



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Μελέτη μετασχηματισμού ανθρωπογενών ατμοσφαιρικών
ρύπων στην ατμόσφαιρα και σε βιολογικά υγρά**

**ΚΟΥΚΟΥΛΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Μελέτη μετασχηματισμού ανθρωπογενών ατμοσφαιρικών ρύπων στην ατμόσφαιρα και σε βιολογικά υγρά

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ
Κουκουλάκης Κωνσταντίνος

A.M.: 001416

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Νικολέλης Δημήτριος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

Νικολέλης Δημήτριος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Σκούλλος Μιχαήλ, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Μπακέας Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δασενάκης Εμμανουήλ, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Οικονόμου Αναστάσιος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Κόκκινος Χρήστος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Λεοντιάδης Λεόντιος, Ερευνητής Α', ΕΚΕΦΕ ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 14/07/2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει ως θέμα τη μελέτη των ατμοσφαιρικών ρύπων και του μετασχηματισμού τους στην ατμόσφαιρα και σε βιολογικά υγρά. Σε αυτό το πλαίσιο πραγματοποιήθηκε η μελέτη διαφόρων Παραμένων Οργανικών Ρύπων (Πολυκυκλικοί Αρωματικοί Υδρογονάνθρακες, Πολυχλωριωμένα Διαφαινύλια και Οργανοχλωριωμένα Γεωργικά Φάρμακα), μετάλλων και παραγώγων τους (Υδρόξυ-Παράγωγα των Πολυκυκλικών Αρωματικών Υδρογονάνθρακων) στην ατμόσφαιρα της Ελλάδας καθώς και σε ορό αίματος ασθενών με λευχαιμία και υγριών δοτών. Με αυτό τον τρόπο πραγματοποιήθηκε η προσπάθεια συσχέτισης των επιπέδων ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην Ελλάδα με την εμφάνιση λευχαιμιών.

Για τη μελέτη αυτή αναπτύχθηκαν και επικυρώθηκαν μέθοδοι στοχευμένου προσδιορισμού των υπό μελέτη ενώσεων ενώ πραγματοποιήθηκε και πλήρη σάρωση για ποιοτικό χαρακτηρισμό των δειγμάτων με διάφορες αναλυτικές τεχνικές (Αέρια χρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μαζών και φασματομετρία μαζών χρόνου πτήσης). Για τον προσδιορισμό των μετάλλων αναπτύχθηκε μέθοδος προσδιορισμού τους στον ορό αίματος με χρήση φασματομετρία επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος.

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, με χρήση κατάλληλου λογισμικού και επιλογή διαφορετικών στατιστικών εργαλείων, έδειξε σημαντική επιβάρυνση της ατμόσφαιρας σε πολλές περιοχές της χώρας ενώ τόσο οι Παραμένοντες Οργανικοί ρύποι όσο και τα μέταλλα παρουσίασαν σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ ασθενών με λευχαιμία και υγριών αιμοδοτών με τη συνήθεια του καπνίσματος και την επίδραση της ποιότητας της ατμόσφαιρας και του τόπου κατοικίας να καθίστανται κρίσιμοι για τα επίπεδα των αναλυτών στον ορό των ασθενών. Για πρώτη φορά μελετήθηκε το «περιβαλλοντικό αποτύπωμα» σε σχέση με μία από τις πιο περίπλοκες μορφές καρκίνου και μάλιστα με διάφορα είδη της, στην Ελλάδα.

Τελικά, η μελέτη αυτή έδειξε πως υπάρχει έντονη σύνδεση των ατμοσφαιρικών ρύπων και των μεταβολιτών τους με την υγεία των κατοίκων της Ελλάδας προτείνοντας την παρακολούθησή των επιπέδων τους στην ατμόσφαιρα των περιοχών αυτών ενώ πιο ειδικά σε σχέση με τη λευχαιμία προτείνεται η μελέτη των επιπέδων τους σε βιολογικά υγρά ως πιθανοί δείκτες για τη νόσο.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Ατμοσφαιρική Ρύπανση και Υγεία

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Ατμοσφαιρικοί ρύποι, μεταβολίτες, μέταλλα, Παραμένοντες Οργανικοί Ρύποι, λευχαιμία

ABSTRACT

The present thesis focuses in the study of atmospheric pollutants and their transformation in atmosphere and biological fluids. In this perspective, Persistent Organic Pollutants - POPs (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Polychlorinated Biphenyls, Organochlorine Pesticides), metals and POPs' metabolites (Hydroxylated - Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) have been studied in atmosphere of Greece and in human serum of patients with leukemia cancer and healthy donors' serum. Thus, an attempt for the investigation of any possible relation between air pollution and risk of leukemia in Greece has been performed.

For this scope, methods for the determination of the pollutants in human serum have been developed and validated while a full scan analysis has also been applied for the qualitative characterization of patients' metabolic profile using very sensitive and precise techniques (Gas Chromatography-Mass Spectrometry or Mass Spectrometry/Time Of Flight). Metals' analysis has been performed by Inductive Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP/MS)

Statistical analysis of the results using appropriate software and different statistical tools has revealed serious atmospheric degradation in different sites of Greece. Moreover, POPs, metabolites and metals presented significant variations in their concentrations between patients' and healthy donors' serum while smoking habit and environmental factors like area of residence found to play crucial role in analytes' serum levels. The "environmental footprint" in relation with one of the most complicated type of cancer and their subtyped studied for the first time in Greece.

In conclusion, this thesis indicates that air quality in many sites of Greece needs extensive monitoring because air pollutants levels may lead to undesirable health implications and more specifically a strong association among air pollutants and their metabolites with adult leukemia risk has been investigated, suggesting the monitoring of their levels in serum as a potential biomarker.

SUBJECT AREA: Atmospheric Pollution and Health

KEYWORDS: Atmospheric pollutants, metabolites, metals, Persistent Organic Pollutants, leukemia

Στη Νάντια και τους γονείς μας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κ. Λ. Λεοντιάδη, κ. Α. Οικονόμου, κ. Χ. Κόκκινο για τα σχόλια τους επ' αυτής και τις χρήσιμες συμβουλές τους. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ε. Δασενάκη για την συνεργασία και βοήθεια από το μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης μέχρι και σήμερα. Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κ. Μ. Σκούλλο και Δ. Νικολέλη για όλη τους την βοήθεια και τις συμβουλές όλα τα χρόνια της διατριβής. Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ε. Μπακέα για τη συνεργασία, την πολύτιμη συμβολή του στην ολοκλήρωση της, τις ευκαιρίες που μου έδωσε και τα όσα έμαθα δίπλα του όλα αυτά τα χρόνια.

Έπειτα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την ΓΓΕΤ και το ΕΛΙΔΕΚ για την χορήγηση υποτροφίας με αρ. Σύμβασης 1102 ενώ στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω ανθρώπους που χωρίς αυτούς θα ήταν πολύ δύσκολη η καθημερινότητα στο εργαστήριο και τη σχολή. Ξεκινώντας θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κ. Α. Σακελλάρη και τον κ. Σ. Καραβόλτσο για την άψογη συνεργασία και την βοήθειά τους. Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τα «παιδιά» μου, υπ. Διδάκτορες Ε. Χρυσοχού και Γ. Κανελλόπουλο για το κλίμα που φτιάξαμε μαζί στο εργαστήριο. Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλα τα κορίτσια της Κλινικής Χημείας και ειδικά στις Δρ. Μ. και Ε. Ζαβρίδου, Α. Ντζίφα, Α. Στρατή, Α. Μάρκου για τις ώρες που περάσαμε μαζί. Εδώ ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ και ειδική μνεία στην συνοδοιπόρο και φίλη Δρ. Μαστοράκη Σοφία.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω κάποιους πολύ σημαντικούς ανθρώπους στη ζωή μου που με τον τρόπο του ο καθένας συνέβαλε σε όλη αυτή την πορεία. Ένα μεγάλο ευχαριστώ λοιπόν στη Νάντια, την Ελένη, τον Ηλία, τον Γιάννη, τον Γιώργο, τον Burçin, την Ειρήνη, και όλους όσους βοήθησαν σε όλη αυτή την πορεία.

Τέλος, το πιο μεγάλο ευχαριστώ στη Νάντια και τους γονείς μας, την οικογένεια που με στήριξε όλα αυτά τα χρόνια, που θα συνεχίσει να το κάνει και θα το κάνω και εγώ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	23
ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ	23
1.1 Εισαγωγικά.....	23
1.2 Ατμοσφαιρική Ρύπανση - Εισαγωγικά	25
1.2.1 Πηγές ατμοσφαιρικών ρύπων	26
1.2.2 Κατηγορίες ατμοσφαιρικών ρύπων	27
1.2.2.1 Αέριοι Ρύποι.....	27
1.2.2.2 Αιωρούμενα Σωματίδια (Particulate matter, PM)	29
1.2.2.3 Παραμένοντες Οργανικοί Ρύποι.....	30
1.2.2.4 Μέταλλα και Μεταλλοειδή.....	30
1.2.3 Επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία.....	31
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΠΟΛΥΚΥΚΛΙΚΟΙ ΑΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΥΔΡΟΓΟΝΑΝΘΡΑΚΕΣ	34
2.1 Γενικά	34
2.1.1 Μοριακές και Φυσικοχημικές ιδιότητες των PAHs.....	34
2.1.2 Πηγές των PAHs και κατανομή στο περιβάλλον	38
2.1.3 Οδοί ανθρώπινης έκθεσης	41
2.1.4 Μηχανισμός τοξικής δράσης	43
2.1.5 Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία	46
2.2 Παράγωγα των PAHs	48
2.2.1 ΟΗΡΑHs	48
2.2.2 Μεταβολισμός των PAHs σε ΟΗΡΑHs και εκδήλωση νοσηρότητας	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΜΕΝΟΝΤΕΣ ΟΡΓΑΝΙΚΟΙ ΡΥΠΟΙ	51
3. 51	
3.1 Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs).....	51
3.1.1 Γενικά.....	51

3.1.2	Πηγές και ιδιότητες των PCBs.....	52
3.1.3	Επιδράσεις των PCBs στην ανθρώπινη υγεία.....	54
3.2	Οργανοχλωριωμένα γεωργικά φάρμακα (OCPs).....	55
3.2.1	Γενικά.....	55
3.2.2	Χρήση και ιδιότητες OCPs.....	58
3.2.3	Τοξική δράση των OCPs.....	59
4.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΜΕΤΑΛΛΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΟΕΙΔΗ	61
4.1	Γενικά.....	61
4.2	Πηγές και πορεία μετάλλων.....	61
4.3	Χαρακτηριστικά και τοξικότητα των υπό μελέτη μετάλλων.....	62
4.3.1	Αρσενικό (As) και τοξική δράση.....	64
4.3.2	Μόλυβδος (Pb) και τοξική δράση.....	65
4.3.3	Κάδμιο (Cd) και τοξική δράση.....	65
4.3.4	Χρώμιο (Cr) και τοξική δράση.....	66
4.3.5	Νικέλιο (Ni) και τοξική δράση.....	66
4.3.6	Αργίλιο (Al) και τοξική δράση.....	67
4.3.7	Σίδηρος (Fe) και τοξική δράση.....	68
4.3.8	Χαλκός (Cu) και τοξική δράση.....	68
4.3.9	Κοβάλτιο (Co) και τοξική δράση.....	70
4.3.10	Ρουβίδιο (Rb) και τοξική δράση.....	71
4.3.11	Βάριο (Ba) και τοξική δράση.....	72
4.3.12	Στρόντιο (Sr) και τοξική δράση.....	72
5.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ.....	74
5.1	Γενικά.....	74
5.2	Ταξινόμηση Λευχαιμιών.....	74
5.3	Επιδημιολογία και αιτιολογία.....	76
5.4	Επιδημιολογία και αιτιολογία.....	78

6.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ	79
6.1	Γενικά	79
6.2	Προσδιορισμός αναλυτών σε δείγματα πεδίου	79
6.2.1	Προσδιορισμός αιωρούμενων σωματιδίων	80
6.2.2	Προσδιορισμός PAHs σε αιωρούμενα σωματίδια	81
6.2.2.1	Υλικά και Αντιδραστήρια	81
6.2.2.2	Προκατεργασία	82
6.2.2.3	Χρωματογραφικός προσδιορισμός	83
6.2.2.4	Επικύρωση μεθόδου	83
6.2.3	Προσδιορισμός μετάλλων σε αιωρούμενα σωματίδια	83
6.2.3.1	Υλικά και Αντιδραστήρια	84
6.2.3.2	Προκατεργασία	84
6.2.3.3	Ποσοτικός προσδιορισμός	85
6.2.3.4	Επικύρωση μεθόδου	85
6.3	Προσδιορισμός αναλυτών σε ορό αίματος	85
6.3.1	Προσδιορισμός PAHs, OHPAHs και άλλων POPs σε ορό αίματος	85
6.3.1.1	Υλικά και αντιδραστήρια	86
6.3.1.2	Προκατεργασία	87
6.3.1.3	Επικύρωση	88
6.3.1.4	Χρωματογραφικός προσδιορισμός	88
6.3.2	Προσδιορισμός μετάλλων σε ορό αίματος	90
6.3.2.1	Υλικά και Αντιδραστήρια	90
6.3.2.2	Προκατεργασία	91
6.3.2.3	Επικύρωση	92
6.3.3	Προσδιορισμός LDH, WBCs και RBCs σε ορό αίματος	92
6.3.4	Μη στοχευμένος προσδιορισμός ενώσεων (Non target screening and analysis)	93
6.4	Στατιστική επεξεργασία αποτελεσμάτων	95
7.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΩΝ ΡΥΠΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	97
7.1	Γενικά	97

7.2	Σημεία δειγματοληψίας και χρονική διάρκεια	97
7.3	Χωρική διακύμανση.....	98
7.4	Εποχιακή διακύμανση	104
7.5	Αξιολόγηση πιθανών πηγών εκπομπής των PAHs (Source apportionment).....	109
7.5.1	Μοριακοί διαγνωστικοί Λόγοι (Molecular Diagnostic Ratios- MDRs)	109
7.5.2	Ανάλυση Κύριων Παραγόντων (Principal Component Analysis).....	112
7.6	Εκτίμηση επικινδυνότητας των PAHs στα αιωρούμενα σωματίδια	117
8.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 Μέταλλα σε αιωρούμενα σωματίδια βιομηχανικής περιοχής: μελέτη διακυμάνσεων, πηγών και επίδραση στην υγεία	122
8.1	Γενικά	122
8.2	Περιοχή δειγματοληψίας	122
8.3	Μέσες τιμές συγκέντρωσης PM ₁₀ , μετάλλων και As	123
8.4	Εποχιακή διακύμανση και επίδραση μετεωρολογικών συνθηκών	127
8.5	Εκτίμηση πηγών με χρήση υπολογιστικών εργαλείων	130
8.5.1	Παράγοντες Εμπλουτισμού (Enrichment Factors)	130
8.5.2	Συσχέτιση μεταξύ των μετάλλων (PCA)	131
8.6	Εκτίμηση επικινδυνότητας και σχέσης με τον καρκίνο.....	133
9.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 Παραμένοντες οργανικοί ρύποι στον ορό αίματος: μελέτη συσχέτισης περιβαλλοντικών επιδράσεων με την εμφάνιση λευχαιμιών	135
9.1	Γενικά	135
9.2	Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων	135
9.3	Αποτελέσματα και συζήτηση για PAHs και OHPAHs	137
9.3.1	Σύγκριση Ασθενών – Υγιών Δοτών	137
9.3.2	Σύγκριση ασθενών ανάλογα με τον τύπο λευχαιμίας και τα διαφορετικά δημογραφικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά.....	141
9.3.2.1	Σύγκριση ασθενών με διαφορετικά είδη λευχαιμίας.....	141
9.3.2.2	Σύγκριση ασθενών με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά	143
9.3.2.3	Σύγκριση ασθενών με διαφορετικές περιβαλλοντικές πιέσεις	145

9.3.3	Εκτίμηση πιθανών κοινών πηγών και συσχετίσεων	148
9.3.3.1	Μοριακοί διαγνωστικοί λόγοι	148
9.3.3.2	Συσχετίσεις μεταξύ των PAHs	150
9.4	Αποτελέσματα και συζήτηση για PCBs και OCPs	155
9.4.1	Διακυμάνσεις των επιπέδων των PCBs και OCPs ανά είδος λευχαιμίας και τόπο κατοικίας	158
9.5	Ποιοτικός χαρακτηρισμός μέσω τεχνικής πλήρους σάρωσης	161
10.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 Μέταλλα στον ορό αίματος: Μελέτη συσχέτισης περιβαλλοντικών επιδράσεων με την εμφάνιση λευχαιμιών	165
10.1	Γενικά	165
10.2	Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων	165
10.3	Αποτελέσματα και συζήτηση	167
10.3.1	Σύγκριση Ασθενών – Υγιών Δοτών	167
10.3.2	Σύγκριση Ασθενών ανάλογα με τον τύπο λευχαιμίας και τα διαφορετικά δημογραφικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά	169
10.3.2.1	Σύγκριση ασθενών με διαφορετικά είδη λευχαιμίας	169
10.3.2.2	Σύγκριση ασθενών ανά ηλικιακή ομάδα	170
10.3.2.3	Σύγκριση ασθενών ανά φύλο	172
10.3.2.4	Σύγκριση ασθενών ανά είδος καπνιστή	172
10.3.2.5	Σύγκριση ασθενών ανά είδος καπνιστή	173
10.3.3	Σχολιασμός- Συζήτηση	174
11.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 Επίλογος - Συμπεράσματα – Επόμενες Σκέψεις	182
13.	ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ	184
14.	ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	186
15.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι	188
	ΑΝΑΦΟΡΕΣ	191

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: 3 πιθανές μεταβολικές πορείες για τον μεταβολισμό του BaP ⁷³	45
Σχήμα 2: Τοξική δράση μετάλλων στο κύτταρο ²²⁰	63
Σχήμα 3: Σημεία δειγματοληψίας στην Ελλάδα	80
Σχήμα 4: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης των PM ₁₀ στην Ελλάδα.....	99
Σχήμα 5: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης των ΣΡΑΗs στην Ελλάδα	100
Σχήμα 6: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης των LPAHs στην Ελλάδα.....	101
Σχήμα 7: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης των ΗΡΑΗs στην Ελλάδα	101
Σχήμα 8: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του BaP στην Ελλάδα.....	102
Σχήμα 9: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του Ni στην Ελλάδα.....	103
Σχήμα 10: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του As στην Ελλάδα	103
Σχήμα 11: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του Cd στην Ελλάδα.....	104
Σχήμα 12: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του Pb στην Ελλάδα.....	104
Σχήμα 13: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης των PM ₁₀ στην Ελλάδα	106
Σχήμα 14: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης των PM ₁₀ στην Ελλάδα	107
Σχήμα 15: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης των LPAHs στην Ελλάδα	108
Σχήμα 16: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης των ΗΡΑΗs στην Ελλάδα.....	108
Σχήμα 17: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης του BaP στην Ελλάδα	109
Σχήμα 18: Μοριακοί Διαγνωστικοί Λόγοι σχετικά με την καύση άνθρακα και βιομάζας ...	111
Σχήμα 19: Μοριακοί Διαγνωστικοί Λόγοι σχετικά με την πετρογενή καύση και προέλευση	111
Σχήμα 20: Μοριακοί Διαγνωστικοί Λόγοι σχετικά με την κυκλοφορία οχημάτων και τις εκπομπές πετρελαίου	111
Σχήμα 21: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας BAPE.....	119
Σχήμα 22: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας BaP _{TEQ}	119
Σχήμα 23: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας BaP _{MEQ}	120

