
Kot herbicidi se večinoma uporabljajo klorofenoksi spojine in derivati bipiridila (zaviralci fotosinteze v rastlinah). Poleg teh spojin se uporabljajo še kloracetamidi, acetanilini, alifatske kisline, glifosati, dinitroanilini, nitriti in triazini. Delujejo po različnih mehanizmih: kot mimetiki rastlinskega rastnega hormona (derivati klorofenoksi očetne kisline), vplivajo na sintezo proteinov v rastlinah (kloroacetanilidi, fosfometil aminokisline) ali glutamata (fosfometil aminokisline).

Med derivati klorofenoksi očetne kisline so 2,4-D (2,4-diklorofenoksi očetna kislina) (11), 2,4,5-T (2,4,5-triklorofenoksi očetna kislina) (12) ter MCPA (4-kloro-2-metilfenoksi očetna kislina) (13). Zaradi veliko primerov zastrupitev so v nekaterih razvitih državah prepovedani. Poleg akutne toksičnosti izkazujejo tudi kronično toksičnost (primer je bil zloraba 2,4-D in 2,4,5-T, pomešanih z nečistočo TCDD (tetraklorodibenzo-p-digoksin) med Vietnamsko vojno), kot so teratogenost, mutagenost, ledvične nepravilnosti, nepravilnosti novorojenih otrok (1, 8).



Slika 8: 2,4-diklorofenoksi očetna kislina (2,4-D) (11), 2,4,5-triklorofenoksi očetna kislina (2,4,5-T) (12) in 4-kloro-2-metilfenoksi očetna kislina (MCPA) (13).

Bipiridilni derivati (parakvat, dikvat) so zaradi svoje visoke toksičnosti v nekaterih državah prepovedani. Parakvat (14) je kontaktni herbicid, ki se vključi v proces fotosinteze in jo prekine (1). Ob pravilni uporabi je varen herbicid, saj ob stiku z zemljo hitro pride do inaktivacije (8), vendar povzroča iritacije kože in oči, ob zaužitju pa celo smrt zaradi prizadetosti pljuč (zaradi inhibicije superoksidne dismutaze povzroči tvorbo kisikovega radikala superoksidnega aniona, ki z lipidno peroksidacijo uniči pljučne celice (8)), ob višjih dozah pa tudi ledvic in jeter. Učinkovitega antidota ni, zato je terapija uspešna le, če takoj po zaužitju z adsorbenti (aktivno oglje itd.) preprečimo absorpcijo v kri. Dikvat (15) je manj toksičen (1). Pri zastrupitvi prednostno prizadene ledvice (8).



Slika 9: Parakvat (14) in dikvat (15).

1.1.3. FUNGICIDI

Fungicidi so kemična sredstva, ki delujejo zoper glivične bolezni rastlin. Glivice živijo kot zajedavci na zelenih delih rastlin. Fungicidi delujejo kot protektivne snovi (s spreminjanjem fiziološkega okolja na površini lista preprečijo razvoj glivic, delujejo sporocidno), kurativne (s penetracijo v micelij glivic preprečijo nadaljnji razvoj) ali kot snovi

za iztrebitev glivic (uničijo micelije in nove spore). Nanaša se jih na zelene dele rastlin (foliarni fungicidi, ki naredijo zaščitno plast čez kutikulo), na zemljo ali na pridelke, da se ne kvarijo med shranjevanjem.

Poleg enostavnih anorganskih spojin (žveplov in bakrov sulfat, živosrebrove spojine, tiokarbamatni derivati s kovinskim atomom) kot fungicidi delujejo heksaklorobenzen, pentaklorofenol, ftalimidi in ditiokarbamati. Zaradi obstojnosti v okolju in mutagenosti, možne teratogenosti ter kancerogenosti je njihova uporaba omejena ali prepovedana v večini držav (1).

1.1.4. RODENTICIDI

Glodavce, kot so črna in rjava podgana, hišna miš ter veverica, se zatira predvsem z namenom preprečevanja prenosa nalezljivih bolezni. Zaradi pogostih zastrupitev, katerih žrtve so predvsem otroci, je z rodenticidi potrebno previdno ravnanje. Njihova selektivna toksičnost je majhna, saj je mehanizem delovanja enak za škodljivce in ljudi. Pred njihovo uporabo je zato potrebno oceniti, če bo ustrezno zagotovljena varnost uporabe.

Sprva so bili v uporabi visoko toksični, neselektivni rodenticidi (arzenove in fosforjeve spojine, strihnin, DDT), ki so danes zamenjani s tarčno specifičnimi in selektivnimi spojinami, kot so antikoagulantni, naftil tiourea in derivati florocetne kisline. Med antikoagulantni so to supervarfarini, ki so jih razvili iz varfarina (brodifakum, bromadiolon, pindon), potem ko so glodavci razvili rezistenco na varfarin (1).

1.2. ZGODOVINA RAZVOJA PESTICIDOV

Kot prvi pesticid so na Kitajskem 1000 let pr. n. št. kot fumigant uporabljali žveplo. V Evropo je njegova uporaba prišla leta 1800, ko so z njim odpravljali plesen na sadju. Danes ga največ uporabljajo v Kaliforniji.

V 16. stol. so na Japonskem odkrili, da z mešanico kitovega olja in kisa uspešno uničijo ličinke na poljih in riževih nasadih. V istem stoletju so na Kitajskem začeli z uporabo pripravkov, ki vsebujejo arzen, in sicer v namen odstranjevanja insektov. V letu 1690 so z vodno ekstrakcijo iz listov tobakovca pridobili nikotin, ki je bil uporabljan kot insekticid, iz semen strihnovca pa so pridobili rodenticid strihnin.

V sredini 19. stol. so začeli pridobivati še 2 insekticida: iz zdrobljenih korenin rastline *Derris eliptica* rotenone, iz cvetov rastlin rodu krizantem pa piretrum. Proti koncu 19. stol. so kot herbicid uporabljali arzenov trioksid, bakrov arzen («Paris Green») pa proti koloradskemu

hrošču na krompirju. Tega so v začetku 20. stol. nadomestili s kalcijevim arzenatom, ki je prevzel vlogo glavnega insekticida. Vendar so na sadju in zelenjavi ostajali njegovi toksični ostanki.

1882. leta so pripravili »Bordeaux mešanico«: mešanico bakrovega sulfata, apna (kalcijevega hidroksida) in vode, ki so jo uporabljali proti plesni na vinski trti.

Do leta 1930 je bilo poznanih zelo malo pesticidov, večinoma so bili visoko toksični in nizko selektivni. Sledil je razvoj moderne sintezne kemije in z njo pesticidov, še posebno OP (1).

Začetki pridobivanja OP segajo že v 19. stol. Iz leta 1854 je znan prvi zapis o sintezi tetraetil pirofosfata, ki jo je zapisal Phillipe de Clermont. Sledilo je leto 1932, ko sta Lange in Kruger opisala sintezo dimetil in dietil fosforofluoridata, zraven pa sta dodala še opažanja, da hlapi teh dveh spojin povzročajo zamegljenost vida in dušenje. To je spodbudilo Gerharda Schraderja, ki je deloval na področju razvoja insekticidov v nemški kemijski družbi I. G. Farbenindustrie, da se je posvetil OP. Ena izmed njegovih zgodnjih sintez je bil paration, ki je danes zaradi visoke toksičnosti v večini držav prepovedan. V vojnem obdobju je Gerhard Schrader na pobudo nemškega ministrstva za obrambo opustil razvoj insekticidov in se usmeril v pridobivanje OP kot bojnih strupov. Najprej je sintetiziral diizopropil fosforofluoridat, ki so mu sledili mnogo bolj toksični tabun, sarin in soman, ki so delovali kot bojni živčni plini (8). V petdesetih letih 20. stoletja so v Rusiji in Združenem kraljestvu razvili živčni strup VX, ki je bil še bolj toksičen in zelo obstojen. Nadaljeval se je razvoj vse bolj toksičnih OP, ki jih zlorabljajo v vojnah, diktaturah in terorističnih napadih (3).

Po drugi svetovni vojni se je nadaljeval razvoj OP pesticidov v smeri doseganja čim večje selektivne toksičnosti, kar bi povečalo varnost pri uporabi. V letu 1950 so sintetizirali malation, ki je dolgo veljal za enega najbolj varnih organofosfatnih pesticidov. Toda v letu 1976 je v Pakistanu prišlo do zastrupitev delavcev, ki so v namen preprečevanja razširitve malarije nanašali izomalation, v katerega je tekom neustreznega shranjevanja izomeriziral malation. Nekaj zastrupitev je bilo celo smrtnih (izmed 7500 delavcev se jih je zastrupilo 2800, 5 jih je umrlo). Izomalation je namreč inhibitor encima, ki sicer pri ljudeh povzroči detoksifikacijo malationa. Delavci so zato postali dovzetni za toksičnost malationa (6).

Poraba organofosfatnih pesticidov se je znatno povečala v 70. letih 20. stoletja. Takrat so namreč v večini držav prepovedali uporabo organoklornih pesticidov zaradi njihove obstojnosti v okolju, medtem ko pri organofosfatih do kopičenja v naravi ne pride. Danes je v uporabi preko 100 različnih OP, ki služijo za zaščito pridelkov, žit, vrtov in javnega zdravja (1, 3).

1.3. ZAKONODAJA

Področje pesticidov ureja več zakonov v Sloveniji, odvisno od namena njihove uporabe:

- Zakon o fitofarmacevtskih sredstvih (ZFfS) (Ur. l. RS, št. 11/2001, Spremembe: Ur. l. RS, št. 2/2004-ZZdrI-A, 37/2004, 98/2004-UPB1, 14/2007, 35/2007-UPB2) (pesticidi, namenjeni za kmetijsko uporabo) (10);
- Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (ZZMP) (Ur. l. RS, št. 101/1999, Spremembe: Ur. l. RS, št. 70/2000, 7/2002, 13/2002-ZKrm, 67/2002, 47/2004-ZdZPZ, 31/2006-ZZdr-1, 98/2009-ZMedPri) (pesticidi kot zdravila za veterinarsko uporabo) (11);
- Zakon o kemikalijah (uradno prečiščeno besedilo) (ZKem-UPB1) Ur. l. RS, št. 110/2003 (pesticidi kot biocidni pripravki) (12);
- Zakon o biocidnih proizvodih (ZBioP) (Ur. l. RS, št. 61/2006) (13).

Zakonsko je urejena registracija fitofarmacevtskih sredstev, ki mora biti v skladu z Direktivo Sveta 91/414/ES z dne 15. julija 1991 o dajanju fitofarmacevtskih sredstev v promet (UL L št. 230 z dne 19. 8. 1991, str. 1–32) z vsemi spremembami (zadnja sprememba: Direktiva komisije 2010/42/EU z dne 28. junija 2010 o spremembi Direktive sveta 91/414/EGS zaradi vključitve FEN 560 (seme triplata v prahu kot aktivne snovi)) (14). Ta direktiva govori o preverjanju učinkovitosti snovi, toksikoloških podatkih, o ostankih in njihovem vplivu na okolje ter o ekotoksikologiji. Komisija za pesticide odloči, katera sredstva so dovoljena za uporabo v Sloveniji, pri čemer upošteva priložo I k Direktivi 91/414/ES. Ta vsebuje seznam aktivnih snovi za promet in uporabo v državah članicah Evropske unije. Ministrstvo za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano ga objavlja na spletnih straneh Fitosanitarne uprave Republike Slovenije (FURS) (15, 16, 17).

Obstaja seznam prepovedanih fitofarmacevtskih sredstev v EU (18).

Pravilniki, ki urejajo področje pesticidov (19):

- Seznam aktivnih snovi, ki imajo dovoljenje za uporabo kot fitofarmacevtska sredstva v državah članicah EU in RS, Pravilnik o razvrščanju, pakiranju in označevanju biocidnih proizvodov ter o varnostnih listih za biocidne proizvode (Uradni list RS, št. 53/07);

- Pravilnik o pogojih in kriterijih za določitev FFS za prodajo brez predložitve dokazila o opravljenem strokovnem usposabljanju (Uradni list RS, št. 103/2007);
- Pravilnik o zahtevani dokumentaciji za ocenjevanje aktivnih snovi biocidnih proizvodov (Uradni list RS, št. 53/07 in 41/08; neuradno prečiščeno besedilo);
- Pravilnik o postopku, rokih in načinu obveščanja Evropske komisije, držav članic Evropske unije in predlagatelja v postopku za vključitev aktivne snovi na seznam snovi I, IA ali IB (Uradni list RS, št. 53/07);
- Pravilnik o dovoljenjih za biocidne proizvode na podlagi medsebojnega priznavanja znotraj Evropske unije (Uradni list RS, št. 62/07);
- Pravilnik o rednih dovoljenjih za biocidne proizvode (Uradni list RS, št. 62/07 in 41/08) (neuradno prečiščeno besedilo);
- Pravilnik o splošnih načelih za ocenjevanje biocidnih proizvodov (Uradni list RS, št. 70/07)
- Pravilnik o posebnih pogojih za dajanje biocidnih proizvodov v promet in merilih za določitev biocidnih proizvodov, ki se prodajajo le na določenih mestih prodaje (Uradni list RS, št. 70/07);
- Pravilnik o pogojih za uporabo podatkov biocidnih proizvodov za druge predlagatelje (Uradni list RS, št. 70/07);
- Pravilnik o pogojih za izvajanje javne službe in načinu podelitve koncesije za izvajanje javne službe na področju ocenjevanja biocidnih proizvodov in preizkušanja njihove učinkovitosti (Uradni list RS, št. 73/07);
- Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za preizkušanje biocidnih proizvodov za postopek priglasitve (Uradni list RS, št. 73/07);
- Pravilnik o ustanovitvi, sestavi in načinu dela Komisije za biocidne proizvode (Uradni list RS, št. 73/07);
- Pravilnik o sporočanju in vodenju evidenc o biocidnih proizvodih (Uradni list RS, št. 73/07);
- Pravilnik o pravilni uporabi biocidnih proizvodov za poklicne uporabnike (Uradni list RS, št. 79/07);
- Pravilnik o opremljanju fitofarmacevtskih sredstev z etiketo (Uradni list RS, št. 40/2009);
- Pravilnik o zahtevani dokumentaciji za registracijo in oceno fitofarmacevtskih sredstev (Uradni list RS, št. 31/2002 in 31/2004; neuradno prečiščeno besedilo);

- Pravilnik o strokovnem usposabljanju in preverjanju znanja iz fitomedicine (Uradni list RS, št. 36/2002, 41/2004, 17/2005, 92/2006 in 99/2008; neuradno prečiščeno besedilo);
- Pravilnik o dolžnostih uporabnikov fitofarmaceutskih sredstev (Uradni list RS, št. 62/2003, 5/2007 in 30/2009; neuradno prečiščeno besedilo);
- Seznam snovi I, IA in IB (Uradni list RS, št. 16/08, 5/09 in 8/10; neuradno prečiščeno besedilo);
- Register biocidnih proizvodov (Ur. l. RS, št. 96/09);
- Uredba o stroških postopkov dajanja biocidnih pripravkov v promet (Uradni list RS, št. 9/09);
- Pravilnik o vsebini vloge za priglasitev biocidnih proizvodov (Uradni list RS, št. 34/09).

Področje ostankov v živilih je strogo nadzorovano s strani Zdravstvenega inšpektorata RS in Kmetijskega inšpektorata RS. Na podlagi ugotovljenih vsebnosti pesticidov se ocenjuje njihova skladnost z najvišjimi dovoljenimi količinami (MRL – Maximum Residue Limits), ki so določeni s predpisi in veljavnimi standardi (20).

1.4. UPORABA ORGANOFOSFATOV IN KARBAMATOV

1.4.1. V MEDICINI

V medicini se uporabljajo inhibitorji AChE v namen zdravljenja bolezenskih stanj, za katera je zaradi različnih vzrokov značilno pomanjkanje holinergičnega prenašalca ACh. Poleg tega se uporabljajo tudi v raziskovalne namene.

- **kratkodelujoči: edrofonij**

V strukturi vsebuje kvarterni dušikov atom, s katerim tvori ionsko vez z anionskim mestom na acetilholinesterazi. Vez je reverzibilna in hitro razpade. Uporabljamo ga pri diagnosticiranju miastenije gravis.

- **srednjedelujoči: neostigmin, piridostigmin, fiziostigmin**

Neostigmin in piridostigmin sta kvartarna amina, medtem ko je fiziostigmin terciarni amin. Inhibicija acetilholinesteraze je dolgotrajnejša, saj poleg tvorbe ionske vezi poteče tudi karbamacija serinske hidroksilne skupine, hidroliza je počasnejša. Neostigmin in piridostigmin uporabljamo pri zdravljenju miastenije gravis, fiziostigmin pa v obliki kapljic

za oči pri glavkomu. Neostigmin se uporablja tudi v namen prekinitve delovanja nedepolarizirajočega blokatorja po koncu operacije.

- dolgodelujoči: ekotiopat ter diflos in paration, ki se uporabljata v raziskovalne namene

Diflos je visoko toksični organofosfat, zato so ga pri zdravljenju glavkoma opustili. Ekotiopat pri zdravljenju glavkoma še vedno uporabljajo. Paration se uporablja kot insekticid.

Dolgo delovanje teh spojin je posledica tvorbe ireverzibilne vezi s serinsko hidroksilno skupino in s tem fosforiliranja encima. Reagirajo le z estrskim delom encima, saj nimajo kationskega centra. Zato inhibirajo tudi ostale serinske hidrolaze (npr. tripsin, trombin) (21).

BOLEZENSKA STANJA, KI JIH ZDRAVIMO Z INHIBITORJI ACETILHOLINESTERAZE

Alzheimerjeva bolezen

Alzheimerjeva bolezen je kronična progresivna neurodegenerativna bolezen, za katero je značilen pojav znakov demence (kognitivne motnje, nevropsihiatrični simptomi, izguba sposobnosti za samostojno življenje) (22). V bolnikovih možganih pride do atrofije možganskih vijug in zvečanja stranskih ventriklov. V hipokampusu in v korteksu propadajo nevroni, pojavijo se amiloidni plaki (amorfni ekstracelularni depoziti β -amiloidnega proteina) in nevrofibrilne pentlje (intranevralni filamenti fosforiliranega mikrotubulnega proteina tau) (21). Zaradi propadanja nevronov se v področjih, ki jih oživčujejo, zmanjša holinerški, noradrenerški in serotoninerški prenos (22).

Z inhibicijo acetilholinesteraze preprečijo pomanjkanje acetilholina in s tem pojava simptomov (pešanje kognitivnih sposobnosti, neurodegenerativne spremembe). Sprva so za terapijo uporabljali takrin in fiziostagmin (karbamata), ki sta z inhibicijo AChE večala holinerški prenos, vendar sta bila hepatotoksična, čas delovanja je bil kratek. Več let so za zdravljenje uporabljali organofosfat triklorfon (metrifonat), vendar so ga umaknili zaradi povzročanja resnih respiratornih motenj, mutagenosti, kancerogenosti ter možne teratogenosti. Danes sta največ v uporabi rivastigmin in epastigmin (karbamata), ki sta selektivna za centralni živčni sistem in imata daljši čas delovanja, ter galantamin, alkaloid, ki delno inhibira AChE, delno pa alosterično aktivira nikotinske receptorje v možganih (3, 4, 21, 22).

Miastenija gravis

Miastenija gravis je živčno-mišična bolezen, za katero je značilna oslabelelost skeletnih mišic. Pojavi se zaradi postsinaptične motnje, ki vodi do avtoimunskega uničevanja

acetilholinskih receptorjev s protitelesi v bolnikovem telesu (22). Zmanjšanje števila acetilholinskih receptorjev se kompenzira z inhibicijo AChE, kar omogoči, da je na razpolago več prostega ACh. Živčno-mišični prenos je povečan, izboljša se mišična moč.

Zdravljenje je simptomatsko in ni učinkovito pri zmerni in napredni obliki bolezni. Učinkovine: neostigmin, piridostigmin, fiziosigmin, ambenonium (21).

Glavkom

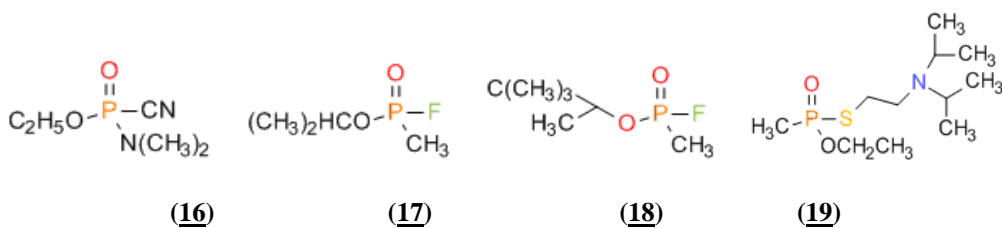
Pri glavkomu ima bolnik povečan intraokularni pritisk, kar lahko povzroči poškodbo optičnega diska in posledično neozdravljivo slepoto. Za zdravljenje so v uporabi holinerški agonisti, holinesterazni inhibitorji, β -adrenerški antagonisti, analogi prostaglandina ter inhibitorji karbonske anhidraze (22). Izmed acetilholinesteraznih inhibitorjev se uporabljata predvsem fiziosigmin in ehotiofat (21).

Inhibitorji AChE se uporabljajo tudi pri terapiji urinske inkontinence, pri različnih oblikah raka (ciklofosfamid), deliriju, travmatični poškodbi možganov in pri Downovem sindromu (3).

1.4.2. ZLORABE ORGANOFOSFATOV KOT BOJNIH PLINOV

Zaradi visoke toksičnosti in hitrega nastopa smrti, ki je posledica odpovedi dihanja, se organofosfate še vedno zlorablja v namene vojnih in terorističnih napadov (2. svetovna vojna, eksplozija v Khamisiyahu v Iraku 1991, Tokio subway 1995, Matsumoto 1994 itd.) (6).

Bojni plini so spojine G serije (G – sintetizirane v Nemčiji, German), tabun (GA) (16), sarin (GB) (17), soman (GD) (18), ciklosarin (GF) (fosfonofluridati), ter V serije (V kot venom, strup, pridobljen v Angliji), in sicer VX (fosfonotioat) (19) in VR. Pojavljajo se v več izomernih oblikah, za katere velja, da se razlikujejo po toksičnosti in po moči inhibicije AChE. So viskozne hlapne tekočine brez izrazitega vonja, njihovi hlapi so visoko toksični, do popolne inhibicije AChE pride v nekaj minutah po inhalaciji. VX je najmanj hlapen in deluje kot kontaktni strup. Porazdeli se v kutano in subkutano tkivo, od koder se postopoma sprošča v kri (3, 6, 23).



Slika 10: Bojni plini tabun (GA) (16), sarin (GB) (17), soman (GD) (18), VX (19).

Mehanizem delovanja je enak kot v primeru delovanja v namen zatiranja insekticidov in za zdravljenje, vendar po fosforilaciji AChE hitro pride do staranja kompleksa bojni strup-encim (odcep alkilne ali alkoksi skupine), zaradi česar defosforilacija encima ni več možna. To je neposredno delovanje na centralni in periferni živčni sistem.

Pri somanu zelo hitro pride do staranja ($t_{1/2} = 1,3$ min), tabun 46 ur, sarin 5 ur, pri VX ne pride do značilnega staranja (3).

Na prenos signala delujejo tudi z drugimi mehanizmi v živčno mišičnem stiku, z delovanjem na receptorje vplivajo na centralni živčni sistem. Tako VX povzroči povečano sproščanje ACh v sinaptično špranjo v motorični ploščici, v CZS delujejo direktno na mu-, ni- in glutamatne receptorje. Vplivajo na GABAergični sistem (odraz v spremembah vedenja). Reagirajo tudi s karboksilesterazami in z A-esterazami, ki so detoksifikacijski encimi.

Ker so zelo močni strupi, hitro pride do nastopa toksičnih učinkov (konstrikcija črevesja, mehurja in zračnih poti v pljučih, kar vodi v smrt) (3).

1.4.3. ORGANOFOSFATI KOT PESTICIDI

Pesticidi so ksenobiotiki (telesu tuje snovi), ki imajo specifično nalogo uničevati druge oblike življenja, kot so insekti, manjši glodavci in plevel (1, 2).

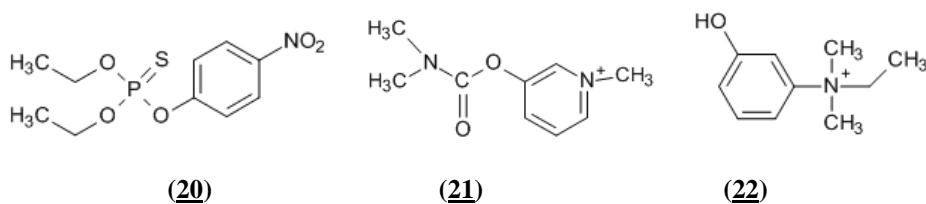
Razvili so jih z namenom uničenja organizmov, ki ovirajo udobje, zdravje in ekonomsko blagostanje ljudi. Z obvarovanjem kmetijskih in vrtnarskih pridelkov pred uničenjem bi se povečal pridelek ter s tem omogočil večji dobiček pridelovalcem, hkrati bi se zmanjšala lakota po svetu. Hrana bi bila dostopnejša, cene nižje. Poleg tega bi uničili prenašalce nalezljivih bolezni (malarija, rumena mrzlica, kuga, filariasis, tifus, tripanosomioza, leishmanioza) ter s tem povečali javno zdravje ljudi. Vendar pride po določenem času uporabljanja pesticidov do razvoja rezistence in navzkrižne rezistence, kar vodi v razvoj vse bolj toksičnih pesticidov (1, 3).

Med vsemi pesticidi so OP najbolj uporabljane spojine. Delujejo kot insekticidi, vendar pri dolgotrajni izpostavljenosti OP ali pri ponavljajoči se izpostavljenosti tarčni organizem razvije toleranco na OP, zato so glede na stopnjo inhibicije AChE učinki toksičnosti nižji od pričakovanih. Do tolerance pride zaradi sprememb v holinergičnih receptorjih, saj se zmanjša njihovo število ali afiniteta za ACh. Poleg tega so lahko prisotni drugi proteini, ki se vežejo na AChE ali jo inaktivirajo ter s tem zmanjšajo njeno razpoložljivost za vezavo OP. Toleranca se razvije tudi zaradi pospešenega metabolizma OP.

OP so dobro biodegradabilni (razpad s homogeno ali heterogeno hidrolizo, direktna ali indirektna fotoliza), zaradi česar ne prihaja do kopičenja v naravi (9, 24). Toda njihova obstojnost v okolju je pod določenimi pogoji povečana (nizek pH, temperature pod 20°C in zmanjšana naravna svetloba). Poleg tega hitro in temeljito učinkujejo, njihova sinteza ni težka in je poceni. Vendar imajo velik škodljiv vpliv na zdravje ljudi, izid je lahko smrten (1).

1.5. TOKSIČNOST ORGANOFOSFATOV

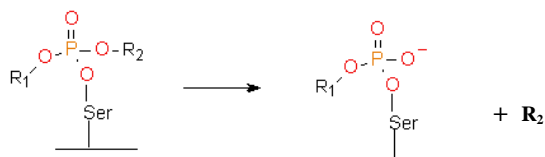
Toksičnost OP je odvisna od stabilnosti inhibicije AChE in od hitrosti staranja kompleksa encim-OP. Če ne bi prišlo do staranja, bi bila pri ireverzibilnih (dolgodelujočih) inhibitorjih (bojni plini, OP pesticidi) (20) hitrost reaktivacije AChE merljiva v dneh in pri reverzibilnih (kratkodelujočih) inhibitorjih v min (21) oz. milisek (22), medtem ko je hitrost reaktivacije AChE v primeru acetiliranja z ACh merljiva v mikrosek (4).



Slika 11: Paration (ireverzibilni inhibitor AChE, OP pesticid) (20), piridostigmin (CM, ki se uporablja pri zdravljenju miastenije gravis) (21) in edrofonij (reverzibilni inhibitor AChE, ki se zaradi kratkega časa delovanja uporablja za diagnosticiranje miastenije gravis) (22).

Vendar pa je zaradi pojava staranja čas možnosti reaktivacije močno skrajšan. Pojem staranje opisuje pojav postinhibitorne dealkilacije enega izmed substituentov (Slika 12). Pri tem nastane prosta hidroksilna skupina, močan nukleofil, ki reagira z elektrofilnim centrom encima. Po tej pretvorbi reaktivacija AChE ni več možna.

OP, ki imajo na fosforjev atom vezani 2 metilni skupini, so bolj podvrženi staranju (razpolovni čas staranja so 3 ure) kot OP z dvema etilnima skupinama (razpolovni čas staranja je 33 ur) (4).



Slika 12: Shema staranja fosforiliranega encima.