Σχήμα 24: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας ICR_{USEPA}	120
Σχήμα 25: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας LCR_{WHO}	121
Σχήμα 26: Εποχιακή διακύμανση των PM_{10} ($\mu g m^{-3}$) και σύγκριση με το όριο της ΕΕΑ ($40 \mu g m^{-3}$).....	127
Σχήμα 27: Εποχιακή διακύμανση των Al, Ba, Zn, Fe ($ng m^{-3}$).....	128
Σχήμα 28: Σχέση μέσης συγκέντρωσης μετάλλων με τη διεύθυνση του ανέμου	130
Σχήμα 29: Κατανομή των PAHs ανά μοριακό βάρος στους ασθενείς.....	140
Σχήμα 30: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανά είδος λευχαιμίας.....	142
Σχήμα 31: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανά ηλικιακή ομάδα	144
Σχήμα 32: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανάλογα με το φύλο των ασθενών	145
Σχήμα 33: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανάλογα με το αν καπνίζουν οι ασθενείς	146
Σχήμα 34: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανάλογα με τον τόπο διαμονής των ασθενών	148
Σχήμα 35: Διακύμανση των ποσοστών που αφορούν στον λόγο IPY/ (IPY+BPE) σε δεδομένα από κατοίκους περιοχών με διαφορετική ατμοσφαιρική επιβάρυνση	150
Σχήμα 36: Διακύμανση των επιπέδων των PCBs και OCPs ανάλογα με τον τύπο λευχαιμίας των ασθενών	159
Σχήμα 37: Διακύμανση των επιπέδων των PCBs και OCPs ανάλογα με τον τόπο διαμονής των ασθενών	160
Σχήμα 38: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu g L^{-1}$) ανά είδος λευχαιμίας	169
Σχήμα 39: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu g L^{-1}$) ανά ηλικιακή ομάδα	171
Σχήμα 40: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu g L^{-1}$) ανά φύλο.....	172
Σχήμα 41: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu g L^{-1}$) ανά είδος καπνιστή	173
Σχήμα 42: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu g L^{-1}$) ανά περιοχή διαμονής... ..	174
Σχήμα 43: Ειδικότητα: Λευκό δείγμα ορού σε υπέρθεση με εμβολιασμένο δείγμα (PAHs, $25 ng mL^{-1}$).....	190
Σχήμα 44: Ειδικότητα: Λευκό δείγμα ορού σε υπέρθεση με εμβολιασμένο δείγμα (OCs, $25 ng mL^{-1}$).....	190

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Θάνατοι ανά 100.000 άτομα που αποδίδονται στην ολική ρύπανση ⁴	24
Εικόνα 2: Εκτίμηση θανάτων (εκατομμύρια) παγκοσμίως που οφείλονται στα διάφορα είδη ρύπανσης 2005-15 ^{4,5}	25
Εικόνα 3: Πιθανές πορείες των PAHs στην ατμόσφαιρα μετά την εκπομπή τους ⁵⁵	40
Εικόνα 4: Περιοχές «φιόρδ» και «κόλπου» των PAHs ⁷⁰	43
Εικόνα 5: Γενική δομή PCBs.....	51
Εικόνα 6: Πορεία προκατεργασίας των POPs στον ορό του αίματος	88
Εικόνα 7: Σύστημα GCT Premier (Waters)	95
Εικόνα 8: Σημείο δειγματοληψίας και κοντινές βιομηχανικές δραστηριότητες	123

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Νομοθετικά όρια για την ποιότητα του αέρα και την προστασία της ανθρώπινης Υγείας από τις Οδηγίες της ΕΕ ²⁹⁻³⁰	33
Πίνακας 2: Τιμές στόχοι και τιμές αναφοράς για την ποιότητα του αέρα από τον WHO ³¹⁻³²	33
Πίνακας 3: Μοριακή δομή, ιδιότητες και συντομογραφίες των 16 PAHs.....	36
Πίνακας 4: Φυσικοχημικές ιδιότητες των 16 PAHs.....	37
Πίνακας 5: Μοριακές δομές ΟΗΡΑHs	49
Πίνακας 6: Μοριακές δομές και μοριακά βάρη PCBs	52
Πίνακας 7: Μοριακή δομή και μοριακά βάρη OCPs	57
Πίνακας 8: Ταξινόμηση των μετάλλων σύμφωνα με την εμφάνιση καρκινογόνου δράσης	64
Πίνακας 9: Διαφορές οξείας και χρόνιας λευχαιμίας	76
Πίνακας 10: Σχετικές αναλογίες βασικών τύπων λευχαιμίας στο γενικό πληθυσμό ³¹⁸	77
Πίνακας 11: Θερμοκρασιακό πρόγραμμα φούρνου μικροκυμάτων για την υγρή πέψη των φίλτρων	84
Πίνακας 12: Κύρια ιόντα και δευτερεύοντα με τις σχετικές αποκρίσεις τους για τον προσδιορισμό των PAHs και των μεταβολιτών τους.....	89
Πίνακας 13: Κύρια ιόντα και δευτερεύοντα με τις σχετικές αποκρίσεις τους για τον προσδιορισμό των PCBs και OCPs.....	90
Πίνακας 14: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για την Αθήνα σε ετήσια βάση (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6).....	113
Πίνακας 15: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για τα Ιωάννινα σε ετήσια βάση (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6).....	113
Πίνακας 16: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για τη Θεσσαλονίκη σε ετήσια βάση (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6).....	114
Πίνακας 17: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για την Πάτρα σε ετήσια βάση (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6).....	116
Πίνακας 18: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για το Βόλο σε ετήσια βάση (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6).....	117

Πίνακας 19: Συγκεντρώσεις PM_{10} , Al, Ba, Zn, Fe ($\mu g m^{-3}$) και μετάλλων (ng m^{-3}) που μετρήθηκαν κατά την περίοδο δειγματοληψίας (2016-2017)	125
Πίνακας 20: EFs για τα υπό μελέτη μέταλλα	131
Πίνακας 21: Τιμές PCA για τα υπό εξέταση μέταλλα (Επισημαίνονται τιμές πάνω από 0,7)	132
Πίνακας 22: Επικινδυνότητα εμφάνισης καρκίνου από εισπνεύσιμα μέταλλα.....	134
Πίνακας 23: Δημογραφικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού	136
Πίνακας 24: Συχνότητα εμφάνισης, διάμεσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων (ng mL^{-1}) των PAHs και ΣPAHs σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους	139
Πίνακας 25: Συχνότητα εμφάνισης, μέσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων (ng mL^{-1}) των OHPAHs και ΣOHPAHs σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους	139
Πίνακας 26: Διάμεσες τιμές και εύρος συγκεντρώσεων των βιοδεικτών ($U L^{-1}$ για την LDH, $10^3 \mu L^{-1}$ για τα WBCs και $10^6 \mu L^{-1}$ για τα RBCs)	140
Πίνακας 27: Μοριακοί διαγνωστικοί λόγοι από υπολογισμούς σε δείγματα ασθενών με λευχαιμία	149
Πίνακας 28: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς και υγιείς (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7).....	151
Πίνακας 29: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για ανά τύπο λευχαιμίας (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7).....	152
Πίνακας 30: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για ανά ηλικιακή ομάδα (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7).....	153
Πίνακας 31: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για καπνιστές, πρώην και μη (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7).....	154
Πίνακας 32: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς με διαφορετική μόνιμη κατοικία (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7).....	155
Πίνακας 33: Συχνότητα εμφάνισης, διάμεσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων (ng mL^{-1}) των PCBs σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους	157

Πίνακας 34: Συχνότητα εμφάνισης, διάμεσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων (ng mL^{-1}) των OCPs σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους.....	157
Πίνακας 35: Ανιχνευθείσες ενώσεις κατά τον ποιοτικό χαρακτηρισμό ορού ασθενών και υγιών δοτών.....	163
Πίνακας 36: Δημογραφικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού	166
Πίνακας 37: Συχνότητα εμφάνισης, διάμεσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) και για τον Cu (mg L^{-1}), LDH (U L^{-1}), WBCs ($10^3 \mu\text{L}^{-1}$) και RBCs ($10^6 \mu\text{L}^{-1}$) σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους.....	168
Πίνακας 38: Σύγκριση συγκέντρωσης μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) και για τον Cu (mg L^{-1}) στο αίμα περιστατικών λευχαιμίας της παρούσας εργασίας με τη διεθνή βιβλιογραφία.....	177
Πίνακας 39: Τιμές PCA για τα μέταλλα, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς και υγιείς (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6).....	178
Πίνακας 40: Τιμές PCA για τα μέταλλα, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς με οξείες και χρόνιες λευχαιμίες (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)	179
Πίνακας 41: Τιμές PCA για τα μέταλλα, LDH, WBCs και RBCs ανά είδος καπνιστή (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6).....	180
Πίνακας 42 Τιμές PCA για τα μέταλλα, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς με διαφορετική περιοχή κατοικίας (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6).....	181
Πίνακας 43: Πίνακας ορολογίας με τις αντιστοιχίσεις των ελληνικών και ξενόγλωσσων όρων	184
Πίνακας 44: Στοιχεία επικύρωσης μεθόδου προσδιορισμού PAHs και OHPAHs στον ορό αίματος.....	188
Πίνακας 45: Στοιχεία επικύρωσης μεθόδου προσδιορισμού OCs (PCBs και OCPs) στον ορό αίματος	189

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας του ΕΚΠΑ ενώ υπήρξε συνεργασία για τον προσδιορισμό των μετάλλων με το Εργαστήριο Χημείας Περιβάλλοντος του ΕΚΠΑ και για την ανάλυση βιοδεικτών στον ορό αίματος με το βιοχημικό, αιματολογικό εργαστήριο του ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ».

Σκοπός της εργασίας ήταν η έρευνα γύρω από τη σχέση των ατμοσφαιρικών ρύπων αλλά και παραγώγων μετασχηματισμού τους, με την υγεία των κατοίκων της Ελλάδας. Η διατριβή αυτή αποτελεί μέρος μιας μεγάλης έρευνας του Εργαστηρίου μας γύρω από το θέμα ατμοσφαιρική ρύπανση και υγεία. Στο πλαίσιο αυτό πραγματοποιήθηκε μελέτη των επιπέδων ρύπανσης στην ατμόσφαιρα διαφόρων περιοχών της Ελλάδας, ο υπολογισμός της τοξικότητας του αερολύματος ενώ οι ρύποι αυτοί και οι μεταβολίτες τους μετρήθηκαν και στον ορό ασθενών με λευχαιμία με στόχο την σύνδεση του «περιβαλλοντικού αποτυπώματος» στον ορό του αίματος με την εμφάνιση καρκίνου του αίματος.

Η ερευνητική αυτή εργασία υποστηρίχτηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛΙΔΕΚ Υποψηφίων Διδασκόντων (αρ. Σύμβασης 11402).

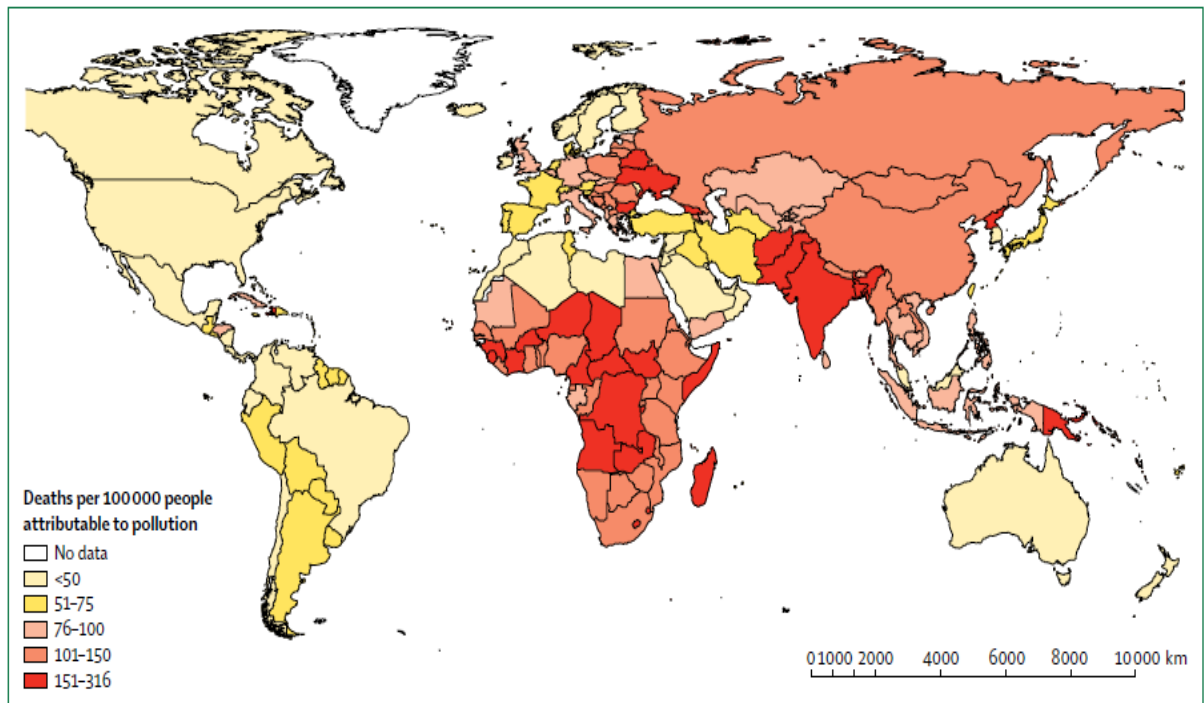
Τα αποτελέσματα της διδακτορικής διατριβής έδειξαν την αναγκαιότητα για την παρακολούθηση των επιπέδων ατμοσφαιρικής ρύπανσης στη χώρα ενώ παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη σύνδεση των ρύπων με τη νόσο της λευχαιμίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ

1.1 Εισαγωγικά

Ρύπανση καλείται οποιαδήποτε ανεπιθύμητο και συχνά επικίνδυνο υλικό που εισέρχεται στο γήινο περιβάλλον ως αποτέλεσμα ανθρώπινης δραστηριότητας, απειλεί την υγεία των ανθρώπων και βλάπτει τα οικοσυστήματα¹. Η ρύπανση με τον γενικό της όρο αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα της Ανθρωπότητας εποχής δηλαδή της εποχής από το 1945 και έπειτα όπου η ανθρώπινη επίδραση πάνω στον πλανήτη επηρεάζει άμεσα πολλές φυσικές, γεωλογικές και χημικές διεργασίες². Η ρύπανση μαζί με την κλιματική αλλαγή, την μείωση της βιοποικιλότητας, την ερημοποίηση μεγάλων εκτάσεων και τη μείωση του διαθέσιμου πόσιμου νερού απειλεί εμφανώς πλέον την επιβίωση του ανθρώπινου είδους και των κοινωνιών που δημιούργησε τα τελευταία χρόνια³. Η ρύπανση με όλες της τις εκδοχές αποτελεί την κυριότερη αιτία πρόωρων θανάτων παγκοσμίως με 9 εκατομμύρια θανάτους το 2015 (16% των θανάτων σε όλο τον κόσμο) να αποδίδονται σε αυτή, Το ποσοστό αυτό είναι 3πλάσιο από τους θανάτους που οφείλονται σε AIDS, φυματίωση και μαλάρια μαζί και 15 φορές μεγαλύτερο από τους θανάτους που προκλήθηκαν από πολέμους ή άλλες μορφές βίας. Στις πιο επιβαρυνμένες χώρες ένας στους τέσσερις ανθρώπους προβλέπεται να χάσει τη ζωή του από αιτίες που αποδίδονται στη ρύπανση². Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται τα επίπεδα ρύπανσης σε παγκόσμια κλίμακα σύμφωνα με μελέτη του προγράμματος Παγκόσμιας Νοσοεπιβάρυνσης (Global Burden of Disease to 2015⁴.



Εικόνα 1: Θάνατοι ανά 100.000 άτομα που αποδίδονται στην ολική ρύπανση⁴

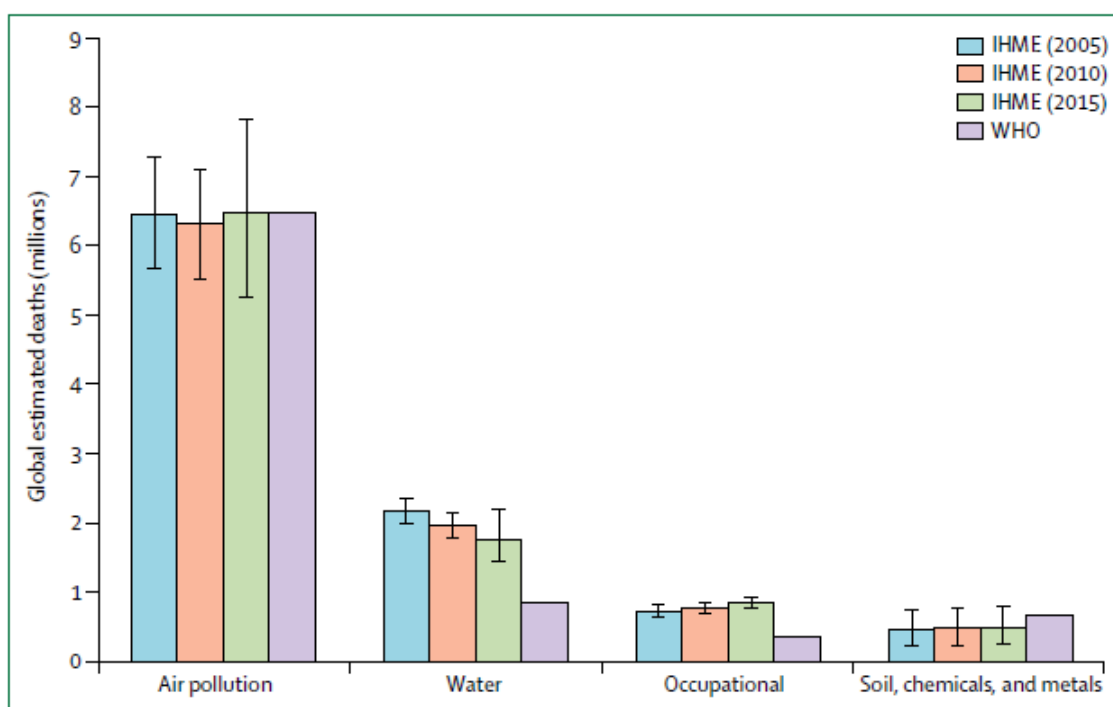
Η ρύπανση μπορεί να διαχωριστεί σε τέσσερις κατηγορίες σύμφωνα με το GBD:

1. Ατμοσφαιρική ρύπανση – Ρύπανση εσωτερικών χώρων – Ρύπανση από αιωρούμενα σωματίδια και όζον στον περιβάλλοντα εξωτερικό χώρο
2. Ρύπανση υδάτων – Ακατάλληλες πηγές πόσιμου νερού και συνθήκες υγιεινής
3. Ρύπανση εδαφών με χημικά και τοξικά μέταλλα
4. Επαγγελματική ρύπανση – Επαφή με καρκινογόνα χημικά, σωματίδια και αέρια.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να τονιστεί πως σημαντική κατηγορία ρύπανσης ειδικά σχετικά με μια ομάδα ρύπων τους Παραμένοντες Οργανικούς Ρύπους είναι η ρύπανση από τρόφιμα επιβαρυσμένα με τους ρύπους αυτούς.

Στην Εικόνα 2 παρουσιάζονται οι μελέτες που δείχνουν τη σχέση των διαφόρων κατηγοριών ρύπανσης με τη θνησιμότητα από το 2005 έως το 2015.

Το κύριο εύρημα είναι πως η ατμοσφαιρική ρύπανση παραμένει η κύρια αιτία θανάτων από ρύπανση ενώ η θνησιμότητα τόσο από αυτή όσο και από τη ρύπανση από χημικά στο έδαφος αυξάνεται τα τελευταία χρόνια σε αντίθεση με τη μείωση της θνησιμότητας από ρύπανση υδάτων. Οι σημαντικές (εκατομμύρια θάνατοι) διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων που δίνει ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO) για το 2012⁵ και αυτών που δίνει το GBD για το 2015 οφείλεται πιθανόν στα διαφορετικά υπολογιστικά μοντέλα που χρησιμοποιεί το GBD από το 2014^{4,6} παρόλο που οι προσεγγίσεις και των δύο φορέων βασίζονται στα ίδια δεδομένα έκθεσης σε ρύπους και σε όμοιες συναρτήσεις έκθεσης – αποδοχής ρύπων- ανθρώπων⁷.



Εικόνα 2: Εκτίμηση θανάτων (εκατομμύρια) παγκοσμίως που οφείλονται στα διάφορα είδη ρύπανσης 2005-15^{4,5}

1.2 Ατμοσφαιρική Ρύπανση - Εισαγωγικά

Ένας άνθρωπος εισπνέει κατά μέσο όρο 10.000L αέρα τη μέρα οπότε οι πνεύμονές του κατακλύζονται από σημαντικές δόσεις των περιεχομένων ουσιών στον αέρα ακόμα και αυτών που βρίσκονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Στην καθημερινότητά τους οι άνθρωποι περνούν τις μέρες τους σε διαφορετικά μικροπεριβάλλοντα, όπως είναι οι οικίες τους, οι δημόσιοι

χώροι, οι χώροι εργασίας τους, τα μέσα μαζικής μεταφοράς ακόμα και εξωτερικοί χώροι. Σε όλους αυτούς τους χώρους μπορεί να υπάρχουν πηγές που να εμπλουτίζουν τον αέρα με διάφορες επιβλαβείς ενώσεις ακόμα και με καρκινογόνο δράση. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η κατανάλωση καυσίμων για θέρμανση, μαγειρική, παραγωγή ενέργειας και για την κάλυψη των βιομηχανικών αναγκών οδηγεί σε καύσεις παρούσες σχεδόν παντού γύρω μας. Η επιβάρυνση της ποιότητας του αέρα από τις πηγές καύσης ποικίλλει από πυρκαγιές ανοικτού τύπου από ζωική ύλη μέχρι καύσεις από εργοστάσια εξοπλισμένα με κατάλληλες τεχνολογίες για τον έλεγχο αερίων και σωματιδίων. Οι καύσεις κινητήρων, ιδίως των οχημάτων είναι άλλη μία πηγή ρύπανσης παγκοσμίως. Σε εσωτερικούς χώρους ο καπνός του τσιγάρου, υλικά που χρησιμοποιούνται στις οικοδομές και στα έπιπλα αλλά και το φυσικώς προερχόμενο από τα κτήρια ραδόνιο συνιστούν τις κυριότερες πηγές ατμοσφαιρικής ρύπανσης⁸. Έτσι, ως ατμοσφαιρική ρύπανση καλείται η παρουσία στην ατμόσφαιρα ρύπων, δηλαδή κάθε είδους ουσιών, θορύβου, ακτινοβολίας ή άλλων μορφών ενέργειας σε ποσότητα, συγκέντρωση ή διάρκεια που μπορούν να προκαλέσουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, στους ζωντανούς οργανισμούς και στα οικοσυστήματα βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα⁹. Οι ρύποι όταν εκπέμπονται από μια πηγή απευθείας στην ατμόσφαιρα ονομάζονται πρωτογενείς. Παραδείγματα πρωτογενών ρύπων είναι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) από τις εξατμίσεις των αυτοκινήτων και το διοξείδιο του θείου (SO₂) από τις καύσεις των γαιανθράκων. Όταν οι πρωτογενείς ρύποι υφίστανται αντιδράσεις, χημικές ή φωτοχημικές μετατρέπονται σε άλλες ενώσεις εν δυνάμει τοξικές πολλές φορές και περισσότερο από τις πρόδρομες, που ονομάζονται δευτερογενείς. Τέτοιες είναι το όζον (O₃) και οξειδωμένες μορφές οργανικών ενώσεων⁸.

1.2.1 Πηγές ατμοσφαιρικών ρύπων

Οι πηγές εκπομπής ατμοσφαιρικών ρύπων μπορεί να είναι φυσικές και ανθρωπογενείς.

Οι τρεις κυριότερες φυσικές πηγές είναι: οι εκπομπές σκόνης από την διάβρωση εδαφών και η διασπορά τους μέσω των ανέμων, οι ηφαιστειακές

εκρήξεις και οι εκπομπές σωματιδίων και αερίων από τις δασικές πυρκαγιές που εκδηλώνονται αυθόρμητα. Άλλες φυσικές πηγές οι ωκεανοί και οι θάλασσες, η βιολογική αποσύνθεση φυτών και ζώων και τα ίδια τα φυτά και τα δέντρα.

Οι ανθρωπογενείς πηγές χωρίζονται επιπλέον σε σταθερές πηγές όπου περιλαμβάνουν την παραγωγή ηλεκτρικής ενέργειας, τη βιομηχανία και τη θέρμανση κτιρίων και σε κινητές όπου ανήκουν οι εκπομπές από κίνηση τροχοφόρων, πλοίων και αεροπλάνων. Η ποσοτική συνεισφορά κάθε δραστηριότητας μεταβάλλεται στο χώρο και στο χρόνο και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Άλλες ανθρωπογενείς εκπομπές ατμοσφαιρικών ρύπων είναι τοπικές εκπομπές από γεωργικές καύσεις και από απόθεση και καύση απορριμμάτων σε χωματερές ή σε χώρους ανεξέλεγκτων καύσεων απορριμμάτων, ελαστικών κτλ.⁸ Τα τελευταία χρόνια οι πηγές αυτές έχουν αυξηθεί ιδιαίτερα σε κάποιες περιοχές της Ελλάδας.

1.2.2 Κατηγορίες ατμοσφαιρικών ρύπων

Ανάλογα με τη φυσική τους κατάσταση οι ρύποι διακρίνονται⁹:

- *Αέριοι*: SO_x, CO, NO_x, O₃, υδρογονάνθρακες.

- *Σωματιδιακοί* (στερεοί ή υγροί): αυτοί σύμφωνα με το μέγεθος, το σχήμα, τη διεισδυτικότητά τους στον οργανισμό και τη χημική τους σύσταση ομαδοποιούνται σε επιμέρους κατηγορίες.

1.2.2.1 Αέριοι Ρύποι

Οι αέριοι ρύποι συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό στη διαφοροποίηση της σύστασης της ατμόσφαιρας και παράγονται κυρίως από την καύση ορυκτών καυσίμων. Τα κυριότερα οξειδία του αζώτου που αναφέρονται ως ατμοσφαιρικοί ρύποι είναι το μονοξείδιο (NO) και το διοξείδιο του αζώτου (NO₂). Το μονοξείδιο του αζώτου είναι αέριο άχρωμο και οξειδώνεται παρουσία οξυγόνου σε διοξείδιο του αζώτου. Οι κυριότερες ανθρώπινες πηγές είναι οι κινητές και σταθερές πηγές καύσης.

Το όζον, στη στρατόσφαιρα, θεωρείται ευεργετικό για τον άνθρωπο και το περιβάλλον καθώς απορροφά το μεγαλύτερο μέρος του υπεριώδους τμήματος της ηλιακής ακτινοβολίας. Αντίθετα, στην τροπόσφαιρα φυσιολογικά δεν υπάρχει. Δημιουργείται όμως σαν αποτέλεσμα των πολύπλοκων χημικών μετασχηματισμών πρωτογενών ρύπων όπως τα οξειδία του αζώτου, τα καυσαέρια των αυτοκινήτων και της βιομηχανίας, αλλά και τις πτητικές οργανικές ενώσεις που σε συνδυασμό με την ηλιακή ακτινοβολία αντιδρούν με το οξυγόνο παράγοντας όζον (O_3). Η παρουσία αυτή του όζοντος στα χαμηλά στρώματα της ατμόσφαιρας έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία προκαλώντας κυρίως αναπνευστικά προβλήματα.

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) από την άλλη, είναι προϊόν ατελούς καύσης και παράγεται από φυσικές πηγές και από τις ανθρώπινες δραστηριότητες. Κύρια φυσική πηγή του είναι οι πυρκαγιές και οι εκρήξεις ηφαιστείων ενώ οι ανθρώπινες δραστηριότητες που απελευθερώνουν μονοξείδιο του άνθρακα είναι η καύση βενζίνης από τα οχήματα. Στον άνθρωπο κύρια πηγή αποτελεί το κάπνισμα.

Τα οξειδία του θείου SO_x βρίσκονται σε αέρια μορφή και σ' αυτά περιλαμβάνονται το διοξείδιο (SO_2) και το τριοξείδιο του θείου (SO_3). Το διοξείδιο του θείου αποτελεί το 97-99% των εκπεμπόμενων οξειδίων του θείου στην ατμόσφαιρα. Το διοξείδιο του θείου (SO_2) παράγεται φυσικά από τους ωκεανούς, την ηφαιστειακή δραστηριότητα και τη βιολογική αποσύνθεση φυτών και ζώων, ενώ η ανθρωπογενής προέλευση βασίζεται κυρίως στην καύση στερεών και υγρών καυσίμων που περιέχουν θείο και σε ορισμένες βιομηχανικές δραστηριότητες όπως παραγωγή θειικού οξέος, παραγωγή λιπασμάτων, διύλιση πετρελαίου, εξαγωγή μετάλλων δια τήξεως, ιδίως από ορυκτά με υψηλή περιεκτικότητα σε θείο, σε μύλους πολτοποίησης του ξύλου και στη βιομηχανοποιημένη παρασκευή του τσιμέντου.

Τέλος, ο πιο χαρακτηριστικός εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι οι πτητικές οργανικές ενώσεις. Αποτελούν πολυπληθή κατηγορία χημικών ενώσεων με βάση το υδρογόνο και τον άνθρακα. Βρίσκονται κυρίως στο πετρέλαιο, το φυσικό αέριο και τον λιθάνθρακα. Ως ατμοσφαιρικοί ρύποι, προέρχονται απ' όλες σχεδόν τις ανθρωπογενείς δραστηριότητες αλλά και από αρκετές φυσικές πηγές. Στην ατμόσφαιρα, οι πτητικές οργανικές ενώσεις

βρίσκονται συνήθως και στις τρεις φυσικές καταστάσεις (αέρια, υγρή, στερεή) γεγονός που μαζί με την ανομοιογένεια στη χημική τους σύσταση, καθιστά δύσκολο τον ποιοτικό και ποσοτικό τους προσδιορισμό. Κύριες πηγές εκπομπής τους είναι οι διεργασίες καύσης για την παραγωγή ενέργειας και την κυκλοφορία οχημάτων. Παρόλο που η πλειονότητα των αέριων ρύπων είναι εισπνεόμενοι και επηρεάζουν κατά βάση το αναπνευστικό σύστημα, πολλοί από αυτούς προκαλούν στον άνθρωπο αιματολογικά προβλήματα και καρκίνο^{9,10}.

1.2.2.2 Αιωρούμενα Σωματίδια (Particulate matter, PM)

Είναι ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για μία κατηγορία ρύπων που αποτελούνται από ένα πολύπλοκο μίγμα σωματιδίων που αιωρείται στον αέρα. Τα σωματίδια αυτά διαφέρουν ως προς το μέγεθος και τη σύστασή τους ενώ παράγονται από πληθώρα φυσικών και ανθρωπογενών δραστηριοτήτων. Κύριες πηγές αιωρούμενων σωματιδίων είναι τα εργοστάσια, τα οχήματα, οι κατασκευές καθώς και οι πυρκαγιές, η ηφαιστειακή δραστηριότητα και οι στρόβιλοι αέρα. Το μέγεθος των αιωρούμενων σωματιδίων ποικίλλει και κατηγοριοποιείται ανάλογα με τη διάμετρο σε $PM_{2.5}$ και PM_{10} με αεροδυναμική διάμετρο μικρότερη από 2,5 και 10 μm αντίστοιχα. Άλλες κατηγοριοποιήσεις αφορούν στα υπέρλεπτα ($0,1\mu m <$), στα λεπτόκοκκα ($1\mu m <$) και στα χονδρόκοκκα ($>1\mu m$). Ανάλογα με το μέγεθός τους τα αιωρούμενα σωματίδια αποτίθενται σε διαφορετικό σημείο του αναπνευστικού συστήματος. Συγκεκριμένα τα PM_{10} αποτίθενται στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα ενώ τα λεπτά και υπέρλεπτα σωματίδια εισχωρούν στο κατώτερο αναπνευστικό, ακόμα και στις κυψελίδες των πνευμόνων. Εκτός από το μέγεθος, σημαντικό ρόλο παίζει και η χημική σύσταση των αιωρούμενων σωματιδίων καθώς πληθώρα μετάλλων, ιόντων και οργανικών ενώσεων βρίσκονται συζευγμένες στην αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη. Χαρακτηριστικές οργανικές ενώσεις στα αιωρούμενα σωματίδια είναι και οι παραμένοντες οργανικοί ρύποι που έχουν ήδη αναφερθεί¹¹.

1.2.2.3 Παραμένοντες Οργανικοί Ρύποι

Για να χαρακτηριστεί μια χημική ένωση, Παραμένοντας Οργανικός Ρύπος (Persistent Organic Pollutant – POP) πρέπει να παρουσιάζει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Να παραμένει σταθερή για μεγάλα χρονικά διαστήματα, επιδεικνύοντας αντοχή στη χημική διάσπαση και στη φωτοδιάσπαση
- Να διασπείρεται ευρέως στο περιβάλλον, ως αποτέλεσμα διαφόρων φυσικών διεργασιών και να μεταφέρεται σε μεγάλες αποστάσεις
- Να συσσωρεύεται στο λιπώδη ιστό των ζωντανών οργανισμών και να ανιχνεύεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στα ανώτερα επίπεδα της τροφικής αλυσίδας
- Να προκαλεί βλαβερές επιδράσεις στην υγεία ανθρώπων και ζώων¹².

Ο όρος POPs περιλαμβάνει έναν μεγάλο αριθμό οργανικών ενώσεων που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες. Σε αυτούς ανήκουν:

- Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)
- Τα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα (OCPs)
- Τα εξαχλωροκυκλοεξάνια (HCHs)
- Οι διοξίνες (PCDDs) και τα φουράνια (PCDFs)
- Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons - PAHs)

Οι τρεις πρώτες κατηγορίες περιλαμβάνουν συνθετικά παρασκευασμένες οργανικές ενώσεις, με πλήθος βιομηχανικών, εμπορικών και γεωργικών εφαρμογών. Αντίθετα, οι δύο τελευταίες κατηγορίες δεν παρασκευάζονται εμπορικά, ούτε έχουν απ' ευθείας χρήση, αλλά αποτελούν ανεπιθύμητα προϊόντα της ατελούς καύσης ή πυρόλυσης άλλων οργανικών ενώσεων¹³.

1.2.2.4 Μέταλλα και Μεταλλοειδή

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει μέταλλα με ειδικό βάρος μεγαλύτερο των 5 g cm⁻³. Μερικά από αυτά είναι ο μόλυβδος (Pb), ο υδράργυρος (Hg), το κάδμιο

(Cd), ο άργυρος (Ag), το νικέλιο (Ni), το χρώμιο (Cr) και το μαγγάνιο (Mn) και το μεταλλοειδές αρσενικό (As). Μερικά από αυτά είναι ωφέλιμα, αλλά τα περισσότερα εμφανίζουν τοξική δράση ακόμα και σε μικρές συγκεντρώσεις. Η εκπομπή μετάλλων στην ατμόσφαιρα μπορεί να είναι αποτέλεσμα φυσικών εκπομπών. Τέτοιες είναι τα μεταλλεύματα του γήινου φλοιού, καθώς και τα ηφαίστεια, η διάβρωση και η διασπορά από τους επιφανειακούς ανέμους, ακόμα και οι εκπομπές από πυρκαγιές δασών και από τους ωκεανούς. Τα μέταλλα απελευθερώνονται επίσης, στην ατμόσφαιρα κατά τη διάρκεια της καύσης ορυκτών καυσίμων και ξύλου καθώς και από βιομηχανικές δραστηριότητες όπου απαιτούνται υψηλές θερμοκρασίες και μέσω της αποτέφρωσης απορριμμάτων¹⁴. Τέλος, μεταφέρονται από τόπο σε τόπο μέσω του αέρα συνήθως ως συστατικά προσροφημένα πάνω σε αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη. Ένα μέρος από αυτά καταλήγει μέσω της τροφικής αλυσίδας στον άνθρωπο προκαλώντας χρόνιες ή οξείες βλάβες¹⁵.

1.2.3 Επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία

Αιώνες πριν οι άνθρωποι και οι δραστηριότητες τους ρύπαιναν τον πλανήτη. Μετά τη Βιομηχανική Επανάσταση το πρόβλημα εντείνεται φτάνοντας στις μέρες μας όπου το αποτέλεσμα είναι αισθητό σε πλανητικό επίπεδο. Το πρόβλημα εντοπίζεται κυρίως στις ολόένα αυξανόμενες ενεργειακές απαιτήσεις για την κάλυψη των σύγχρονων αναγκών. Δύο τύποι αέριας ρύπανσης κυριάρχησαν στα μεγάλα αστικά κέντρα. Ο πρώτος σχετίζεται με την καύση γαιανθράκων (κάρβουνο), υψηλής περιεκτικότητας σε θείο. Η τοξική αυτή αιθαλομίχλη παρατηρήθηκε έντονα σε πόλεις με ψυχρά κλίματα όπως το Λονδίνο όπου το 1952 αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης. Ο δεύτερος τύπος αφορά την κυκλοφορία οχημάτων και παρατηρήθηκε πρώτη φορά στο Λος Άντζελες το 1945. Η φωτοχημική αυτή αιθαλομίχλη αφορά σε αντιδράσεις όταν υπάρχουν υψηλά επίπεδα οξειδίων του αζώτου (NOx) και οργανικών ενώσεων παρουσία ηλιακής ακτινοβολίας. Παρόμοια περιστατικά παρατηρήθηκαν σε πόλεις όπως η Ρώμη και η Αθήνα¹⁶.

Από το 1990 και έπειτα, πλήθος μελετών αναφέρονται στις επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στη δημόσια υγεία, καταλήγοντας στο συμπέρασμα

ότι ακόμη και τα χαμηλότερα επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης σχετίζονταν με σοβαρές επιδράσεις στην υγεία και στο περιβάλλον¹⁷⁻²¹.

Οι επιδράσεις μπορεί να είναι οξείες, όπου οι ρύποι δρουν για μικρό χρονικό διάστημα και σε δόσεις σχετικά υψηλές ή χρόνιες, όπου οι ρύποι δρουν σε μικρές δόσεις, ανεπαρκείς για να δημιουργήσουν μια άμεση επίδραση, αλλά με έναν επαναλαμβανόμενο τρόπο.

Παρά τα μέτρα για τον περιορισμό των αέριων ρύπων η ατμοσφαιρική ρύπανση συνεχίζει να αποτελεί παγκόσμιο κίνδυνο για την υγεία των ανθρώπων και των οικοσυστημάτων ενώ αποτελεί τη 2^η περιβαλλοντική ανησυχία για τους Ευρωπαίους μετά την κλιματική αλλαγή²². Περίπου 400.000 πρόωροι θάνατοι ανά έτος οφείλονται στην ατμοσφαιρική ρύπανση με κυριότερες εκδηλώσεις της εμφράγματα και καρδιοπάθειες καθώς και καρκίνο του πνεύμονα και πνευμονοπάθειες²³. Ο Διεθνής Οργανισμός για την Έρευνα του Καρκίνου (IARC) έχει κατατάξει την ατμοσφαιρική ρύπανση ως ένα μίγμα παραγόντων που έχουν καρκινογόνο δράση²⁴.