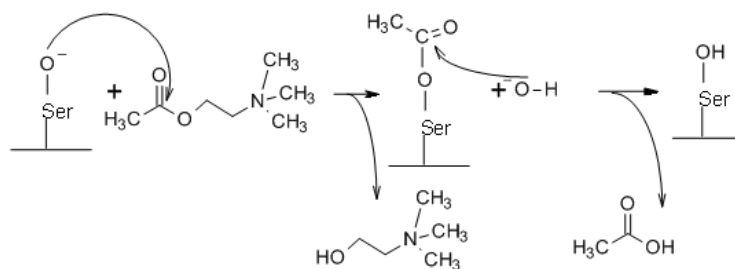
Zaradi podobnosti človeškega živčnega sistema z živčnim sistemom ostalih živalskih vrst (rib, ptic, plazilcev, sesalcev itd.) je težko doseči selektivno toksičnost. Zato varnega pesticida ni. Pri uničevanju škodljivcev namreč pesticidi prodirajo v vodo in zemljo ter delujejo na netarčne organizme, kar vodi do porušanja ekološkega ravnovesja. Toksično delujejo na sesalski živčni sistem in s tem ogrožajo zdravje ljudi.

OP povzročajo akutno toksičnost pri enkratni izpostavitvi visokim odmerkom v primeru nesreč, samomorilstva, vojnih in terorističnih napadov. Pri ponavljajoči se izpostavljenosti nizkim odmerkom ali pri dlje časa trajajoči izpostavljenosti se razvijejo znaki in simptomi kronične toksičnosti. Med te spada kancerogenost, genotoksičnost, teratogenost, mutagenost, spremembe v reproduktivnem sistemu, nevrovedenjske spremembe, pojav alergij itd. Pesticidi namreč povečajo število mutacij in zmanjšajo delovanje imunskega sistema (3).

1.5.1. MEHANIZEM TOKSIČNOSTI

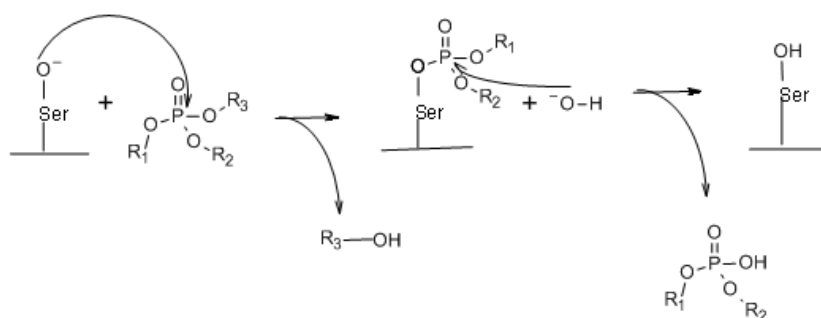
Osnovni mehanizem toksičnosti OP je inhibicija AChE v holinergičnem živčnem sistemu, kar vodi do kopičenja ACh v sinaptični špranji in do prekomerne stimulacije nikotinskih in muskarinskih receptorjev v perifernem in centralnem živčnem sistemu (1, 3, 8, 25). Ko je inhibiranega 20–50 % encima, govorimo o mili zastrupitvi, pri 10–20 % aktivnosti encima o zmerni zastrupitvi, nad to mejo je zastrupitev resna in se konča s smrtjo (8).

AChE je encim, ki ima v aktivnem mestu serinsko hidroksilno skupino. Kisik je nukleofilen. Ko se elektrofilni ogljik karbonilne skupine (C=O) ACh dovolj približa aktivnemu mestu, pride do nukleofilnega napada kisika na ogljik, nastane Mihaelov kompleks. Sprosti se holin, encim ostane acetiliran. V prisotnosti vode, ki je močnejši nukleofil, hitro pride do hidrolize acetata. Encim AChE je prost in ponovno pridobi sposobnost hidrolize novih molekul ACh (3, 21) (Slika 13).



Slika 13: Acetiliranje AChE z ACh in regeneracija AChE, ki poteče zelo hitro (merljivo v mikrosek).

Organofosfati so psevdosubstrati acetilholinesteraze. P=O skupina se veže na serinsko hidroksilno skupino na enak način, kot bi se sicer vezala acetilholinska C=O skupina z mehanizmom nukleofilne substitucije (26). Sledi odcep ustreznega alkohola ali tiola (pri acetilholinu se odcepi holin), ostane fosforiliran encim. Reakcija se na tej stopnji ustavi, do hidrolize ne pride (kvečjemu do zelo počasne, $t_{1/2}$ = več dni do tednov) zaradi ireverzibilne tvorbe kovalentne vezi (Slika 14). Aktivno mesto encima ostane blokirano. V nadaljevanju lahko pride še do staranja (odcep substituenta, vezanega na fosforjev atom), kar še poveča moč inhibicije, vez postane dokončno ireverzibilna (1, 3, 8).

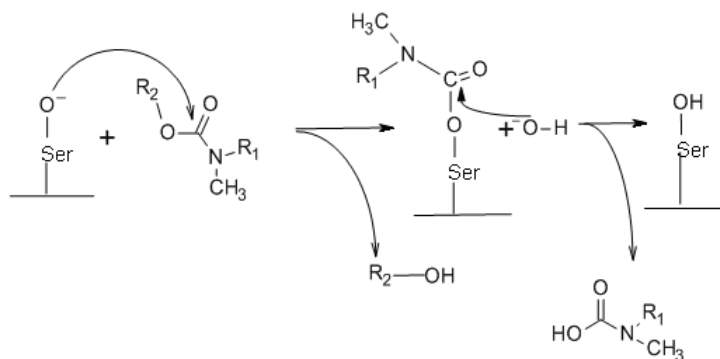


Slika 14: Fosforilacija AChE z OP in regeneracija AChE, ki poteče zelo počasi (merljivo v dnevih).

Poleg inhibicije AChE OP verjetno delujejo na vse serinske hidrolaze – peptidaze, esteraze in proteaze (butirilholinesterazo, karboksilhidrolazo, tripsin, kimotripsin, specifično esterazo lizofosfolipazo (Neuropathy target esterase-lysophospholipase)), na albumine, M2 muskarinske receptorje itd. Do pojava znakov zastrupitve pride že pri odmerkih, nižjih od tistih, ki so potrebni za pojav znakov akutne toksičnosti (3).

Karbamati so šibki substrati za encime holinesteraznega tipa. Pri njih poteče hidroliza v dveh stopnjah. Najprej se v prisotnosti AChE iz karbamata odcepi izstopajoča arilna oz. alkilna skupina X. Na njeno mesto se veže hidroksilna skupina encima. S tem pride do karbamilacije encima. Temu vedno sledi še druga stopnja: dekarbamilacija encima v

prisotnosti vode (Slika 15). AChE je prosta, reakcija je bila reverzibilna. Pri CM ne pride do procesa staranja (1).



Slika 15: Karbamilacija AChE s CM in reaktivacija AChE, ki poteče razmeroma hitro (merljivo v min).

1.5.2. AKUTNA TOKSIČNOST

- Učinki zaradi akutnega kopičenja ACh v živčnem sistemu (akutna holinergična kriza)

Glede na mesto kopičenja acetilholina ločimo tri tipe toksičnih učinkov organofosfatov in karbamatov: muskarinski, nikotinski in CŽS učinki. Kateri prevladujejo, je odvisno od odmerka. Pri nizki izpostavljenosti pride do stimulacije perifernih muskarinskih učinkov, pri višji pa do nikotinskih in centralnih muskarinskih receptorjev, kar prevladuje nad perifernimi muskarinskimi (8).

Muskarinski učinki. Znanih je 5 podtipov muskarinskih receptorjev. Vsi so sklopljeni z G-proteinom, ki vpliva na sekundarni prenašalec (cAMP, inozitol trifosfat). Nahajajo se v postganglijskih sinapsah parasimpatika v gladkih mišicah, srcu in eksokrinih žlezah ter v določenih predelih CŽS (27). Znaki in simptomi zastrupitve so mioza, ciliarni spazem, povečana bronhialna sekrecija in bronhokonstrikcija (kar vodi do oteženega dihanja), anoreksija, slabost in diareja (zaradi povečane peristaltike), potenje, slinjenje in solzenje (zaradi povečanega izločanja eksokrinih žlez), bradikardija in hipotenzija (1, 3, 8, 26). Nekateri OP (paraokson, malaokson, klorpirifos) delujejo tudi preko neposredne vezave na receptorje. Z zmanjšanjem števila muskarinskih receptorjev telo razvije toleranco pri ponavljajoči se izpostavljenosti OP (3).

Nikotinski učinki. Nikotinski receptorji se nahajajo v živčno-mišičnem stiku skeletnega mišičevja (v simpatičnem sistemu) in v vseh ganglijih ter v sredici nadledvične žleze. So ionski kanali in s svojo aktivacijo povečajo vstop natrija v postsinaptični nevron (27). Povzročajo nehoteno trzanje mišic, mišično oslabelost in paralizo. Zaradi paralize dihalnih

mišic pride do smrti. Kopičenje v ganglijih in v sredici nadledvične žleze povzroča hipertenzijo in hiperglikemijo (1, 3, 8, 26).

CŽS učinki. Acetilholinski receptorji so locirani v meduli, kjer sta vazomotorni in respiratorni center (27). V primeru inhibicije AChE se pojavijo zmedenost, izguba refleksov, anksioznost, nemir, otežen govor, vzdraženost, depresija, pozabljivost, oslabelost, nespečnost, konvulzije, hipotermija, depresija dihalnega centra, smrt (1, 3, 8, 26). Pri zastrupitvi s CM so učinki na CŽS slabo izraženi (8).

Smrt torej nastopi zaradi več dejavnikov: zaradi paralize dihalnih mišic, bronhokonstrikcije, akumulacije bronhialne sekrecije in zaradi depresije dihalnega centra (8). Lahko se razvijejo tudi ekstrapiramidni znaki in simptomi, kot so gibi rok z rigidnostjo »zobatega kolesa«, »obraz – maska«, prekomerno slinjenje in rigidnost telesa s tremorjem. Izboljšajo jih s terapijo z dopaminergičnimi agonisti (amantidin).

- Intermediatni sindrom (IMS)

Pri določenih organofosfatih, ki so dobro lipidotopni in ki kasneje zapadejo metabolizmu in ekskreciji (npr. fention, dimetoat, monokrotofos, diazinon, metamidofos) se po 1 do 4 dneh od pojava znakov holinergične zastrupitve razvije oslabelost mišic obraza, oči, vratu, proksimalnih mišic udov in respiratornih mišic (1). Vmesno obdobje je lahko brez simptomov. Verjetno pride do indukcije nekrozne miopatije zaradi akutne zastrupitve z organofosfati. Na začetku upade aktivnost AChE, inhibicija je dolgotrajna. Zmanjša se število receptorjev na postsinaptični membrani. Zdravljenje je simptomatsko, atropin stanja ne izboljša. Aplikacija oksima takoj po zastrupitvi z OP ne prepreči razvoja IMS. Stanje se normalizira v nekaj dneh do tednih.

IMS ne razvijejo vsi pacienti, čeprav imajo enako raven inhibirane AChE in so enako dolgo izpostavljeni toksičnemu delovanju organofosfatov. Razlog je verjetno v genskem polimorfizmu in v različnih hormonskih ter metabolnih razmerah v trenutku zastrupitve (3).

- Zakasnela nevropatija (OP-induced delayed neuropathy, OPIDN)

Nekateri organofosfati (npr. mipafox, leptophos, diklorvos, izofenphos, triklorofon, trikloronat, klorpirifos, mehtamidophos, tri-orthocresyl phosphate) ne inhibirajo le acetilholinesteraze, ampak imajo drugačen mehanizem delovanja, ki še ni povsem raziskan. Verjetno gre za tvorbo ireverzibilne vezi med organofosfatom in določenim membranskim encimom specifično esterazno lizofosfolipazo (neuropathy target esterase-lysophosphlipase NTE) v perifernem živčnem sistemu, ki ima pomembno vlogo pri normalnem delovanju

živčevja (3). Nato pride do staranja kompleksa encim-OP (odcep substituenta), kar še ojača nastalo vez. Sledi degeneracija živca in mielinske ovojnice v distalnih predelih perifernega živčnega sistema, kar vodi do značilnega razvoja paralize (26). Najprej so prizadete noge; bolečine v mišicah, odrevenelost, izguba sposobnosti čutenja in na koncu se paraliza širi od konca okončin proti telesu, v primeru večjega odmerka so prizadete tudi roke. Ta pojav imenujemo »delayed neuropathy« (zakasnela nevropatija), ki je ireverzibilna in ne poznamo učinkovitega antidota zastrupitve (8). Čeprav se vez z encimom izpostavi že v prvi uri po zaužitju, do razvoja paralize pride z zamikom, in sicer v 10 do 14 dneh (3). Drugo ime za OPIDN je »ginger jake paralysis«, saj se je razvila pri ljudeh, ki so pili alkoholni ekstrakt ingverja z Jamajke, ki je bil onesnažen s TOTP (tri-o-tolil fosfatom) (1, 28).

Karbamatni pesticidi ne povzročajo zakasnele nevropatije (1).

1.5.3. KRONIČNA TOKSIČNOST

- Ireverzibilna (persistentna) kronična nevrotoksičnost

Razvije se lahko po enkratni izpostavitvi visoki dozi OP ali po večkratni izpostavljenosti nizkim dozam. Gre za prizadetost perifernega in centralnega živčnega sistema, kar se izraža kot pojav nevroloških simptomov, sprememb v vedenju, disfunkcije kognitivnih in psihomotornih funkcij (29).

Mehanizem ni povsem raziskan. Pri enkratni izpostavljenosti je za nastanek verjetno odgovorno kopičenje ACh, kar posledično privede do sproščanja glutamata in povečanja koncentracije intracelularnega kalcija, ki preko aktivacije NMDA receptorjev poveča sintezo NO. Rezultat je pospešena nekroza živčnih celic. Vzrok razvoja kronične nevrotoksičnosti pri večkratni izpostavljenosti ni inhibicija AChE, ampak najbrž ponavljajoči se oksidativni stres sčasoma privedejo do apoptoze živčnih celic (3).

- Razvojna nevrotoksičnost

Določeni OP (klorpirifos, paration, diazinon) delujejo na razvijajoči se živčni sistem pri odmerkih, ki so veliko nižji od odmerkov, potrebnih za razvoj znakov sistemske zastrupitve. Odmerki so lahko tako nizki, da celo ne vemo, da je prišlo do izpostavitve OP, vendar se pojavijo posledice na novorojenem otroku.

Razvijajoči se živčni sistem je bolj občutljiv za toksične učinke OP kot že razvito živčevje odraslega človeka. Vzrok je tudi v nerazvitosti jetrnih encimov, odgovornih za

detoksifikacijo OP. Za pojav so poleg inhibicije AChE odgovorni tudi nekateri drugi mehanizmi: zmanjšana je celična delitev, sinteza DNK in proteinov v možganih prizadetega organizma, pride do inhibicije transporterjev in sinteze steroidnih hormonov (3).

OP prehajajo skozi placento. Izpostavljenost OP v času nosečnosti vpliva na večjo pogostost spontanih splavov, mrtvorojenih otrok, rojstev dojenčkov z nižjo porodno težo. Pogostejši je pojav nevrovedenjskih motenj pri otrocih, kot so avtizem, disleksija, motnje pri učenju, mentalna zaostalost in težave s koncentracijo. So tudi teratogeni. Vplivajo tudi na razvoj organov in povzročajo motnje v delovanju srca, pljuč, napake na očeh (30). V EU in ZDA je zakonsko urejena dovoljena količina ostankov pesticidov na hrani, namenjeni dojenčkom in otrokom, izvaja se stalni nadzor (3).

- Endokrine motnje

Veliko OP pesticidov spada med t. i. endokrine motilce (endocrine disrupting chemicals), ki spremenijo normalno delovanje endokrinega sistema, potencialno povzročajo bolezni ali deformacije organizma in njegovih potomcev (31, 32). Delujejo preko inhibicije AChE, ki se nahaja tudi v določenih predelih endokrinega sistema (v hipofizi, ščitnici, nadledvičnih žlezah itd.), njena inhibicija pomeni parasimpatično in adrenalno stimulacijo (33). To vodi do sprememb v sintezi steroidnih hormonov, v njihovem shranjevanju in sproščanju, transportu in odstranjevanju, spremenijo se receptorji. Zaradi porušanja delovanja endokrinega sistema je ovirana sposobnost celic, tkiv in organov, da bi komunicirali preko hormonov (32).

OP pesticidi delujejo na endokrini sistem tudi kot mimetiki naravnih hormonov, njihovi antagonisti ali pa preko direktnega delovanja na DNK (3).

Najbolj izrazita endokrini motnja je reproduktivna toksičnost, ki se kaže kot neplodnost, prekinitev nosečnosti, spremenjen moški in ženski reproduktivni sistem, spremenjena produkcija in transport spolnih celic, prezgodnja puberteta in nerazvit reproduktivni sistem (32). Toksini, ki delujejo na moški reproduktivni sistem, vplivajo na nastanek in gibanje spermijev, na njihovo morfologijo in funkcijo, spremenijo seksualno vedenje, kar lahko vodi do neplodnosti in motenj erekcije. Antiandrogeni, ki pridejo v okolje, predstavljajo velik delež motenj moškega reproduktivnega sistema (22, 31).

- Imunotoksičnost

Organofosfati spremenijo odgovor imunskega sistema, kar lahko vodi do alergijske senzitivacije. Tej lahko sledi križna reakcija (alergijska občutljivost na določen pesticid povzroči alergijsko reakcijo ob stiku z drugimi pesticidi).

Imunski sistem je lahko prizadet zaradi direktne inhibicije serinskih esteraz v efektorskih celicah ali zaradi sprememb v nevrottransmitterjih, ki regulirajo povezave z avtonomnim živčnim sistemom. Preprečeno je sproščanje histamina in ostalih bioaktivnih snovi iz celic ter kemotaksa limfocitov. Učinki so izraženi kot imunosupresija, lahko pa delujejo tudi v smeri izboljšanja imunskega sistema. Za škodljive učinke na imunski sistem so večkrat odgovorne nečistote, dodane organofosfatom. Te povzročajo imunosupresijo že pri odmerkih, ki ne povzročajo holinergičnih učinkov.

Imunski sistem pri otrocih, dojenčkih in plodu je za toksične učinke organofosfatov bolj dovzeten, saj še ni razvit (OP posežejo v proces diferenciacije in celične proliferacije) (3).

- Kardiovaskularna toksičnost

Organofosfati zaradi inhibicije AChE in kopičenja ACh povzročajo prekomerno stimulacijo srčnega tkiva. Poruši se homeostaza ionov, zato se spremeni elektrokardiogram (EKG). Prevodnost je zakasnela, pride do acidoze. Pojavijo se histopatološke spremembe v srcu, pride do vpliva na normalno delovanje in celo do ventrikularne fibrilacije. Prihaja do krvavitev, nekroze in fibroze.

Zaradi inhibicije AChE pride do kopičenja ACh v gladkih mišicah sten žil. ACh povzroči sproščanje NO iz endotelskih celic, kar preko sproščanja vazodilatatornih snovi (cGMP) povzroča zmanjšanje kontraktilnosti sten žil. Povečan je privzem kalcija v gladke mišice v stenah žil, porušena je kalcijeva homeostaza (3).

- Oksidativni stres in kancerogenost

Pesticidi (fention, klorpirifos) povzročijo oksidativni stres preko prekomerne tvorbe radikalov, še posebno reaktivnih kisikovih in dušikovih, ter preko sprememb antioksidantov (GSH – glutation, GGT – gama-glutamil transferaza, SOD – superoksidna dismutaza, CAT – katalaza), kar vodi do lipidne peroksidacije (34). Pride do poškodb celic in tkiv, poškodb in zmanjšane sinteze jedrne DNK, do aktivacije kinaze C, ekspresije onkogenov, spremenjene ekspresije genov, apoptoze in tvorbe tumorjev.

Zaradi mutagenosti pride do genskih mutacij, kromosomskih sprememb ter sprememb DNK (3). Pojavi se senzorična nevropatija, disfunkcija CŽS in teratogenost. Lahko se

razvijejo različne oblike raka (levkemija, multipli mielom, non-Hodginkov limfom, rak dojke, endometrioza, pljučni rak, rak na mehurju, rak trebušne slinavke itd.) (7, 35, 36, 37). Oksidativni stres vodi tudi do akutne tubulne nekroze ter do nevrodegenerativnih obolenj (3).

1.6. SMERNICE PRI AKUTNI IN KRONIČNI IZPOSTAVLJENOSTI ORGANOFOSFATOM IN NJIHOVIM OSTANKOM

Smernice določajo nivo izpostavljenosti OP, pri kateri ne pride do škodljivih učinkov na zdravje oz. so ti učinki minimalni, ter nivoje, kjer je prisotno potencialno toksično delovanje na zdravje ljudi. V primeru izpostavljenosti vojaškega in civilnega prebivalstva te smernice vplivajo na odločitev o načinu zaščite ljudi, postavitve zatočišč, evakuaciji, njihovega zdravljenja, okrevanja ter o načinu analitike.

1.6.1. OCENJENI REFERENČNI ODMERKI (ESTIMATED REFERENCE DOSES) PRI KRONIČNI IZPOSTAVLJENOSTI

Referenčni odmerek RfD_e je tisti odmerek, za katerega velja, da ocenjena stopnja dnevne izpostavljenosti za človeško populacijo (vključno z občutljivejšimi skupinami ljudi) ne predstavlja znatnega tveganja za razvoj znakov zastrupitve pri kronični izpostavljenosti. Ugotavlja se na podlagi kompleksnega izračuna in je odvisna od morebitnega dnevnega prehranskega vnosa ostanka pesticida oz. s tem povezane povprečne dnevne porabe živil na osebo, upoštevajoč prehranske navade opazovane populacije, kakor tudi nekatere druge dejavnike, zlasti tiste, značilne za občutljive skupine znotraj populacije. Izpostavljenost predstavlja vsakodnevno uživanje ostankov OP na hrani, v vodi in na površini. Kronična izpostavitve pomeni od 7 let do celega življenja.

$$\text{RfD}_e = \frac{\text{NOAEL (ali LOAEL)}}{\text{UF}_H \times \text{UF}_A \times \text{UF}_S \times \text{UF}_D \times \text{MF} \times (\text{ali } \text{UF}_L)}$$

NOAEL (No-observed-adverse-effect level) = najvišja koncentracija, kjer se ne pojavijo znaki zastrupitve (mg/kg/dan)

LOAEL (Lowest-observed-adverse-effect level) = najnižja koncentracija, kjer se pojavijo znaki zastrupitve (mg/kg/dan)

UF_H (Human to sensitive human) = faktor negotovosti (približka) znotraj človeške populacije. (Upošteva do 10-kratne razlike v občutljivosti ljudi.) – znotraj vrste

UF_A (Animal to human) = faktor negotovosti med človekom in živaljo. (Pri ekstrapolaciji podatkov, pridobljenih na živalih, upošteva do 10-kratne razlike v občutljivosti ljudi glede na živali, ko podatki za izpostavljenost ljudi niso zadostni ali so nedosegljivi.) – zunaj vrste

UF_S (Subchronic to chronic) = faktor negotovosti za podatke, pridobljene iz študije subkronične izpostavljenosti in ekstrapolirane na kronično izpostavljenost. Upošteva do 10-kratne razlike.

UF_L (LOAEL to NOAEL) = faktor negotovosti za primer, ko NOAEL ni dosegljiv in je zamenjan s podatkom za LOAEL, pri čemer se upošteva do 10-kratne razlike.

UF_D (Incomplete to complete database) = faktor negotovosti, ki upošteva do 10-kratne razlike v primeru, ko razpoložljivi podatki ne vsebujejo specifične študije in so torej nepopolni (npr. reprodukcija)

MF (Modifying factor) = modifikacijski faktor, ki zavzema vrednosti višje od 0 in vključno do 10. Uporabimo ga, kadar je potrebno ocenjeno vrednost, pridobljeno iz določene študije, preslikati na vrednosti celotne podatkovne baze.

Zmnožek vseh faktorjev je vedno vsaj 100, saj se za znotraj vrstne in medvrstne različnosti upoštevata faktorja 10. Če je OP bolj toksičen, se skupni faktor na račun ostalih delnih faktorjev še poveča.

Bolj zanesljive ocene referenčnih odmerkov dobimo, če izvedemo študijo reproduktivne toksičnosti na vsaj dveh generacijah, študije kronične izpostavljenosti na vsaj dveh različnih vrstah in dve študiji razvojne toksičnosti na različnih vrstah (3).

1.6.2. SMERNICE PRI AKUTNI IZPOSTAVLJENOSTI

- Acute Exposure Guideline Levels oz. AEGLS

Smernice pri akutni izpostavljenosti hlapom vsebujejo podatke o mejnih vrednostih akutnih izpostavitvev in o načinu ukrepanja v primerih, ko pride do namernega ali nenamernega izpusta močnih strupov v okolje. Mejne vrednosti vsebujejo podatke za obdobje 10 min izpostavljenosti, 30 min, 1 uro, 4 ure in 8 ur ter so izražene v mg/m³ ali ppm (kot koncentracije) in so na treh nivojih glede na učinke zastrupljenosti, ki se pojavijo.

Prvi nivo AEGL-1 vsebuje tiste koncentracije in čas izpostavljenosti, ki povzročijo le mile, prehodne motnje voja, okusa in senzorične iritacije. Pod tem nivojem pri ljudeh ne pride do motenj. Tretji nivo AEGL-3 vsebuje koncentracije, ki povzročajo najbolj resne učinke

zastrupljenosti, ki se odražajo v doživljenjskih motnjah ali celo v smrti. Vmesni nivo je AEGL-2 (3).

- Referenčni odmerek pri akutni izpostavljenosti

Ocena tveganja, ki ga predstavlja akutna izpostavljenost ostankom pesticidov zaradi kratkotrajnega prehranskega vnosa v človeški organizem, upošteva primerjave z vrednostmi akutne referenčne doze (ARfD) za določen pesticid. ARfD za pesticide (velja tudi za druge kemične snovi) je tista količina snovi oz. ostanka pesticida v hrani (in pitni vodi), ki jo lahko zaužijemo v krajšem časovnem obdobju, običajno ob enem obroku hrane ali v enem dnevu, brez škodljivih posledic za zdravje ljudi. Izražamo jo v mg/kg telesne teže. Pri oceni akutne izpostavljenosti pesticidom, izražene v odstotkih ARfD, se upoštevajo podatki o visokem dnevnem vnosu živil (3).

- Namerna zastrupitev s pesticidi

Pri namerni zastrupitvi ločimo zastrupitev v samomorilne namene, pri kateri oseba večinoma zaužije pesticid, ter zastrupitev v obliki terorističnih in vojnih napadov, kjer do zastrupitve pride zaradi vdihavanja hlapov. Smrt lahko nastopi tudi kot posledica dermalnega stika, ko se pesticid zlije po koži oz. obleki in nato prehaja skozi kožo v kri. Spodnje preglednice (Preglednica 2, Preglednica 3 in Preglednica 4) prikazujejo letalne odmerke, pri katerih nastopi smrt.

Preglednica 2: Letalni odmerki pri zastrupitvi z OP pesticidi.

OP	LD ₅₀ (mg/kg) zaužitje	LD ₅₀ (mg/kg) dermalni stik
Diazinon	300	379
Diklorvos	25	59
Fention	255	330
Klorpirifos	135	2000
Klorpirifos-metil	941	2000
Malation	885	4000
Metil paration	9	63
Paration	3	6,8

Preglednica 3: Letalni odmerki pri zastrupitvi s CM pesticidi.

CM	LD ₅₀ (mg/kg) zaužitje	LD ₅₀ (mg/kg) dermalni stik
Aldikarb	0,9	5
Karbaril	307	2000
Karbofuran	8	2550
Karbosulfan	209	> 2000
Metiokarb	15	2000

Preglednica 4: Letalni odmerek pri zastrupitvi z bojnimi plini.

Bojni plin	LC _{t50} (mg-min/m ³) vdihovanje plinov	Hlapnost pri 25°C (mg/m ³)	Razpadnost (t _{1/2}) pri 20°C, pH7 (ure)
Sarin	70	22.000	39–41
Soman	70	3.900	80–83
Tabun	135	610	8,5
VX	30	10,5	400–1000

1.7. VZROKI ZASTRUPITEV

Po podatkih WHO (World Health Organization) iz leta 1990 se s pesticidi letno zastrupi tri milijone ljudi, 220.000 jih umre. Nenamerno se jih zastrupi milijon, namerno se samozastrupi dva milijona ljudi (WHO 1990) (9).

Zastrupitev je lahko namerna (samomorilstvo, umori) ali se zgodi zaradi nesreče, ki je posledica malomarnosti in neupoštevanja navodil uporabe (shranjevanje na doseg otrok, v neoptimalnih razmerah, shranjevanje v embalaži za hrano, uporaba prevelikih odmerkov, neupoštevanje karence, napačen način nanašanja) (1).

Do veliko zastrupitev pride pri poklicni izpostavljenosti pesticidom, največ zaradi dermalnega kontakta in vdihavanja hlapov. Nevarnost toksičnega učinkovanja na zdravje zaposlenih je na stopnji sinteze organofosfatov iz izhodnih materialov, med transportom zaradi možne prometne nesreče, med nanašanjem pesticidov in pri rokovanju s pridelki. Pesticidom so izpostavljeni tudi družinski člani delavcev zaradi stikov s kontaminirano obleko (8).