Η μακροχρόνια και βραχυχρόνια έκθεση παιδιών και ενηλίκων σε ατμοσφαιρικούς ρύπους μπορεί να προκαλέσει πνευμονικές δυσλειτουργίες ή άσθμα. Επίσης, μπορεί να επιδρά στην γονιμότητα καθώς και κατά τη διάρκεια της κύησης στο έμβρυο και στη συνέχεια στο νεογέννητο^{25,26}. Ακόμα υπάρχει η έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους έχει συσχετιστεί με ασθένειες όπως ο διαβήτης τύπου 2 στους ενήλικους με την πρόωρη γήρανση ακόμα και με τη νόσο Alzheimer²⁷⁻²⁸.

Έτσι, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει θεσπίσει όρια για συγκεκριμένους ρύπους και τα κράτη μέλη της ΕΕ είναι υποχρεωμένα να συμμορφώνονται με αυτά²⁹⁻³⁰. Τα όρια αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Νομοθετικά όρια για την ποιότητα του αέρα και την προστασία της ανθρώπινης Υγείας από τις Οδηγίες της ΕΕ²⁹⁻³⁰.

Ρύπος	Περίοδος	Συγκέντρωση	Σχόλια
PM₁₀	Ημερήσιο	50 $\mu\text{g m}^{-3}$	Υπερβάσεις όχι πάνω από 35 μέρες ανά έτος
	Ετήσιο	40 $\mu\text{g m}^{-3}$	
PM_{2.5}	Ετήσιο	25 $\mu\text{g m}^{-3}$	Υπερβάσεις όχι πάνω από 25 ημέρες ανά έτος
	Ημερήσιο (8ωρο)	120 $\mu\text{g m}^{-3}$	
O₃	Ημερήσιο (Ωριαίο)	180 $\mu\text{g m}^{-3}$	Υπερβάσεις όχι πάνω από 18 ώρες το χρόνο
	Ημερήσιο (Ωριαίο)	200 $\mu\text{g m}^{-3}$	
NO₂	Ετήσιο	40 $\mu\text{g m}^{-3}$	
	Ωριαίο	350 $\mu\text{g m}^{-3}$	
SO₂	Ημερήσιο	125 $\mu\text{g m}^{-3}$	
	Ημερήσιο (8ωρο)	10 mg m^{-3}	
CO	Ετήσιο	5 $\mu\text{g m}^{-3}$	BaP ως προσροφημένο σε PM ₁₀
	Ετήσιο	1 ng m^{-3}	
Βενζόλιο	Ετήσιο	6 ng m^{-3}	
Βενζο(α)πυρένιο (BaP)	Ετήσιο	5 ng m^{-3}	
As	Ετήσιο	5 ng m^{-3}	
Cd	Ετήσιο	20 ng m^{-3}	
Ni	Ετήσιο	0,5 $\mu\text{g m}^{-3}$	
Pb	Ετήσιο		

Παρόμοια μέτρα «στόχους» και τιμές αναφοράς έχει ορίσει και ο WHO³¹⁻³² τα οποία παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Τιμές στόχοι και τιμές αναφοράς για την ποιότητα του αέρα από τον WHO³¹⁻³².

Ρύπος	Περίοδος	Τιμή - Οδηγία	Τιμή Αναφοράς
PM₁₀	Ημερήσιο	50 $\mu\text{g m}^{-3}$	
	Ετήσιο	20 $\mu\text{g m}^{-3}$	
PM_{2.5}	Ημερήσιο	25 $\mu\text{g m}^{-3}$	
	Ετήσιο	10 $\mu\text{g m}^{-3}$	
O₃	Ημερήσιο (8ωρο)	100 $\mu\text{g m}^{-3}$	
NO₂	Ημερήσιο (Ωριαίο)	200 $\mu\text{g m}^{-3}$	
	Ετήσιο	40 $\mu\text{g m}^{-3}$	
SO₂	10 λεπτά	500 $\mu\text{g m}^{-3}$	
	Ημερήσιο	20 $\mu\text{g m}^{-3}$	
CO	Ημερήσιο (Ωριαίο)	30 mg m^{-3}	
	Ημερήσιο (8ωρο)	30 mg m^{-3}	
Βενζόλιο	Ετήσιο		
Βενζο(α)πυρένιο	Ετήσιο		0,12 ng m^{-3}
As	Ετήσιο		6,6 ng m^{-3}
Cd	Ετήσιο	5 ng m^{-3}	25 ng m^{-3}
Ni	Ετήσιο		
Pb	Ετήσιο	0,5 $\mu\text{g m}^{-3}$	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΟΛΥΚΥΚΛΙΚΟΙ ΑΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΥΔΡΟΓΟΝΑΝΘΡΑΚΕΣ

2.1 Γενικά

Οι Πολυκυκλικοί Αρωματικοί Υδρογονάνθρακες (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) είναι μια ομάδα οργανικών ενώσεων (περί τις 10.000) που αποτελούνται από δύο ή περισσότερους αρωματικούς δακτυλίους ενωμένους μεταξύ τους. Οι δακτύλιοι δεν περιέχουν ετεροάτομα και δε φέρουν υποκαταστάτες, αποτελούνται μόνο από άτομα άνθρακα και υδρογόνου. Ως μη πολικές ενώσεις παρουσιάζουν μικρή διαλυτότητα στο νερό και είναι λιπόφιλες^{33,34}.

Σχηματίζονται κατά την ατελή καύση ή την πυρόλυση της οργανικής ύλης από διάφορες φυσικές αλλά κυρίως ανθρωπογενείς δραστηριότητες, όπως π.χ. οι βιομηχανικές διεργασίες³⁵. Μετά την εκπομπή τους βρίσκονται σε αφθονία στον αέρα και προσδεδεμένοι στη σωματιδιακή ύλη, διασπείρονται σε όλο το περιβάλλον και εισερχόμενοι στην τροφική αλυσίδα προκαλούν βλαβερές επιδράσεις στην υγεία των ζωντανών οργανισμών, όπως όλοι οι POPs³⁶.

2.1.1 Μοριακές και Φυσικοχημικές ιδιότητες των PAHs




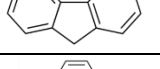
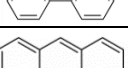
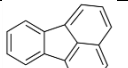
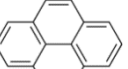
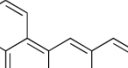
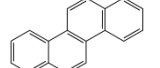
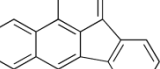
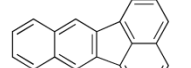
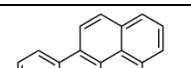
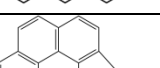
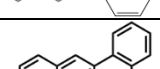
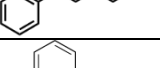
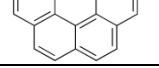
Για την ονοματολογία και την περιγραφή των μοριακών δομών των PAHs χρησιμοποιείται ένα σύνολο κανόνων του συστήματος που έχει υιοθετήσει η Διεθνής Ένωση Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας- IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)³⁷, εκτός από το ναφθαλένιο (NaP), φαινανθρένιο (PHE) και ανθρακένιο (Ant) που διαθέτουν δικό τους ξεχωριστό σύστημα. Ωστόσο, αρκετοί PAHs είναι γνωστοί με την εμπειρική τους ονομασία, η οποία δηλώνει είτε την προέλευση τους (π.χ. πυρένιο), είτε το χρώμα τους (π.χ. χρυσένιο), ή το σχήμα τους (π.χ. κορωνένιο)³⁸. Οι συνηθέστεροι PAHs που απασχολούν τους επιστήμονες και έχουν μελετηθεί εκτενώς αποτελούνται από εξαμελείς βενζοϊκούς δακτυλίους, όπως π.χ. το βενζο[a]πυρένιο (BaP), ο πλέον επικίνδυνος και καρκινογόνος από τους PAHs. Η παρουσία ενός πενταμελούς δακτυλίου μεταξύ των εξαμελών είναι συνηθισμένη, ενώ σπανιότερα συναντάμε στα μόριά τους και τετραμελείς

δακτυλίου, αν και δεν επιδεικνύουν την ίδια σταθερότητα σαν μόρια σε σύγκριση με εκείνα που αποτελούνται αποκλειστικά από εξαμελείς δακτυλίου.

Στον Πίνακα 3 δίνονται οι ονομασίες στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, οι συντομογραφίες, τα μοριακά βάρη, οι μοριακοί και οι συντακτικοί τύποι των γνωστότερων και πλέον βλαβερών PAHs για την υγεία, καθώς και η κατηγοριοποίηση τους από την IARC σύμφωνα με την καρκινογόνο δράση που επιδεικνύουν¹². Οι δεκαέξι αυτοί PAHs, χαρακτηρίζονται ως ρύποι άμεσης προτεραιότητας από την IARC και την Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος των ΗΠΑ (United States Environmental Protection Agency – US EPA), μιας και θεωρείται πως παρουσιάζουν τοξική και καρκινογόνο δράση, στρέφοντας σε αυτούς το ενδιαφέρον της Ευρωπαϊκής επιστημονικής κοινότητας.

Στη συνέχεια της Διπλωματικής Διατριβής, θα χρησιμοποιείται η αγγλική συντομογραφία τους.

Πίνακας 3: Μοριακή δομή, ιδιότητες και συντομογραφίες των 16 PAHs

Όνομασία	Συντ.	Μοριακό Βάρος (g/mol)	Μοριακός Τύπος	Συντακτικός Τύπος	EPA-US	IARC ¹
Ναφθαλένιο/ Naphthalene	NaP	128.063	<u>C₁₀H₈</u>		×	2B
Ακεναφθυλένιο/ Acenaphthylene	ACY	152.063	<u>C₁₂H₈</u>		×	M.A.
Ακεναφθένιο/ Acenaphthene	ACE	154.212	C ₁₂ H ₁₀		×	3
Φλουορένιο/ Fluorene	FL	166.223	<u>C₁₃H₁₀</u>		×	3
Φενανθρένιο/ Phenanthrene	PHE	178.234	<u>C₁₄H₁₀</u>		×	3
Ανθρακένιο/ Anthracene	Ant	178.234	<u>C₁₄H₁₀</u>		×	3
Φλουορανθένιο/ Fluoranthene	FLT	202.256	<u>C₁₆H₁₀</u>		×	3
Πυρένιο/ Pyrene	PYR	202.256	<u>C₁₆H₁₀</u>		×	3
Βένζο[α]ανθρακένιο/ Benz[a]anthracene	BaA	228.294	<u>C₁₈H₁₀</u>		×	2B
Χρυσένιο/ Chrysene	CHR	228.2	<u>C₁₈H₁₀</u>		×	2B
Βενζο[b]φλουορανθένιο/ Benzo[b]fluoranthene	BbFA	252.316	C ₂₀ H ₁₂		×	2B
Βενζο[k]φλουορανθένιο/ Benzo[k]fluoranthene	BkFA	252.316	C ₂₀ H ₁₂		×	2B
Βενζο[α]πυρένιο/ Benzo[a]pyrene	BaP	252.316	C ₂₀ H ₁₂		×	1
Ίνδενο[1,2,3-cd]πυρένιο/ Indeno[1,2,3-cd]pyrene	IPY	276.338	C ₂₂ H ₁₂		×	2B
Διβενζ[α,η]ανθρακένιο/ Dibenz[a,h]anthracene	DBaA	278.354	<u>C₂₂H₁₄</u>		×	2A
Βενζο[g,h,i]περυλένιο/ Benzo[g,h,i]perylene	BPE	276.338	C ₂₂ H ₁₂		×	3

¹ Κατάταξη των PAHs κατά IARC στις εξής ομάδες: Ομάδα 1= καρκινογόνα για τον άνθρωπο, Ομάδα 2A= πιθανώς καρκινογόνα, Ομάδα 2B= εν δυνάμει καρκινογόνα, Ομάδα 3= δεν μπορούν να ταξινομηθούν ως καρκινογόνα, M.A.= μη αξιολογηθέντα

Οι PAHs σε θερμοκρασία περιβάλλοντος βρίσκονται σε στερεή, κρυσταλλική μορφή, κίτρινου χρώματος ή άχρωμοι. Είναι λιγότερο πηκτικοί από τους άκυκλους υδρογονάνθρακες και τα σημεία ζέσεως τους είναι πολύ υψηλότερα από των κανονικών αλκανίων με τον ίδιο αριθμό ατόμων άνθρακα. Είναι μη πολικές ενώσεις, λιπόφιλες, παρουσιάζουν μικρή διαλυτότητα στο νερό και μεγαλύτερη στους οργανικούς διαλύτες³⁹.

Αν και αρωματικές ενώσεις, ο βαθμός αρωματικότητας δεν είναι ο ίδιος για όλους τους δακτυλίους από τους οποίους αποτελείται κάθε ένας από τους PAHs⁴⁰. Χημικά ταξινομούνται στις σχετικά αδρανείς ενώσεις, λόγω της στερεοχημείας τους και της έλλειψης πολικών υποκαταστατών στα μόριά τους ενώ σε αντίθεση με τις άκυκλες ακόρεστες ενώσεις, δίνουν προϊόντα ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης και όχι προσθήκης⁴¹. Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι φυσικοχημικές ιδιότητες των 16 PAHs.

Πίνακας 4:Φυσικοχημικές ιδιότητες των 16 PAHs

PAHs	Σημείο Βρασμού (°C)	Σημείο Τήξης (°C)	Τάση ατμών (mm Hg στους 25°C)	Συντελεστής κατανομής η-οκτανόλης- νερού (log K _{ow})	Διαλυτότητα στο νερό στους 25 °C ^d (mg/L)
NaP	217.9	80.2	0.085	3.30	31
ACY	280	89.4	0.0048	3.93	3.93
ACE	277.5	93	0.0022	3.92	3.90
FL	294	114.76	6.0 x 10 ⁻⁴	4.18	1.69
PHE	338.4	99	1.21 x 10 ⁻⁴	4.46	1.10
Ant	341.3	216	6.56 x 10 ⁻⁶	4.45	0.0434
FLT	384	110.2	9.22 x 10 ⁻⁶	5.16	0.20- 0.26
PYR	394	150.62	4.56 x 10 ⁻⁶	4.88	0.135
BaA	437.6	155- 157	2.1 x 10 ⁻⁷	5.76	0.0094
CHR	448	255	6.23 x 10 ⁻⁹	5.73	0.002
BbFA	-	168.4	5 x 10 ⁻⁷	5.78	0.0015
BkFA	480	217	9.65 x 10 ⁻¹⁰	6.11	0.0008
BaP	496	179	5.49 x 10 ⁻⁹	6.13	0.0016
IPY	536	164	1.25 x 10 ⁻¹⁰	6.70	0.0007
DBaA	524	269	9.55 x 10 ⁻¹⁰	6.50	0.0025
BPE	550	278.3	1 x 10 ⁻¹⁰	6.63	0.0003

2.1.2 Πηγές των PAHs και κατανομή στο περιβάλλον

Η αφθονία της παρουσίας τους και η ευρεία κατανομή των PAHs στο περιβάλλον οφείλεται στο σχηματισμό τους κατά την πραγματοποίηση σχεδόν όλων των ατελών καύσεων. Ανάλογα με τη διεργασία κατά την οποία παράγονται μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις κατηγορίες:

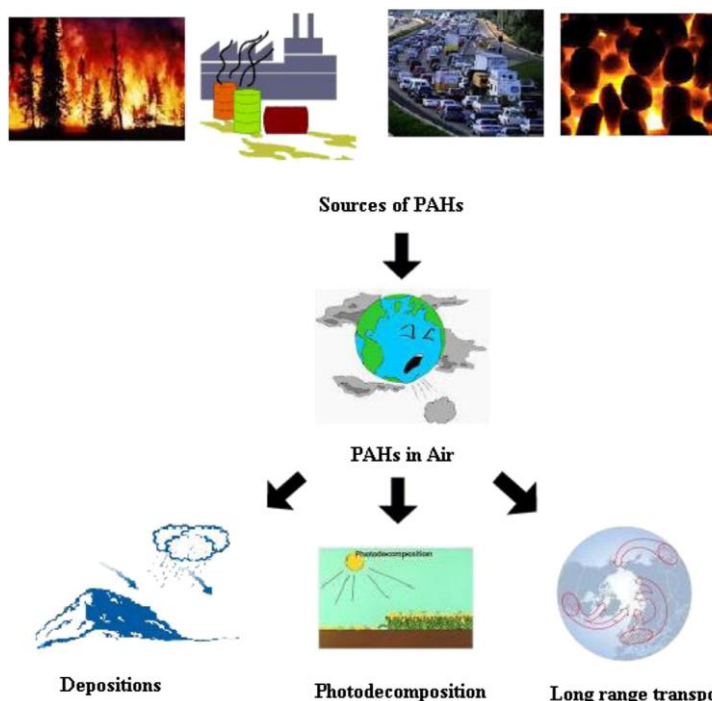
- Σε εκείνους που σχηματίζονται κατά την *πυρόλυση* μιας οργανικής ένωσης όταν αυτή εκτίθεται σε υψηλές θερμοκρασίες (350- 1200°C) χωρίς την παρουσία ή με μικρή παρουσία οξυγόνου. Η επεξεργασία του λιθάνθρακα, η κλασματική απόσταξη για την παραγωγή πίσσας ή η θερμική κατεργασία του πετρελαίου για την παραγωγή υδρογονανθράκων μικρότερου μοριακού βάρους είναι μερικά παραδείγματα πυρολυτικών διεργασιών που πραγματοποιούνται σκόπιμα και έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή μορίων PAHs. Μη σκόπιμες πυρολυτικές διεργασίες, όπως η ατελής καύση των καυσίμων των αυτοκινήτων, μηχανών, δημόσιων μέσων μεταφοράς κτλ., η καύση των δασών και η καύση ξύλου ή άλλων υλών για παραγωγή θέρμανσης σε εσωτερικούς χώρους μπορούν και αυτές να οδηγήσουν στον σχηματισμό PAHs⁴².
- Σε εκείνους που σχηματίζονται κατά την ωρίμανση του αργού πετρελαίου, ή άλλων παρόμοιων *πετροχημικών* διεργασιών, και διασπείρονται στο περιβάλλον λόγω της εκτεταμένης χρήσης του πετρελαίου και των παραγώγων του. Σημαντικό ποσοστό τέτοιων PAHs προέρχεται από πετρελαιοκηλίδες, διαρροές δεξαμενόπλοιων και από άλλα ατυχήματα που σχετίζονται με τη μεταφορά καυσίμων³⁵.
- Στους PAHs *βιολογικής* προελεύσεως, οι οποίοι σχηματίζονται από διάφορα φυτά ή μικροοργανισμούς με κυριότερους τα βακτήρια, κατά την αποικοδόμηση της φυτικής ύλης⁴³.

Οι πηγές εκπομπής τους είναι φυσικές και ανθρωπογενείς. Φυσικές πηγές εκπομπής τους είναι οι πυρκαγιές των δασών, η ηφαιστειακή δραστηριότητα, η βακτηριακή σύνθεση, διαρροές πετρελαίου, η διάβρωση ιζηματογενών πετρωμάτων και η αποσύνθεση της φυτικής ύλης^{44,45}.