Poleg tega lahko pride do zaužitja zaradi shranjevanja odprtih živil v bližini nanašanja pesticidov ali zaradi slabe higijene rok (3). Število zastrupitev se poveča v primeru neupoštevanja varnostnih ukrepov, kot so nanašanje brez zaščitne opreme (očal, pokrivala,

rokavic, gumijastih škornjev, obleke iz neprepustne tkanine), neupoštevanje »reentry« časa (vmesni čas, ko je varen ponovni vstop na območje, ki je bilo obremenjeno s pesticidi) (9, 38).

Do zastrupitev pride tudi zaradi pasivne izpostavljenosti, t. i. »bystander« zastrupitev. Nanos pesticidov ni omejen le na območje, ki je bilo tretirano, ampak se zaradi klimatskih vplivov (veter, vlaga, dež) razširi tudi na oddaljena območja, kjer se ljudje ne zavedajo njihove prisotnosti in zato niso pozorni na varnostne ukrepe (3, 9).

Zaradi uporabe pesticidov je ogroženo javno zdravje ljudi. Do zastrupitev pride zaradi ilegalne ali nepravilne rabe, kar povzroči ostanke na hrani in zaužitja le-te večkrat brez predhodnega spiranja z vodo. Zaradi pretirane rabe je onesnažena podtalnica, onesnažene so ribe in divjačina, ki predstavljajo vir hrane (3, 8, 35, 38, 39).

Do onesnaženosti voda pride zaradi več vzrokov: spiranje zemlje, ki je bila obdelana s pesticidi, s padavinskimi vodami in prodiranje teh padavin skozi plasti zemlje do podtalnice. Naslednji način prodora pesticidov v pitno vodo so izpusti ostankov pesticidov iz tovarn v obliki odplak. Vir je tudi neposredno zatiranje škodljivcev, ki živijo v vodi, kot tudi nanosi pesticidov, s katerimi se obdeluje področja v bližini voda, ter zlorabe v primeru vojnih in terorističnih napadov. Posledice zastrupitve voda so lahko akutne (množični pogin rib) ali kronične (trajne spremembe v vedenju rib, vpliv na reprodukcijo, rast, preživetje).

Za zastrupitev so bolj dovzetni otroci, saj je zaradi njihove manjše telesne teže razmerje med zaužito količino pesticida in telesno težo večje. Na otroke vplivajo drugače kot na odrasle tudi zaradi razlik v fiziologiji telesa (krvni pretok, funkcije organov) in metabolnih sposobnostih (1. in 2. faza metabolizma) (30).

Do zastrupitev otrok pride zaradi različnih vzrokov. Otroci zaužijejo več sadja, zelenjave in sokov, ki so obdelani s pesticidi, kot odrasli. So v večji meri izpostavljeni pesticidom, saj vse nosijo v usta, si ne umivajo redno rok, pri prehranjevanju ne uporabljajo jedilnega pribora. Poleg tega so manjši, zato je njihov dihalni sistem bližje zemlji, kjer se akumulirajo OP ostanki. Otroci zato v večji meri vdihavajo delce, težje od zraka, in nizko ležeče delce (30).

Akutna zastrupitev pri otrocih se pokaže kot mioza, prekomerno slinjenje, slabost in bruhanje, letargija (lenobnost), mišična oslabeledost, tahikardija, hiporefleksija in hipertoniya, respiratorna izčrpanost in smrt ob resni zastrupitvi. Poleg tega so pesticidi povzročitelji napak pri razvoju nerojenih otrok in pojava raka v otroštvu (možganski tumor, levkemija, limfomi, rak testisov) (30).

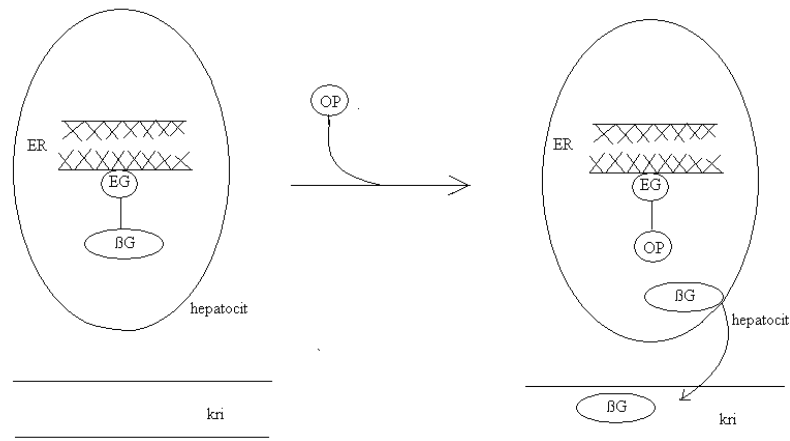
1.8. POSTAVITEV DIAGNOZE ZAŠTRUPITVE IN ZDRAVLJENJE

Najprej se postavi domnevno diagnozo: glede na pacientovo izpostavljenost, karakteristiko znakov in simptomov ter odgovora na antidote sklepajo, če gre za zastrupitev z organofosfati oz. karbamati (8). Sledi potrditev diagnoze z merjenjem aktivnosti AChE. V krvi človeka sta dve obliki, ki odražata stanje AChE v živčnih sinapsah: butirilholinesteraza (BuChE) je prosta v plazmi, AChE pa je vezana na membrano eritrocitov. Mnogi OP hitreje inhibirajo BuChE, zato je bolj občutljiv indikator absorpcije OP. Za pridobitev točnejših podatkov o izpostavljenosti določamo aktivnost obeh encimov, in sicer preko nastajanja produktov (kislina, alkohola) ali preko zmanjšanja koncentracije substrata (holinski, tioholinski estri) (1, 3, 25, 33).

Zaradi velikih interindividualnih razlik moramo poznati aktivnost AChE in BuChE pred izpostavitvijo, da lahko sklepamo na resnost zastrupitve (3, 40, 41). CM inhibirajo le eritrocitno AChE (1).

Novejši biomarker zastrupitve z organofosfati je egasin, dodatni protein, vezan na β -glukuronidazo (β -G) v hepatocitnih mikrosomih. Egasin ima esterazno aktivnost in je izoencim karboksilesteraze. Po vstopu organofosfata v telo poteče metabolizem v jetrih, iz tio se pretvori v okso obliko. Tam se najprej cepi kompleks egasin- β -G. β -G se sprosti v plazmo, na njegovo mesto se veže organofosfat. Količina β -G v plazmi naraste, najvišja je po 2,5 urah zastrupitve (Slika 16).

Porast količine β -G v plazmi je mnogo višji kot upad količine AChE (pri poskusu na podganah *in vivo* se je količina β -G zvečala 150-krat, medtem ko je količina AChE upadla za 50 %). Zato je β -G občutljivejši biomarker zastrupitve z organofosfati, spremembe v plazemski koncentraciji zaznamo hitreje (3).



Slika 16: Shema zamenjave OP z β -G in sprostitvev β -G v kri.

Pri terapiji se uporabljajo atropin in oksimi, med katerimi je najpogostejši pralidoksim, dostopni so še trimedoksim, obidoksim in HI-6. Ob istočasnem zaužitju pride do sinergije, kar pomeni, da se učinek še potencira (8, 25, 26, 42).

Atropin je antagonist na muskarinskih receptorjih in zato lajša simptome, nastale zaradi presežka acetilholina na teh receptorjih, na nikotinske pa ne deluje (8). Najprej apliciramo začetni odmerek za postavitev diagnoze, vzdrževalne odmerke pa apliciramo intravensko tako dolgo, dokler ne izginejo holinergični učinki in se pojavijo učinki atropina (midriaza, suha usta, tahikardija) (1, 3, 8).

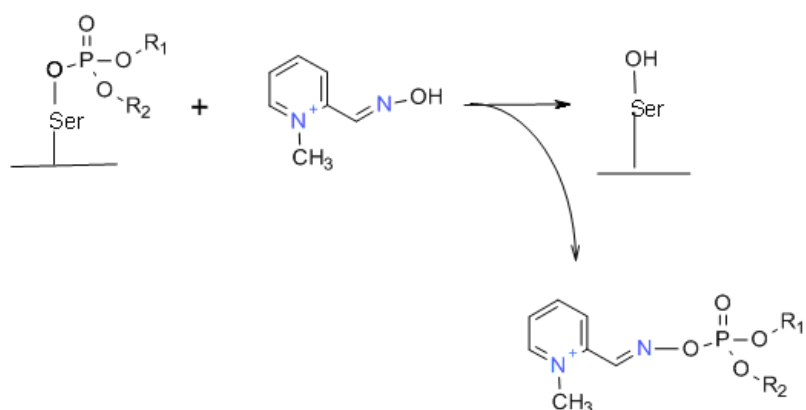
Pralidoksim ([N-metil-(2-hidroksiaminoformilpiridinium) klorid]) je specifičen antidot OP. Zaradi velike nukleofilnosti pride do preestrenja: nukleofilni kisik se čim bolj približa elektrofilnemu fosforju, nase veže fosfatno skupino z encima. AChE se reaktivira (Slika 17). Vendar je učinkovit le, če ga apliciramo takoj po zaužitju OP. Če prej pride do staranja fosforiliranega encima (odcep alkilnega dela alkoksi substituenta), pralidoksim ni več učinkovit. Staranju so bolj podvrženi organofosfati, ki vsebujejo terciarno alkoksi skupino, ki se lahko odcepi. Dimetilfosfatni substituenti se starajo hitreje kot dietilfosfatni (3).

Ker je pralidoksim kvartarni amin, ne prehaja skozi hemato-encefalno bariero, zato so razvili sorodne substance, ki v strukturi vsebujejo bispiridin (toksogonin, obidoksim). Največjo afiniteto ima do inhibirane acetilholinesteraze na področju nikotinskih receptorjev, zato normalizira delovanje skeletne miškulature (3).

Pralidoksim veže kalcijeve ione, zato lahko povzroča dodatne mišične krče, ki jih preprečimo z intravenskim ali peroralnim dodajanjem raztopine s kalcijevimi ioni (1). Oksimi delujejo tudi preko direktne vezave na nikotinske acetilholinske receptorje v živčno-mišičnem

stiku (3). V primeru zastrupitve s CM je terapija z oksimi kontraindicirana, saj povečajo resnost zastrupitve (1, 8).

V CŽS lahko pralidoksim sproži pojav status epilepticus-a, zato istočasno aplicirajo benzodiazepinske antikonvulzive (predvsem diazepam, tudi midazolam in fenitoin). Te spojine hiperpolarizirajo nevrone, ki so zato manj dovzetni za holinergično inducirano depolarizacijo. Zaradi anksiolitičnega in zaviralnega delovanja se zmanjšata tudi anksioznost in nemir zastrupljenca (3, 42). Ostalih učinkovin, ki zaviralno delujejo na dihalni center, se ne uporablja v te namene (1).



Slika 17: Reaktivacija fosforiliranega encima s pralidoksimom.

2. NAMEN DELA

Z diplomsko nalogo »Zastrupitve s pesticidi v Republiki Sloveniji v obdobju 1999–2008« želimo raziskati, kakšne so lastnosti pesticidov in posledice akutne zastrupitve z OP pesticidi, kako se postavi diagnozo zastrupitve ter s katerimi antidoti jo zdravimo. Zanima nas tudi, kako se na zdravju ljudi odraža kronična izpostavljenost nižjim odmerkom pesticidov, kakšne so smernice pri izpostavljenosti OP pesticidom ter kako je zakonsko urejeno področje pesticidov v Republiki Sloveniji.

Z diplomsko nalogo želimo pridobiti podroben vpogled v problematiko zastrupitev s pesticidi v Republiki Sloveniji v obdobju 10 let. Glede na obravnave zastrupitev na ambulantni in bolnišnični ravni ter glede na število umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi tekom let bomo lahko potrdili oz. ovrgli delovne hipoteze, ki smo jih postavili, preden smo začeli z obdelavo podatkov. Iz rezultatov bomo lahko sklepali, če je področje uporabe pesticidov v Sloveniji zadovoljivo kontrolirano in če se stanje tekom let izboljšuje.

Delovne hipoteze

1. V Sloveniji med zastrupitvami s pesticidi prevladujejo zastrupitve z organofosfosfatnimi pesticidi.
2. V Sloveniji se s pesticidi zastrupi več moških kot žensk.
3. Največ ljudi se zastrupi na agrarnih področjih Slovenije.
4. Do največ zastrupitev pride zaradi nenamerne izpostavljenosti pesticidom.
5. Največ smrti, ki nastopijo zaradi zastrupitve s pesticidi, je posledica namerne izpostavljenosti le-tem.
6. V obdobju 1999–2008 se je število zastrupitev na leto zmanjšalo.
7. Zastrupitvam so najbolj izpostavljeni ljudje, ki spadajo v starostno skupino 65 let ali več.

3. MATERIALI IN METODE

3.1.MATERIALI

Pri izdelavi diplomske naloge smo uporabili vir podatkov, ki ga je posredoval Inštitut za varovanje zdravja iz njihovih obstoječih baz. Razvrščeni so po MKB-10 kodah.

MKB-10 je okrajšava za »mednarodno statistično klasifikacijo bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov« oz. ICD-10 (»International Classification of Diseases and Related Health Problems«), v veljavi je 10. revizija iz leta 1992. Klasifikacija bolezni je sistem kategorij, v katerega so uvrščene bolezni in stanja v skladu z izbranimi merili. Vsebuje 22 poglavij, ki so razdeljena na kategorije. Toksični učinki pesticidov so razvrščeni v kategorijo T600, ki spada v skupino kategorij T51 – T65 (toksični učinki snovi, ki se ne uporabljajo v medicinske namene). Te kategorije so del večje skupine S00 – T98 (poškodbe, zastrupitve in nekatere druge posledice zunanjih vzrokov), ki jih predstavlja poglavje 19 (43).

T600 – organofosfatni in karbamatni pesticidi

T601 – halogenirani pesticidi (brez kloriranih hidrokarbonov)

T602 – ostali insekticidi

T603 – herbicidi in fungicidi

T604 – rodenticidi (talij, ne vsebuje strihnina in soli)

T608 – ostali pesticidi (pesticidi, ki jih zaradi drugačnega načina delovanja ali drugačne strukture ni mogoče uvrstiti v ostale skupine)

T609 – nespecificirani pesticidi (primeri zastrupitev, ki so bile povzročene s pesticidi, vendar ni bilo zabeleženo, s katerim pesticidom oz. skupino pesticidov je bila zastrupitev povzročena)

Podatke smo sprva poizkusili pridobiti sami iz javno dostopnih podatkovnih baz Inštituta za varovanje zdravja ter Statističnega urada, vendar so bile v isti kategoriji zaobsežene poškodbe, zastrupitve in posledice zunanjih vzrokov, medtem ko bi za potrebe diplomske naloge potrebovali ločene podatke za zastrupitve s pesticidi.

3.2.METODE

Obdelavo podatkov smo opravili z metodami opisne statistike. Za predstavitev podatkov smo izbrali stolpčne grafikone.

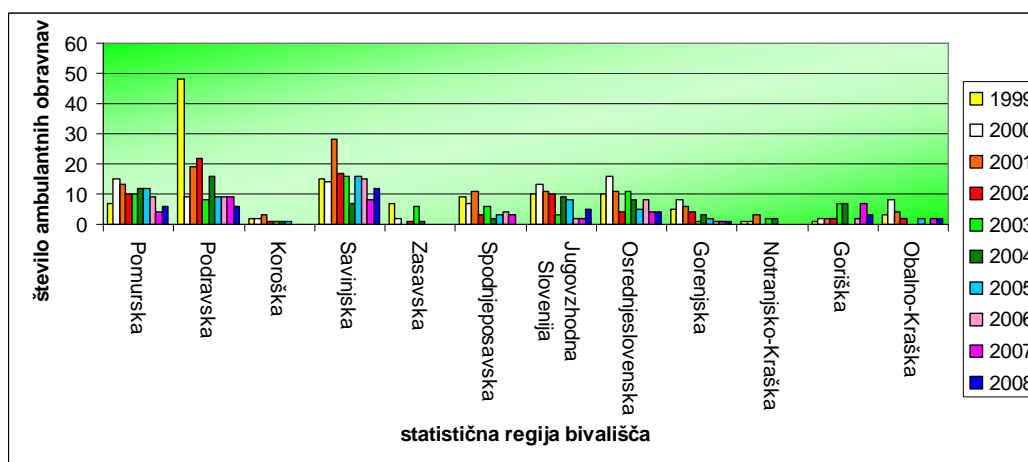
4. REZULTATI

Podatki v grafih 1–40 prikazujejo število ambulantnih in bolnišničnih obravnav ter število umrlih oseb zaradi posledic zastrupitve s pesticidi glede na pokrajine, skupine pesticidov, spol, starostne skupine in vzroke zastrupitev. Zajeti so primeri zastrupitev, ki so nastali zaradi akutnega toksičnega delovanja pesticidov ob preseženem dovoljenem vnosu v telo. Kronične toksičnosti pesticidov ne moremo obravnavati na enak način. Za razvoj znakov kronične toksičnosti pesticidov je potrebno daljše obdobje, znaki in simptomi se razvijejo kot posledica več dejavnikov, za katere ne moremo enolično trditi, da so posledica kronične izpostavljenosti pesticidom.

4.1. AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI

Grafi 1–15 prikazujejo zastrupitve s pesticidi, ki so bile ambulantno obravnavane. Ljudje, ki so zaužili, vdihali ali se polili s pesticidi, so prišli zaradi zdravstvenih težav na pregled k zdravniku v zdravstveni dom. Ta je podatke posredoval Inštitutu za varovanje zdravja, ki jih je zbral. Podatki, ki bi povedali, če so bili isti ljudje naprej obravnavani še na nivoju bolnišnice ali so zaradi posledic zastrupitve umrli, niso na voljo.

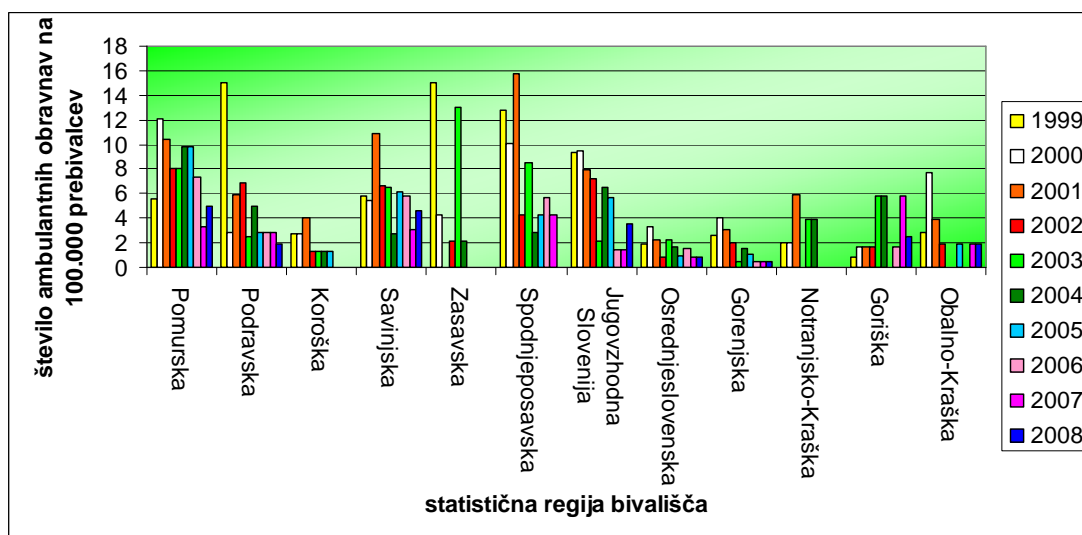
4.1.1. AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO POKRAJINAH



Graf 1: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi glede na statistično regijo bivališča.

Iz grafa 1 je razvidno, da za vse regije (Pomursko, Podravske, Koroško, Savinjsko, Zasavsko, Spodnje Posavsko, Jugovzhodno Slovenijo, Osrednjeslovensko, Gorenjsko, Notranjsko-kraško in Obalno-kraško), razen za Goriško, število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi z leti upada. Skupno število vseh je bilo 728. Izrazito veliko obravnav zaradi zastrupitev je bilo leta 1999 na Podravske – kar 48 od skupnih 155 (31 %), ki so bile zabeležene za področje Podravske v teh 10 letih. Leta 2008 jih je bilo le 6 (3,9 %), kar je velik upad. Delež ambulantnih obravnav na Podravske glede na skupno število vseh ambulantnih obravnav znaša 21,3 %. Poleg te regije je bilo veliko ambulantnih obravnav zaradi zastrupitve s pesticidi še na Savinjske, kjer je bilo 20,3 % obravnav (največ jih je bilo leta 2001, in sicer 28 (18,9 %) od skupnih 148 tekom 10 let), malo manj na Pomurske (98, kar predstavlja 13,5 %), v Jugovzhodni Sloveniji (73, kar predstavlja 10 %) in v Osrednjeslovenski regiji (81, kar predstavlja 11,1 %). Najmanj ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi je bilo na Notranjske (vseh skupaj je bilo 9 v obdobju 10 let, kar predstavlja 1,2 % vseh obravnav), na Koroške (11, kar predstavlja 1,5 %) in Zasavske (17, kar predstavlja 2,3 %). V teh regijah v zadnjih 3 letih ni bilo nobene ambulantne obravnave, ki bi bila potrebna zaradi zastrupitve s pesticidi.

Spodnje Posavska regija z 48 (6,6 %) obravnavami ne izstopa, saj dosega približno povprečno število obravnav.



Graf 2: Število ambulantnih obravnav na 100.000 prebivalcev zaradi zastrupitev s pesticidi glede na statistično regijo bivališča.

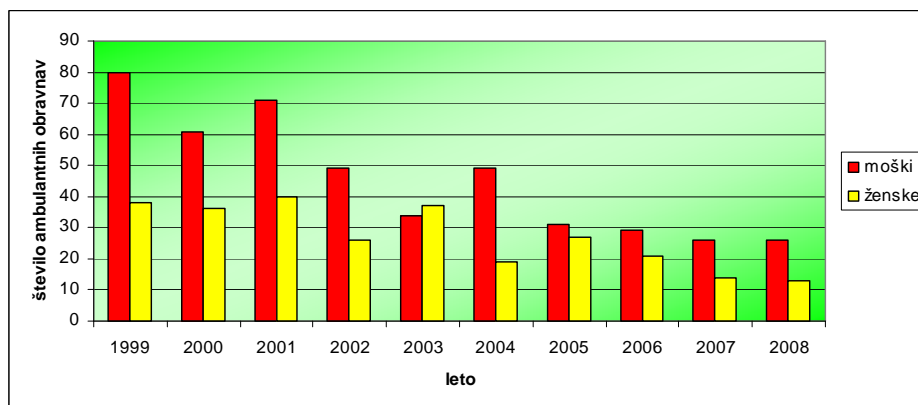
Če število ambulantnih obravnav po posameznih regijah obravnavamo na 100.000 prebivalcev v določeni regiji v določenem letu, se zaporedje pogostosti zastrupitev spremeni. Iz grafa 2 je razvidno, da jih je bilo veliko v Spodnje Posavski regiji. Izstopa leto 2001. Čeprav

je bilo takrat dejansko število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi majhno, tj. 11, v deležih glede na 100.000 prebivalcev to predstavlja 16 ambulantnih obravnav. To število je primerljivo deležu, ki ga predstavlja 48 zastrupitev leta 1999 na Podravskem in znaša 15 ambulantnih obravnav na 100.000 prebivalcev.

Za posamezne regije je zato bolj pregleden graf, ki predstavlja deleže zastrupitev na 100.000 prebivalcev regije. Največ zastrupitev je bilo na Pomurskem, sledi Spodnjeposavska, Jugovzhodna Slovenija in šele nato Podravska, ki je sicer po absolutnem številu ambulantnih obravnav vodilna. Najmanj jih je bilo na Koroškem, malo več na Gorenjskem, v Osrednjeslovenski in Notranjsko-kraški regiji.

Večji delež je bil v regijah, ki so pretežno agrarnega značaja. To so področja, kjer se ljudje v večjem številu ukvarjajo s kmetijstvom (poljedelstvom, sadjarstvom in vinogradništvom). Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi po vseh regijah (izjema je Goriška) sorazmerno upada. Vzrok je verjetno večja ozaveščenost ljudi o tveganjih nepravilne uporabe in shranjevanja pesticidov, kar obravnava Pravilnik o pogojih in kriterijih za določitev FFS za prodajo brez predložitve dokazila o opravljenem strokovnem usposabljanju (Uradni list RS, št. 103/2007) (44) ter omejitev dostopnosti nevarnejših pesticidov z uvedbo posebnega izpita iz varstva rastlin leta 2008. Potrdilo o opravljenem strokovnem usposabljanju morajo imeti vsi prodajalci pesticidov, odgovorne osebe za promet z njimi ter vsi izvajalci varstva rastlin (delavci na nekmetskih površinah, tržni pridelovalci rastlin, kmetje, ki želijo uporabljati nevarnejše pesticide) (45). Vlogo ima tudi postopno zmanjševanje deleža aktivnega kmečkega prebivalstva s propadanjem kmetij.

4.1.2. AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO SPOLU

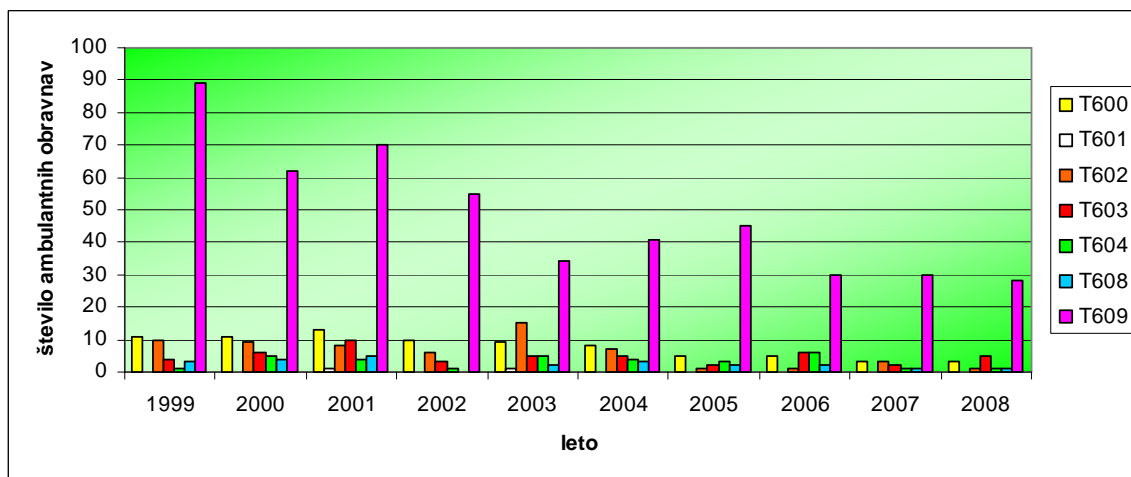


Graf 3: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi glede na spol.

Graf 3 potrjuje podatek iz grafov 1 in 2, da število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi upada. Vsako leto, razen leta 2003, se je zastrupilo več moških kot žensk. Leta 2003 je bilo ambulantno obravnavanih 37 žensk, kar predstavlja 5,1 % vseh obravnav zastrupitev in 34 moških, kar predstavlja 4,7 % obravnav. Največ moških se je zastrupilo leta 1999, in sicer 80 (11 %). To leto se je zastrupilo 38 žensk (5,2 %). Največ žensk se je zastrupilo leta 2001 (40, kar predstavlja 5,5 %). Takrat se je zastrupilo tudi veliko moških (71, kar predstavlja 9,8 %). Leta 2008 se je zastrupilo 26 (3,6 %) moških in 13 žensk (1,8 %).

Med zastrupljenimi osebami je več moških. Vzrok je verjetno v tem, da so moški pri svojem delu bolj izpostavljeni pesticidom, saj jih pripravljajo, nanašajo in kasneje pobirajo pridelke na obširnih vinorodnih, poljedelskih in sadjarskih področjih. Poleg tega so jim lahko izpostavljeni tudi poklicno pri urejanju pokrajinskih parkov, velikih državnih posesti in gozdov. Ženske se zastrupijo s pesticidi pri negovanju vrtov in cvetličnih gredic, kar predstavlja manjše površine in zato manjšo verjetnost zastrupitve.

4.1.3. AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO SKUPINAH PESTICIDOV



Graf 4: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi glede na skupine pesticidov.