Όσον αφορά στις ανθρωπογενείς πηγές εκπομπής αυτές μπορούν να διακριθούν σε *βιομηχανικές εκπομπές*, οι οποίες περιλαμβάνουν τις διεργασίες εξόρυξης και επεξεργασίας του πετρελαίου και των κλασματικών προϊόντων του, τη βιομηχανία παραγωγής και τη χρήση πίσσας και ασφάλτου, τις βιομηχανίες ελαστικών, άνθρακα, αλουμινίου και χύτευσης μετάλλων⁴⁶, σε *εκπομπές καύσης* στις οποίες συμπεριλαμβάνονται τόσο η καύση των στερεών απορριμμάτων (φυσική, τυχαία ή ελεγχόμενη), οι διεργασίες αποτέφρωσης όσο και οι εκπομπές αγροτικής καύσης κλαδιών κτλ.⁴⁷, σε *κινητές εκπομπές* από τα μέσα μεταφοράς τα οποία χρησιμοποιούν ως καύσιμα πετρέλαιο ή παράγωγά του⁴⁸, σε *οικιακές εκπομπές* κατά το μαγείρεμα και τη καύση ξυλείας για θέρμανση και σε *μικρότερης κλίμακας εκπομπές* όπως το κάπνισμα. Στον *καπνό του τσιγάρου* έχουν βρεθεί περίπου χίλιοι PAHs μαζί με αζωτούχα και ετεροκυκλικά παράγωγά τους. Τέλος, PAHs μπορεί να παραχθούν ως αποτέλεσμα *επιστημονικών ερευνών* αλλά και κατά την παρασκευή φαρμάκων⁴⁹. Στις αναπτυσσόμενες χώρες επίσης μπορεί να παράγονται PAHs από την καύση οργανικών υλικών για την κάλυψη βασικών αναγκών όπως η καθημερινή μαγειρική ή η θέρμανση⁵⁰.

Η ατελής καύση, είτε ανθρωπογενούς ή φυσικής προελεύσεως, θεωρείται ως ο κυριότερος παράγοντας εκπομπής PAHs στο περιβάλλον⁴⁴, ενώ εκτιμάται πως οι ποσότητες των PAHs, που εκπέμπονται στην ατμόσφαιρα από φυσικές πηγές, είναι μικρότερες από αυτές που εκπέμπονται από ανθρωπογενείς πηγές⁵¹. Ο αριθμός των δακτυλίων που διαθέτουν οι PAHs που εκλύονται, ο σχηματισμός πενταμελών ή εξαμελών δακτυλίων καθώς και η αναλογία της παρουσίας τους φανερώνει και την πηγή προέλευσής τους.^{46,52,53}

Μετά την απελευθέρωσή τους από τις διάφορες πηγές εκπομπής, οι PAHs, όπως και οι υπόλοιποι POPs, διασπείρονται στο περιβάλλον μέσω του αέρα, μεταφέρονται σε μικρές ή μεγάλες αποστάσεις, υπόκεινται σε ξηρή ή υγρή εναπόθεση ή φωτοδιασπώνται, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3^{54,55}.



Εικόνα 3: Πιθανές πορείες των PAHs στην ατμόσφαιρα μετά την εκπομπή τους⁵⁵

Οι PAHs στην ατμόσφαιρα κατανέμονται μεταξύ αέριας και σωματιδιακής φάσης. Γενικά, οι PAHs με δύο ή τρεις δακτυλίους βρίσκονται κυρίως στην αέρια φάση, με τέσσερις δακτυλίους μπορεί να βρίσκονται τόσο σε αέρια όσο και σε σωματιδιακή φάση, ενώ οι PAHs με πέντε δακτυλίους και άνω συναντώνται κυρίως προσδεσμένοι στα αιωρούμενα σωματίδια⁵⁶. Οι PAHs που κατανέμονται στην αέρια φάση υπόκεινται ευκολότερα, αν και σχετικά αργά, σε αποικοδόμηση, φωτο-διάσπαση και χημική διάσπαση σε σύγκριση με εκείνους που είναι προσροφημένοι στα σωματίδια, ενώ και στις δύο περιπτώσεις είναι δυνατό να αντιδράσουν με άλλες χημικές ενώσεις παράγοντας προϊόντα που είναι εξίσου τοξικά, όπως νίτρο, όξο- και υδρόξυ-παράγωγα³⁹.

Η ξηρή εναπόθεση ατμών και σωματιδίων από την ατμόσφαιρα στο έδαφος και τα νερά και η υγρή εναπόθεση, μέσω κατακρήμνισης των σωματιδίων από τη βροχή, έχει ως αποτέλεσμα την επιβάρυνση του εδάφους, της βλάστησης και του υδροφόρου ορίζοντα με PAHs. Επιπρόσθετα, η παρουσία των PAHs στον τελευταίο μπορεί να οφείλεται σε διαρροές πετρελαίου, στα υγρά απόβλητα από διάφορες βιομηχανικές δραστηριότητες, στα αστικά λύματα,

στην αποσύνθεση των οργανισμών και στην αποικοδόμηση της φυτικής ύλης, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως^{57,58}.

Η εκτεταμένη διασπορά τους στο περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα την παρουσία τους στους ζωντανούς οργανισμούς. Ως λιπόφιλες ενώσεις έχουν την ιδιότητα να βιοσυσσωρεύονται στους λιπώδεις ιστούς των ζωντανών οργανισμών και κατά συνέπεια βρίσκονται σε ολοένα αυξανόμενη συγκεντρώνση καθώς ανεβαίνουμε στην τροφική αλυσίδα, κορυφή της οποίας είναι ο άνθρωπος, φαινόμενο που ονομάζεται βιομεγέθυνση⁵⁹.

2.1.3 Οδοί ανθρώπινης έκθεσης

Οι PAHs εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της κατάποσης, της εισπνοής και της δερματικής επαφής. Σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται η έκθεση να περιλαμβάνει περισσότερες από μία οδούς ταυτόχρονα, επηρεάζοντας τη συνολική απορροφούμενη δόση. Επιπλέον, τα έμβρυα εκτίθενται προγεννητικά ήδη από τη σύλληψη μέσω του πλακούντα και του αίματος του ομφαλίου λώρου ενώ, το μητρικό γάλα αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα έκθεσης για τα θηλάζοντα βρέφη, όχι μόνο για τους PAHs, αλλά για όλα τα POPs⁶⁰⁻⁶².

Υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στις συγκεντρώσεις των PAHs στον αέρα, οι οποίες εξαρτώνται από τις εκάστοτε πηγές εκπομπών. Οι περιοχές με αυξημένη βιομηχανική δραστηριότητα και τα μεγάλα αστικά κέντρα, στα οποία γίνεται εκτεταμένη χρήση μέσων μεταφοράς, παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις PAHs στον ατμοσφαιρικό αέρα σε σύγκριση με τις αγροτικές περιοχές, στις οποίες οι εστίες ρύπανσης είναι μεμονωμένες⁶³. Η έκθεση μέσω εισπνοής του ατμοσφαιρικού αέρα έχει υπολογισθεί στα 0,16 μg την ημέρα, με εύρος τα 0,02- 3 μg⁶⁴. Από την άλλη, ο αέρας εσωτερικών χώρων, ο οποίος επιβαρύνεται με PAHs κατά το μαγείρεμα ή τη λειτουργία θερμαντικών σωμάτων, αποτελεί και αυτός με τη σειρά του πιθανή οδό έκθεσης, παρουσιάζοντας ωστόσο μικρότερες συγκεντρώσεις, απουσίας καπνού τσιγάρου, συγκριτικά με τον ατμοσφαιρικό.

Η επαγγελματική έκθεση σε PAHs αφορά ως επί το πλείστον εργαζόμενους σε βιομηχανίες του πετρελαίου, παραγωγής πίσσας και ασφάλτου,

βιομηχανίες ελαστικών, άνθρακα, αλουμινίου και χύτευσης μετάλλων κ.α. που υπόκεινται καθημερινά σε έκθεση τόσο με την εισπνοή, όσο και μέσω δερματικής επαφής⁶⁵.

Ο καπνός του τσιγάρου θεωρείται ως μια από τις σημαντικότερες οδούς έκθεσης για τους καπνιστές και τους παθητικούς καπνιστές. Η πρόσληψη του BaP με το κάπνισμα ενός τσιγάρου είναι πιθανό να φθάσει έως και τα 20- 40 ng, ενώ το κάπνισμα ενός πακέτου τσιγάρων τη μέρα μπορεί να αποφέρει πρόσληψη BaP της τάξεως των 0,4 μg την ημέρα^{65,66} και έως και 5 μg την ημέρα για το σύνολο των καρκινογόνων PAHs.

Πηγές υψηλής έκθεσης αποτελούν τα λιπαρά και καπνιστά τρόφιμα, τρόφιμα που έχουν μαγειρευτεί στα κάρβουνα και τρόφιμα που προέρχονται από περιβαλλοντικά επιβαρυμένες περιοχές⁶⁷⁻⁶⁸. Η βιοδιαθεσιμότητα των PAHs που προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής κυμαίνεται μεταξύ 20- 50% και αυξάνεται με την αύξηση του λιποφιλικού χαρακτήρα των PAHs.

Η απορρόφηση των PAHs εξαρτάται από την οδό έκθεσης σε αυτούς. Οι PAHs που εισέρχονται μέσω της εισπνοής απορροφώνται από τον ανθρώπινο οργανισμό και επικάθονται στους πνεύμονες. Η κατανομή τους μεταξύ της αέριας και σωματιδιακής φάσης καθορίζει σε σημαντικό βαθμό τις επιπτώσεις των PAHs στην υγεία, μιας και οι εκείνοι που προσδένονται στα σωματίδια PM_{2,5} τα οποία επικάθονται ευκολότερα στους πνεύμονες κατά την εισπνοή, είναι πιθανό να εκδηλώσουν την επιβλαβή δράση τους ταχύτατα και για μεγάλη χρονική περίοδο.

Η δερματική απορρόφηση των PAHs πραγματοποιείται ταχέως, αν και σε μικρό ποσοστό τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα, και αφορά κυρίως στους PAHs με μικρά μοριακά και έως τέσσερις δακτυλίους στο μόριό τους.

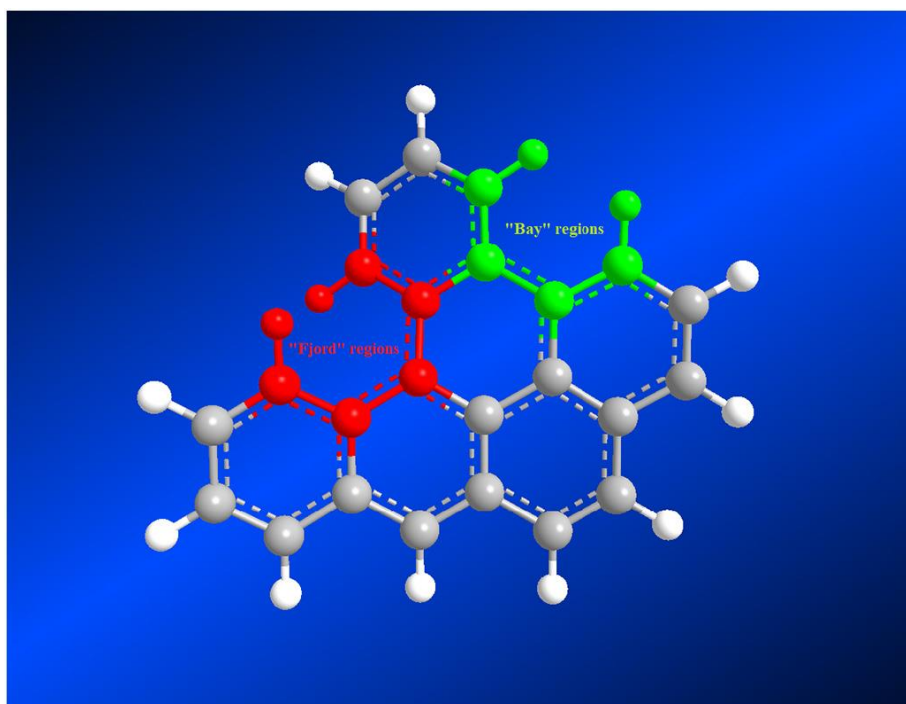
Η απορρόφηση μέσω της κατάποσης αυξάνεται με αύξηση του λιπόφιλου χαρακτήρα των PAHs, ή με την παρουσία ελαίων και λιπών στη γαστρεντερική οδό.

Όσον αφορά στην απέκκρισή τους, οι μεταβολίτες των PAHs εκκρίνονται στα ούρα, τη χολή και τα κόπρανα. Οι μεταβολίτες των PAHs που βρίσκονται στη χολή είναι συζευγμένοι με γλυκουρονικό οξύ, το οποίο υδρολύεται από τη γαστρεντερική μικροχλωρίδα με αποτέλεσμα να απενεργοποιούνται και να

αναστέλλεται η τοξική τους δράση. Σύμφωνα με μελέτες σε πειραματόζωα, οι μεταβολίτες των PAHs με δύο ή τρεις δακτυλίους εκκρίνονται κυρίως στα ούρα, ενώ οι μεταβολίτες υψηλού μοριακού βάρους εκκρίνονται στα κόπρανα⁶⁹.

2.1.4 Μηχανισμός τοξικής δράσης

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι PAHs ασκούν την τοξική τους δράση περιλαμβάνει τη μεταβολική τους ενεργοποίηση σε ενεργά ενδιάμεσα προϊόντα σε δύο φάσεις, ώστε να προκύψουν πολικά, βιοχημικά δραστικά, ικανά να αλληλεπιδράσουν με κυτταρικά μακρομόρια όπως νουκλεϊκά οξέα και πρωτεΐνες¹. Η δραστηριότητα τους διαφέρει ανάλογα με τη δομή τους, αφού PAHs με περιοχές «φιόρδ» στα μόριά τους προσδένονται ευκολότερα σε νουκλεοτίδια αδενίνης ενώ PAHs με περιοχές «κόλπων» στα μόριά τους προσδένονται κατά προτίμηση σε νουκλεοτίδια γουανίνης (Εικόνα 4)⁷⁰.



Εικόνα 4: Περιοχές «φιόρδ» και «κόλπου» των PAHs⁷⁰

Σχετικά με τη μεταβολική ενεργοποίηση των PAHs και την έναρξη της καρκινογόνου δράσης τους, έχουν προταθεί τρεις κύριες πορείες και μία τέταρτη δευτερεύουσα. Στο Σχήμα 1 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι 3 μεταβολικές πορείες με παράδειγμα το BaP:

1. Μηχανισμός σχηματισμού εποξειδικής διυδροδιόλης περιοχής του κόλπου (Bay region dihydrodiol epoxides pathway)

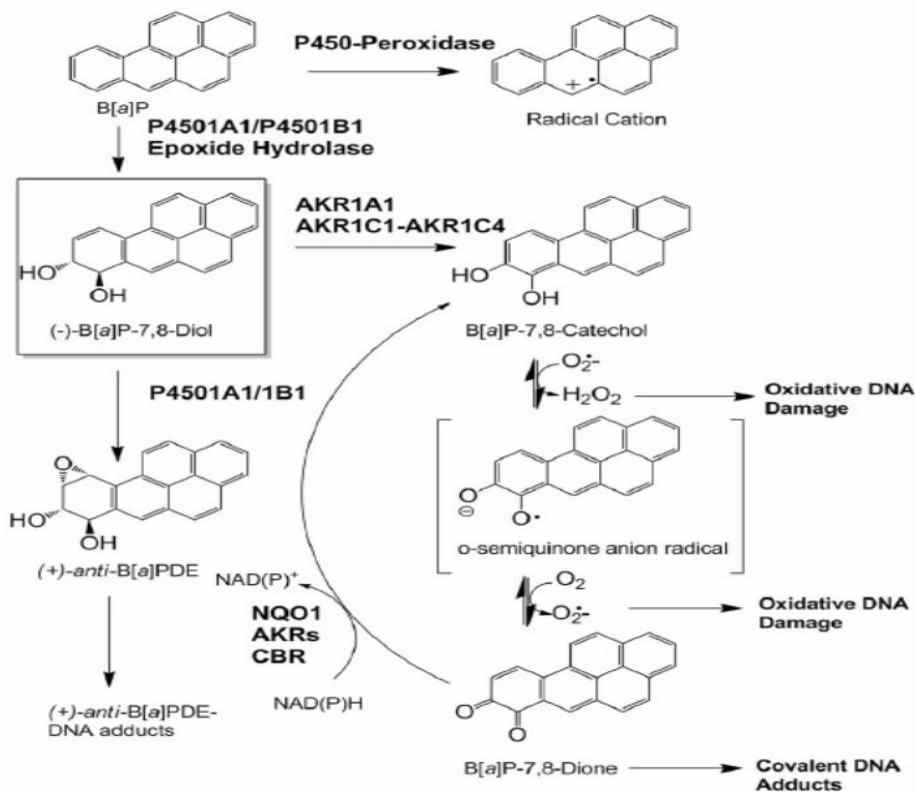
Αρχικά, λαμβάνει χώρα οξειδωση ενός διπλού δεσμού που καταλύεται από τα ένζυμα P450 (CYPs) σε ασταθή οξειδία αρενίων. Στη συνέχεια, τα οξειδία υδρολύονται από υδρολάσες εποξειδίων (EH) σε *trans* διυδροδιόλες και τέλος, γίνεται μια δεύτερη οξειδωση στον διπλό δεσμό πλησίον της διυδροδιόλης, παρουσία και πάλι του καταλύτη ενζύμου P450 (CYPs), προς εποξειδίο της διόλης. Ο μηχανισμός αυτός οδηγεί στο σχηματισμό ηλεκτρονιόφιλων εποξειδίων, που αν τους το επιτρέπει η στερεοϊσομερεία τους, προσδένονται στο DNA προκαλώντας μεταλλάξεις και τελικά καρκίνο. Στο Σχήμα 1 διακρίνεται η μεταβολική ενεργοποίηση του BaP προς ισομερείς εποξειδικές διυδροδιόλες που προσδένονται στο DNA⁷⁰⁻⁷².

2. Μηχανισμός σχηματισμού κατιοντικής ρίζας (Radical cation pathway)

Ο σχηματισμός της κατιοντικής ρίζας πραγματοποιείται με αποβολή ενός ηλεκτρονίου από το μόριο, μέσω οξειδωσης παρουσία του ενζύμου P450, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1. Οι δραστικές κατιονικές ρίζες που παράγονται είναι ηλεκτρονιόφιλες και προσβάλλουν το DNA οδηγώντας σε αποπουρίνωση^{70,73}.

3. Μηχανισμός σχηματισμού PAH-ο-κινόνης (Activation through PAH-ο-quinone)

Ο σχηματισμός της *ortho*-κινόνης πραγματοποιείται με την αφυδρογόνωση των μεταβολιτών της διυδροδιόλης παρουσία του ενζύμου αφυδρογονάση της διυδροδιόλης (dihydrodiol dehydrogenase, DD) προς μία κετόλη, η οποία ταυτομερίζεται και σχηματίζει μία κατεχόλη, που στη συνέχεια οξειδώνεται σε ο-κινόνη. Η ο-κινόνη μπορεί είτε να γίνει αποδέκτης της 1,4- Michael προσθήκης προς σχηματισμό DNA παραγώγων ή να αναχθεί από τη ρίζα NAD(P)H προς παραγωγή δραστικών οξυγονούχων ριζών (Σχήμα 1)^{70,74}.



Σχήμα 1: 3 πιθανές μεταβολικές πορείες για τον μεταβολισμό του BaP⁷³

4. Μηχανισμός σχηματισμού εστέρων του θειϊκού οξέος (Formation of sulfuric acid ester)

Αν και θεωρείται δευτερεύουσα μεταβολική ενεργοποίηση, η υδροξυλίωση μέθυλο-υποκατεστημένων PAHs προς βενζυλεστέρες που μπορούν να φέρουν θειϊκές ομάδες, είναι δυνατό να προκαλέσουν καρκίνο⁷⁵.

Μία ακόμα θεωρία για τον μηχανισμό έκφρασης της τοξικής δράσης των PAHs είναι η πρόσδεσή τους στον αρυλο-υδρογονανθρακικό υποδοχέα AhR, που έχει ως αποτέλεσμα τη σηματοδότησή του. Αρκετές από τις επιδράσεις των PAHs, όπως η επαγωγή ενζύμων, η ανοσοκαταστολή και η τερατογένεση πιστεύεται ότι προκαλούνται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα AhR και την επακόλουθη διαταραχή της κυτταρικής ομοιόστασης⁷⁶.

2.1.5 Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία

Οι επιπτώσεις των PAHs στην ανθρώπινη υγεία έχουν μελετηθεί κυρίως για μείγματα ουσιών, αφού στην πράξη είναι πολύ δύσκολο να υπάρξει έκθεση σε μεμονωμένους PAHs. Εξαιρέση αποτελεί το ναφθαλένιο, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως εντομοαπωθητικό και αντισκωριακό (ναφθαλίνη), και για το οποίο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης, αιμολυτική αναιμία, έλκη κερατοειδούς, καταρράκτης κτλ⁷⁷.

Η τοξικότητα μιας ένωσης αναφέρεται στην ικανότητά της να προκαλεί βλάβες στους ζωντανούς οργανισμούς και να επάγει καρκινογόνες και μεταλλαξογόνες δράσεις ή φαινόμενα τερατογένεσης. Η έκθεση των πειραματόζων σε PAHs συνδέεται με την εμφάνιση τοξικών δράσεων στο αναπαραγωγικό σύστημα, στο καρδιαγγειακό σύστημα, το συκώτι, τον μυελό των οστών και την εμφάνιση καρκίνου.

Οι επιδράσεις των PAHs στην ανθρώπινη υγεία εξαρτώνται από το χρόνο, την οδό έκθεσης σε αυτούς, τη ποσότητα στην οποία έχει κάποιος εκτεθεί και την τοξικότητα που παρουσιάζει κάθε PAHs. Όσον αφορά στις βραχυπρόθεσμες επιδράσεις στην υγεία αυτές περιλαμβάνουν ερεθισμό των ματιών, ναυτία, εμετό, διάρροια και σύγχυση, σύμφωνα με μελέτες που διενεργήθηκαν σε εργαζομένους για την επαγγελματική έκθεση σε PAHs⁷⁸. Επιπρόσθετα, ορισμένοι PAHs όπως το BaP, το Ant, το NaP και τα μίγματά τους μπορούν να προκαλέσουν ερεθισμό του δέρματος και αλλεργικές αντιδράσεις, ύστερα από σύντομο χρόνο έκθεσης σε αυτούς. Στις χρόνιες επιδράσεις συγκαταλέγονται η κερατοεπιπεφυκίτιδα, η ανοσοτοξικότητα, η εμφάνιση καταρράκτη, χρόνιες φλεγμονές στο δέρμα, η ηπατοτοξικότητα και η ήπια νεφροτοξικότητα, βήχας και ασθματική βρογχίτιδα, αναιμία και λευκοπενία και η εμφάνιση καρκίνου^{79,80}.

Ο IARC έχει κατηγοριοποιήσει τους PAHs με βάση την καρκινογόνο δράση που επιδεικνύουν σε τρεις ομάδες Ομάδα 1= καρκινογόνα για τον άνθρωπο, Ομάδα 2A= πιθανώς καρκινογόνα, Ομάδα 2B= εν δυνάμει καρκινογόνα, Ομάδα 3= μη καρκινογόνα και M.A.= μη αξιολογηθέντα (Πίνακας 1). Το BaP κατηγοριοποιείται ως καρκινογόνο και το DBaA ως πιθανά καρκινογόνο. Οι περισσότεροι PAHs που χαρακτηρίζονται από την EPA ως ρύποι άμεσης

προτεραιότητας, ανήκουν στην Ομάδα 2B= εν δυνάμει καρκινογόνοι, μιας και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την πρόκληση καρκίνου στον ανθρώπινο οργανισμό. Ωστόσο, αρκετές μελέτες καταδεικνύουν τις ενώσεις της Ομάδας 2B ως καρκινογόνες για τα ζώα. Σύμφωνα με τη μελέτη του Grimmer G. το 1988, αποδόθηκε στους PAHs μεγάλου μοριακού βάρους το 83% της καρκινογόνου δράσης του καπνού των τσιγάρων⁸¹. Η πρώτη ιστορική αναφορά επαγγελματικού καρκίνου ο οποίος σχετίζεται με την έκθεση σε PAHs έγινε από τον P. Rott το 1775 και αφορούσε την εμφάνιση καρκίνου του οσχέου σε καπνοδοχο-καθαριστές⁸². Από τότε πολλές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ επαγγελματικής έκθεσης σε PAHs και εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου.

Όσον αφορά στη σχέση των ατμοσφαιρικών PAHs με διάφορες επιπλοκές στην υγεία μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν συσχετίσει την έκθεση σε PAHs ακόμα και σε χαμηλά επίπεδα, με τον καρκίνο του πνεύμονα⁸⁴⁻⁸⁶ καρδιαγγειακές παθήσεις⁸⁷ ακόμα και λευχαιμία⁸⁸. Σύμφωνα με τους Al-Saleh et al. (2013), ορισμένοι PAHs έχουν ανιχνευθεί στον πλακούντα εγκύων και υπάρχουν ενδείξεις ότι δύναται να επηρεάσουν παράγοντες που καθορίζουν την έκβαση της γέννησης⁸³.

Για την εκτίμηση της επικινδυνότητας των μιγμάτων PAHs και του βαθμού τοξικότητας καθενός στον ατμοσφαιρικό αέρα έχει προταθεί η χρήση Παραγόντων Τοξικής Ισοδυναμίας (Toxic Equivalent Factors- TEF), αντίστοιχους με εκείνους που χρησιμοποιούνται στην ομάδα των διοξινών⁸⁹. Για να υπολογιστεί το συνολικό TEQ σε κάθε ένα από τους PAHs έχει αποδοθεί ένας παράγοντας τοξικής ισοδυναμίας (TEF). Στην πιο τοξική ένωση που είναι το BaP έχει αποδοθεί TEF=1, ενώ στα άλλα ομοειδή έχει αποδοθεί TEF ανάλογα με την τοξικότητα που εκτιμάται ότι έχουν σε σχέση με το BaP. Η συγκέντρωση κάθε ένωσης πολλαπλασιασμένη με το αντίστοιχο TEF δίνει τον δείκτη τοξικής δράσης, TEQ (Toxic Equivalent Quotient), ενώ το συνολικό TEQ προκύπτει από το άθροισμα όλων των TEQ, υποθέτοντας ότι οι PAHs δρουν αθροιστικά⁸⁹⁻⁹⁰. Εκτός από το ΣBaP_{TEQ} που αποτελεί δείκτη καρκινογόνου δράσης των αιωρούμενων σωματιδίων στα οποία προσδένονται οι PAHs υπάρχει και ο δείκτης μεταλλαξογόνου δράσης MEQ (Mutagenic Equivalent Quotient) όπου και σε αυτή τη περίπτωση

πολλαπλασιάζοντας κάθε PAH με έναν άλλο συντελεστή υπολογίζεται το $\Sigma\text{BaP}_{\text{MEQ}}$ ⁸⁶. Ένας άλλος δείκτης τοξικότητας του αερολύματος είναι το BaPE όπου αποτελεί ένα άθροισμα των καρκινογόνων PAHs επί κάποιους συντελεστές⁹¹⁻⁹². Τιμές BaPE πάνω από 1 ng m^{-3} συνιστούν αυξημένη επικινδυνότητα εμφάνισης καρκίνου λόγω των PAHs⁹². Πιο συγκεκριμένα για την εκτίμηση της επικινδυνότητας των εισπνεόμενων σωματιδίων σε σχέση με τα PAHs η EPA και ο WHO έχουν προτείνει τον υπολογισμό του παράγοντα εισπνεόμενης επικινδυνότητας (Inhalation Cancer Risk) και τον παράγοντα επικινδυνότητας σε όλη τη ζωή του ατόμου (Lifetime Cancer Risk) αντίστοιχα. Τα ICR και LCR για τα αιωρούμενα σωματίδια υπολογίζεται βάσει της σχέσης:

$$\text{ICR ή LCR} = \Sigma\text{BaP}_{\text{TEQ}} \times \text{IUR}_{\text{BaP}} \text{ ή LUR}$$

Όπου το IUR_{BaP} (Inhalation Unit Risk) είναι $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g m}^{-3})^{-1}$ για την USEPA⁹³ και το LUR (Lifetime Unit Risk) είναι $8,7 \cdot 10^{-5} (\text{ng m}^{-3})^{-1}$ για τον WHO⁹⁴⁻⁹⁵.

2.2 Παράγωγα των PAHs

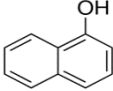
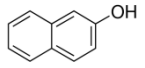
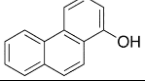
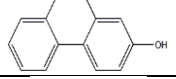
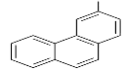
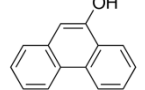
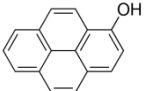
Όπως έχει ήδη αναλυθεί σε ένα βαθμό μέσω ομογενών και ετερογενών οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων, τα υδρογόνα των αρωματικών δακτυλίων των PAHs μπορούν να υποκατασταθούν από καρβονυλικές, νίτρο ή υδρόξυ ομάδες και να οδηγήσουν σε όξο, νίτρο και υδρόξυ PAHs (O-, N- και OH-PAHs)⁹⁶. Αυτά τα μεταβολικά παράγωγα των PAHs μπορεί να προκαλέσουν ίση ή μεγαλύτερη τοξικότητα από ότι οι μητρικοί PAHs αφού μπορούν απευθείας να δράσουν ως μεταλλαξογόνα ενώ οι PAHs χρειάζονται ένζυμα που καταλύουν την τοξική τους δράση⁹⁷⁻⁹⁸. Μεταξύ αυτών των παραγώγων οι υδρόξυ- PAHs (Hydroxylated PAHs - OHPAHs) έχουν κερδίσει το ενδιαφέρον της ερευνητικής κοινότητας αφού μπορούν να προκαλέσουν μεταλλάξεις, οξειδωτικό στρες ενώ σχετίζονται και με ορμόνες όπως τα οιστρογόνα⁹⁹⁻¹⁰².

2.2.1 OHPAHs

Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη OHPAHs προσροφημένα στα σωματίδια της ατμόσφαιρας και σε πηγές καύσεων. Τα παράγωγα αυτά μπορούν να εκλυθούν στην ατμόσφαιρα από ατελείς καύσεις βιομάζας ή οχημάτων¹⁰³⁻¹⁰⁶ ή ως αποτέλεσμα φωτοχημικών αντιδράσεων των μητρικών

PAHs¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. Παρόλο' αυτά λεπτομέρειες για τον σχηματισμό τους ακόμα δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Οι υπό μελέτη ΟΗΡΑΗs παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Μοριακές δομές ΟΗΡΑΗs

Όνομασία	Συντ.	Μοριακό Βάρος (g/mol)	Μοριακός Τύπος	Συντακτικός Τύπος
1- Ναφθόλη	1NAP	144.17	C ₁₀ H ₈ O	
2- Ναφθόλη	2NAP	144.17	C ₁₀ H ₈ O	
1- Υδροξύ- Φαινανθρένιο	1ΟΗΡΗΕ	194.23	C ₁₄ H ₁₀ O	
2- Υδροξύ- Φαινανθρένιο	2ΟΗΡΗΕ	194.23	C ₁₄ H ₁₀ O	
3- Υδροξύ- Φαινανθρένιο	3ΟΗΡΗΕ	194.23	C ₁₄ H ₁₀ O	
9- Υδροξύ- Φαινανθρένιο	9ΟΗΡΗΕ	194.23	C ₁₄ H ₁₀ O	
1- Υδροξύ- Πυρένιο	1ΟΗΡΥΡ	218.255	C ₁₆ H ₁₀ O	

2.2.2 Μεταβολισμός των PAHs σε ΟΗΡΑΗs και εκδήλωση νοσηρότητας

Όπως αναλύθηκε ενδελεχώς στην 2.1.4 υποενότητα οι PAHs όταν εισέλθουν μέσω της αναπνοής και απορροφηθούν στο σώμα περνούν στην κυκλοφορία όπου και μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος 450¹⁰⁹. Με αυτόν τον τρόπο σχηματίζονται ενεργές ενώσεις οξυγόνου (ROS) οι οποίες σχηματίζουν τελικά τους ΟΗΡΑΗs ενώ προκαλούν βλάβες στο DNA μέσω οξειδοαναγωγής¹¹⁰⁻¹¹¹. Η έκθεση σε PAHs μάλιστα συχνά μελετάται από την μέτρηση των ΟΗΡΑΗs στα ούρα. Οι ΟΗΡΑΗs στα ούρα έχουν προταθεί σαν βιοδείκτες της ανθρώπινης έκθεσης σε PAHs από το περιβάλλον¹¹² ενώ το 1ΟΗΡΥΡ αποτελεί τον πιο κοινό δείκτη^{113,114}.

Πληθώρα εργασιών έχει συσχετίσει τα επίπεδα των ΟΗΡΑΗs στα ούρα με διάφορες ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ρευματοειδής αρθρίτιδα ακόμα και η πτώση των μαλλιών¹¹⁵⁻¹¹⁷. Βέβαια το 1ΟΗΡΥΡ και οι υπόλοιποι

ΟΗΡΑΗs στα ούρα δεν μπορούν πολλές φορές να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της έκθεσης σε ΒaP και άλλους υψηλού μοριακού βάρους ΡΑΗs (High molecular weight ΡΑΗs- ΗΡΑΗs)^{56,114}, αφού οι ΗΡΑΗs τείνουν να βιοσυσσωρεύονται γι' αυτό και πολλές μελέτες έχουν προτείνει ως βιοδείκτες ενώσεις των ΡΑΗs με νουκλεοτίδια του DNA και αμινοξέα των πρωτεϊνών στα οποία προσδένονται οι ΡΑΗs όταν δεν απεκκρίνονται με τα ούρα^{70,118-120}. Οι De Craemer et al. (2016)⁴⁹ μάλιστα προτείνουν ως πιθανούς βιοδείκτες και τους μητρικούς ΡΑΗs χωρίς να έχουν μεταβολιστεί. Οι διαφοροποιήσεις στις συγκεντρώσεις των ΡΑΗs και των μεταβολιτών τους στα ούρα δεν οφείλονται μόνο στη διαφορετική εξωτερική έκθεση κάθε οργανισμού αλλά και στις διαφορές στον μεταβολισμό και την απορρόφηση σε κάθε σώμα^{35,70}. Ο προσδιορισμός λοιπόν των μη μεταβολισμένων ΡΑΗs στον ορό αίματος μπορεί να δώσει διαφορετικές πληροφορίες απ' ότι των παραγώγων τους στα ούρα καθώς σχετίζεται με την βιοσυσσώρευσή τους στην πορεία του χρόνου¹²¹ και έτσι αποφεύγονται οι αποκλίσεις από τις διαφορές ανάμεσα σε κάθε οργανισμό¹²². Έτσι, οι μελέτες που περιλαμβάνουν και ΡΑΗs και τα παράγωγά τους ΟΗΡΑΗs σε ορό αίματος μπορούν να εμπλουτίσουν τη γνώση γύρω από τις επιδράσεις τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Παρότι οι συγκεντρώσεις των ΡΑΗs στο αίμα είναι χαμηλότερες απ' ότι στα ούρα, οι πρόδρομοι ΡΑΗs έχουν μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες¹²³⁻¹²⁵ είτε σαν τιμές αναφοράς πληθυσμών σε περιοχές με έντονα φαινόμενα ρύπανσης^{60,126-127} ενώ έχουν συσχετιστεί με ασθένειες όπως οι νευρικές διαταραχές¹²⁸, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών¹²⁹ και ο καρκίνος του μαστού¹³⁰ και της ουροδόχου κύστης¹³¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

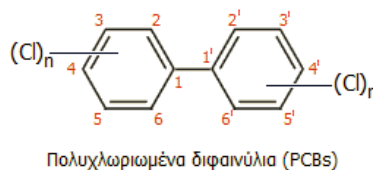
ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΜΕΝΟΝΤΕΣ ΟΡΓΑΝΙΚΟΙ ΡΥΠΟΙ

3.1 Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)

3.1.1 Γενικά

Τα PCBs είναι μία ομάδα συνθετικά παρασκευασμένων χλωριωμένων αρωματικών υδρογονανθράκων. Παράγονται με χλωρίωση του διφαινυλίου, το οποίο περιέχει συνολικά δέκα διαθέσιμες θέσεις για την προσθήκη των ατόμων χλωρίου. Έτσι, οι οργανικές αυτές ενώσεις που μπορούν να παραχθούν με την προσάρτηση των ατόμων χλωρίου στους δύο δακτυλίους του διφαινυλίου, οδηγούν στη δημιουργία 209 συγγενών PCBs όπως φαίνεται και στην Εικόνα 5¹³².

Αυτές οι συγγενείς ουσίες μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω ανάλογα με τον αριθμό των χλωρίων που συνδέονται με τους δακτυλίους. Έτσι, υπάρχουν 10 "κλάσεις συγγενών", που κυμαίνονται από μονοχλωροδιφαινύλια (τρία μέλη της τάξης) σε πενταχλωροδιφαινύλια (46 μέλη τάξης) και σε δεκαχλωροδιφαινύλιο (ένα μέλος της τάξης)¹³³.

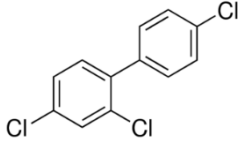
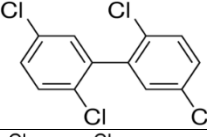
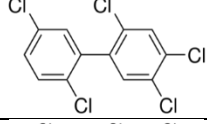
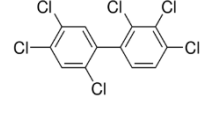
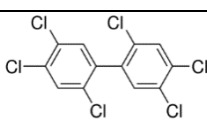
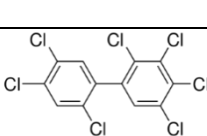


Εικόνα 5: Γενική δομή PCBs

Τα PCBs είναι δυνατόν να διαχωριστούν σε δύο ομάδες σύμφωνα με τις τοξικολογικές τους ιδιότητες, 12 από αυτές εμφανίζουν τοξικολογικές ιδιότητες παρόμοιες με τις ιδιότητες των διοξινών και συχνά αναφέρονται ως «παρόμοια με τις διοξίνες PCB» (*DL-PCBs/ Dioxine-like*). Τα άλλα PCBs δεν εμφανίζουν τοξικότητα παρόμοια με την τοξικότητα των διοξινών, αλλά έχουν διαφορετικά τοξικολογικά χαρακτηριστικά και αναφέρονται ως «μη παρόμοια με τις διοξίνες PCBs» (*N DL-PCBs/ Non dioxine-like*).