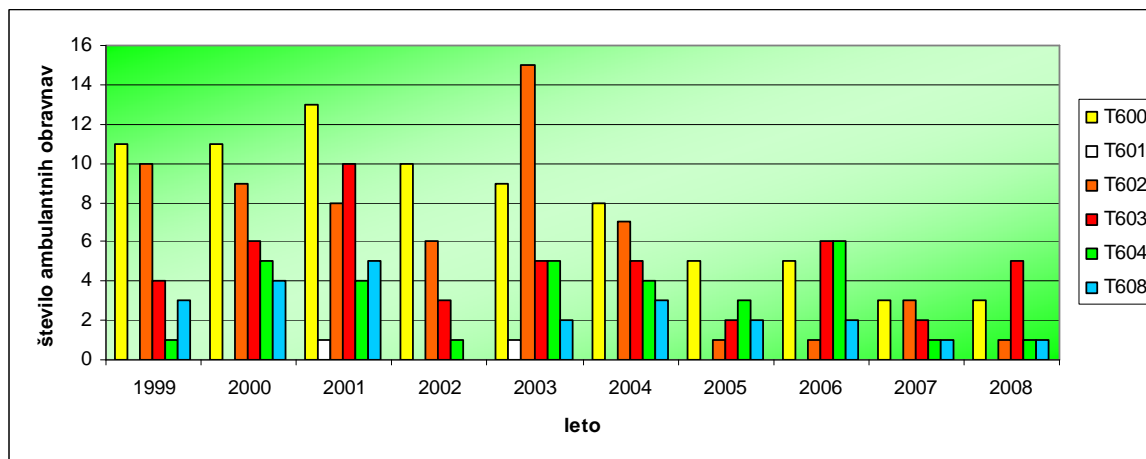
Iz grafa 4 je razvidno, da je do največ zastrupitev prišlo zaradi izpostavljenosti skupini nespecificiranih pesticidov T609. To so bili primeri zastrupitev s pesticidi, kjer ni bilo zabeleženo, s katero skupino pesticidov je bila zastrupitev povzročena.

Takih je bilo leta 1999 od skupno 188 zastrupitev kar 89 (47 %). Med ostalimi skupinami prevladujejo ambulantne obravnave zaradi zastrupitve s pesticidi iz skupine T600

(organofosfatni in karbamatni pesticidi). V obdobju 10 let je bilo teh obravnjav 78 (10,7 %). Največ jih je bilo leta 2001, ko jih je bilo 13, medtem ko so bile leta 2008 le še 3 zastrupitve z njimi.

Veliko zastrupitev je bilo tudi s skupino T602 (ostali insekticidi) in T603 (herbicidi in fungicidi). Najmanj zastrupitev je bilo s halogeniranimi pesticidi (T601), in sicer le 1 v letu 2001 in 2003. Vzrok je v pogostosti uporabe določenih pesticidov, njihovi akutni toksičnosti in dostopnosti na tržišču (13, 15, 46). Število OP in CM pesticidov upada zaradi manjše dostopnosti (z letom 2007 je obvezno opraviti strokovno usposabljanje, če oseba želi kupiti nevarnejše pesticide) (45). Pred tem letom je bilo število zastrupitev veliko zaradi visoke akutne toksičnosti. Najmanj zastrupitev je bilo s T601, saj so nizko toksični in ker je dostopnost na tržišču slaba zaradi obstojnosti v naravi (15).

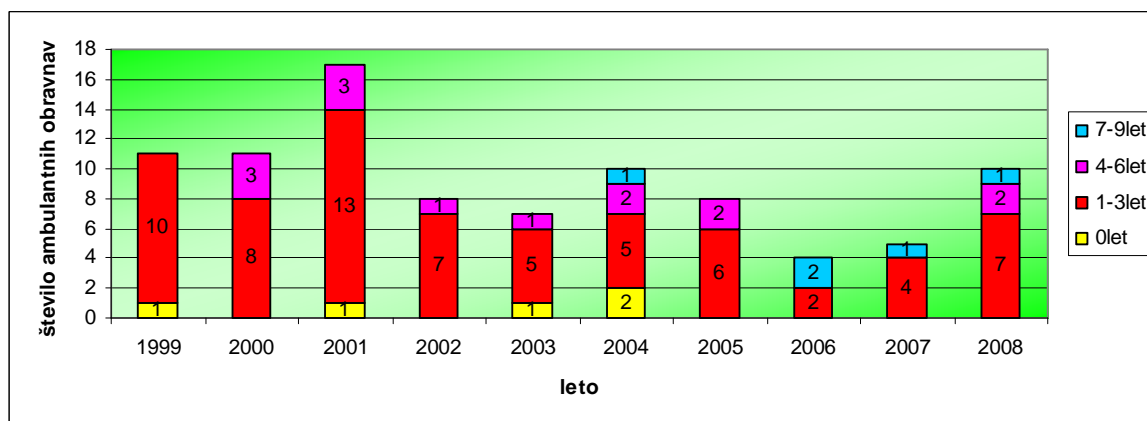
Največ zastrupitev je s T609, saj v veliko primerih ni bil zapisan podatek, s katerim pesticidom oz. skupino pesticidov je bila zastrupitev povzročena (kar 484 zastrupitev izmed skupnih 728 ambulantnih obravnjav, kar predstavlja 66,5 %). Zaradi večje preglednosti ostalih zastrupitev graf 5 predstavlja ambulantne obravnave zaradi zastrupitve z vsemi pesticidi, razen s T609.



Graf 5: Število ambulantnih obravnjav zaradi zastrupitev s pesticidi po skupinah pesticidov, brez T609.

V skupnem seštevku med vsemi zastrupitvami prevladujejo zastrupitve z OP in CM pesticidi (78 izmed skupno 244, kar predstavlja 32 %). Izjema je leto 2003, ko je več zastrupitev s T602 (ostali insekticidi), in sicer jih je bilo 15, zastrupitev s T600 pa le 9. Žal ni dan podatek, ki bi pokazal, ali je med temi zastrupitvami večji delež zastrupitev z OP ali s CM pesticidi. Glede na mehanizem toksičnosti bi predvidevali, da je večji zaradi OP pesticidov.

4.1.4. AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO STAROSTNIH SKUPINAH



Graf 6: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi pri otrocih.

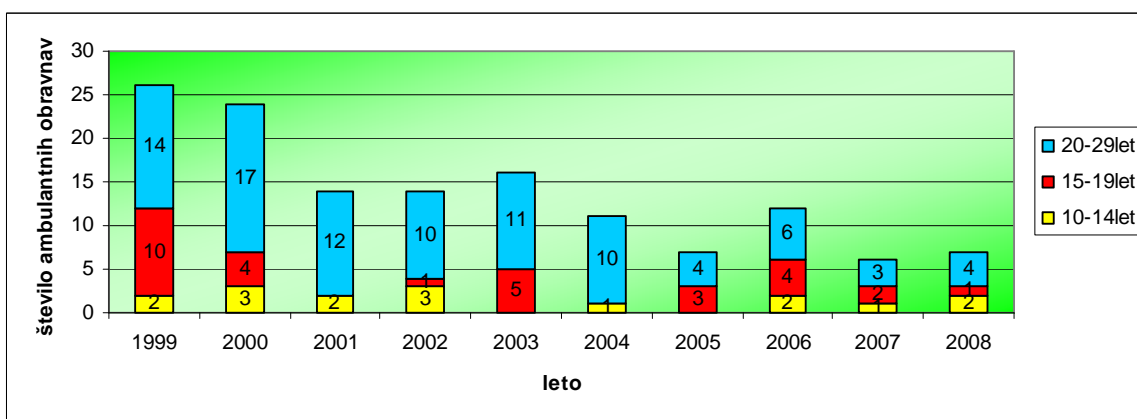
Med populacijo otrok je bilo največ ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi v starostni skupini 1–3 let, in sicer kar 67 od skupno 91 obravnav (73,6 %). Leta 2001 se jih je zastrupilo največ: kar 13. Sledi starostna skupina 4–6 let s 14 obravnavami zastrupitev (15,3 %). 5 zastrupitev (5,5 %) je bilo pri dojenčkih, starih pod 1 leto. Enako število velja za otroke, stare 7–9 let. Za vse starostne skupine je viden upad z leti.

Vzrok za veliko število zastrupitev pri otrocih starih 1–3 let je njihova nepredvidljivost. Takrat so v obdobju razvoja, ko začnejo sami hoditi in v svoji radovednosti odkrivajo nove stvari, vse z vidom, tipom in okušanjem. Odpirajo predale, ven jemljejo predmete, odpirajo škatle, plastenke in steklenice ter njihovo vsebino nosijo v usta. Neprimeren način shranjevanja pesticidov na doseg otrok, nanašanje pesticidov na pridelke v prisotnosti otrok ter puščanje otrok v bližini polj, sadovnjakov in vinogradov, ki so bili predhodno obdelani s pesticidi, so možni vzroki zastrupitev te starostne skupine.

Do zastrupitve dojenčkov do 1 leta starosti lahko pride zaradi zastrupitve doječe matere ali zaradi igranja z igračo, na kateri so ostanki pesticidov. Poleg tega se ti otroci plazijo, nekateri že shodijo, in zato veljajo enaki razlogi kot pri starostni skupini 1–3 let.

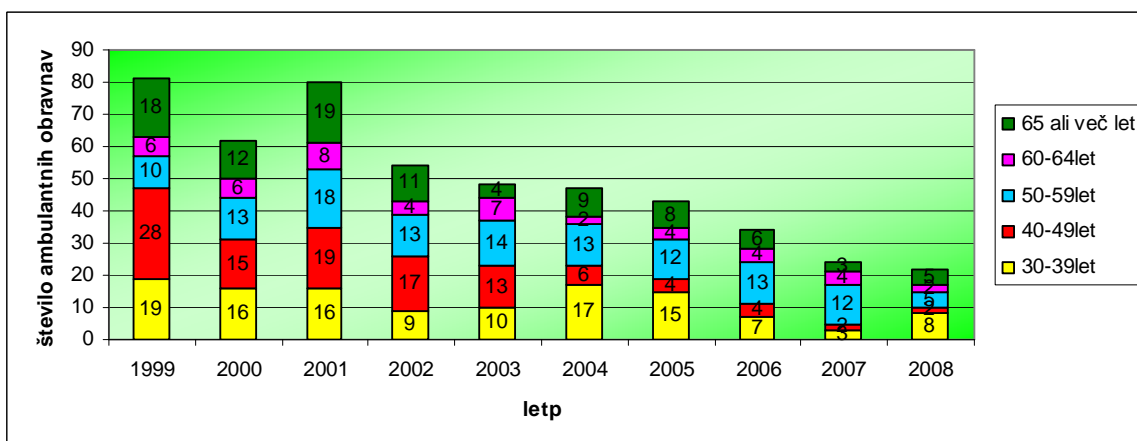
Pri 4–6 let starih otrocih lahko pride do zastrupitve zaradi igranja s praznimi vsebniki pesticidov. 7–9 let stari otroci morda že pomagajo odraslim in se zastrupijo pri delu s pesticidi.

Pri zastrupitvah otrok je potrebno poudariti pomen njihove majhne telesne mase. Enak odmerek ostankov pesticidov na hrani, ki pri odraslih ne predstavlja tveganja za zastrupitev, lahko pri otrocih že povzroči pojav znakov zastrupitve.



Graf 7: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi pri mladih.

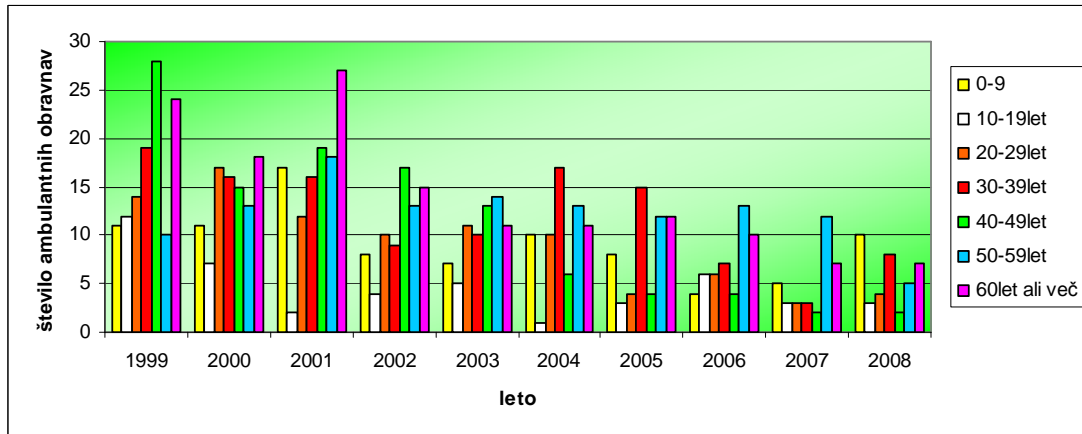
Graf 7 prikazuje, da je bilo pri populaciji mladih največ zastrupitev v starostni skupini 20–29 let, ki jih je bilo 91 od skupnih 137 (66,4 %), največ leta 2000 (kar 17). Vzrok je lahko naključna izpostavljenost zaradi dela s pesticidi ali pa namerna samozastrupitev. 30 zastrupitev (21,9 %) je bilo pri najstnikih, starih 15–19 let, in 16 (11,7 %) pri starostni skupini 10–14 let. Primerjava ni povsem ustrezna zaradi neenakomerno širokih razredov starostnih skupin.



Graf 8: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi pri odraslih in starejših.

Iz grafa 8 je razvidno, da je bilo v starostnih skupinah 30–39 let, 40–49 let in 50–59 let tekom 10 let približno enako število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi (120, 110 in 123 iz skupno 500 zastrupitev, kar v povprečju predstavlja 23 %). Povsod z leti število upada. Za starostno skupino 60–69 let ni podatka. Nad 60 let je skupno 147 (29,4 %) zastrupitev. Število je primerljivo ostalim skupinam, ki zaobjamejo le obdobje 10 let. Iz tega sledi, da s starostjo število zastrupitev upada. Verjetno so starejši manj v stiku s pesticidi. Zaradi onemoglosti delo prepuščajo mlajšim, zmanjšujejo obseg delovnih površin ali pesticidov ne uporabljajo, ker jih ne znajo. Ravno nepoznavanje pravilne uporabe pesticidov

je lahko hkrati vzrok zastrupitev pri starejših. Svoj delež prispeva tudi neustrezno shranjevanje na neprimernih mestih in posodah (npr. prazne plastenke sokov), kar zaradi pozabljivosti lahko vodi do nenamernega zaužitja pesticidov.

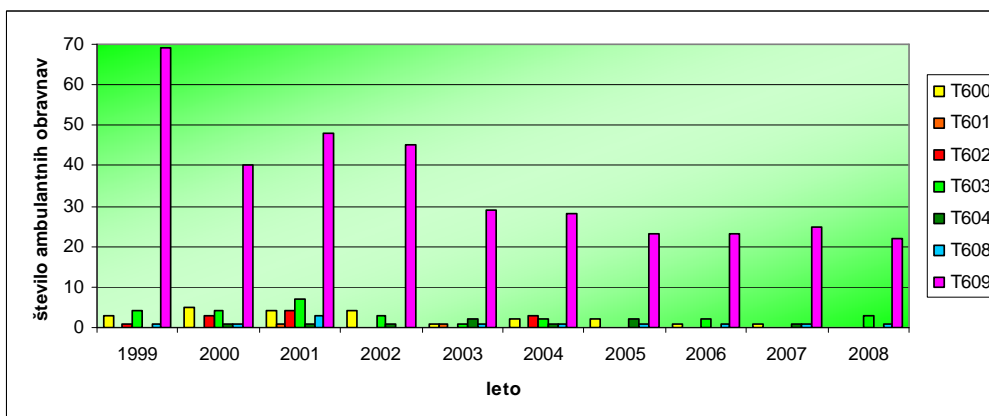


Graf 9: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi za vse starostne skupine.

Graf 9 prikazuje ambulantne obravnave zaradi zastrupitev s pesticidi za vse starostne skupine, širine razredov so enake (razpon starosti je 10 let), navzgor odprt je razred 60 let ali več. Najmanj obravnav je bilo za starostno skupino 10–19 let (46 v 10 letih, kar predstavlja 6,3 %), največ pa za 60 let ali več (147, kar predstavlja 20,2 %). Če te skupine zaradi širokega obsega let ne upoštevamo, je iz grafa razvidno, da je bilo največ zastrupitev v starostnih skupinah 50–59 let (123, kar predstavlja 16,9 %), 30–39 let (120, kar predstavlja 16,5 %) in 40–49 let (110, kar predstavlja 15,1 %). To so skupine, ki pri delu uporabljajo pesticide (velike in majhne kmetije, poklicno urejanje vrtov in nasadov ...). Precej veliko zastrupitev je bilo tudi v starostnih skupinah 0–9 let ter 20–29 let (91, kar predstavlja 12,5 %).

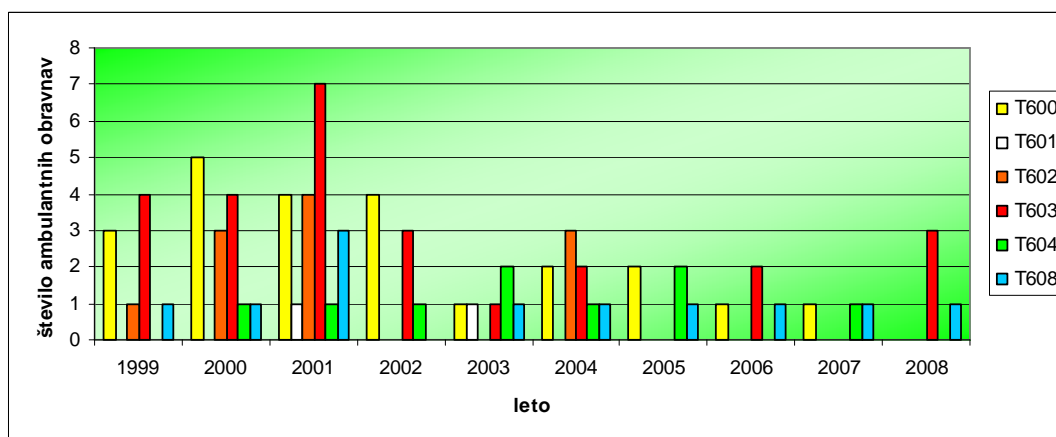
Za posamezno leto v splošnem velja, da skupno število obravnav upada. Leta 1999 jih je bilo 118, leta 2003 71 in 2008 še 39. Pri starostnih skupinah je vidno nihanje iz leta v leto.

4.1.5. AMBULANTNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO VZROKU



Graf 10: Število ambulantnih obravnav zaradi naključne izpostavljenosti in zastrupitve s pesticidi.

Graf 10 prikazuje, da je bilo največ ambulantnih obravnav zaradi naključne izpostavljenosti pesticidom pri skupini T609 (nespecificirani pesticidi), kar 363 izmed 446 naključnih zastrupitev (81,4 %). Torej v 81,4 % zastrupitev ni bilo zabeleženo, s katerim pesticidom je bila zastrupitev povzročena. Število z leti upada, kar kaže na večjo natančnost pri izpolnjevanju poročil o zastrupitvah. Ker so te številke neprimerljive z obravnavo ostalih skupin pesticidov, je smiselna primerjava brez te skupine. Leta 1999 je bilo npr. 69 obravnav zaradi T609 in 9 obravnav zaradi vseh ostalih skupin.

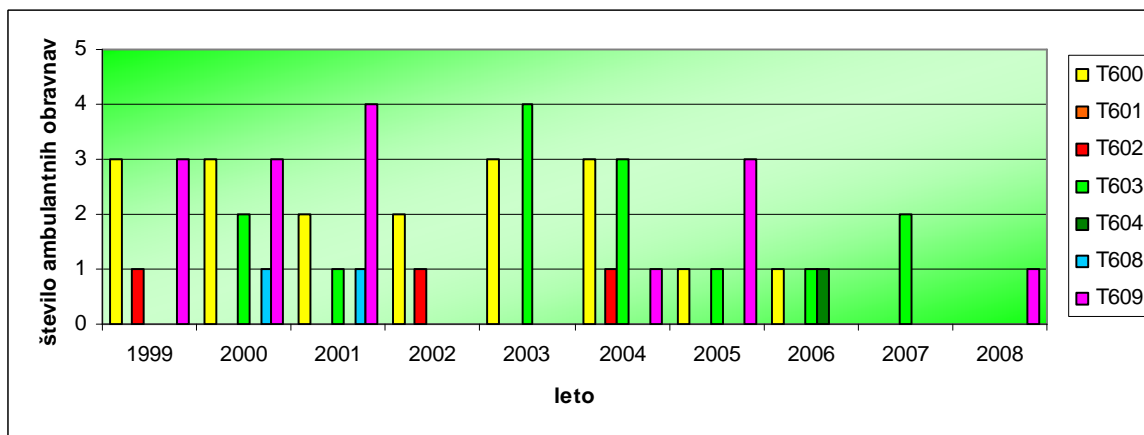


Graf 11: Število ambulantnih obravnav zaradi naključne izpostavljenosti in zastrupitve s pesticidi, brez T609.

Graf 11 prikazuje, da je bilo največ naključnih zastrupitev s pesticidi, ki so bile obravnavane na ambulantni ravni, povzročenih s skupino T603 (herbicidi, fungicidi), in sicer 26 od 83 (31,3 %), vrh je bil leta 2001 s 7 zastrupitvami. Sledi skupina T600 (organofosfatni

in karbamatni pesticidi) s 23 zastrupitvami (27,7 %). Najmanj naključnih zastrupitev je bilo s T601 – le 2 (2,4 %).

Naključna zastrupitev pomeni zastrupitev, do katere je prišlo nenamerno zaradi malomarnosti, nepazljivosti, nevednosti ali zamenjave.

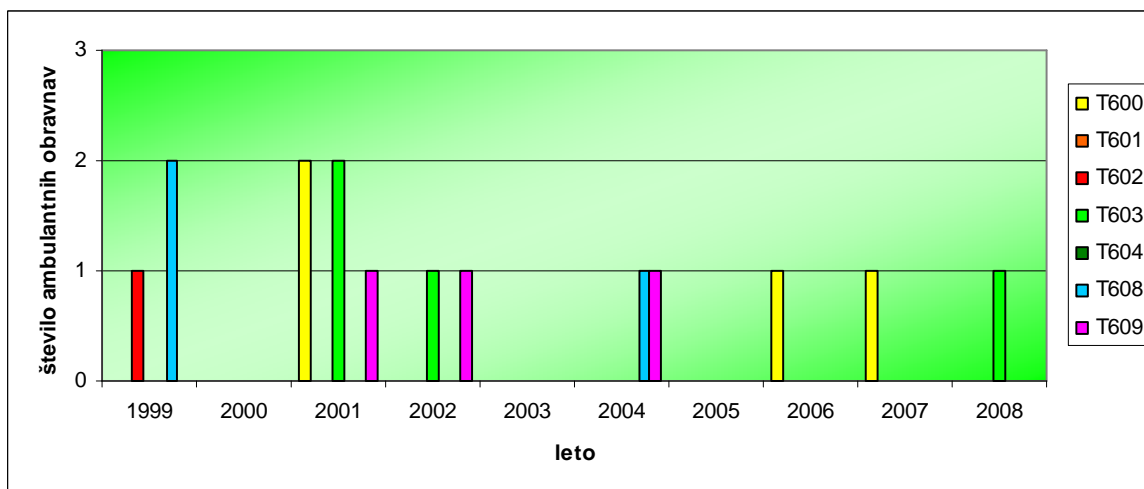


Graf 12: Število ambulantnih obravnav zaradi namernega izpostavljanja in samozastrupitve s pesticidi.

Zaradi namernega izpostavljanja pesticidom in samozastrupitve je bilo največ ambulantnih obravnav leta 2000 (9 obravnav izmed skupnih 53, kar predstavlja 17 %), najmanj leta 2008 (1 obravnava, kar predstavlja 1,9 %). Število v obdobju 1999–2008 upada.

Največ samozastrupitev je bilo izvedenih s skupino T600 (organofosfatni in karbamatni pesticidi), in sicer 18 (34 %). Pri tej skupini hitro pride do pojava znakov zastrupitve, pri OP pesticidih je zaradi nizkih LD₅₀ zadostni odmerki hitro lahko usoden (1).

Sledita skupini T609 in T603. Nič samozastrupitev ni bilo s T601, 1 je bila s T604, 2 s T608 ter 3 s T602.

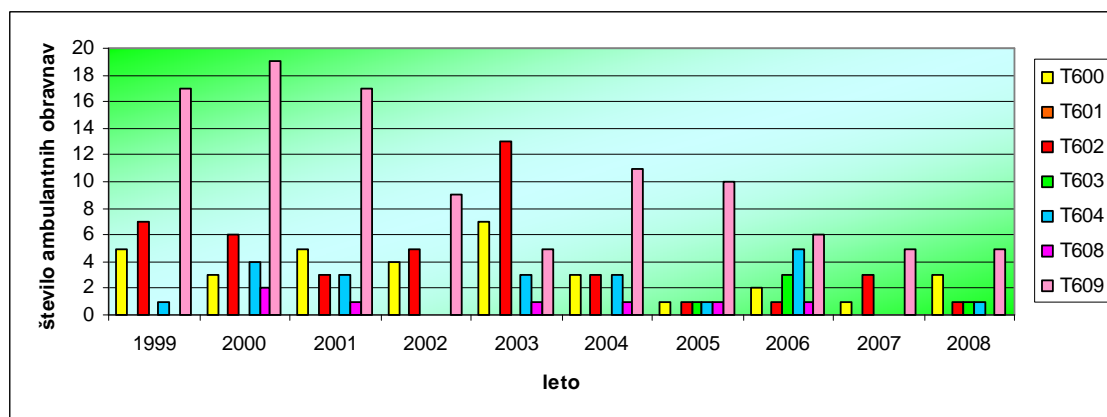


Graf 13: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, namen nedoločen.

15 zastrupitev je podanih pod naslovom »namen nedoločen«. Ni znano, ali je do njih prišlo zaradi naključne izpostavljenosti, namerne samozastrupitve ali zaradi ostalih vzrokov. Pri T600 in T603 so bile na ta način obravnavane po 4 zastrupitve, pri T608 in T609 po 3 ter pri T602 1 zastrupitev.

Razlogov, da nimamo podatka za vzrok zastrupitve, je lahko več: morda se je podatek izgubil na nivoju ambulantne obravnave, ko zdravnik ni zabeležil vzroka. Morda pacient ni želel govoriti o tem, morda vzrok ni bil znan zaradi zastrupitve starejše osebe z motnjami spomina in koncentracije ali duševno motene osebe.

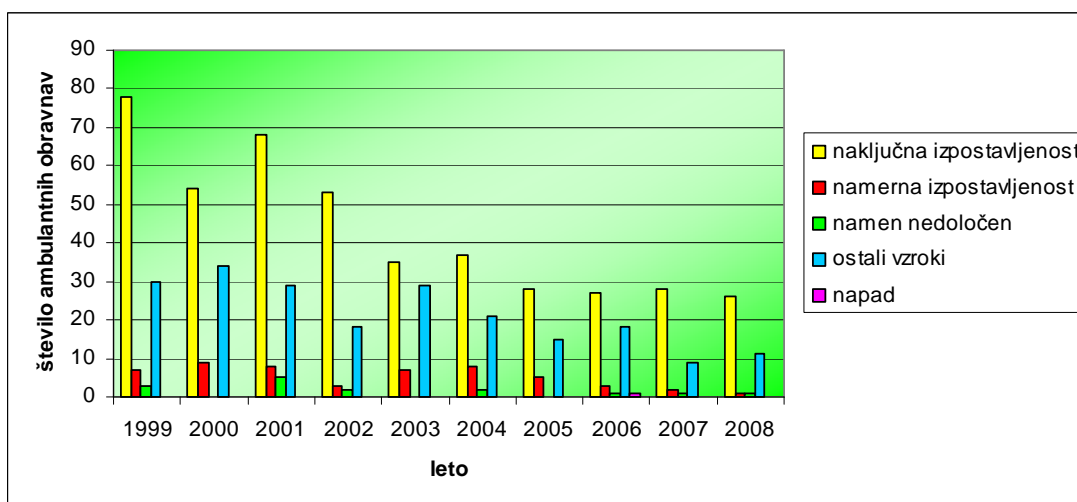
Pesticidi so poleg namerne samozastrupitve zlorabljeni tudi z namenom zastrupitve drugih oseb. Tako je bila leta 2006 potrebna 1 ambulantna obravnava zaradi napada tretje osebe s pesticidi skupine T609.



Graf 14: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, ostali vzroki.

Graf 14 prikazuje, da je bilo 213 ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi povzročenih zaradi ostalih vzrokov, med katerimi so kontakt s strupenimi snovmi, vdihavanje strupenih snovi, padec, mehanske sile, vrste napadov itd.

Prevladujejo zastrupitve s T609, sledi jim T602 in nato T600. Z leti je viden upad skupnega števila zastrupitev.



Graf 15: Število ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, vsi vzroki.

Graf, ki skupaj prikazuje vse vzroke zastrupitev, ki so bile ambulantno obravnavane, nazorno prikazuje, da je bilo največ zastrupitev povzročenih po naključni izpostavljenosti pesticidom (446 od skupno 728, tj. 61,3 %). Precejšen delež kaže na zlorabo v samomorilske namene (53, kar predstavlja 7,3 %). Ostalim namen zastrupitve ni določen oz. so vzroki drugi, zgodil se je tudi 1 napad.