Το άθροισμα των έξι PCBs δεικτών (PCB 28, 52, 101, 138, 153 και 180) περιλαμβάνει περίπου το ήμισυ των συνολικών NDL-PCBs που υπάρχουν σε ζωοτροφές και τρόφιμα. Το σύνολο αυτό θεωρείται κατάλληλος δείκτης για την εμφάνιση NDL-PCBs και την έκθεση του ανθρώπου σε αυτά γι' αυτό και μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή. Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Μοριακές δομές και μοριακά βάρη PCBs

Όνομασία	Συντ.	Μοριακό Βάρος (g/mol)	Μοριακός Τύπος	Συντακτικός Τύπος
2,4,4-τριχλωρο διφαινύλιο	PCB ₂₈	257.5	C ₁₂ H ₇ Cl ₃	
2,2', 5,5'-τετραχλώρο διφαινύλιο	PCB ₅₂	292.0	C ₁₂ H ₆ Cl ₄	
2,2', 4,5,5'-πενταχλώρο διφαινύλιο	PCB ₁₀₁	326.4	C ₁₂ H ₅ Cl ₅	
2,2', 3,4,4', 5'-εξαχλώρο διφαινύλιο	PCB ₁₃₈	360.9	C ₁₂ H ₄ Cl ₆	
2,2', 4,4', 5,5'-εξαχλώρο διφαινύλιο	PCB ₁₅₃	360.9	C ₁₂ H ₄ Cl ₆	
2,2', 3,4,4', 5,5'-επταχλώρο διφαινύλιο	PCB ₁₈₀	395.3	C ₁₂ H ₃ Cl ₇	

3.1.2 Πηγές και ιδιότητες των PCBs

Τα PCBs κατασκευάστηκαν αποκλειστικά και χρησιμοποιήθηκαν ευρέως για πολλά χρόνια από τον άνθρωπο. Δεν υπάρχουν γνωστές φυσικές πηγές PCB στο περιβάλλον. Η εμπορική παραγωγή των PCB και η ευρεία χρήση τους σε πολλές βιομηχανικές εφαρμογές ξεκίνησε το 1930 και συνεχίστηκε μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1970. Τα PCBs χρησιμοποιήθηκαν κυρίως ως ηλεκτρικά μονωτικά υγρά σε πυκνωτές και μετασχηματιστές και επίσης ως

υδραυλικά, θερμικά και λιπαντικά υγρά. Τα PCBs αναμίχθηκαν με άλλες χημικές ουσίες ως πλαστικοποιητές και επιβραδυντικά πυρκαγιάς και χρησιμοποιήθηκαν ευρέως. Όταν τα PCBs εμπλέκονται σε πυρκαγιές, το κύριο προϊόν της καύσης είναι το υδροχλωρικό οξύ, το οποίο επειδή δεν είναι εύφλεκτο, χρησίμευε για να σβήσει τη φωτιά. Έτσι, τα PCBs ήταν ιδιαίτερα επιθυμητά για εφαρμογές όπου η φωτιά αποτελούσε απειλή για τη ζωή και την ιδιοκτησία, όπως στον ηλεκτρικό εξοπλισμό των εμπορικών κτιρίων και των νοσοκομείων, στα υδραυλικά συστήματα, στα χυτήρια και στα συστήματα μεταφοράς θερμότητας. Στις ΗΠΑ, τα PCBs κατασκευάστηκαν από το 1929 έως τα μέσα του 1977, αν και πολλά προϊόντα παρέμειναν για χρήση για δεκαετίες μετά την αναστολή της παραγωγής τους¹³³. Τα PCBs εκτός από την κυρίως χρήση τους σε μετασχηματιστές και πυκνωτές χρησιμοποιήθηκαν και σε άλλους ηλεκτρικούς εξοπλισμούς, ως ψυκτικά και λιπαντικά λόγω των εξαιρετικών ιδιοτήτων ηλεκτρικής και θερμικής αντοχής τους. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης σε πλαστικοποιητές, επικαλύψεις επιφανειών, μελάνια αυτογραφικού αντιγραφικού χαρτιού, κόλλες, χρώματα και φυτοφάρμακα. Δομικά υλικά που πιθανώς περιέχουν PCBs είναι πλακάκια, χρώματα, δάπεδα, καλύμματα, τάπητες, μονωτικά και στεγανοποιητικά πληρωτικά υλικά που χρησιμοποιούνταν κατά την κατασκευή κτιρίων¹³²⁻¹³³.

Συνήθεις εμπορικές ονομασίες των PCBs που χρησιμοποιήθηκαν ευρέως είναι τα Aroclor, Clophen, Pyralene, Kanechlor και Perchlor.

Είναι είτε ελαιώδη υγρά είτε στερεά και είναι άχρωμα έως ανοικτά κίτρινα. Ορισμένα PCBs είναι πτητικά και μπορεί να υπάρχουν ως ατμός στον αέρα. Δεν έχουν γνωστή οσμή ή γεύση¹³⁴.

Μια σημαντική ιδιότητα των PCBs είναι η γενική αδράνεια τους. Τα PCBs αντέχουν τόσο στα οξέα όσο και στα αλκάλια και έχουν θερμική σταθερότητα, καθιστώντας τα έτσι χρήσιμα υλικά σε μια ευρεία ποικιλία εφαρμογών. Ακόμη, εκτός από την ανθεκτικότητα στη χημική και θερμική υποβάθμιση που τα χαρακτηρίζει, είναι ανθεκτικά στη βιοαποικοδόμηση και έχουν την ικανότητα βιοσυσσώρευσης¹³⁴. Μία επίσης σημαντική ιδιότητα των PCBs, που τα έκανε να χρησιμοποιούνται ευρέως στη βιομηχανία, είναι η αντοχή τους στη φωτιά, για αυτό και χρησιμοποιούνταν ως επιβραδυντές φλόγας¹³³. Χαρακτηρίζονται από μικρή υδατοδιαλυτότητα και αυξημένη λιποφιλικότητα και η οξεία

τοξικότητα τους χαρακτηρίζεται χαμηλή. Η χημική σταθερότητα και λιποφιλικότητα αυτών των ενώσεων σε συνδυασμό με την αντοχή τους στην αποικοδόμηση έχει ως αποτέλεσμα την χρόνια παραμονή τους στο περιβάλλον και τη βιοσυσσώρευση σε ζωικούς οργανισμούς με την είσοδο τους στις διάφορες αλυσίδες τροφίμων¹³²⁻¹³³.

3.1.3 Επιδράσεις των PCBs στην ανθρώπινη υγεία

Οι ίδιες τους οι ιδιότητες που έκαναν τα PCB να χρησιμοποιούνται στην βιομηχανία είναι αυτές που τους προσδίδουν τις τοξικές τους επιδράσεις. Οι επιδράσεις τους στην ανθρώπινη υγεία είναι πολλές και αφορούν σε διαφορετικά είδη ασθενειών. Τα PCBs όταν καίγονται παράγουν διοξίνες ενώ η τοξική δράση των dioxin-like σχετίζεται με την αλληλεπίδρασή τους με τον ARH υποδοχέα.

Εργασίες έδειξαν πως τα PCBs επιδρούν στην εύρυθμη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και μπορούν να προκαλέσουν καρδιοπάθειες¹³⁵⁻¹³⁶. Αυξημένα επίπεδα PCBs στον ορό του αίματος σχετίζονται επίσης με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2¹³⁷⁻¹⁴⁰. Μελέτες έχουν δείξει τη δράση των PCBs ως ενδοκρινικοί διαταράκτες και σχετικά με άλλες ορμόνες όπως μεταβολιτών της βιταμίνης D3¹⁴¹. Τα PCBs επίσης επιδρούν στο ανοσοποιητικό όπως έχουν δείξει μελέτες σε εγκύους και νεογέννητα^{142,143} αλλά και σε παιδιά¹⁴⁴. Άλλες έρευνες στοχοποιούν τα PCBs για νευρικές και συμπεριφορικές διαταραχές¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Σειρά μελετών έχει επίσης αποδείξει την επίδραση των PCBs τόσο στο αναπαραγωγικό όσο και στο αναπτυξιακό σύστημα εμβρύων και παιδιών¹⁴⁸⁻¹⁵².

Τέλος, πολλές εργασίες έχουν υποδείξει την μεταλλαξογόνο – καρκινογόνο δράση των ενώσεων αυτών με αποτέλεσμα την συσχέτιση τους με την εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου. Τα PCBs έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση λευχαιμιών¹⁵⁴⁻¹⁵⁵, καρκίνου του πνεύμονα¹⁵⁶, καρκίνου του μαστού¹⁵⁷⁻¹⁵⁹, καρκίνου των όρχεων¹⁶⁰, καρκίνου του προστάτη¹⁶¹⁻¹⁶². Μάλιστα ο IARC το 2016 αναθεώρησε την αρχική του κατάταξη και με δεδομένη την σύνδεση μεταξύ έκθεσης σε PCBs και εμφάνισης μελανώματος, κατέταξε τα PCBs στην κατηγορία 1 ως καρκινογόνα για τον άνθρωπο¹⁶³.

3.2 Οργανοχλωριωμένα γεωργικά φάρμακα (OCPs)

3.2.1 Γενικά

Οι τελευταίες δεκαετίες χαρακτηρίζονται αφενός μεν από σημαντικές εξελίξεις στο χώρο των γεωργικών φαρμάκων αφετέρου διατυπώνονται σημαντικές επιφυλάξεις αναφορικά με τις επιδράσεις που ασκούνται σε επίπεδο χλωρίδας και πανίδας. Τα πρωταρχικά γεωργικά προϊόντα έχουν αρχίσει σταδιακά να αποσύρονται και να χρησιμοποιούνται όλο και λιγότερο με τις ανησυχίες της επιστημονικής κοινότητας να είναι έκδηλες. Πλέον είναι κοινά αποδεκτό ότι τα γεωργικά φάρμακα ασκούν σημαντική επίδραση στο περιβάλλον αλλά και στην υγεία εξαιτίας της παρουσίας επιβλαβών χημικών ουσιών. Η προσπάθεια εστιάζει στη λήψη των αναγκαίων προληπτικών μέτρων αλλά και βελτίωση των συστατικών τους στοιχείων ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι όποιες επιπτώσεις. Τα γεωργικά φάρμακα διακρίνονται σε τέσσερις (4) βασικές κατηγορίες¹⁶⁴:

1. Γεωργικά φάρμακα που δεν αλλοιώνονται χημικά ή αλλοιώνονται πολύ αργά με αποτέλεσμα να παραμένουν στο περιβάλλον μετά την ολοκλήρωση της καλλιέργειας. Στη συγκεκριμένη κατηγορία ανήκουν τα OCPs.
2. Εντομοκτόνα. Αποτελούν γεωργικά φάρμακα τα οποία στοχεύουν στην αντιμετώπιση των εντόμων χωρίς να βλάπτουν τις καλλιέργειες. Μεταξύ αυτών αναφέρονται τα οργανοφωσφορικά, τα καρβαμιδικά και τα πυρεθροειδή εντομοκτόνα.
3. Παρασιτοκτόνα ή μυκητοκτόνα. Στοχεύουν στην αντιμετώπιση φυτικών και ζωικών παρασίτων τα οποία καταστρέφουν τις καλλιέργειες.
4. Ζιζανιοκτόνα. Η συγκεκριμένη κατηγορία γεωργικών φαρμάκων αποσκοπεί στην καταστροφή των βλαπτικών φυτών που αναπτύσσονται στις καλλιέργειες και εμποδίζουν την ανάπτυξη των καλλιεργειών. Ξεχωρίζουν τα ζιζανιοκτόνα τριαζίνης, φαινοξυοξέων, τα χλωροακετανιλίδια κ.ά.

Τα OCPs χρησιμοποιήθηκαν από το 1940 και έπειτα για την καταπολέμηση ζιζανίων και εντόμων στις καλλιέργειες σε μεγάλες ποσότητες και σε παγκόσμια κλίμακα. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν στις ΗΠΑ ενώ ακόμα και

σήμερα σε κάποιες αναπτυσσόμενες χώρες συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση μεταδοτικών ασθενειών όπως η μαλάρια¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας παραμονής τους στο περιβάλλον και των τοξικών τους επιδράσεων στην ανθρώπινη υγεία οι κυβερνήσεις των ανεπτυγμένων χωρών απαγόρευσαν τη χρήση των περισσότερων από αυτά τις δεκαετίες του 1970 και 1980 εκτός από το lindane και το endosulfan που απαγορεύτηκαν το 2006 και 2010 αντίστοιχα¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Μερικά από τα σημαντικότερα OCPs που μελετήθηκαν σε αυτή τη διατριβή παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Μοριακή δομή και μοριακά βάρη OCPs

Όνομασία	Συντ.	Μοριακό Βάρος (g/mol)	Μοριακός Τύπος	Συντακτικός Τύπος
α-1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexane	αHCH	290.83	C ₆ H ₆ Cl ₆	
β-1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexane	βHCH	290.83	C ₆ H ₆ Cl ₆	
1α,2α,3β,4α,5α,6β-Hexachlorocyclohexane	Lindane	290.83	C ₆ H ₆ Cl ₆	
1,4,5,6,7,8,8-Heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindene	Heptachlor	373.32	C ₁₀ H ₅ Cl ₇	
	Aldrin	364.91	C ₁₂ H ₈ Cl ₆	
exo-1,4,5,6,7,8,8-Heptachloro-2,3-epoxy-4,7-methano-3a,4,7,7a-tetrahydroindane	Heptachlor Epoxide	389.32	C ₁₀ H ₅ Cl ₇ O	
1,2,3,4,10,10-Hexachloro-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-6,7-epoxy-1,4:5,8-dimethanonaphthalene	Dieldrin	380.91	C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O	
	Endrin	380.91	C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O	
1,1-Dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethene	44DDE - ppDDE	318.03	(C ₆ H ₄) ₂ C=CCl ₂	
(2,4'-Dichlorodiphenyl) dichloroethane	24DDD - opDDD	320.04	(C ₆ H ₄) ₂ CHCHCl ₂	
1,1-Dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane	44DDD - ppDDD	320.04	(C ₆ H ₄) ₂ CHCHCl ₂	
1,1,1-Trichloro-2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)ethane	24DDT - opDDT	354.49	C ₁₄ H ₉ Cl ₅	
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane,	44DDT - ppDDT	354.49	(C ₆ H ₄) ₂ CHCCl ₃	

3.2.2 Χρήση και ιδιότητες OCPs

Η χρήση των OCPs παρατηρείται εδώ και αρκετές δεκαετίες με σημαντικές επιδράσεις σε επίπεδο περιβάλλοντος. Σε ετήσια βάση ανά τον κόσμο παράγονται εκατομμύρια τόνοι χλωρίου με περίπου το 80% εξ αυτού να χρησιμοποιείται ως α' ύλη στην παραγωγή OCPs. Οι επιλογές για την εφαρμογή των OCPs περιλαμβάνουν τον αεροψεκασμό, τον ψεκασμό των υπέργειων τμημάτων των φυτών ή με απευθείας εναπόθεση στο έδαφος. Ανεξάρτητα από τον τρόπο εφαρμογής, τα OCPs διαχέονται στο περιβάλλον και σε ορισμένες περιπτώσεις η διασπορά τους μπορεί να φθάσει αρκετά χιλιόμετρα μακριά από το αρχικό σημείο. Με τον ψεκασμό των δέντρων και με την εναπόθεση των OCPs απευθείας στο έδαφος, οι χημικές ουσίες μεταφέρονται και με την έκπλυσή τους από τη βροχή ή την άρδευση στο ευρύτερο περιβάλλον¹⁷¹.

Η διασπορά OCPs στο περιβάλλον δημιουργεί σημαντικά προβλήματα στους οργανισμούς και μικροοργανισμούς. Ουσιαστικά συμβάλλουν στη θανάτωση ωφέλιμων οργανισμών πέρα των όποιων βλαβερών με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η φυσική ισορροπία. Τα OCPs περιλαμβάνουν ουσίες επιδρώντας αρνητικά και στη σύνθεση του εδάφους, σε κύκλους όπως του αζώτου, του θείου και του φωσφόρου καθώς και στην μικροβιακή σύνθεση των ριζών. Η σταθερότητα που παρουσιάζουν σε επίπεδο χημικής σύστασης και η μειωμένη υδατοδιαλυτότητας τα κάνει να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα απορρόφησης από το έδαφος ενώ ταυτόχρονα η δυσκολία αποδόμησης δημιουργεί μόνιμη ρύπανση στο περιβάλλον η οποία μεταφέρεται στη διατροφική αλυσίδα μέσω των καλλιεργειών. Η απουσία των συγκεκριμένων χημικών ενώσεων στη φύση ουσιαστικά συνδράμει στη διατήρησή τους καθώς δεν υφίστανται μηχανισμοί αντίστασης και αντιμετώπισης. Αυξημένος κίνδυνος παρουσιάζεται και στην παραγωγή ζωοτροφών με τα OCPs να εισέρχονται στην παραγωγή τους ως υπολείμματα. Οι αλλοιώσεις που συμβαίνουν στο έδαφος δημιουργούν προβλήματα στην ανάπτυξη της καλλιέργειας αντιστρέφοντας ουσιαστικά το ρόλο για τον οποίο χρησιμοποιήθηκαν και καθιστώντας τα OCPs επιβλαβή για το περιβάλλον. Σημείο που χρίζει ιδιαίτερης αναφοράς είναι τα αυξημένα επίπεδα αντοχών ζιζανίων και παρασίτων από τη συνεχή και μακρόχρονη

χρήση των οργανοχλωριωμένων γεωργικών φαρμάκων με αποτέλεσμα να καθίσταται επιβεβλημένη η χρήση υψηλότερων δόσεων ή ισχυρότερων γεωργικών φαρμάκων. Ο συνεχής αυτός αγώνας επικράτησης δημιουργεί πολλαπλά προβλήματα καθώς παράγονται ισχυρότερα γεωργικά φάρμακα με σημαντικές επιδράσεις στο περιβάλλον και την ανθρώπινη υγεία, αλλοιώσεις στην παραγωγή με τη δημιουργία μεταλλαγμένων ποικιλιών και καταστροφή της βιοποικιλότητας¹⁷¹.

3.2.3 Τοξική δράση των OCPs

Η έκθεση σε OCPs μπορεί να είναι εξαιρετικά τοξική για τον άνθρωπο και άλλους οργανισμούς αφού έχουν σχεδιαστεί για να είναι δηλητηριώδη¹⁷². Επίσης, μπορεί να είναι βλαπτικά για ανθρώπους που εκτίθενται σε αυτά λόγω επαγγελματικής χρήσης, λόγω κατανάλωσης τροφής με υπολείμματα ακόμα και λόγω εισπνοής αέρα που έχει εμπλουτιστεί σε OCPs¹⁷³. Ακόμα και σε πολύ μικρές ποσότητες τα OCPs μπορεί να έχουν αντίστροφα αποτελέσματα στην ανάπτυξη των παιδιών¹⁷⁴ αφού είναι πιο ευάλωτα στα OCPs από τους ενήλικες¹⁷⁵.

Οι πιθανές πορείες έκθεσης των OCPs είναι μέσω του δέρματος, των ματιών, του αναπνευστικού και του στόματος ενώ έχουν συνδεθεί με πληθώρα ασθενειών. Πολλές εργασίες έχουν συνδέσει τα OCPs με την εκδήλωση άσθματος μέσω φλεγμονής ή ενδοκρινικής διαταραχής¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. Άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει την έκθεση σε OCPs με την εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη¹⁸⁰⁻¹⁸³ ακόμα και με τη νόσο Parkinson¹⁸⁴⁻¹⁸⁵. Η έκθεση σε OCPs έχει επίσης συνδεθεί με νευροψυχικές και νοητικές διαταραχές¹⁸⁶⁻¹⁸⁷. Άλλες επιδράσεις σχετίζονται κυρίως με το αναπαραγωγικό σύστημα των αντρών¹⁸⁸⁻¹⁸⁹.

Οι πιο σημαντικές όμως συνέπειες από την έκθεση σε OCPs σχετίζονται με την εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης¹⁹⁰, των όρχεων¹⁹¹ και του προστάτη¹⁹², ο καρκίνος στον εγκέφαλο¹⁹³, ο καρκίνος του μαστού¹⁹⁴⁻¹⁹⁷, ο καρκίνος των ωοθηκών και του θυρεοειδή¹⁹⁸, ο καρκίνος του πνεύμονα¹⁹⁹, ο καρκίνος του ήπατος²⁰⁰⁻²⁰² και του παγκρέατος²⁰³⁻²⁰⁴, είναι οι πιο σημαντικές περιπτώσεις που έχουν μελετηθεί. Οι λευχαιμίες

αποτελούν μια ακόμη περίπτωση ισχυρής συσχέτισης με την έκθεση σε OCPs αφού μελέτες την έχουν συνδέσει με το non-Hodgkin λέμφωμα²⁰⁵⁻²⁰⁸ και τις οξείες λευχαιμίες σε παιδιά και ενηλίκους²⁰⁹⁻²¹².