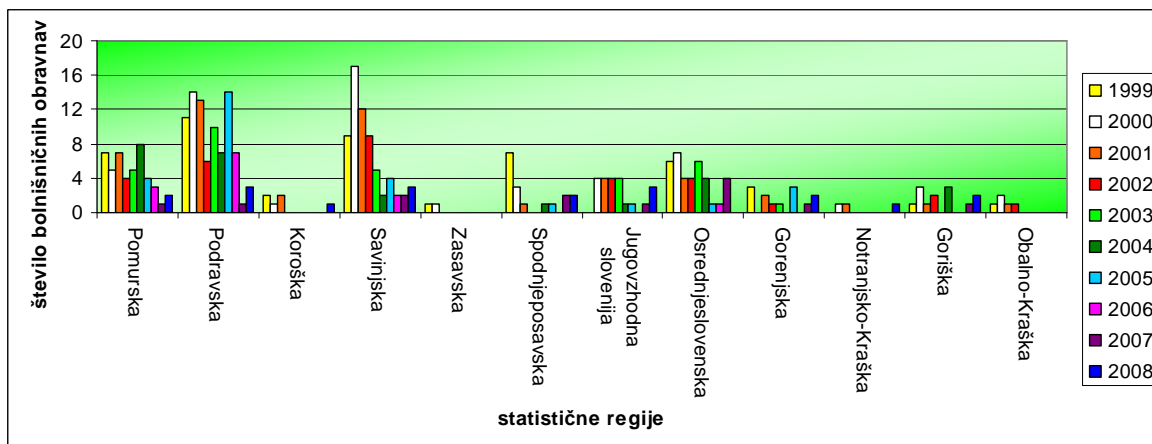
Ta graf opozarja, da je potrebno s pesticidi ravnati previdno, se izogibati malomarnosti in nepazljivosti. Morda je prebivalstvo še premalo ozaveščeno o tveganjih zaradi nepravilne uporabe in shranjevanja pesticidov.

4.2. BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI

Grafi 16–28 prikazujejo, koliko ljudi je bilo oskrbovanih v bolnišnici zaradi resne zastrupitve s pesticidi. Vendar ni podano, kakšen delež teh ljudi je bil usmerjen v bolnišnico po ambulantni obravnavi pri osebnem zdravniku, koliko jih je bilo po zastrupitvi neposredno sprejetih v bolnišnico, niti koliko jih je kljub bolnišnični obravnavi umrlo zaradi zastrupitve.

Skupno število bolnišničnih obravnav je bilo 316, vendar jih je v grafu, ki prikazuje zastrupitve po pokrajinah, le 315. Manjkajoča zastrupitev je bila namreč obravnavana v tujini.

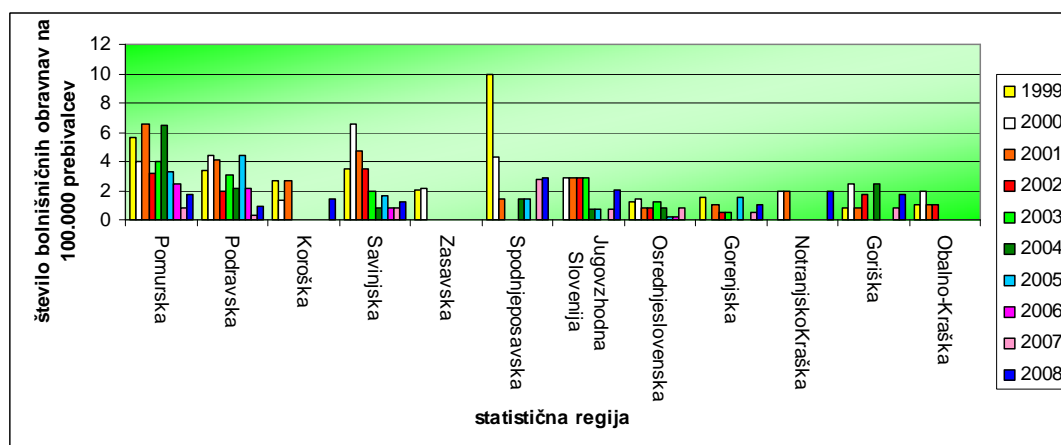
4.2.1. BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO POKRAJINAH



Graf 16: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi glede na statistično regijo bivališča.

Graf 16 prikazuje, da je bilo na Podravskeem v obdobju 10 let v skupnem seštevku največ bolnišničnih obravnav, ki so bile potrebne zaradi zastrupitve s pesticidi, in sicer 86 od vseh 315 (27,3 %). Upad je viden šele po letu 2005. Sledi Savinjska z izrazitim vrhom leta 2000, ko je bilo 17 zastrupitev, ki so bile bolnišnično obravnavane. V tej regiji je bilo 65 zastrupitev (20,6 %). Nekoliko manj jih je bilo v Pomurski regiji (46, kar predstavlja 14,6 %) z vrhom leta 2004, ko jih je bilo 8. Te regije so agrarne, zato je uporaba pesticidov večja, kar vodi v večje število zastrupitev. Najmanj zastrupitev, ki so potrebovale bolnišnično obravnavo, je bilo na Zasavskem (le 2, kar predstavlja 0,6 %) in v Notranjsko-kraški regiji (3, kar predstavlja 1 %), Obalno-kraški (5, kar predstavlja 1,6 %) ter na Koroškem (6, kar predstavlja 1,9 %). Zaradi geografskih lastnosti te pokrajine niso kmetijsko obdelane, uporaba pesticidov je manjša.

Za vse pokrajine je značilno, da bolnišnične obravnave z leti upadajo.



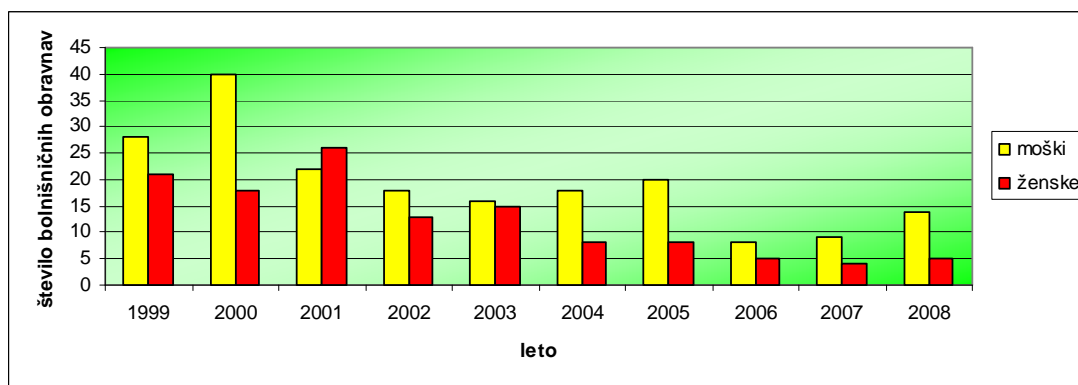
Graf 17: Število bolnišničnih obravnav na 100.000 prebivalcev zaradi zastrupitev s pesticidi glede na statistično regijo bivališča.

Če številske vrednosti pretvorimo v deleže na 100.000 prebivalcev v posameznih regijah, dobimo graf 17. Primerjava med pokrajinami je boljša. Vidimo, da se zamenja vrstni red prvih treh pokrajin: Pomurska, ki je po številu bolnišničnih obravnav na tretjem mestu, je glede na prebivalce te pokrajine na prvem mestu (38 bolnišničnih obravnav na 100.000 prebivalcev). Z nižjim deležem ji sledi Podravska (27 obravnav na 100.000 prebivalcev), ki ima sicer največje absolutno število bolnišničnih obravnav, vendar je zaradi velikega števila prebivalstva delež teh manjši kot pri Pomurski. Naslednja je Savinjska s 25 obravnavami na 100.000 prebivalcev. Ta regija je po številu obravnav na drugem mestu, medtem ko je po deležih na tretjem.

Regija, ki ima izrazit vrh leta 1999, je Spodnjeposavska. Takrat je bilo 10 bolnišničnih obravnav na 100.000 prebivalcev. V številski vrednosti to pomeni 7 obravnavanih zastрупitev, kar v grafu 16 ne predstavlja izrazitega vrha. Zaradi majhnega števila prebivalstva je delež večji od pričakovanega. Za primerjavo je zanimiv podatek, da 17 bolnišničnih obravnav v letu 2000 na Savinjskem pomeni 7 obravnav na 100.000 prebivalcev.

Podatek za regijo z najmanj bolnišničnimi obravnavami sovпада s podatkom iz grafa 15, in sicer je to Zasavska regija (4 obravnave na 100.000 prebivalcev). Sledeče pokrajine imajo rahlo zamenjan vrstni red: Obalno-kraška (5 obravnav na 100.000 prebivalcev), Notranjsko-kraška (6 obravnav na 100.000 prebivalcev), Gorenjska (7 obravnav na 100.000 prebivalcev), Osrednjeslovenska (7 obravnav na 100.000 prebivalcev) in Koroška (8 obravnav na 100.000 prebivalcev). Pri Osrednjeslovenski regiji zaradi velikega števila prebivalstva pride do preobrata: kljub razmeroma velikemu številu bolnišničnih obravnav (kar 37) je delež majhen.

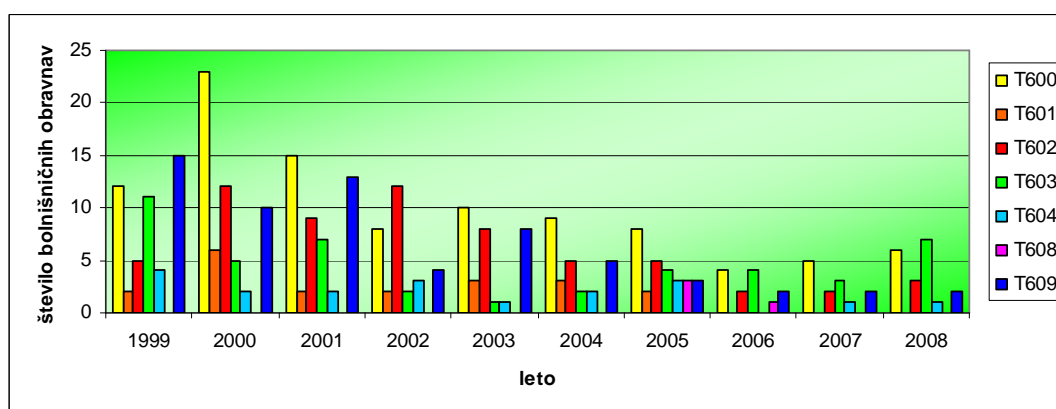
4.2.2. BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO SPOLU



Graf 18: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi glede na spol.

Graf 18 prikazuje, da je bilo z izjemo leta 2001 v bolnišnici zaradi zastrupitve s pesticidi oskrbovanih več moških (193 od skupno 316, kar predstavlja 61 %) kot žensk (123, kar predstavlja 39 %). Največ moških je bilo leta 2000, ko jih je bilo 40, leta 2001 pa je bilo največ žensk – 26. Po letu 2003 bolnišnične obravnave žensk enakomerno upadajo, leta 2008 jih je bilo 5. Pri moških je drugače: zastrupitve postopoma naraščajo in ko dosežejo vrh, sledi večji upad. Vrhovi so opazni v letu 2000 (takrat jih je bilo 40), ki mu sledita leti 2005 z 20 obravnavami in 2008 s 14 obravnavami. Tudi zanje tekom obdobja 10 let velja splošno zmanjšanje števila bolnišničnih obravnay, čeprav z vmesnimi nihanji. Ta graf potrjuje, da so moški zaradi dela, ki zahteva uporabo pesticidov v večjem obsegu, bolj izpostavljeni zastrupitvam kot ženske.

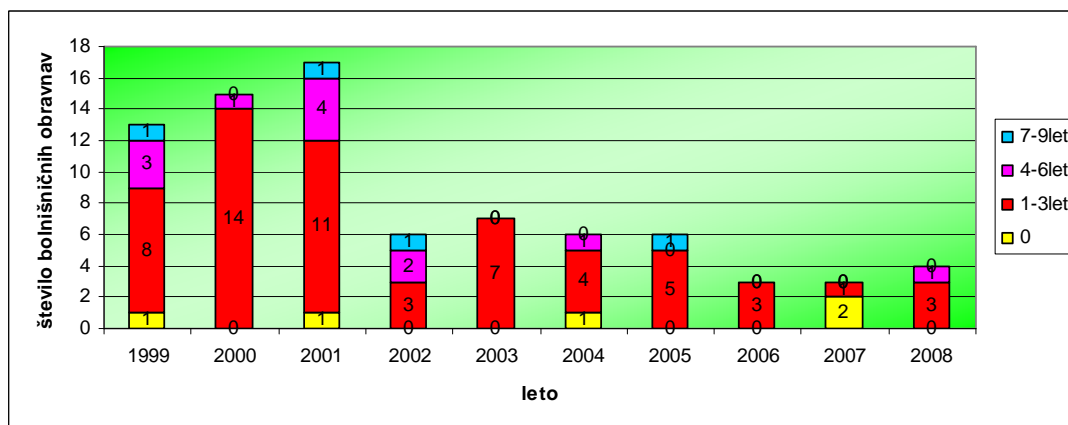
4.2.3. BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO SKUPINAH PESTICIDOV



Graf 19: Število bolnišničnih obravnay zaradi zastrupitev s pesticidi glede na skupine pesticidov.

Največ bolnišničnih obravnay je bilo zaradi zastrupitev s pesticidi, ki spadajo v skupino T600 (organofosfatni in karbamatni pesticidi), in sicer 100 izmed skupnih 316 (31,6 %). Izrazit vrh je bil leta 2000, ko jih je bilo 23 (7,3 %). Po tem letu sledi upad z rahlimi nihanji. Naslednja skupina je T609 (nespecificirani pesticidi), ki so zahtevali 64 (20,3 %) bolnišničnih obravnay. S 63 obravnavami (20 %) sledi T602 (ostali insekticidi), in sicer z vrhoma v letih 2000 in 2002, ko je bilo po 12 obravnay. Najmanj jih je bilo zaradi T608 (ostali pesticidi), le 4 (1,3 %).

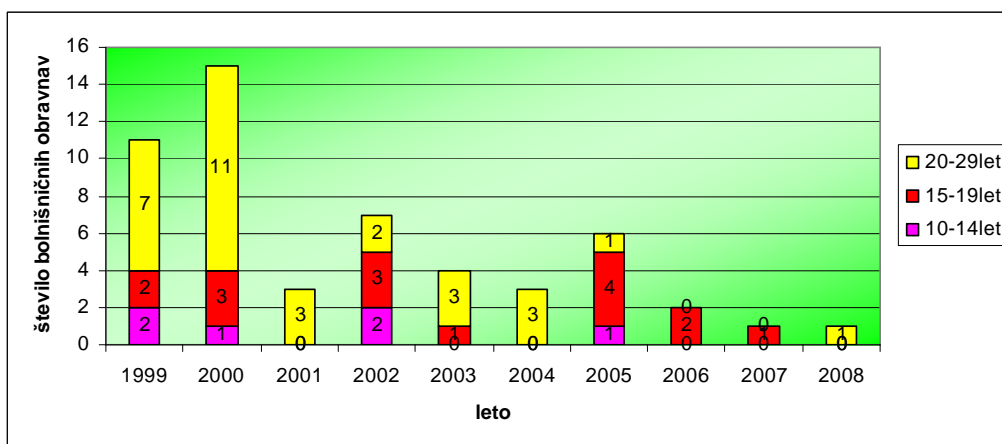
4.2.4. BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZAŠTRUPITEV S PESTICIDI PO STAROSTNIH SKUPINAH



Graf 20: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi pri otrocih.

Graf 20 prikazuje število bolnišničnih obravnav otrok, ki so zaradi zastrupitve s pesticidi potrebovali bolnišnično oskrbo. Skupaj jih je bilo v obravnavanem desetletnem obdobju kar 80. Izmed teh je 59 otrok (73,8 %), ki spadajo v starostno skupino 1–3 let. Največ jih je bilo leta 2000, in sicer 14. Po letu 2001 je z 11 primeri začelo število upadati. Leta 2008 so bili iz te starostne skupine bolniške oskrbe zaradi zastrupitve s pesticidi potrebni 3 otroci. V starostni skupini 4–6 let je bilo 12 otrok (15 %) potrebnih hospitalizacije, največ v letu 2001, ko so bili 4. 5 otrok (6,3 %) je bilo mlajših od 1 leta, 4 (5 %) so spadali v starostno skupino 7–9 let.

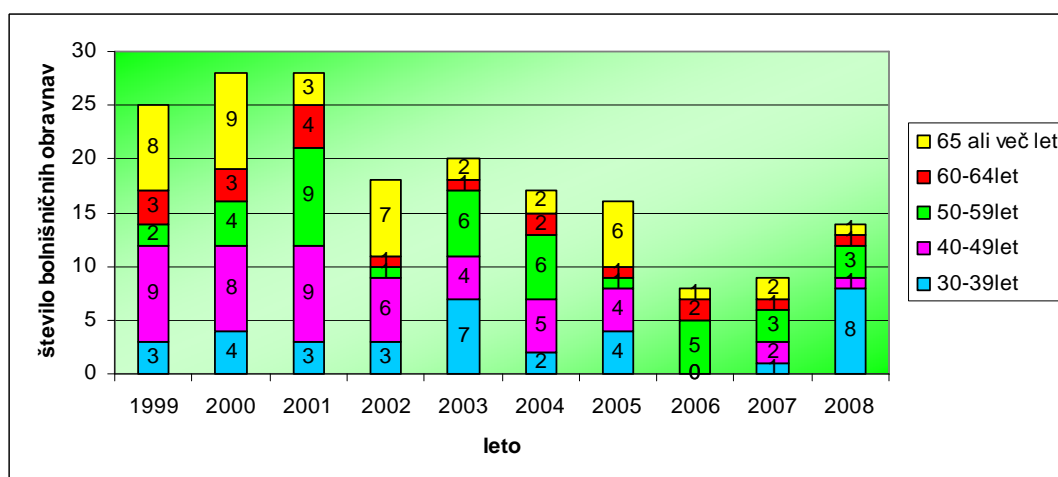
V največjem številu so potrebovali bolnišnično obravnavo zaradi zastrupitve s pesticidi otroci, stari 1–3 let. To je obdobje njihovega razvoja, ko začnejo samostojno, brez nadzora staršev odkrivati nove stvari, ne poznajo pa nevarnosti, ki jih predstavljajo. Zaskrbljujoč je podatek, ki kaže, da sta leta 2007 2 otroka, stara pod 1 leto, potrebovala zdravljenje v bolnišnici. Verjetno je bil vzrok nepazljivost staršev, ki so pustili pesticide na območju, ki jih doseže otrok, ki se plazi.



Graf 21: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi pri mladih.

Med mladimi je največ bolnišničnih obravnav potrebovala starostna skupina 20–29 let, in sicer 31 od skupno 53 obravnav (58,5 %). V letu 2000 so dosegli vrh (11 obravnav), sledil je velik upad. Leta 2008 je bila potrebna 1 obravnava. V starostni skupini 15–19 let je bilo 16 obravnav (30,2 %) z vrhom leta 2005, ko so bile 4. Za to skupino je značilno nihanje. Najmanj obravnav (6, kar predstavlja 11,3 %) je bilo potrebnih za starost 10–14 let.

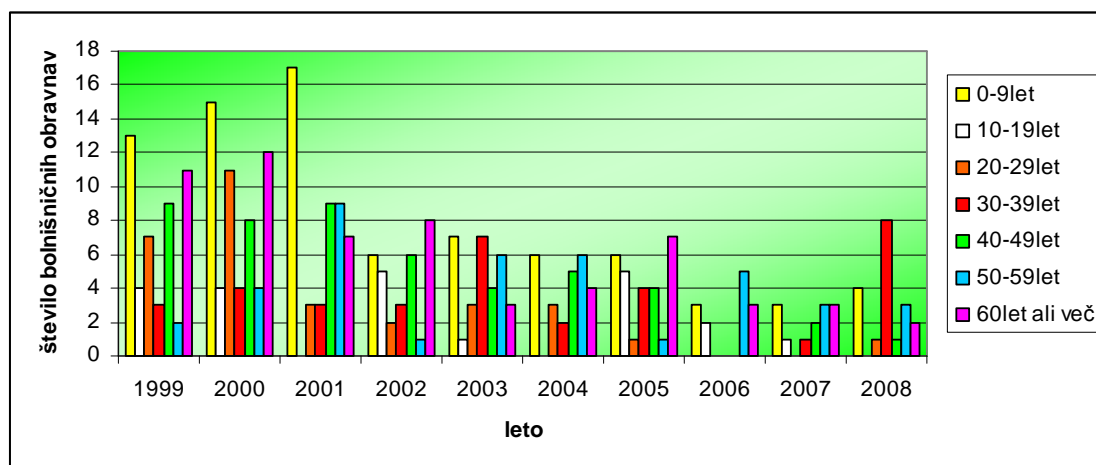
Pri starostni skupini 20–29 let je prišlo do zastrupitve zaradi dela, ki zahteva uporabo pesticidov, ali pa zaradi namerne samozastrupitve. Delež posameznih obravnav ni podan.



Graf 22: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi pri odraslih in starejših.

Graf 22 prikazuje, da so največ bolnišničnih obravnav potrebovali ljudje stari 40–49 let (48 izmed skupno 183, kar predstavlja 26,2 %). Po letu 2001 se je začelo njihovo število manjšati. Leta 2001 so potrebovali 1 oskrbo. Sledi starostna skupina 65 let ali več z 41 obravnavami (22,4 %). Glede na to, da ima ta razred najširši razpon let, ne zajema veliko bolnišničnih obravnav, saj starejši ne delajo veliko s pesticidi. Pri ljudeh, ki spadajo v skupino

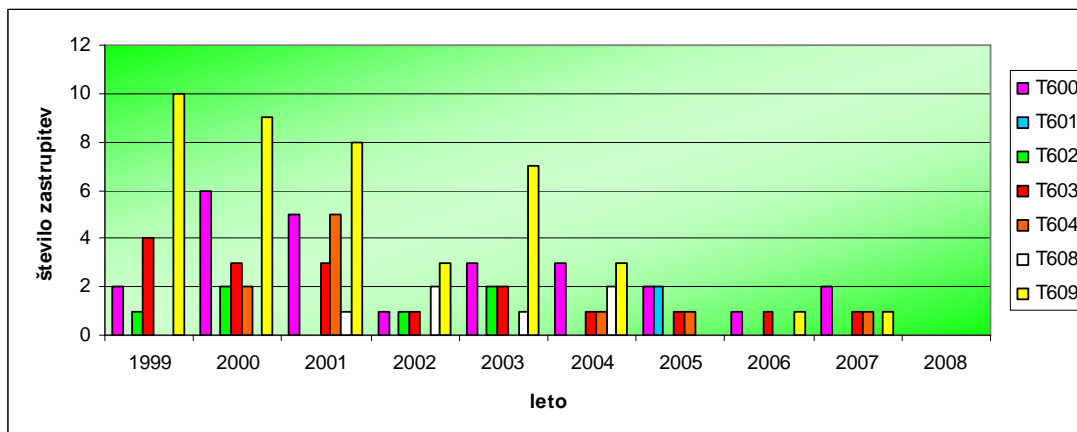
50–59 let, je do leta 2001 opazen porast bolnišničnih obravnav, ki mu sledi upad. V tej starostni skupini je bilo 40 obravnav (21,8 %). Veliko nihanje je opazno pri starostni skupini 30–39 let, kjer je bilo 35 obravnav (19,1 %). Leta 2003 in 2008 sta dosežena 2 vrhova. Leta 2008 je bilo veliko obravnav, kar 8. Podatka o vzrokih za te zastrupitve nimamo; morda je šlo za nesrečo več ljudi hkrati pri delu s pesticidi, za nenamerno zastrupitev zaradi nepravilnega shranjevanja ali zaradi samozastrupitve.



Graf 23: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi za vse starostne skupine.

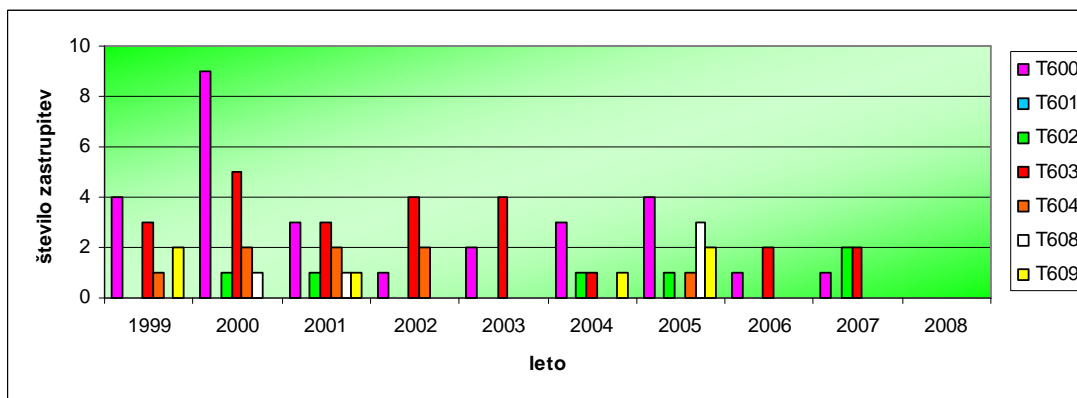
Če vse starostne skupine razdelimo v enako široke razrede (izjema je razred 60 let ali več), dobimo graf 23. Iz njega je razvidno, da do leta 2001 skupno število bolnišničnih obravnav narašča, nato pade in v letih 2002–2005 ostaja približno enako, do leta 2008 sledi upad. Največ obravnav (80 od skupno 316, kar predstavlja 25,3 %) je bilo v starostni skupini 0–9 let (iz grafa 20 vemo, da zaradi velikega števila zastrupitev otrok starih 1–3 let). Pri 60 let ali starejših ljudeh je bilo 60 obravnav (20 %). Najmanj jih je bilo pri starostni skupini 10–19 let (22, kar predstavlja 7 %), saj so to najstniki, ki so že prerasli dobo otroštva in odkrivanja novih stvari, hkrati pa se še ne ukvarjajo poklicno z deli, ki zahtevajo uporabo pesticidov.

4.2.5. BOLNIŠNIČNE OBRAVNAVE ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO VZROKU



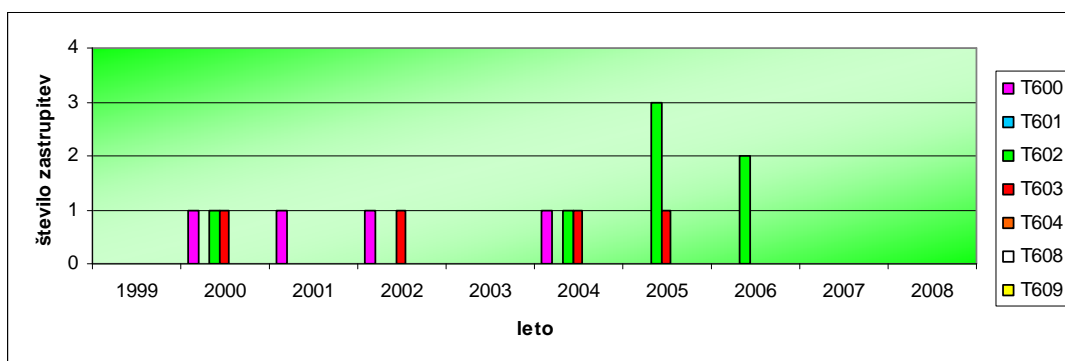
Graf 24: Število bolnišničnih obravnav zaradi naključne izpostavljenosti in zastrupitve s pesticidi.

Graf 24 prikazuje, da je bilo v bolnišnici zaradi naključne izpostavljenosti pesticidom obravnavanih 108 zastrupitev. Graf prikazuje, da z leti njihovo število upada. Največ zastrupitev je bilo povzročenih s skupino T609 (nespecificirani pesticidi), in sicer 42 (39 %), od tega v letu 1999 kar 10. Sledi skupina T600, s katero je bilo povzročenih 25 zastrupitev (23,1 %), in T603 s 17 zastrupitvami (15,7 %). Najmanj zastrupitev, le 2 (1,9 %), sta bili povzročeni s T601.



Graf 25: Število bolnišničnih obravnav zaradi namernega izpostavljanja in samozastrupitve s pesticidi.

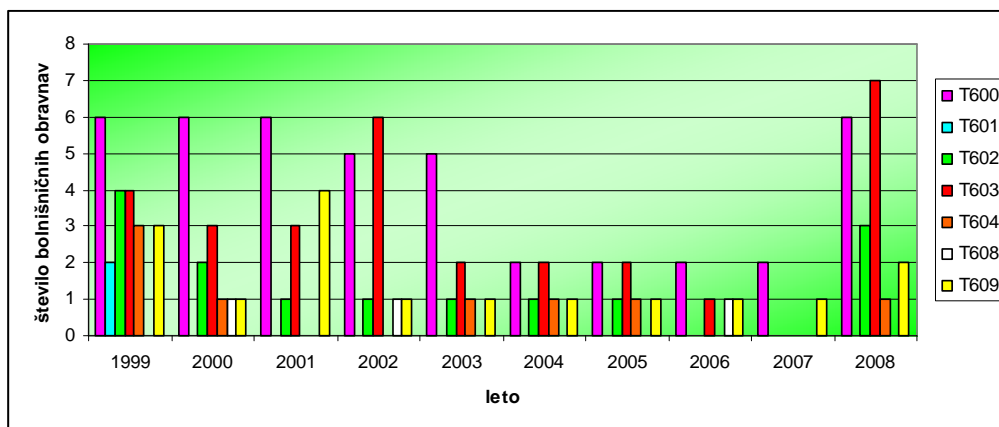
V letih 1999–2008 je bilo v Sloveniji 77 bolnišničnih obravnav zaradi namernega izpostavljanja in samozastrupitve s pesticidi. Največ jih je bilo povzročenih s skupino T600 – 28 (36,4 %), od tega 9 v letu 2000. S skupino T603 je bilo povzročenih 24 zastrupitev (31,2 %) z vrhom leta 2000, ko jih je bilo 5. Število pri vseh skupinah upada z manjšim nihanjem, leta 2008 ni bilo nobene bolnišnične obravnave zaradi tega vzroka.



Graf 26: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, namen nedoločen.

Graf 26 prikazuje, da so v bolnišnici oskrbeli 15 ljudi, ki so se zastrupili s pesticidi, vzrok zastrupitve ni znan. Prevladujejo zastrupitve s T602 (7 zastrupitev, kar predstavlja 47 %), ter T600 in T603 s 4 zastrupitvami (26,7 %). Namen zastrupitve morda ni bil znan (pacient ni želel govoriti o njem) ali pa ga v bolnišnici niso zapisali. V zadnjih dveh letih teh primerov zastrupitev ni bilo, kar verjetno pomeni, da se je pri vsaki zastrupitvi pozornost usmerila tudi na vzrok zanjo.

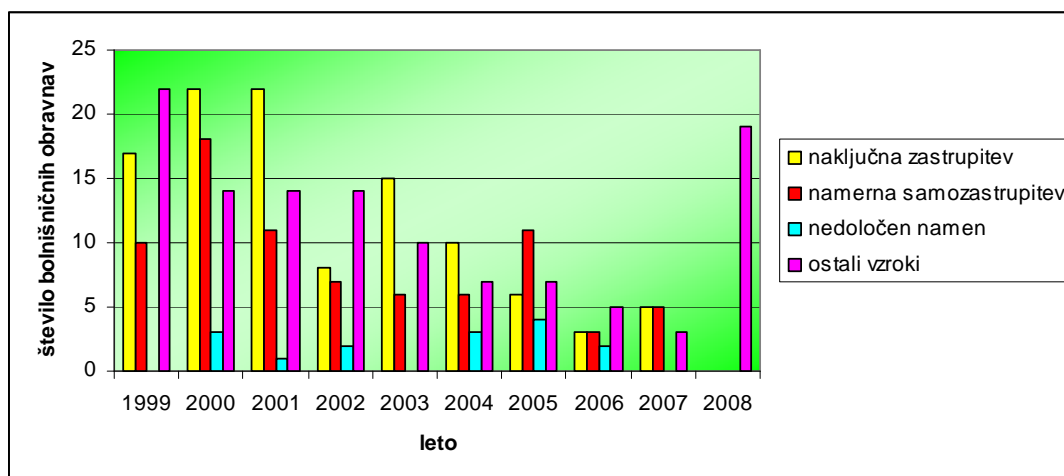
Poleg samozastrupitev se pesticidi zlorablajo tudi v namen napada drugih ljudi. Leta 2000 so v bolnišnici obravnavali 1 zastrupitev s pesticidi, do katere je prišlo zaradi napada tretje osebe. Napad je bil izveden s skupino T600.



Graf 27: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, ostali vzroki.

Zaradi ostalih vzrokov (ne samozastrupitev ali naključna zastrupitev) je bilo bolnišnično oskrbovanih 116 ljudi. Iz grafa 27 je razvidno, da za to obširno skupino vzrokov zastrupitev (zastrupitev s hlapi, kontaktna zastrupitev, padec, mehanske sile itd.) ni značilen postopen upad tekom let kot pri grafih prej, ampak ravno nasprotno. V letu 2008 je viden sunkovit porast bolnišničnih obravnav. Leta 1999 jih je bilo 22 (19 %), leta 2004 jih je bilo 7

(6 %), leta 2008 pa ponovno visoko število, in sicer 19 (16,4 %). Velik del je bil povzročen s skupinama T603 (7, kar predstavlja 6 %) in T600 (6, kar predstavlja 5,2 %).



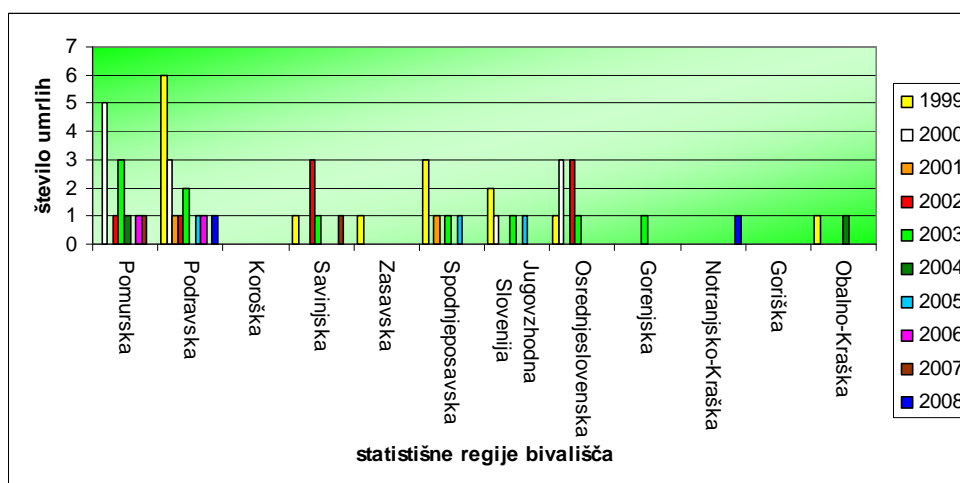
Graf 28: Število bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, vsi vzroki.

Graf 28 hkrati predstavlja število bolnišničnih obravnav po vseh vzrokih, ne glede na skupino pesticidov, s katero je bila zastrupitev povzročena. Naključna izpostavitve (108 obravnav, kar predstavlja 34,2 %) in izpostavitve zaradi ostalih vzrokov (116, kar predstavlja 36,7 %) sta bili vzrok za približno enako število zastrupitev tekom 10 let. Naključna zastrupitev je prevladala v zgodnejših letih, medtem ko zadnje leto izrazito prevladujejo le ostali vzroki. Kaj je temu vzrok, ne vemo. Velik del predstavljajo tudi namerne samozastrupitve (77, kar predstavlja 24,4 %).

4.3. UMRLI ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI

Spodnji grafi prikazujejo, koliko ljudi je umrlo za posledicami zastrupitve s pesticidi v obdobju 1999–2008.

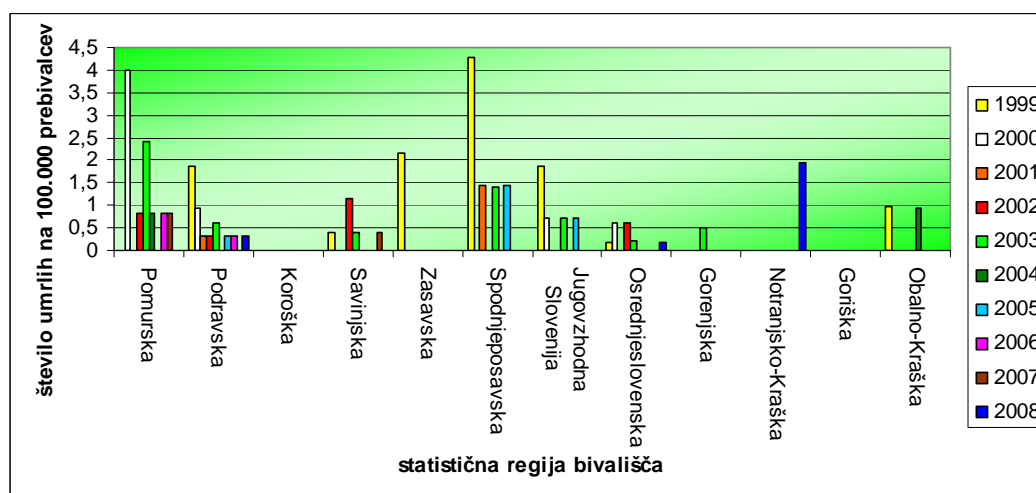
4.3.1. UMRLI ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO POKRAJINAH



Graf 29: Število umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi glede na statistično regijo bivališča.

Zaradi posledic zastrupitve s pesticidi je umrlo 59 ljudi. Graf 29 prikazuje, da jih je največ umrlo na Podravske, in sicer 16 (27,1 %). Vrh je bil leta 1999 s 6 smrtmi. Sledi Pomurska z 12 umrlimi (20,3 %), največ leta 2000, ko jih je bilo 5. V Osrednjeslovenski regiji je umrlo 9 ljudi (15,3 %), od tega po 3 leta 2000 in 2003. Nihče ni umrl na Goriškem in Koroškem, po 1 (1,7 %) na Zasavskem, Gorenjskem in Notranjsko-kraškem.

Razvidno je, da število umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi z leti upada: leta 1999 je umrlo 15 ljudi (25,4 %), leta 2000 12 (20,3 %), leta 2003 10 (16,9 %) in leta 2008 3 ljudje (5,1 %).



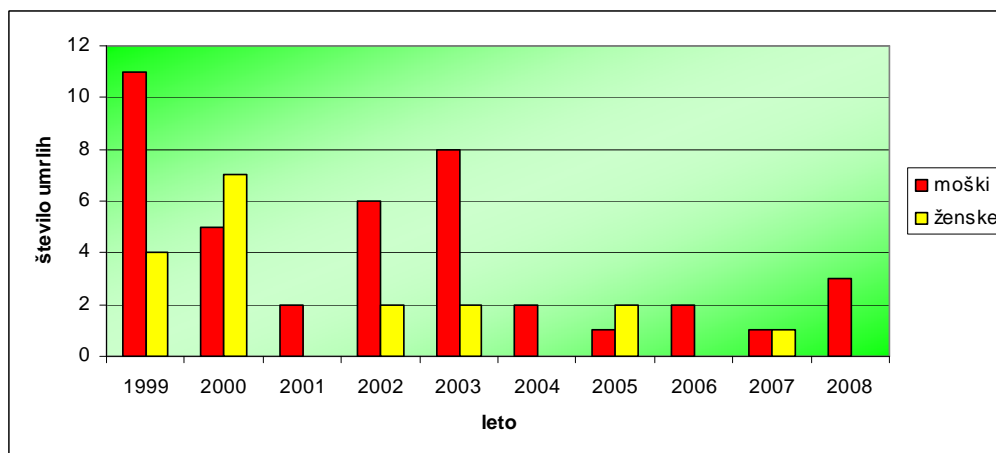
Graf 30: Število umrlih na 100.000 prebivalcev zaradi zastrupitve s pesticidi glede na statistično regijo bivališča.

Če število umrlih na pokrajino pretvorimo v število umrlih na 100.000 prebivalcev v tej pokrajini, dobimo nekoliko drugačne podatke, ki jih prikazuje graf 30. Na Pomurskem je bilo največ umrlih, sledi Spodnjeposavska regija. Zaradi majhnega števila prebivalstva je delež kljub nizkemu absolutnemu številu (6 umrlih) precej visok (9 umrlih na 100.000 prebivalcev). Sledi Podravska s 6 umrlimi na 100.000 prebivalcev, medtem ko je v tej regiji sicer umrlo največ ljudi (16).

Zaradi velikega števila prebivalstva v Osrednjeslovenski regiji se razmeroma veliko umrlih (9 ljudi) pokaže kot majhen delež, in sicer 2 umrli na 100.000 prebivalcev. Manjši delež je bil na Koroškem in Goriškem, kjer ni bila zabeležena nobena smrt zaradi zastrupitve s pesticidi, ter na Gorenjskem, kjer je umrla 1 oseba (1 oseba na 100.000 prebivalcev). Obratno se zgodi pri Zasavski regiji, kjer 1 umrla oseba zaradi majhnega števila prebivalstva predstavlja 2 umrli na 100.000 prebivalcev. Ta delež je primerljiv s tistim, ki ga 6 umrlih predstavlja v Savinjski regiji (2 umrli na 100.000 prebivalcev).

Zanimiva je tudi primerjava vrhov Pomurske in Spodnjeposavske regije. 3 umrli na Spodnjeposavskem leta 1999 predstavljajo enak delež (4 umrli na 100.000 prebivalcev) kot 5 na Pomurskem leta 2000.

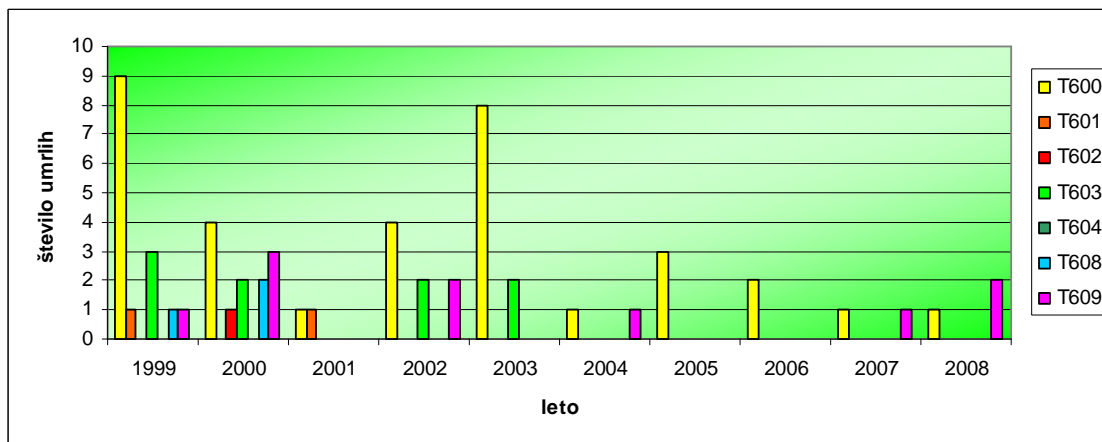
4.3.2. UMRLI ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO SPOLU



Graf 31: Število umrlih po spolu zaradi zastrupitev s pesticidi.

V letih 1999–2008 je v Sloveniji zaradi zastrupitev s pesticidi umrlo 41 moških (69,5 %) in 18 žensk (30,5 %). Leta 1999 je umrlo največ moških, in sicer 11. Leta 2003 jih je ponovno veliko umrlo zaradi zastrupitve s pesticidi, in sicer 8. Žensk je največ umrlo leta 2000, ko se je smrtno zastrupilo 7 žensk. Tega leta je umrlo manj moških kot žensk (5 moških). Tudi leta 2005 je umrlo več žensk kot moških (2 ženski in 1 moški).

4.3.3. UMRLI ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO SKUPINAH PESTICIDOV



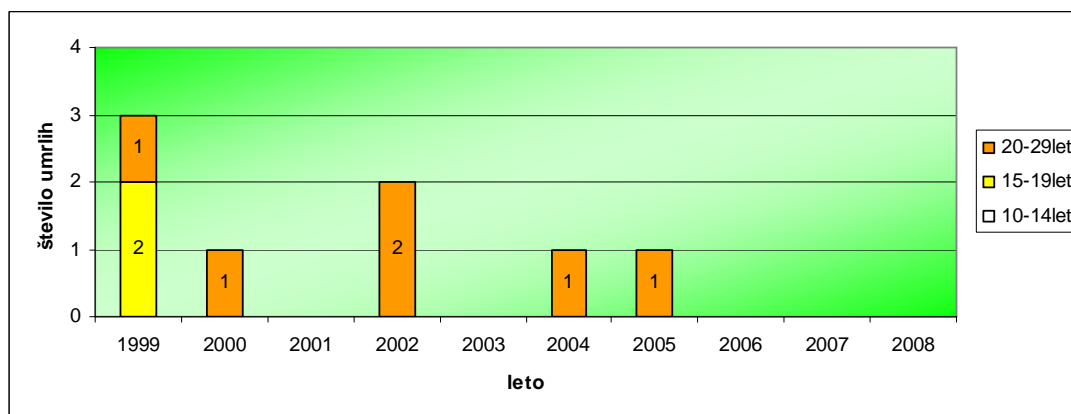
Graf 32: Število umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi po skupinah pesticidov.

Na grafu 32 je vidno, da prevladujejo smrti zaradi zastrupitve s pesticidi iz skupine T600. 34 ljudi (57,6 %) je umrlo na ta način, od tega 9 v letu 1999 in 8 v letu 2003. Sledi 10 smrti (16,9 %) zaradi zastrupitve s T609, 9 (15,3 %) zaradi T603, 3 (5,1 %) s T608 ter 2 umrla (3,4 %) zaradi zastrupitve s T601. Zaradi zastrupitve s T604 ni umrl nihče.

Veliko ljudi je umrlo zaradi zastrupitve z organofosfatnimi in karbamatnimi pesticidi, verjetno večji delež zaradi organofosfatnih pesticidov. Njihov mehanizem toksičnosti namreč temelji na inhibiciji encima AChE, ki brez takojšnjega zdravljenja vodi v smrt (1, 2, 8).

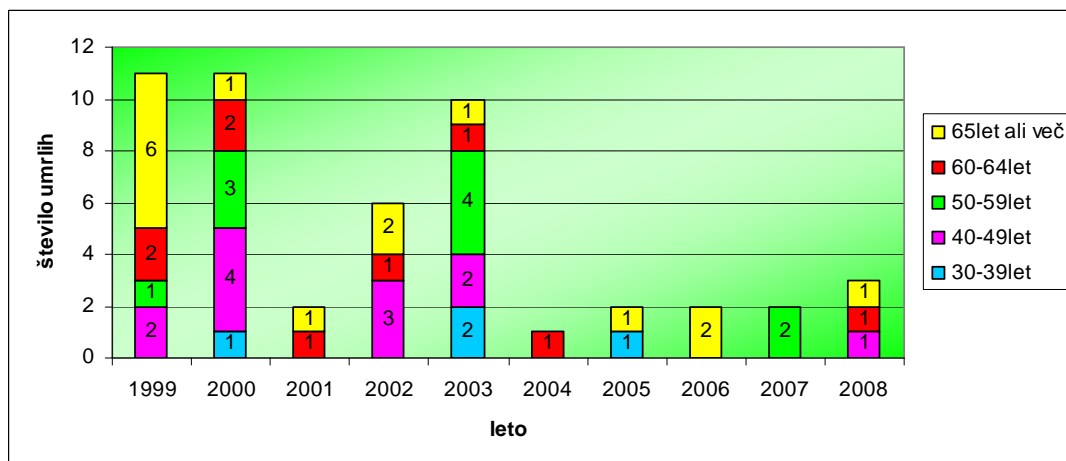
4.3.4. UMRLI ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO STAROSTNIH SKUPINAH

Leta 1999 je zaradi zastrupitve s pesticidi umrl 1 otrok, star 1–3 let.



Graf 33: Število umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi pri mladih.

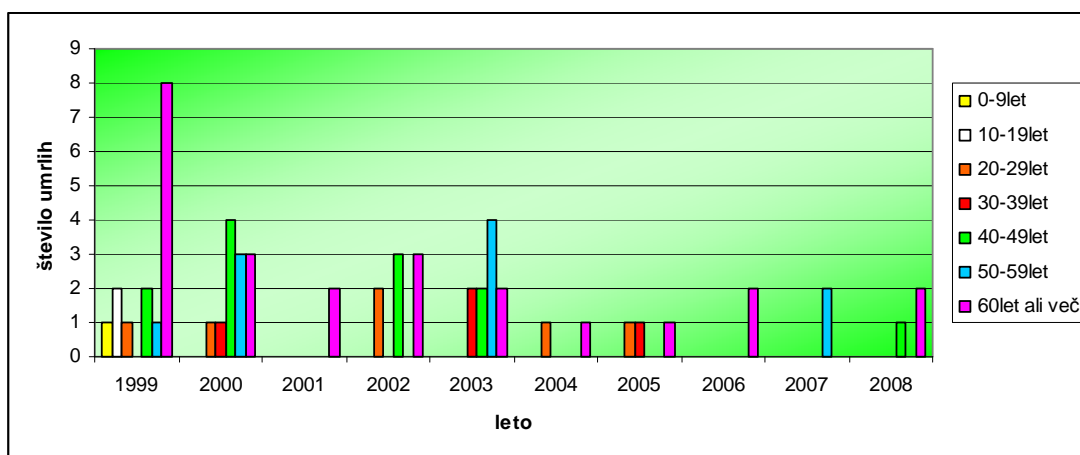
Graf 33 prikazuje, da je bilo izmed mladih največ smrtnih zastрупitev v starostni skupini 20–29 let (6 izmed skupno 8 smrti, kar predstavlja 75 %). Leta 1999 sta umrla tudi 2 najstnika (25 %), stara 15–19 let. Iz starostne skupine 10–14 ni zaradi zastрупitve umrl nihče.



Graf 34: Število umrlih odraslih in starejših zaradi zastрупitev s pesticidi.

Graf 34 prikazuje, da je v obdobju 10 let zaradi zastрупitve s pesticidi umrlo kar 50 odraslih in starejših oseb. Največ med njimi, kar 15 (30 %), jih je umrlo starih 65 let ali več. V starostni skupini 40–49 let jih je umrlo 12 (24 %), med 50–59 let 10 (20 %) in 60–64 let 9 oseb (18 %).

Ker ima razred, ki vsebuje najstarejšo populacijo ljudi, navzgor odprto mejo, je njegov razpon let v primerjavi z ostalimi razredi zelo širok. Zato je v njem zaobjetih več zastрупitev kot pri ostalih razredih.

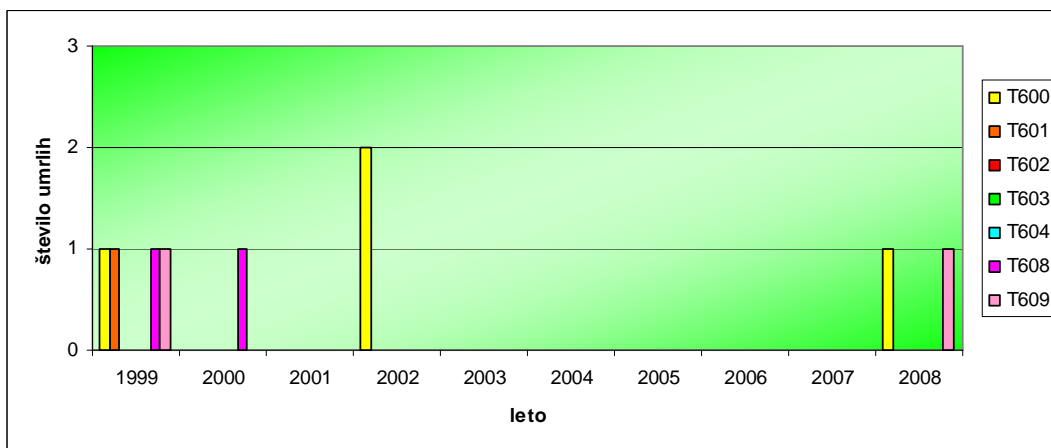


Graf 35: Število umrlih zaradi zastрупitev s pesticidi za vse starostne skupine.

Graf 35 prikazuje vse starostne skupine, razdeljene po enakih starostnih intervalih, z izjemo najvišjega razreda z odprto zgornjo mejo. Leta 1999 je bilo največ smrti zaradi zastrupitev s pesticidi (15 od skupno 59, kar predstavlja 25,4 %). Takrat so umrle osebe iz vseh starostnih skupin, razen iz 30–39 let. V tem letu jih je 8 umrlo starih 60 let ali več. Skupno je v 10 letih umrlo 24 ljudi (40,7 %) te starosti. Z 12 smrtmi (20,3 %) sledi starostna skupina 40–49 let, 50–59 let z 10 umrlimi osebami (16,9 %) ter 20–29 let s 6 umrlimi (10,2 %).

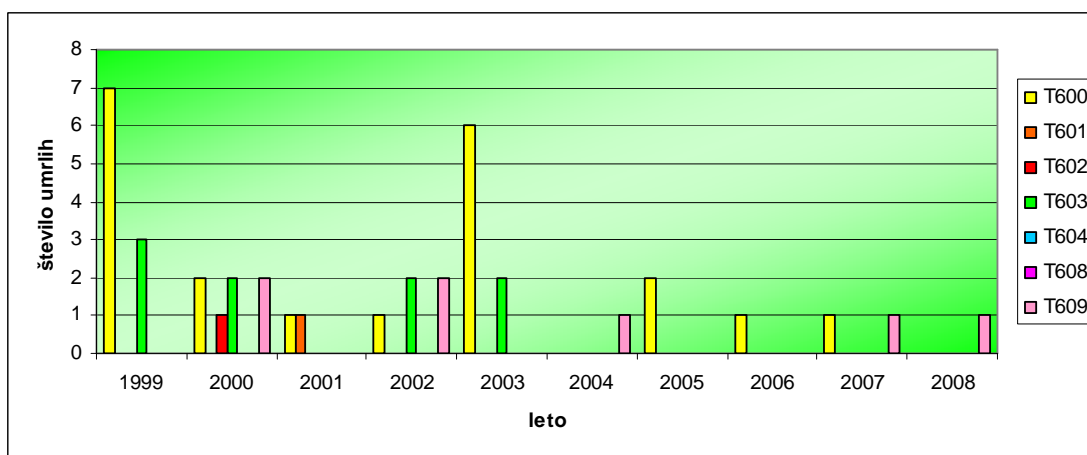
Največ je umrlo starejših ljudi, pri katerih zaradi pozabljivosti in telesne okornosti bolj verjetno pride do nesreče pri uporabi pesticidov. Poleg tega se verjetno ne zavedajo resnosti zastrupitve. Veliko smrti je pri ljudeh starih 40–49 ter 50–59 let. To so ljudje, ki pri poklicnem ali domačem delu delajo s pesticidi.

4.3.5. UMRLI ZARADI ZASTRUPITEV S PESTICIDI PO VZROKU



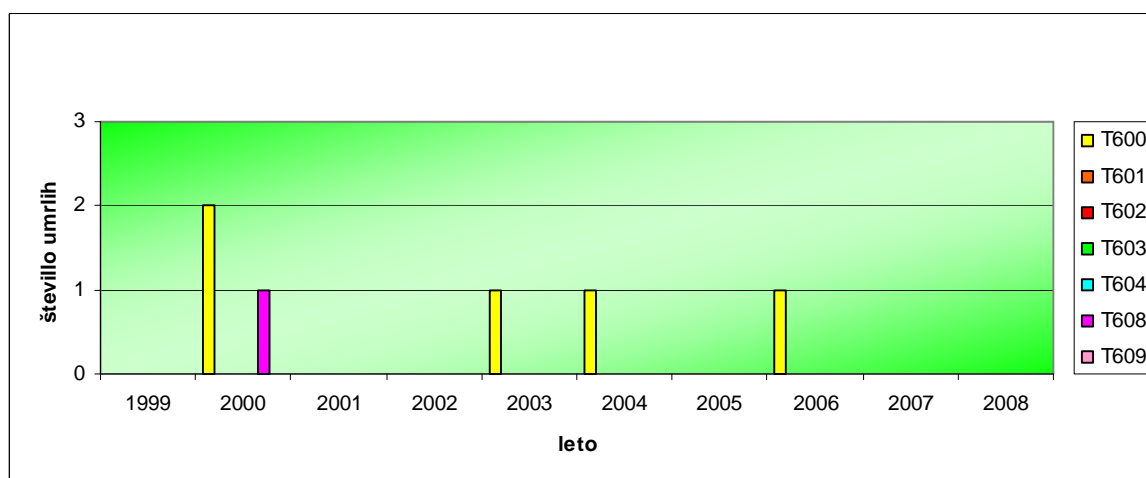
Graf 36: Število umrlih zaradi naključnega izpostavljanja in zastrupitve s pesticidi.

Zaradi naključne zastrupitve s pesticidi je umrlo 9 ljudi, od tega kar 4 (44,4 %) zaradi T600. Zastrupitev se je verjetno zgodila zaradi nesreče pri delu s pesticidi ali zaradi nenamernega zaužitja, ker je prišlo do zamenjave pesticidov s hrano, saj so bili morda shranjeni v prazni embalaži hrane. Leta 2008 sta po 5 letih, ko zaradi zastrupitve s pesticidi ni umrl nihče, umrla 2 človeka.



Graf 37: Število umrlih zaradi namernega izpostavljanja in samozastrupitve s pesticidi.

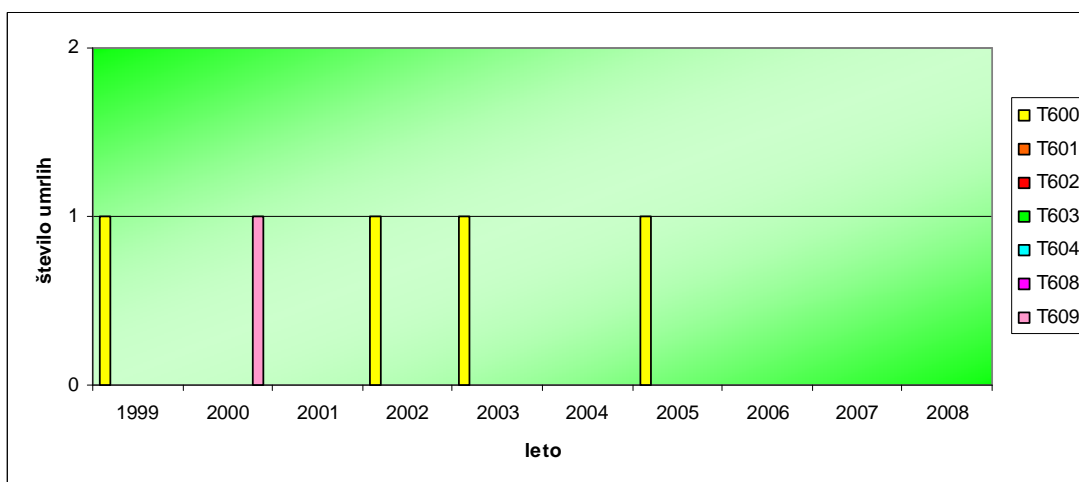
Zaradi namernega izpostavljanja in samozastrupitve s pesticidi je v Sloveniji v letih 1999–2008 umrlo 39 ljudi. Graf 37 prikazuje, da je bilo največ smrti povzročenih s skupino T600 (21 umrlih, kar predstavlja 35,6 %), od tega 7 v letu 1999 in 6 v letu 2003. Zaradi zastrupitve s skupino T603 je umrlo 9 ljudi (15,3 %), zaradi T609 pa 7 (11,9 %). Do nobene zastrupitve s smrtnim izidom ni prišlo pri skupinah T604 in T608.



Graf 38: Število umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi, namen nedoločen.

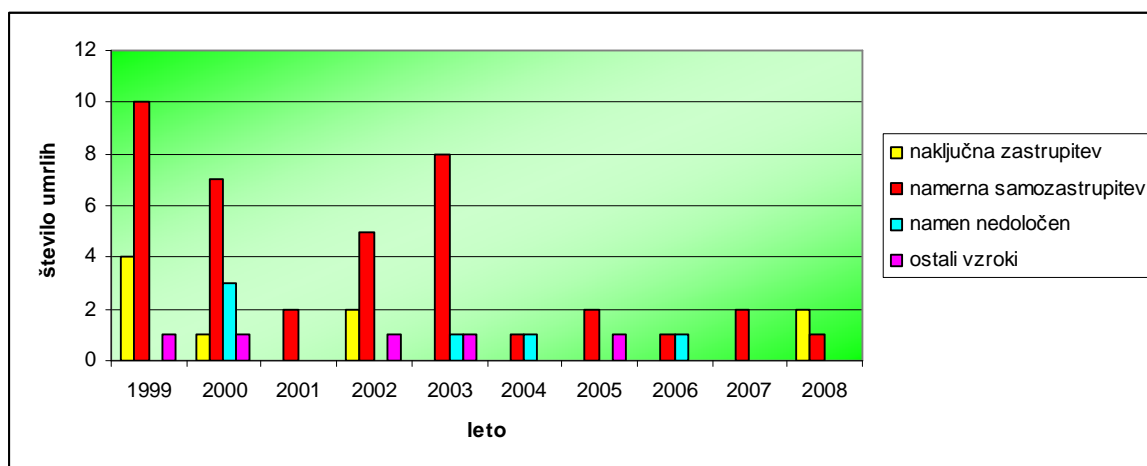
Pri 6 zastrupitvah, ki so se končale s smrtnim izidom, vzrok zastrupitve ni znan. Med njimi jih je bilo 5 (83,3 %) povzročenih s T600.

Šlo je za naključno zastrupitev, namerno samozastrupitev ali zastrupitev iz ostalih vzrokov. Podatkov o vzrokih morda ni zato, ker so našli osebo, za katero niso mogli določiti, ali je bila zastrupitev namerna ali je do nje prišlo zaradi nesreče.



Graf 39: Število umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi, ostali vzroki.

5 ljudi je umrlo zaradi zastrupitve s pesticidi, vzroki so bili ostali (vdihovanje strupenih snovi, kontakt s strupeno snovjo, padec, mehanska sila itd.). 4 smrti (80 %) od teh so bile povzročene s T600.



Graf 40: Število umrlih zaradi zastrupitve s pesticidi, vsi vzroki.

Graf prikazuje primerjavo števila umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi po vseh vzrokih. Podatki, ki prikazujejo namerne samozastrupitve, močno izstopajo. Velika večina smrti je namernih in ne posledica nesreče.

5. RAZPRAVA

Podatki, zajeti v grafih 1–40, prikazujejo zastrupitve s pesticidi, ki so bile obravnavane na treh različnih nivojih: na ambulantni in bolnišnični ravni ter zastrupitve, ki so se končale s smrtnim izidom. Ne moremo trditi, da so isti primeri zastrupitev obravnavani na ambulantni in bolnišnični ravni hkrati, saj teh podatkov nimamo. Določeno število ljudi je bilo zagotovo po pregledu pri osebnem zdravniku usmerjenih v bolnišnico, delež bolnišnično obravnavanih je verjetno umrl zaradi hude zastrupitve. Hkrati so med primeri tudi takšni, ki so bili neposredno hospitalizirani in takšni, ki so umrli, preden jim je bila nudena zdravniška pomoč.

Vsi grafi kažejo postopno upadanje zastrupitev na območju Republike Slovenije v obdobju 1999–2008, vendar z vmesnimi nihanji. To velja za vsa področja, ki so podana med razpoložljivimi podatki: za zastrupitve po posameznih statističnih regijah bivanja, zastrupitve po spolu, po skupinah pesticidov, starostnih skupinah ter vzrokih zastrupitev. Leta 1999 je bilo 118 primerov ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, leta 2008 še 39. Na bolnišnični ravni je bilo leta 1999 49 obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi, leta 2008 19. Leta 1999 je zaradi zastrupitve s pesticidi umrlo 15 ljudi, leta 2008 pa 3 osebe. Skupno število vseh ambulantnih obravnav zastrupitev s pesticidi je bilo 728, bolnišničnih 316 in 59 primerov smrti, ki je nastopila kot posledica zastrupitve.

Republika Slovenija je razdeljena na 12 statističnih regij bivanja: Pomurska, Podravska, Koroška, Savinjska, Zasavska, Spodnjeposavska (v nekaterih virih je imenovana Srednjeposavska), Jugovzhodna Slovenija (v nekaterih virih je imenovana Dolenjska), Osrednjeslovenska, Gorenjska, Notranjsko-kraška, Goriška ter Obalno-kraška regija. Grafi 1, 2, 16, 17, 29 in 30 prikazujejo, da je vsem trem ravnam obravnave podatkov (ambulantna, bolnišnična obravnava zastrupitev ter umrli zaradi zastrupitve s pesticidi) skupna regija, kjer je bilo glede na število prebivalstva največ zastrupitev, in sicer je to Pomurska regija. Tam je bilo tekom 10 let 98 ambulantnih obravnav, kar pomeni 80 obravnav na 100.000 prebivalcev Pomurske regije. Bolnišničnih obravnav je bilo 46 (38 na 100.000 prebivalcev), umrlo je 12 oseb (10 umrlih na 100.000 prebivalcev). Pomurska je zaradi ugodnih naravno-geografskih razmer vodilna agrarna pokrajina v Sloveniji. Ravnilna v osrednjem predelu predstavlja skoraj 13 % vseh kmetijskih zemljišč v Sloveniji (46), na obrobem gričevnatem svetu prevladuje vinogradništvo (Slovenske Gorice) in sadjarstvo (Goričko). Nekateri Pomursko imenujejo

»žitnica Slovenije«. Zaradi tega je tudi uporaba pesticidov na tem območju največja, kar vodi v največ zastrupitev z njimi.

Regija, ki po številu ambulantnih obravnav (48 oz. 69 na 100.000 prebivalcev) in številu umrlih zaradi zastrupitev s pesticidi (6 oz. 9 na 100.000 prebivalcev) sledi Pomurski, je Spodnjeposavska regija. Glede na število bolnišničnih obravnav je to Podravska (86 oz. 27 obravnav na 100.000 prebivalcev).

Iz grafov je razvidno, da so 4 pokrajine, kjer je v obdobju 1999–2008 prišlo do največ zastrupitev, Pomurska, Podravska, Jugovzhodna Slovenija ter Spodnjeposavska. To so pokrajine, ki so pretežno kmetijske (47). Pri vseh pokrajinah je z leti viden upad zastrupitev. Vzrokov je več. Eden izmed njih je upadanje kmetijske dejavnosti, ki velja za celotno slovensko območje (leta 2000 je bilo v Sloveniji 86.500 kmetij, leta 2007 le še 75.340) (48). Zmanjšanje števila zastrupitev je prav tako posledica uvajanja ekoloških kmetij, ki pri obdelovanju polj, vinogradov in sadovnjakov ne uporabljajo pesticidov. Leta 2000 je bilo v Sloveniji 115 registriranih ekoloških kmetij, medtem ko je leta 2008 to število naraslo do 1789 (49). Programi razvoja podeželja s finančno podporo spodbujajo kmete, da se odločijo za naravni način kmetovanja (47). Pomemben delež pripomorejo tudi izobraževanja in ozaveščanje uporabnikov pesticidov o njihovih tveganjih za zdravje. Tako je bilo leta 2008 uvedeno strokovno usposabljanje iz varstva rastlin, ki ga mora opraviti oseba, ki želeli priti do nevarnejših pesticidov. Po 3 letih je potrebno znanje obnoviti v skladu s Pravilnikom o strokovnem usposabljanju in preverjanju znanja iz fitomedicine (Uradni list RS, št. 36/2002 in 99/2008) (45).

Najmanj zastrupitev je bilo obravnavanih na Koroškem, Gorenjskem, Zasavskem in Goriškem. To so pokrajine, kjer zaradi geografskih pogojev ni možnosti za obširno kmetijsko dejavnost.

Grafi 3, 18 in 31 prikazujejo obravnave zastrupitev oz. smrti po spolu. Glede na spol prevladujejo zastrupitve pri moških. Tako je bilo izmed ambulantnih obravnav zaradi zastrupitev s pesticidi oskrbovanih 62,6 % moških, bolnišnično jih je bilo 61,1 %, izmed vseh umrlih pa jih je bilo 69,5 % moških. Deleži so medsebojno primerljivi. Verjetno sledijo deležem moških in žensk, ki pri svojem delu uporabljajo pesticide. Moški delajo s pesticidi pri obdelovanju poljedeljskih površin, ko morajo pesticide najprej pripraviti (razredčiti, zmešati, prenesti v napravo za nanašanje), jih nanesti (ročno s posebno škropilnico ali s traktorjem) ter nato obdelovati polje, ki je bilo predhodno poškopljeno s pesticidi. Uporabljajo jih tudi pri zaščiti sadovnjakov in vinogradov. Z njimi iztrebljajo škodljivce. Pri

tem je več možnih tveganj za zastrupitev. Lahko se pesticid polije po obleki in pronica skozi kožo sistemsko v telo, lahko pride do stika z očmi, preko onesnaženih rok se ga zaužije, z onesnaženo obleko se kontaminira hrano, lahko pride do nepravilnega shranjevanja v embalaži za pijačo in posledično nenamernega zaužitja. Poleg tega so moški praviloma manj previdni pri delu s pesticidi kot ženske.

Ženske so v stiku s pesticidi večinoma v manjšem obsegu, razen tistih, ki delajo na velikih posestvih in so zato izpostavljene enakemu tveganju zastrupitev kot moški. Običajno ženske uporabljajo pesticide pri urejanju cvetličnih vrtov, pri pridelovanju zelenjavnih vrtov in v notranjosti hiše pri iztrebljanju mrčesa, golazni in škodljivcev. Tveganje za zastrupitev je zaužitje slabo očiščene zelenjave kmalu po nanosu pesticidov, ne upoštevanje karence (časa, ki je predpisan od nanosa pesticidov do varnega uživanja pridelkov), stik s hrano v notranjosti hiše ter shranjevanje pesticidov v shrambi, kar lahko privede do zamenjav s hrano in nenamernega zaužitja.

Izjema so samozastrupitve, kjer je edini kriterij dosegljivost pesticidov v toksičnem ali letalnem odmerku. Pri naključnih in pri namernih zastrupitvah je več moških kot žensk.

Grafi 4, 19 in 32 prikazujejo zastrupitve glede na skupino pesticidov, s katero so bile povzročene. Pesticidi so razdeljeni v 8 skupin:

T600 – organofosfatni in karbamatni pesticidi,

T601 – halogenirani pesticidi (brez kloriranih hidrokarbonov),

T602 – ostali insekticidi,

T603 – herbicidi in fungicidi,

T604 – rodenticidi (talij, ne vsebuje strihnina in soli),

T608 – ostali pesticidi (pesticidi, ki jih zaradi drugačnega načina delovanja ali drugačne strukture ni mogoče uvrstiti v ostale skupine),

T609 – nespecificirani pesticidi (primeri zastrupitev, ki so bile povzročene s pesticidi, vendar ni bilo zabeleženo, s katerim pesticidom oz. skupino pesticidov je bila zastrupitev povzročena).

Največ zastrupitev, ki so bile ambulantno obravnavane, je bilo povzročenih s skupino T609 (nespecificirani pesticidi). V tej skupini so zastrupitve, za katere ni znano, s katerim pesticidom so bile povzročene (vrste pesticida se ni dalo določiti, nepopolno izpolnjeno poročilo o zastrupitvi itd.). V to skupino spada kar 66,5 % vseh ambulantnih obravnav zastrupitev (484 od 728). Ta ista skupina pri bolnišničnih obravnavah predstavlja precej nižji delež – 20,3 % (64 zastrupitev izmed 316 bolnišnično obravnavanih), umrlo je 10 od 59 oseb

(16,9 % vseh umrlih). Ti podatki kažejo, da pri poročanju o zastrupitvi s pesticidi zastrupljena oseba oz. zdravnik ni podal natančnih podatkov o zastrupitvi. Največ nepopolnih poročil je bilo pri ambulantnih obravnavah. Vzrok je mogoče v neresnosti zastrupitve, zato se ljudje niso zavedali, da je pomembno, da povedo, s katerim pesticidom so se zastrupili. Morda v primeru uporabe več pesticidov sami niso vedeli, s katerim pesticidom so se zastrupili, ali pa je šlo za zastrupitev starejše osebe oz. otroka. Pri večji resnosti zastrupitve (bolnišnične obravnave) ter pri umrlih zaradi zastrupitve s pesticidi je delež skupine T609 manjši, kar kaže na večjo natančnost pri obravnavi zastrupitve.

Drugače je pri skupini T600. Zavzema razmeroma majhen delež med ambulantno obravnavanimi zastrupitvami (78, kar pomeni 10,7 %), precej več med bolnišničnimi (100, kar pomeni 31,6 %) ter več kot polovico zastrupitev s smrtnim izidom (34 izmed 59, kar pomeni 57,6 %). Glede na te podatke je razvidno, da je majhen delež zastrupljenih oseb prišel na pregled k osebnemu zdravniku, večji del jih je bilo neposredno sprejetih v bolnišnico ali pa so bili tja napoteni iz zdravstvenega doma. Vzrok je resnost zastrupitve, ki potrebuje takojšnje ukrepanje (terapija z atropinom, oksimi, antikonvulzivi).

Grafi 6–9, 20–23 ter 33–35 prikazujejo zastrupitve po starostnih skupinah. Starostne skupine so razdeljene na populacijo otrok, mladih in odraslih, ki zraven zajema tudi starejše. Pri otrocih so skupine, ki zavzemajo dojenčke pod 1 letom starosti, 1–3 leta stare otroke ter otroke od 7–9 let. Mladi so razdeljeni v 3 skupine: 10–14 let, 15–19 let ter 20–29 let, odrasli pa v 30–39 let, 40–49 let, 50–59 let, 60–64 let ter 65 let ali več.

Med otroki pri vseh treh nivojih obravnav izstopa starostna skupina 1–3 let. Izmed vseh ambulantnih obravnav jih je bilo 9,2 % (67 otrok), izmed bolnišničnih 18,7 % (59 otrok) ter 1,7 % umrlih (1 otrok). Otroci te starostne skupine so na stopnji razvoja, ko raziskujejo svet okrog sebe in stvari poleg gledanja in tipanja tudi okušajo. Ker ne morejo biti ves čas pod nadzorom staršev, so potrebni bolj ostri pogoji shranjevanja in uporabe pesticidov. Če se odrasli tega ne zavedajo in shranjujejo pesticide na doseg otrok, hitro pride do zastrupitve z njimi. Ker je telesna masa otroka nizka, lahko že majhen odmerek pesticidov preseže mejo toksičnosti in celo letalni odmerek. Otroku se pri tej starosti še ne da prepovedati stvari, zato so vse zastrupitve, do katerih je prišlo, odgovornost staršev oziroma odraslih, ki niso dovolj poskrbeli za varno ravnanje in shranjevanje pesticidov.

Pri mladih je bilo največ zastrupitev v starostni skupini 20–29 let. 91 (12,5 %) zastrupitev je bilo obravnavanih na ambulantnem nivoju, 31 (9,8 %) na bolnišničnem, od vseh

umrlih jih je bilo 6 (10,2 %) iz te skupine. Kar 5 od 6 jih je umrlo zaradi namerne samozastupitve.

Pri odraslih so bile približno enako pogoste zastrupitve pri starostnih skupinah 30–39 let, 40–49 let ter 50–59 let pri ambulantnih in bolnišničnih obravnavah (pri ambulantnih za vse tri starostne skupine približno 16 %, pri bolnišničnih približno 13 %). Med umrlimi jih je pri starostni skupini 30–39 let nekoliko manj (6,8 %), je pa zato večji delež iz starostne skupine 64 let ali več (25,4 %, medtem ko jih je pri ostalih dveh obravnavah približno 13 %). Ti podatki kažejo, da se zastrupi veliko ljudi, ki med poklicnim delom oz. delom na domači kmetiji delajo s pesticidi (stari 20–59 let), starejših se zastrupi manj. Verjetno zato, ker delo prepuščajo mlajšim oz. se izogibajo pesticidom zaradi nepoznavanja dela z njimi. Hkrati je med umrlimi največji delež starejših. Do hudih zastrupitev pride zaradi pozabljivosti, zamenjave pesticidov s hrano, nesreč pri nanašanju pesticidov zaradi zmanjšanih psihofizičnih sposobnosti. Poleg tega ti ljudje zaradi starostnih bolezni težje prenašajo zastrupitev in zdravljenje le-te, sodelovanje pri terapiji je nižje kot pri mlajših osebah.

Grafi 10–15, 24–28 ter 36–40 prikazujejo zastrupitve po vzroku. Lahko je bila naključna, nenamerna, povzročena zaradi nesreče, malomarnosti, nepazljivosti ali nerodnosti. Izpostavljenost pesticidom je bila lahko namerna samozastrupitev, v 2 primerih je šlo za napad s pesticidi. Določenemu številu zastrupitev vzrok ni poznan in so zato zbrane v posebnem grafu, četrti graf pa prikazuje zbrane vse ostale vzroke zastrupitev s pesticidi. Med ostalimi vzroki so zastrupitve zaradi kontakta s strupeno snovjo, zaradi vdihavanja hlapov strupene snovi, napada, padca, delovanja mehanske sile itd.

Pri ambulantno obravnavanih zastrupitvah prevladujejo naključno povzročene (61,3 %), namernih je bilo 7,3 %. Pri bolnišničnih je manjši odstotek naključnih (34,2 %) in večji namernih (24,4 %). Med umrlimi je ravno obratno kot pri ambulantnih obravnavah: 13,6 % je bilo naključnih zastrupitev, kar 66,1 % pa namernih samozastrupitev, ki so se končale s smrtjo.

Med smrtnimi samozastrupitvami je bilo 27 moških in 12 žensk, med naključnimi pa 7 moških in 1 ženska.

Podatki kažejo, da so bile naključne zastrupitve večinoma manj resne in je zato zadostovala že ambulantna obravnava (ambulantnih obravnav zaradi naključne izpostavitve je bilo 446, bolnišničnih pa 108; zavedati se je potrebno, da so bile nekatere zastrupljene osebe neposredno sprejete brez predhodne ambulantne obravnave). Namerne zastrupitve so bile hujše, saj jih je bilo bolnišnično obravnavanih precej več, kot jih je prišlo na pregled k

osebnemu zdravniku v zdravstveni dom (77 v bolnišnici, 53 ambulantno). Najbolj to dejstvo potrjuje podatek o umrlih – kar 39 jih je umrlo zaradi namerne zastrupitve, medtem ko jih je zaradi naključne zastrupitve 8.

Pri vseh grafih je viden upad zastrupitev v obdobju 1999–2008. K temu svoj delež gotovo prispevajo tudi programi, ki imajo svoj cilj povečati razvoj slovenskih pokrajin. Med njimi so Regionalni razvojni programi (RRR) 2007–2013, Program razvoja podeželja (PRP) 2007–2013, Lokalne razvojne strategije, Nacionalni strateški načrt razvoja podeželja (NSN), Enotni programski dokument RS 2004–2006 ter še mnogi drugi.

5.1.PRIMERJAVA ZASTRUPITEV S PESTICIDI V SLOVENIJI Z ZASTRUPITVAMI V SVETU

V Sloveniji je bilo v letih 1999–2008 med zastrupitvami s pesticidi največ povzročenih z OP. Želeli smo ugotoviti, kakšno je stanje drugje po Evropi in svetu. Podatke smo črpali iz člankov, pridobljenih iz virtualne knjižnice Science Direct. V iskalni profil smo vnesli ključne besede (zastrupitve, pesticidi, Evropa, Amerika, Azija, svet, 1999–2008, umrli). Člankov, ki bi ustrezali tem zahtevam, je bilo zelo malo. Podatki, ki smo jih našli, niso bili dovolj obsežni, da bi lahko potegnili zaključke o zastrupitvah po svetu.

Zastrupitve s pesticidi v Romuniji

Ugotovili smo, da so najbolj primerljivi podatki o zastrupitvah s pesticidi med Slovenijo in Romunijo (50). Ker so navedene bolnišnične obravnave, je smiselna primerjava z bolnišničnimi obravnavami v Sloveniji. Poudariti je potrebno, da so na voljo podatki 1 bolnišnice in ne celotne države. Predpostavimo lahko, da so odstotki primerljivi z deležem zastrupitev v celi Romuniji.

V bolnišnici Emergency Clinical Hospital Bucharest so v letih 1997–2005 obravnavali 818 zastrupitev s pesticidi (50). Ugotovili so, da je bil izvor večine zastrupitev v kmetijskem sektorju. Enako velja za našo državo, saj je bila večina zastrupitev obravnavanih na kmetijskih področjih.

Izmed teh 818 zastrupitev je bilo 86 % namernih, 14 % pa naključnih zastrupitev. V Sloveniji so odstotki drugačni: 24,4 % zastrupitev je bilo namerno povzročenih, 34,2 % pa naključnih (ostalemu deležu zastrupitev vzrok ni znan oz. so vzroki drugi). Viden je manjši

delež namernih samozastrupitev kot v Romuniji na račun večjega deleža naključnih zastrupitev.

Pri moških in ženskah je bilo največ zastrupitev iz starostne skupine 21–30 let. V Sloveniji so največ bolniške oskrbe potrebovali otroci, stari 1–3 let (18,7 %), starostna skupina 20–29 let pa precej manj (9,8 %). Verjetno je bil v Romuniji velik delež 21–30 let starih zastrupljenih oseb zaradi namerne samozastrupitve, medtem ko je bil v Sloveniji velik delež zastrupitve otrok zaradi nepazljivosti odraslih. Veliko bi morali še prispevati k večji ozaveščenosti staršev o pomenu pravilnega shranjevanja in ravnanja s pesticidi izven dosega otrok.

Med vsemi zastrupljenimi je bilo 50,73 % moških ter 49,27 % žensk. V Sloveniji je bil delež moških še nekoliko večji (61,1 %) ter 38,9 % žensk.

Skoraj polovica zastrupitev je bila povzročena z OP (42 %), sledile so zastrupitve s CM (30 %). Ostali insekticidi in herbicidi so prispevali 18 %, rodenticidi pa 8 %. Podatki za Slovenijo so prikazani na drugačen način, zato neposredna primerjava ni možna. Tudi tu velja, da je bilo največ zastrupitev povzročenih z OP in CM – skupno 31,6 %. V Romuniji je skupni delež precej večji (72 %). Morda izmed vseh pesticidov večinoma uporabljajo OP in CM ali pa je vzrok v samozastrupitvah, ki jih ljudje izvedejo s tema skupinama.

4 % zastrupitev se je končalo s smrtjo. Med temi je bilo več moških kot žensk. Za Slovenijo nimamo podatka, koliko bolnišnično obravnavanih ljudi je umrlo zaradi zastrupitve s pesticidi. Imamo le 2 medsebojno neodvisna podatka: bolnišnično obravnavanih je bilo 316 ljudi, umrlih je bilo 59. Ne vemo pa, kolikšen delež teh ljudi je bil pred smrtjo sprejet v bolnišnico.

Največ ljudi je v Romuniji umrlo zaradi zaužitja OP. Avtorji članka so predlagali, da bi bilo potrebno povečati kontrolo pri prodaji in uporabi te skupine pesticidov. Med umrlimi v Sloveniji prav tako prevladujejo smrti, povzročene z OP in CM (57,6 %). Vendar pa ta podatek ni v sklopu bolnišničnih obravnav.

Izmed vseh zastrupitev, ki jih obravnavajo v bolnišnici, je delež povzročenih s pesticidi 4,12 %. Število zastrupitev z leti upada. Ugotavljajo, da je vzrok v tem, da se stremi k večji uporabi nestrupenih snovi.

Tudi v Sloveniji število zastrupitev z leti upada. Žal na voljo ni podatka o skupnem številu vseh zastrupitev, saj so zastrupitve združene v kategoriji »poškodbe, zastrupitve in posledice zunanjih vzrokov«. Zato ne moremo določiti, kakšen delež zastrupitev predstavljajo zastrupitve s pesticidi (50).

Zastrupitve s pesticidi v osrednji Portugalski

Za osrednjo Portugalsko je objavljena študija zastrupitev s pesticidi v obdobju 3 let (od januarja leta 2000 do decembra leta 2002) (51). Obravnavane so smrti iz forenzičnega laboratorija »Forensic Pathology Service of Coimbra's Delegation of the National Institute of Legal Medicine« ter iz nekaterih drugih bolnišnic, med njimi tudi iz »Courts belonging to the Legal-Medical Region of Coimbra«. Smiselna je primerjava z deleži umrlih pri nas. Podatkov za celotno Portugalsko ni, lahko pa predpostavimo, da so primerljivi z deleži za njen osrednji predel.

Od 111 smrti, ki so bile povzročene zaradi zastrupitve s pesticidi, jih je bilo 63 % zaradi OP (med njimi največ s kvinalfosom, in sicer 32 od 111). 33 % jih je bilo povzročenih s herbicidi (med njimi s parakvatom 31 od skupno 111). V Sloveniji je 57,6 % ljudi umrlo zaradi zastrupitve z OP in CM pesticidi ter 15,2 % zaradi herbicidov in fungicidov. Pesticidi niso razvrščeni v enake skupine, zato je primerjava otežena.

Izmed vseh zastrupitev je bilo v osrednji Portugalski 71,2 % umrlih moških oseb, v Sloveniji pa 69,5 %. Odstotek je primerljiv.

Glede na starostne skupine prevladuje 41–50 let stara populacija. Avtorji članka ugotavljajo, da so to ljudje, ki poklicno oz. za domače kmetijske namene aktivno uporabljajo pesticide in je zato verjetnost nenamerne zastrupitve pri delu velika. Poleg tega je to obdobje, ko se ljudje začnejo starati, odhajajo v upokojitev, zapuščajo jih otroci, umirajo jim zakonci. Zato je takrat večja verjetnost samozastrupitev. V Sloveniji so podatki drugačni: med umrlimi jih je bilo 40,7 % iz starostne skupine 65 let ali več, izmed 40–49 let starih oseb jih je umrlo pol manj (20,3 %). Ne vemo, kolikšen je na osrednjem Portugalskem dejanski delež umrlih in v koliko starostnih skupin so razdeljeni ljudje, starejši od 65 let (če v 1 skupino kot v Sloveniji, so podatki primerljivi, sicer ne), zato ne moremo trditi, da je pri nas delež umrlih starejših večji kot v osrednji Portugalski.

72,2 % smrti je bilo na Portugalskem posledica namerne samozastrupitve. V Sloveniji je odstotek primerljiv: 66,1 % (51).

Zastrupitve s pesticidi v Braziliji

V Braziliji so v državi Mato Grosso do Sul pregledali zastrupitve, ki so jih v letih 1992–2002 obravnavali v toksikološkem centru »The Integrated Center of Toxicological Viligance of the State Health Department« (52). Podane so bolnišnične obravnave.

V obdobju teh 10 let je bilo 1355 primerov nesreč, zastrupitev pri delu in samozastrupitev s pesticidi. 506 (37,3 %) jih je bilo namernih, od tega se jih je s smrtjo končalo 139 (10,3 %). V Sloveniji je bilo izmed bolnišničnih obravnav 24,4 % namerno povzročenih samozastrupitev, kar je manj kot v brazilski državi. Nimamo podatka, kolikšen delež teh se je končal s smrtjo.

V obeh državah je med zastrupljenimi več moških kot žensk. V Mato Grosso do Sul je bilo več kot pol zastrupitev (55,1 %) iz starostne skupine 15–49 let. Pri nas največji delež odpade na 0–9 let (25,3 %), skupni delež starostnih skupin 10–49 let je 43 %.

Primerjava števila zastrupitev na 100.000 prebivalcev pove, da je bilo v brazilski državi tekom 10 let 25–66 zastrupitev na 100.000 prebivalcev, v slovenskih pokrajinah pa 4–38 bolnišnično obravnavanih zastrupitev na 100.000 prebivalcev. Pogostost zastrupitev je v Sloveniji pol manjša kot v brazilski državi, verjetno zaradi manjšega deleža prebivalstva, ki se aktivno ukvarja s kmetijstvom.

Največ zastrupitev je bilo z insekticidi (75,7 %), z 12,2 % so sledili herbicidi. V Sloveniji je bilo z insekticidi povzročenih 57,9 % zastrupitev (skupine T600, T601 in T602), s herbicidi in fungicidi pa 14,6 %. V brazilski državi so zastrupitve s pesticidi zastopane v večjem deležu kot pri nas. Verjetno je zaradi drugačnih klimatskih pogojev tam več insektov, ki bi sicer uničili pridelek, kot pri nas.

V obeh državah število zastrupitev z leti upada (52).

Zastrupitve s pesticidi na Kitajskem

Na Kitajskem so v letih 1999–2008 v forenzičnem centru »Tongji Forensic Medical Center in Hubei« raziskovali 218 smrti, povzročenih zaradi zastrupitev s pesticidi, ogljikovim monoksidom, zdravili in z alkoholom (53). Ni ločenih podatkov, ki bi se nanašali le na pesticide. Izmed vseh zastrupitev jih je bilo največ (19,7 %) povzročenih zaradi zastrupitve z rodenticidi, med njimi kar 90,7 % s tetraminom. Ta pesticid je na Kitajskem prepovedan, vendar je dosegljiv na črnem trgu. V Sloveniji zaradi zastrupitve z rodenticidi v istem obdobju 10 let ni umrl nihče. Glede na te podatke lahko sklepamo, da imajo na Kitajskem veliko večje težave z glodavci, ki bi jim brez rodenticidov naredili ogromno škode, kot v Sloveniji. Poleg tega imamo v Sloveniji večji nadzor nad črnim trgom, zakonodaja je bolj urejena.

Naslednja velika skupina, ki je povzročila na Kitajskem smrtne zastrupitve, so bili insekticidi in herbicidi (17,9 %). Med njimi je bilo 60 % smrti zaradi OP, kar je zelo podobno kot v Sloveniji (57,6 %). Izmed vseh zastrupitev (z alkoholom, zdravili, drogami, hrano itd.) jih je bilo največ povzročenih s pesticidi (37,6 %). Za Slovenijo tega podatka nimamo.

64,7 % zastrupitev je bilo povzročenih nenamerno, 25,2 % pa v samomorilne namene. Od teh jih je bilo 52,7 % narejenih z insekticidi in herbicidi, 40 % pa z rodenticidi. V Sloveniji je bilo 78 % samozastrupitev s pesticidi povzročenih z insekticidi in herbicidi, z rodenticidi nobena. To se ujema z ugotovitvijo o črnem trgu in glodavcih na Kitajskem.

V obeh deželah je med umrlimi več moških kot žensk, saj pri svojem delu pesticide več uporabljajo moški kot ženske.

Med umrlimi jih je bilo največ iz starostne skupine 30–39 let, medtem ko jih je bilo v Sloveniji iz starostne skupine 65 let ali več, nato pa iz 40–49 let (53).

Zastrupitve s pesticidi v ZDA (Florida)

V Združenih državah Amerike ima posamezna država svoj program nadzora izpostavljenosti pesticidom, kjer vodijo podatke o akutnih zastrupitvah. Na tem mestu so zbrani podatki, ki so pomembni za uporabnike pesticidov: s pesticidi povezana tveganja, znaki zastrupitve ter ukrepanje ob zastrupitvi (54).

Za celotno ZDA je v obdobju 1995–2005 pogostost zastrupitev vidno upadla (54). Podatki, zbrani v Poison Control Centru, so pokazali, da se je število zastrupitev s pesticidi v obdobju 10 let zmanjšalo za 42 %, medtem ko so se smrtni primeri zastrupitev zmanjšali za 62 %. Pogostost zastrupitev z bolj toksičnimi pesticidi (kot so OP in CM pesticidi, strihnin in parakvat) se je zmanjšala za 63–79 %.

V Sloveniji imamo podatke za obdobje 1999–2008. Vseh obravnav zastrupitev (na ambulantni in bolnišnični ravni ter umrli zaradi zastrupitev) je bilo v letu 1999 182, v letu 2008 le še 61 (pogostost zastrupitev se je zmanjšala za 66,5 %). V letu 1999 je v Sloveniji zaradi zastrupitve s pesticidi umrlo 15 ljudi, v letu 2008 3 osebe (pogostost smrtnih zastrupitev se je zmanjšala za 83,3 %).

Florida je ena izmed držav v ZDA. V letih 1998–2005 so na različne centre na Floridi (Florida Poison Information Center, Network in Country Health Departments in ostale) prijavili 2.019 zastrupitev s pesticidi (55). Od teh je 1.175 primerov zastrupitev vsebovalo popolne podatke o okoliščinah, vključene so bile v obdelavo podatkov.

Večina zastrupitev (851, kar predstavlja 72 %) se je zgodila na domu, večji del zaradi neupoštevanja navodil za uporabo pesticidov (mešanje inkompatibilnih pesticidov, prekomerno nanašanje, nanašanje brez zaščitne opreme itd.). 324 (28 %) zastrupitev je bilo povzročenih na delovnem mestu. Med temi je bilo največ zastrupitev povzročenih zaradi izpostavljenosti pesticidnim ostankom na obdelovalnih površinah, manj pa med mešanjem oz.

nanašanjem pesticidov. Za Slovenijo podatkov, ki bi povedali, ali je bila zastrupitev povzročena doma ali na delovnem mestu, nimamo.

Na Floridi je bilo med zastrupljenimi 45 % moških in 54 % žensk (manjkajoči odstotek zastrupitev ni imel danega podatka o spolu). V Sloveniji je bil odstotek drugačen: med zastrupljenimi osebami so prevladovali moški s 65 %, žensk je bilo 35 %. Na Floridi imajo ogromne obdelovalne površine, na katerih dela veliko žensk, medtem ko v Sloveniji ni površin s tako velikim obsegom, na njih delajo večinoma moški.

Med zastrupljenimi na Floridi sta prevladovali starostni skupini 30–39 let (17 %) in 40–49 let (20 %). V Sloveniji je bilo stanje podobno: prevladovale so starostne skupine 30–39 let, 40–49 let ter 50–59 let (15–17 %). V obeh primerih so to ljudje, ki so v svojem poklicnem delu ali delu doma v stiku s pesticidi.

Na Floridi je bilo največ zastrupitev povzročenih z OP pesticidi (33 %), sledile so zastrupitve s piretrini (21 %). Tudi v Sloveniji je bilo največ zastrupitev povzročenih z OP pesticidi (na ambulantni ravni 10,7 %, na bolnišnični 31,6 % ter 57,6 % umrlih zaradi zastrupitve s pesticidi) (53).

V vseh državah Evrope, Amerike in Azije, ki smo jih navedli, je viden upad zastrupitev, kar je verjetno rezultat ozaveščanja ljudi o nevarnostih prekomerne in nepravilne rabe pesticidov. Vendar stanje še vedno ni zadovoljivo, posebno zaskrbljujoče so dežele v razvoju, kjer zakonodaja še ni urejena, cene pesticidov so nizke, dostopnost strupenih pesticidov velika (celo takih, ki so v Evropi in Ameriki prepovedani že več let).

5.2.PRIMERJAVA ZASTRUPITEV S PESTICIDI Z ZASTRUPITVAMI Z ZDRAVILI V REPUBLIKI SLOVENIJI

V Republiki Sloveniji evidenco zastrupitev vodi Center za zastrupitve v Univerzitetnem kliničnem centru. Podatke o zastrupitvah posredujejo zdravniki. Zaradi primerov neprijavljenih zastrupitev in nepopolnih poročil evidenca ne prikazuje popolnega stanja na področju zastrupitev.

Raziskava o zastrupitvah z zdravili v Republiki Sloveniji v obdobju 2001–2005 (56) je pokazala, da je bilo v tem obdobju 1234 zastrupitev z zdravili, kar predstavlja 67 % vseh zastrupitev (z zdravili, s pesticidi, s hrano, s kemičnimi sredstvi itd.). Največ zastrupitev je bilo z zdravili, ki delujejo na živčni sistem, še posebno je izstopala skupina benzodiazepinov (anksiolitiki, hipnotiki, sedativi, antipsihotiki, antidepresivi). Smiselna je primerjava z

zastrupitvami s pesticidi v obdobju 2001–2005. Tedaj je bilo 384 zastrupitev s pesticidi, ki so bile obravnavane ambulantno, 164 bolnišnično obravnavanih zastrupitev ter 25 primerov smrti zaradi zastrupitve s pesticidi. Če bi predpostavili, da nobena zastrupitev ni bila obravnavana na več nivojih, bi bilo skupno 573 zastrupitev s pesticidi.

V letu 2002 je bilo ambulantno in bolnišnično predpisanih 13.060.930 receptov, kar na prebivalca znaša 6,5 recepta (57). V Sloveniji je evidenca porabe pesticidov še v pripravi, zato so dosegljive le ocene letne porabe, ki navajajo podatek 4.500 ton/leto (58), kar je v letu 2002 predstavljalo 2,3 kg pesticidov na prebivalca. Verjetno je ta številka še večja, saj smo našli podatek, da je bila v letu 1997 poraba pesticidov 7.775 ton (58). Glede na to, da je poraba pesticidov bistveno večja od porabe zdravil, bi lahko sklepali, da je zastrupitev s pesticidi več kot zastrupitev z zdravili. Podatki kažejo, da ta trditev ne drži. Zastrupitve s pesticidi prevladujejo nad zastrupitvami z zdravili v razvijajočih se predelih sveta (59), kjer je dostopnost do pesticidov večja kot do zdravil.

Z zdravili se je zastrupilo 824 žensk (66,8 %) ter 410 moških (33,2 %) (56). Pri pesticidih je delež ravno obraten: zastrupilo se je 226 žensk (39,4 %) ter 347 moških (60,6 %). Vzrok je verjetno v dostopnosti zdravil in pesticidov ženski in moški populaciji. Ženske so bolj nagnjene k živčnim boleznim, zato imajo večjo dostopnost do zdravil za zdravljenje teh obolenj, medtem ko so moški pri svojem delu v večjem v stiku s pesticidi, dostopnost do pesticidov je večja.

84,8 % zastrupitev z zdravili je bilo izvedenih v samomorilne namene, od tega jih je bilo kar 71 % med žensko populacijo. Največ žensk je bilo iz starostnih skupin 15–20 let (čas odraščanja) ter 45–50 let (čas menopavze). Pri moških je bilo v starostnih skupinah 15–50 let enakomerno število zastrupitev z zdravili brez izrazitih vrhov. Pri pesticidih je bilo v skupnem seštevku (ambulantne, bolnišnične obravnave ter umrli zaradi zastrupitve s pesticidi) 23,3 % zastrupitev povzročenih v samomorilne namene in 76,7 % povzročenih nenamerno. Ogromen delež zastrupitev s pesticidi je bil povzročen zaradi nesreče, nepazljivosti ali malomarnosti, medtem ko je bila večina zastrupitev z zdravili izvedena namerno. 7,5 % zastrupitev z zdravili je bilo povzročenih zaradi namernega predoziranja (vendar ne v samomorilne namene), 4,2 % zaradi nenamernega predoziranja zdravil, 0,7 % zaradi napačne uporabe ter 0,2 % zastrupitev zaradi kaznivih dejanj (2 primera).

Med zastrupljenimi z zdravili je umrlo 8 oseb (0,6 %), 23 bolnikov (1,9 %) je utrpelo hude posledice zastrupitve (ledvična, jetrna okvara itd.). Med zastrupljenimi s pesticidi je umrlo 25 oseb (4,4 %). Umrlo je večji delež ljudi zastrupljenih s pesticidi kot zastrupljenih z

zdravili. Vzrok je verjetno v hitrejšem nastopu smrti po zaužitju pesticidov, kar pomeni krajši čas za zdravljenje.

Pri izpostavljenosti zdravilom in pesticidom je poleg akutnih zastrupitev skrb vzbujajoča kronična izpostavljenost nizkim koncentracijam teh snovi, ki se jih ljudje ne zavedamo. Čeprav je v Republiki Sloveniji zakonsko urejeno odlaganje pesticidov (60, 61) in neporabljenih zdravil (62) še vedno ogromne količine teh snovi končajo na smetiščih in v vodovodnih odtokih. Od tam pronicajo v podtalnico in onesnažujejo pitno vodo, s padavinami se raznašajo po obdelovalnih površinah in se vgrajujejo v pridelke. Prekomerna uporaba pesticidov na poljih, vrtovih in v sadovnjakih pridelka bistveno ne poveča, medtem ko na okolje deluje močno obremenilno. Zdravila in pesticidi so nevarni na dolgi rok zaradi svoje obstojnosti v naravi, ni pa epidemioloških študij, ki bi nas opozarjale na posledice. Zato je potrebno ozaveščati ljudi o pomenu zmerne porabe in pravilnega načina uničevanja neporabljenih zdravil oz. pesticidov.

6. SKLEPI

1. V Republiki Sloveniji so v obdobju 1999–2008 med zastrupitvami s pesticidi prevladovale zastrupitve z organofosfatnimi in karbamatnimi pesticidi (skupina pesticidov T600). Hipoteza, postavljena na začetku izdelave diplomske naloge, je pravilna. Največ zastrupitev s to skupino pesticidov je zaradi njihove široke uporabnosti in visoke akutne toksičnosti.
2. V Republiki Sloveniji se je s pesticidi v obdobju 1999–2008 zastrupilo več moških kot žensk. Tudi ta hipoteza je bila pravilno postavljena. Približno 65 % vseh zastrupitev je prizadela moško populacijo, 35 % pa žensko. Tako pri naključnih kot pri namernih zastrupitvah je bilo več moških kot žensk. Tako je bilo med umrlimi zaradi namerne samozastrupitve 69,2 % moških (27 od skupno 39 smrti) in med umrlimi zaradi naključne zastrupitve 87,5 % moških (7 od 8 smrti). Vzrok temu je obseg dela s pesticidi, ki ga opravljajo moški in ženske. Posledično ima moška populacija večjo dostopnost do pesticidov kot ženska.
3. V Republiki Sloveniji se je v letih 1999–2008 največ ljudi zastrupilo na agrarnih področjih Slovenije, med katerimi so Pomurska, Podravska, Spodnjeposavska in Jugovzhodna Slovenija. To so regije, kjer prevladujejo poljedelske površine, sadjarstvo ali vinogradništvo. Pri teh kmetijskih dejavnostih ljudje uporabljajo pesticide, razen v kolikor ni pridelava ekološkega značaja.
4. V Republiki Sloveniji je bilo v obdobju 1999–2008 največ zastrupitev povzročenih nenamerno. Tako jih je bilo med ambulantno obravnavanimi zastrupitvami 446 (61,3 %) povzročenih naključno in 53 (7,3 %) namerno ter med bolnišničnimi obravnavami 108 (34,2 %) naključnih in 77 (24,4 %) namernih. Pri umrlih je odstotek drugačen: 8 (13,6 %) zastrupitev je bilo naključnih ter 39 (66,1 %) namernih zastrupitev. Če seštejemo vse zastrupitve, pri katerih je do izpostavljenosti pesticidom prišlo nenamerno, jih je 562 odd 1103 (51 %), medtem ko je namernih samozastrupitev 169 (15,3 %).

5. V Republiki Sloveniji je v letih 1999–2008 več ljudi umrlo zaradi namerne zastrupitve kot zaradi naključne zastrupitve. 66,1 % smrti (39 od 59 umrlih) je bilo povzročenih zaradi namerne samozastrupitve, 13,6 % (8 ljudi) pa je umrlo zaradi nenamerne zastrupitve s pesticidi.
6. V obdobju 1999–2008 se je letno število zastrupitev zmanjšalo. Tako je bilo leta 1999 ambulantno obravnavanih 118 zastrupitev, leta 2008 pa 39. Upad je izrazit tudi pri bolnišničnih obravnavah: od 49 v letu 1999 jih je bilo leta 2008 še 19. Leta 1999 se je smrtno zastrupilo 15 oseb, leta 2008 3.
7. Zadnja hipoteza predpostavlja, da so zastrupitvam najbolj izpostavljeni ljudje, ki spadajo v starostno skupino 65 let ali več. Ta hipoteza ne drži popolnoma. Podatki o ambulantnih obravnavah povedo, da skoraj v enakih odstotkih (15–17 %) zdravniško pomoč zaradi zastrupitve s pesticidi poiščejo ljudje, ki spadajo v starostne skupine 30–39 let, 40–49 let ter 50–59 let. To so ljudje, ki so v stiku s pesticidi preko poklicnega ali domačega dela. Bolnišnične obravnave pokažejo drugače: največ hospitaliziranih je otrok, starih 1–3 let (18,7 %). Vzrok je verjetno v tem, da otroke sprejmejo v bolnišnico na opazovanje, čeprav znaki zastrupitve ne bi bili resni, medtem ko bi odraslega z enakimi znaki in simptomi obravnavali le ambulantno. To lahko sklepamo iz razmerja podatkov o ambulantnih in bolnišničnih obravnavah otrok in odraslih ter podatkov o umrlih otrocih in odraslih zaradi zastrupitev s pesticidi. In sicer je bilo ambulantno obravnavanih 91 otrok in 500 odraslih (razmerje 1 : 6), bolnišnično 80 otrok in 183 odraslih (razmerje 1 : 2), umrl je 1 otrok in 50 odraslih (razmerje 1 : 50). Med umrlimi zaradi zastrupitve s pesticidi je največji delež pri starostni skupini 65 let ali več, kot predvideva hipoteza. Med vsemi smrtmi jih je 25,4 % iz te starostne skupine.
Drugačne odstotke bi dobili, če bi vsako obravnavo zastrupitve obravnavali kot ločeno zastrupitev. Predpostavili bi, da izmed ambulantno obravnavanih ljudi nihče ni bil usmerjen v bolnišnico in nihče ni umrl ter da ni umrla nobena bolnišnično obravnavana oseba. Po tej predpostavki je bilo največ zastrupitev v starostnih skupinah 30–39 let, 40–49 let ter 50–59 let, in sicer 14,4 %, 15,4 % ter 15,7 %. Sledi starostna skupina 65 let ali več s 14,1 %, nato pa otroci 1–3 let z 11,4 %.

7. ZAKLJUČEK

Vsi zbrani podatki kažejo na dejstvo, da število zastrupitev s pesticidi v Republiki Sloveniji v obdobju od 1999 do 2008 upada. Vendar stanje še vedno ni zadovoljivo. Leta 2008 so umrli 3 ljudje, bolnišnično obravnavanih je bilo 19 oseb, ambulantno pa 29.

Z večjim osveščanjem ljudi bi bilo manj nenamernih zastrupitev. V ta namen bi se lahko v spomladanskem času, ko ljudje največ uporabljajo pesticide, izdelalo plakate in letake, ki bi opozarjali na zmerno in varno ravnanje s pesticidi. Z omejevanjem dostopnosti in količine pesticidov bi bilo manj namernih samozastrupitev. Res je bilo leta 2008 uvedeno posebno strokovno usposabljanje, brez katerega oseba ne more dobiti nevarnejših pesticidov ter pesticidov v večjih količinah, vendar pa se ljudje ne zavedajo pomena tam pridobljenega znanja. Poleg akutnih posledic zastrupitev se nihče ne zaveda, kakšne posledice prinaša kronična izpostavljenost pesticidom preko ostankov na hrani ter kam vodi onesnaženost podtalnice in narave nasploh.

Preko izdelave diplomske naloge smo prišli do opažanj, da bi bila evidenca o zastrupitvah v Republiki Sloveniji bolje vodena, če bi zdravniki posredovali popolnejša poročila o zastrupitvah s pesticidi. Poleg tega bi bilo smiselno podatke zbirati na enem mestu brez vmesnih posrednikov poročil (le na Inštitutu za varovanje zdravja).

8. LITERATURA

1. Curtis D. Klaassen. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th Edition, July 27, 2001 McGraw-Hill Professional, New York. 499–524.
2. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Organophosphates>, 18. 1. 2010.
3. R. Gupta: Toxicology of Organophosphates, December 2005, Elsevier/Academic Press, Amsterdam.
4. J. G. Hardman, L. E. Limbird: Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition, 2001, New York, McGraw-Hill, Medical Publishing Division. 193–214, 1888–1898.
5. L. Vittozzi, L. Fabrizi, E. Di Consiglio, E. Testai: Mechanistic aspects of organophosphorothionate toxicity in fish and humans, Environment International 26 (2001). 125–129.
6. John A. Timbrell: The Poison Paradox, Chemicals as Friends and Foes, 2005 Oxford University Press, New York. 89–109.
7. C. Bolognesi: Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies, Mutation Research 543 (2003). 251–272.
8. T. A. Gossel, J. D. Bricker: Principles of Clinical Toxicology, 3th Edition, 2001, New York, London, Raven, Taylor & Francis. 147–178.
9. D. J. Ecobichon: Occupational Hazards of Pesticide Exposure, 1999, Taylor & Francis, Philadelphia.
10. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r08/predpis_ZAKO2248.html, 25. 7. 2010.
11. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r06/predpis_ZAKO1376.html, 25. 7. 2010.
12. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r04/predpis_ZAKO3814.html, 25. 7. 2010.
13. <http://www.pisrs.si/Predpis.aspx?id=ZAKO4228&pogled=osnovni>, 25. 7. 2010.
14. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:161:0006:0008:SL:PDF>, 25. 7. 2010.
15. <http://www.furs.si/law/EU/ffs/RegFFS.asp>, 25. 7. 2010.
16. <http://spletni2.furs.gov.si/FFS/REGSR/index.htm>, 25. 7. 2010.
17. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=20041114&stevilka=4721>, 25. 7. 2010.
18. <http://www.furs.si/law/EU/ffs/RegFFS.asp>, 25. 7. 2010.

19. http://www.uk.gov.si/si/zakonodaja_in_dokumenti/veljavni_predpisi/biocidni_proizvodi/, 25. 7. 2010.
20. <http://www.ivz.si/index.php?akcija=tisk&n=1738>, 18. 1. 2010.
21. H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore: Range and Dale's Pharmacology, 6th Edition, 2007. 131–188, 473–646.
22. S. Ribarič: Temelji patološke fiziologije, 2009, Ljubljana, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo. 315–320.
23. A. Komat: Pesticidi, ubijalci življenja, 1995, Tangram, Ljubljana.
24. H. D. Burrows, M. Canle L., J. A. Santaballa, S. Steenken: Reaction pathways and mechanisms of photodegradation of pesticides, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 67 (2002). 71–108.
25. M. Eddleston, N. A. Buckley, P. Eyer, A. H. Dawson: Management of acute organophosphorus pesticide poisoning, *Lancet* 2008. 579–607.
26. J. A. Timbrell: Principles of Biochemical Toxicology, 3th Edition, 2001, London, Informa. 147–178.
27. R. M. Berne, M. N. Levy: Physiology, 5th Edition, 2003, Mosby, St. Louis. 79–220.
28. M. A. Dalvie, A. Africa, L. London: Change in the quantity and acute toxicity of pesticides sold in South African crop sectors, 1994–1999, *Environment International* 35 (2009). 683–686.
29. C. Colosio, M. Tiramani, M. Maroni: Neurobehavioral Effects of Pesticides: State of the Art, *NeuroToxicology* 24 (2003). 577–591.
30. M. Weselak, T. E. Arbuckle, D. T. Wigle, D. Krewski: In utero pesticide exposure and childhood morbidity, *Environmental Research* 103 (2007). 79–86.
31. L. Xu, L. Liu, X. Ren, M. Zhang, N. Cong, A. Xu, J. Shao: Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of some pesticides in vitro, *Toxicology* 243 (2008). 59–65.
32. R. McKinlay, J. A. Plant, J. N. B. Bell, N. Voulvoulis: Endocrine disrupting pesticides: Implications for risk assessment, *Environment International* 34 (2008), 168–183.
33. A. F. Hernández, M. A. Gómez, V. Pérez, J. V. García-Lario, G. Pena, F. Gil, O. López, L. Rodrigo, G. Pino, A. Pla: Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers, *Environmental Research* 102 (2006). 70–76.

34. O. López, A. F. Hernández, L. Rodrigo, F. Gil, G. Pena, J. L. Serrano, T. Parrón, E. Villanueva, A. Pla: Changes in antioxidant enzymes in humans with long-term exposure to pesticides, *Toxicology Letters* 171 (2007). 146–153.
35. N. Sailaja, M. Chandrasekhar, P. V. Rekhadevi, M. Mahboob, M. F. Rahman, S. B. Vuyyuri, K. Danadevi, S. A. Hussain, P. Grover: Genotoxic evaluation of workers employed in pesticide production, *Mutation Research* 609 (2006). 74–80.
36. A. P. Remor, C. Caprini Totti, D. Alves Moreira, G. P. Dutra, V. Dahlström Heuser, J. M. Boeira: Occupational exposure of farm workers to pesticides: Biochemical parameters and evaluation of genotoxicity, *Environment International* 35 (2009). 273–278
37. I. Hreljac: Genotoksično, kogenotoksično in potencialno rakotvorno delovanje modelnih organofosfornih pesticidov, doktorsko delo, Medicinska fakulteta, 2009.
38. P. C. Abhilash, N. Singh: Pesticide use and application: An Indian scenario, *Journal of Hazardous Materials* 165 (2009). 1–12.
39. Rekha, S. N. Naik, R. Prasad: Pesticide residue in organic and conventional food-risk analysis, *Chemical Health & Safety*, November/December 2006. 12–20.
40. T. S. Galloway: Biomarkers in environmental and human health risk assessment, *Marine Pollution Bulletin* 53 (2006). 606–613.
41. A. F. Hernández, M. A. Gómez, V. Pérez, J. V. García-Lario, G. Pena, F. Gil, O. López, L. Rodrigo, G. Pino, A. Pla: Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers, *Environmental Research* 102 (2006). 70–76.
42. M. Jokanović: Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides, *Toxicology Letters* 190 (2009). 107–115.
43. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>, 23. 11. 2010.
44. <http://www.furs.si/svn/publikacije.asp>, 7. 8. 2010.
45. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200236&stevilka=1667>, 23. 11. 2010.
46. <http://www.furs.si/svn/ffs/>, 25. 7. 2010.
47. http://www.drustvo-geografov-pomurja.si/projekti/zborovanje/zbornik/kTomaz%20Cunder_T.pdf, 7. 8. 2010.
48. <http://www.kis.si/pls/kis/!kis.web?m=36&j=SI#nav>, 8. 11. 2010.
49. http://www.stat.si/pxweb/Database/Okolje/15_kmetijstvo_ribistvo/11_15619_ekolosk_o_kmet/11_15619_ekolosko_kmet.asp, 8. 11. 2010.

50. R. A. Macovei, I. Danescu, M. S. Tudosie, V. A. Voicu: Epidemiology of acute pesticide poisoning admitted in ICU II Toxicology – Emergency Clinical Hospital Bucharest between 1997 and 2005, *Toxicology Letters* 164 (2006). 1–3.
51. H. Teixeira, P. Proenca, M. Alvarenga, M. Oliveira, E. P. Marques, D. N. Vieira: Pesticide intoxications in the Centre of Portugal: three years analysis, *Forensic Science International* 143 (2004). 199–204.
52. M. C. Piazza Recena, D. X. Pires, E. D. Caldas: Acute poisoning with pesticides in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, *Science of the Total Environment* 357 (2006). 88–95
53. Q. Liu, L. Zhou, N. Zheng, L. Zhuo, Y. Liu, L. Liu: Poisoning deaths in China: Type and prevalence detected at the Tongji forensic Medical Center in Hubei, *Forensic Science International* 193 (2009). 88–94.
54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17558634>, 10. 11. 2010.
55. http://www.doh.state.fl.us/environment/medicine/pesticide/pdfs/Pesticide_Newsletter06.pdf, 10. 11. 2010.
56. M. Brvar, M. Možina: Zastrupitve z zdravili v Sloveniji, *Zdravniški vestnik* 77 (2008). 39–45.
57. <http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=78&pi=6&id=535&PageIndex=2&groupId=-2&newsCategory=IVZ+kategorija&action>ShowNewsFull&pl=78-6.0>, 23. 11. 2010.
58. http://www.pesticidi.net/pesticidivsloveniji/kako_je_v_praksi.asp, 23. 11. 2010.
59. <http://ije.oxfordjournals.org/content/32/6/902.full>, 23. 11. 2010.
60. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200362&stevilka=3038>, 23. 11. 2010.
61. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=199884&stevilka=4330>, 23. 11. 2010.
62. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=2008105&stevilka=4483>, 23. 11. 2010.
63. http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/biocidni_proizvodi/, 10. 11. 2010.