Έτσι, ο IARC έχει κατηγοριοποιήσει το lindane²¹³ στην ομάδα 1 ως καρκινογόνο, το DDT²¹³, το aldrin και το dieldrin²¹⁴ στο γκρουπ 2A ως πιθανώς καρκινογόνα, τα heptachlor²¹⁵, αHCH και βHCH²¹⁶ στο 2B ως εν δυνάμει καρκινογόνα και το endrin²¹⁶ στο γκρουπ 3 ως μη ταξινομηθέντα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΕΤΑΛΛΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΟΕΙΔΗ

4.1 Γενικά

Τα μέταλλα είναι ουσίες με υψηλή ηλεκτρική αγωγιμότητα, ελατές και παρουσιάζουν λάμψη ενώ εύκολα μετατρέπονται σε κατιόντα χάνοντας ηλεκτρόνια. Βρίσκονται φυσιολογικά στον στερεό φλοιό της Γης και οι περιεκτικότητές τους διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή το οποίο σημαίνει πως και περιφερειακά οι συγκεντρώσεις θα διαφέρουν²¹⁷.

Με τον όρο «βαρέα μέταλλα» νοούνται τα μέταλλα με ειδική πυκνότητα πάνω από 5 g cm^{-3} και τα οποία προκαλούν διαταραχές στο περιβάλλον και τους ζώντες οργανισμούς²¹⁸. Τα μέταλλα αυτά υπεισέρχονται στην ομαλή λειτουργία πολλών βιοχημικών και μη διεργασιών στους οργανισμούς και ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις μπορούν να αποτελέσουν κίνδυνο. Παρόλο που η τοξικότητα τους έχει μελετηθεί επί σειρά ετών οι εκπομπές μετάλλων από ανθρώπινες δραστηριότητες συνεχίζουν και μάλιστα αυξάνονται σε κάποιες περιοχές. Τα μέταλλα αποτελούν σημαντικούς περιβαλλοντικούς ρύπους και η τοξικότητα τους αποτελεί αντικείμενο ερευνών σε περιβαλλοντικό, εξελικτικό, διατροφικό και οικολογικό επίπεδο²¹⁹⁻²²⁰.

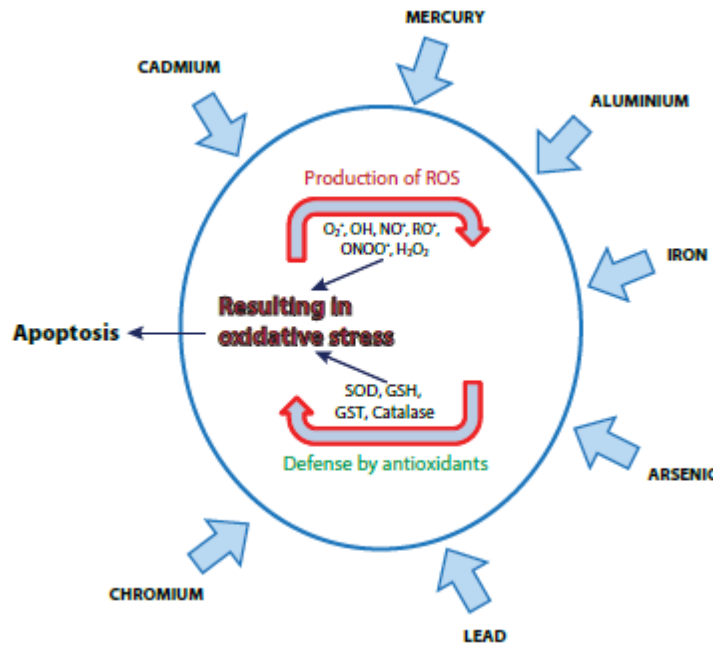
4.2 Πηγές και πορεία μετάλλων

Τα μέταλλα εκλύονται στον περιβάλλοντα χώρο της αρχικής τους εύρεσης με φυσικό ή ανθρωπογενή τρόπο. Πηγές μετάλλων αποτελούν φυσικές διαδικασίες όπως οι εκρήξεις ηφαιστείων, η αποσάθρωση του εδάφους και η διάβρωση του στερεού φλοιού λόγω έντονων καιρικών φαινομένων. Οι ανθρωπογενείς πηγές τους περιλαμβάνουν εξορύξεις, βιομηχανικές εκπομπές, αστικές εκπομπές και εκπομπές αυτοκινήτων, αστικά απόβλητα, ανεξέλεγκτη απόθεση απορριμμάτων πάσης φύσεως καθώς και χρήση γεωργικών φαρμάκων²²¹. Πιο συγκεκριμένα στην ατμόσφαιρα, το Al σχετίζεται κυρίως με φυσικές εκπομπές σκόνης²²² τα Cd, Cr, Co, Cu, Pb, Ga και το μεταλλοειδές As προέρχονται από καύσεις διάφορων τύπων άνθρακα²²³⁻²²⁴.

ενώ τα V, Ni και Pb έχουν συσχετιστεί κυρίως με εκπομπές από καύση πετρελαίου και πετρελαιοειδών ²²⁵⁻²²⁶. Η βιομηχανική παραγωγή σιδήρου και χάλυβα αποτελεί επίσης σημαντική πηγή εκπομπής για τα Ni, Zn, Pb και Cu ²²⁷. Τα μέταλλα χαρακτηρίζονται ως ιχνοστοιχεία εξαιτίας της ύπαρξής τους σε «ίχνη» (συγκεντρώσεις από ppb μέχρι τα 10 ppm) ²²⁸. Η βιοδιαθεσιμότητά τους επηρεάζεται από φυσικούς παράγοντες όπως: θερμοκρασία, φάση, προσρόφηση και απομόνωση. Η βιοδιαθεσιμότητά τους επηρεάζεται επίσης και από χημικούς παράγοντες, που επηρεάζουν τη συσχέτιση στη θερμοδυναμική ισορροπία, την κινητική της συμπλοκοποίησης, το αν είναι λιπόφιλα ή όχι και τη διαλυτότητα στο σύστημα οκτανόλη/νερό ²²⁹. Βιολογικοί παράγοντες όπως τα χαρακτηριστικά του είδους, η τροφική αλληλεπίδραση και η βιοχημική/φυσιολογική προσαρμογή επίσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ²³⁰.

4.3 Χαρακτηριστικά και τοξικότητα των υπό μελέτη μετάλλων

Μεταξύ των μετάλλων κάποια χαρακτηρίζονται ως «απαραίτητα» για τον ανθρώπινο οργανισμό αφού συμμετέχουν σε πλήθος βιοχημικών αντιδράσεων είτε προστατεύοντας από χρωμοσωμικές και οξειδωτικές βλάβες είτε παίζοντας καθοριστικό ρόλο σε μεταβολικά μονοπάτια. Χαρακτηριστικά τέτοια στοιχεία είναι τα Cu, Co, Fe, Mn και Zn ενώ αξίζει να σημειωθεί πως ακόμα και γι' αυτά οι πολύ ψηλές συγκεντρώσεις πάνω από κάποια όρια μπορεί να τα κάνουν να εμφανίσουν τοξική δράση ²³¹⁻²³⁶. Αντίθετα υπάρχουν μέταλλα που είναι τοξικά ακόμα και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις και χαρακτηρίζονται «μη απαραίτητα». As, Cd, Ni, Pb (Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Τοξική δράση μετάλλων στο κύτταρο²²⁰

Έτσι, υψηλές συγκεντρώσεις τοξικών μετάλλων και έλλειψη ή υπερβολική συκέντρωση των απαραίτητων μπορεί να οδηγήσει σε πλήθος επιδράσεων στην υγεία των ανθρώπων. Η νόσος του κινητικού νευρώνα²³⁷⁻²⁴⁰, ορμονοεπαγόμενοι καρκίνοι όπως του μαστού και του προστάτη²⁴¹⁻²⁴⁴, δυσλειτουργίες του θυρεοειδή²⁴⁵, ηπατικές δυσλειτουργίες²⁴⁶⁻²⁴⁷, αναπνευστικά νοσήματα²⁴⁸⁻²⁵² και καρδιοπάθειες²⁵³⁻²⁵⁶ συνιστούν μερικές μόνο, από τις περιπτώσεις σύνδεσης των μετάλλων με προβλήματα υγείας στον άνθρωπο. Άλλες εργασίες έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ των απαραίτητων μετάλλων Cu, Mg, Se και Zn με την οξεία λευχαιμία ενώ λίγες έχουν συσχετίσει τα επίπεδα των τοξικών μετάλλων στο αίμα με τη νόσο²⁵⁷⁻²⁶⁰ και κυρίως την παιδική οξεία λευχαιμία²⁶¹⁻²⁶². Ο IARC έχει κατηγοριοποιήσει τα υπό μελέτη μέταλλα όπως φαίνεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Ταξινόμηση των μετάλλων σύμφωνα με την εμφάνιση καρκινογόνου δράσης

Μέταλλο	Σχόλια	IARC group
As	Στοιχειακό και οι ανόργανες ενώσεις του	1 (2012)
Cd	Στοιχειακό και οι ενώσεις του	1 (2012)
Pb	Στοιχειακός Pb	2B (1987)
	Ανόργανες ενώσεις	2A (2006)
	Οργανικές ενώσεις	3 (2006)
Ni	Στοιχειακό Ni	2B (1990)
	Ενώσεις Ni	1 (2012)
Cr	Στοιχειακό Cr	3 (1990)
	Ενώσεις Cr (III)	3 (1990)
	Ενώσεις Cr (VI)	1 (2012)
Al	Παραγωγή Al	1 (2012)
Co	Co και ενώσεις του	2B (1991)
	Co και ενώσεις του με καρβίδιο του W	2A (2006)

Στις παρακάτω υποενότητες παρουσιάζονται μερικά βασικά χαρακτηριστικά για τα πιο σημαντικά μέταλλα.

4.3.1 Αρσενικό (As) και τοξική δράση

Το As έχει ατομικό αριθμό 33, ατομικό βάρος 74,9, σημείο τήξης 817°C και ανήκει στην VA ομάδα του περιοδικού πίνακα. Εμφανίζει μεταλλική λάμψη ενώ γενικά δεν μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ούτε στα μέταλλα ούτε στα αμέταλλα. Χαρακτηρίζεται ως μεταλλοειδές και έχει τοξική δράση τόσο και το ίδιο όσο και οι ενώσεις του (οξειδία, σουλφίδια και άλατα με σίδηρο, νάτριο ασβέστιο, χαλκό κτλ)²⁶³. Είναι το 20^ο πιο διαδεδομένο στοιχείο στη Γη και οι ανόργανες μορφές του είναι σημαντικές για το περιβάλλον και τους οργανισμούς. Η ανθρωπογενής επιβάρυνση μπορεί να συμβαίνει από βιομηχανικές δραστηριότητες από χρήση γεωργικών φαρμάκων κ.α. και σε περίπτωση άμεσης επαφής με τον άνθρωπο και κατάποσης προκαλείται οξεία δηλητηρίαση²⁶⁴.

Το As στους οργανισμούς βιομετασχηματίζεται προς οξέα κάποια από τα οποία δεν απεκκρίνονται και έχουν αποδειχτεί πιο τοξικά από το στοιχειακό As ενώ πιθανόν σε αυτά οφείλεται η καρκινογόνος του δράση²⁶³. Η οξεία δηλητηρίαση από As σχετίζεται κυρίως με δερματοπάθειες ενώ χαμηλά επίπεδα As αλλά χρόνια έκθεση συνδέονται με μειωμένη παραγωγή ερυθρών

και λευκών αιμοσφαιρίων, καρδιοπάθειες, νευρολογικά και αναπνευστικά προβλήματα, διαβήτη ακόμα και καρκίνο του δέρματος²⁶⁵.

4.3.2 Μόλυβδος (Pb) και τοξική δράση

Ο Pb είναι ένα ιδιαίτερα τοξικό μέταλλο με υψηλή διασπορά και υψηλές συγκεντρώσεις σε πολλά μέρη του κόσμου και μπορεί να εισέλθει στο περιβάλλον με πολλές οδούς. Οι εξατμίσεις των αυτοκινήτων, τα γεωργικά φάρμακα, τα χυτήρια, οι καμινάδες των εργοστασίων, τα στερεά απόβλητα και τα απόβλητα από εργοστάσια μπαταριών είναι μερικές από αυτές²⁶⁶. Ο μηχανισμός της τοξικής του δράσης αφορά είτε στο σχηματισμό ριζών και οξειδωτικού στρες με αποτέλεσμα την κυτταρική απόπτωση²⁶⁷⁻²⁶⁸ είτε στο σχηματισμό ιόντων που μπορεί να αντικαταστήσουν κατιόντα όπως το Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} τα οποία είναι απαραίτητα για το κύτταρο²⁶⁹. Η δηλητηρίαση από Pb μπορεί να είναι είτε οξεία είτε χρόνια. Η οξεία μολυβδίαση σχετίζεται με κόπωση, ζαλάδες, ρινική δυσλειτουργία και αρθρίτιδες ενώ η χρόνια μπορεί να προκαλέσει πνευματικές διαταραχές, απώλεια βάρους, δυσλεξία, παράλυση, βλάβες στον εγκέφαλο, αυτισμό κ.α.²⁷⁰.

4.3.3 Κάδμιο (Cd) και τοξική δράση

Το Cd είναι το 7^ο πιο τοξικό από τα μέταλλα σύμφωνα με την κατάταξη της ATSDR. Είναι ένα συμπαράγωγο κατά την παραγωγή Zn και με αυτόν τον τρόπο εμπλουτίζεται το περιβάλλον με υψηλές συγκεντρώσεις Cd. Από τη στιγμή που θα εισέλθει στον οργανισμό βιοσυσσωρεύεται με τα χρόνια. Χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά κατά τον 1^ο Παγκόσμιο Πόλεμο ως υποκατάστατο του Zn και στις βιομηχανίες χρωμάτων. Σήμερα κύρια πηγή εκπομπής αποτελεί ο καπνός του τσιγάρου, τα υγρά μπαταριών, τα πλαστικά και οι ηλεκτρονικές πλακέτες²⁶⁹. Παρόλο που τα επίπεδα Cd έχουν μειωθεί στις περισσότερες βιομηχανοποιημένες χώρες παραμένει ο κίνδυνος για τους εργαζόμενους βιομηχανιών και τους κατοίκους ρυπασμένων περιοχών.

Το Cd μπορεί να προκαλέσει οξείες και χρόνιες παθήσεις. Οι οξείες επιδράσεις σχετίζονται με γαστρεντερικά προβλήματα, καταστροφή των

οστών, διατάραξη του μεταβολισμού του ασβεστίου και βλάβες στους πνεύμονες. Σε χρόνια έκθεση μπορεί να προκληθεί χρόνια νεφροπάθεια, καταστροφή των πνευμόνων και αδυναμία των οστών²⁷⁰. Το Cd είναι πολύ πιο υδρόφιλο σε σχέση με τα υπόλοιπα μέταλλα ενώ η μεγάλη του βιοδιαθεσιμότητα το οδηγεί στην έντονη βιοσυσσώρευση στους οργανισμούς.

4.3.4 Χρώμιο (Cr) και τοξική δράση

Το Cr είναι το 7^ο πιο διαδεδομένο στοιχείο στη Γη²⁷¹ και μπορεί να υπάρξει σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις από Cr²⁺ έως Cr⁶⁺ με το Cr³⁺ και το Cr⁶⁺ να είναι οι πιο συνηθισμένες αλλά και πιο τοξικές για φυτά, ζώα και ανθρώπους. Το Cr εισέρχεται στο περιβάλλον από την καύση πετρελαίου και άνθρακα και πετροχημικών από μεταλλουργίες, χαλυβουργίες, χαρτοποιίες, βυρσοδεψεία, εργοστάσια ηλεκτρονικών πλακετών, λιπάσματα, πηγάματα και λύματα²⁷². Λόγω της παρουσίας οξυγόνου στο περιβάλλον το Cr(III) οξειδώνεται σε Cr (VI) το οποίο είναι εξαιρετικά τοξικό και ευδιάλυτο στο νερό²⁷³. Το Cr(III) αντίθετα αποτελεί σημαντικό απαραίτητο ιχνοστοιχείο και συμμετέχει στον κύκλο της γλυκόζης. Η τοξική δράση των ενώσεων του Cr έχει μελετηθεί από πειράματα *in vivo* και *in vitro* και μπορούν αν προσβάλλουν το DNA προκαλώντας βλάβες στη φυσιολογική δομή και λειτουργία του²⁷⁴⁻²⁷⁵.

4.3.5 Νικέλιο (Ni) και τοξική δράση

Το νικέλιο αποτελεί το 5^ο πιο κοινό στοιχείο στον στερεό φλοιό της γης, έχει ατομικό αριθμό 28, ανήκει στην ομάδα VIII του περιοδικού πίνακα και έχει ατομικό βάρος 58,71 και σημείο τήξης 1453°C. Είναι σκληρό, εύπλαστο, με έντονη λάμψη και ανθεκτικό στη διάβρωση. Οι εκπομπές νικελίου σε παγκόσμιο επίπεδο από την καύση του άνθρακα υπολογίζονται να είναι περίπου 20 kt yr⁻¹ καθώς και από προϊόντα πετρελαίου εσωτερικής καύσης εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 10 έως 40 kt yr⁻¹. Το νικέλιο παρουσιάζει ευρεία βιομηχανική χρήση με αποτέλεσμα τον εμπλουτισμό της ατμόσφαιρας. Τέτοιες βιομηχανίες είναι οι βιομηχανίες κραμάτων νικελίου, η χαλυβουργία, οι βιομηχανίες μπαταριών, χειρουργικών εμφυτευμάτων, κοσμημάτων αλλά και

βιομηχανίες ειδών υψηλής τεχνολογίας όπως πτερύγια και εξαρτήματα πυρηνικών αντιδραστήρων. Φυσικές πηγές του νικελίου είναι η ηφαιστειακή δραστηριότητα και η αιώρηση σκόνης ορυκτών και πετρωμάτων πλούσιων σε νικέλιο²⁷⁶. Η τοξικότητα του νικελίου και των ενώσεών του στον άνθρωπο εξαρτάται από τη συγκέντρωση, τη διάρκεια, το είδος της έκθεσης καθώς και την ευαισθησία και τη φυσική κατάσταση του ατόμου²⁷⁶.

Έρευνες σχετικά με την τοξικότητα του νικελίου, έχουν αναφέρει αναπτυξιακές, γονιδιοτοξικές, νευρολογικές, αναπαραγωγικές και καρκινογόνες επιδράσεις. Σε γενικές γραμμές οι διαλυτές ενώσεις του νικελίου είναι πιο τοξικές από τις λιγότερο διαλυτές. Η επαφή με αντικείμενα καθημερινής χρήσης όπως κοσμήματα και σκεύη από ανοξείδωτο χάλυβα μπορεί να προκαλέσει διαφόρων τύπων δερματίτιδες²⁷⁷. Το νικέλιο είναι εξαιρετικά τοξικό όταν εισπνέεται, γι' αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή στη βιομηχανία. Ο καρκίνος του πνεύμονα και της ρινικής κοιλότητας ήταν οι πιο συχνές μορφές που αναφέρονταν σε εργαζομένους διυλιστηρίων νικελίου. Έως και το 55% του εισπνεόμενου ελαφρώς διαλυτού νικελίου διατηρείται στους πνεύμονες. Ωστόσο, όταν απορροφηθεί στο αίμα, κατά κύριο λόγο αποβάλλεται με τα ούρα²⁷⁸. Μάλιστα οι Yang et al 2008²⁷⁹ έχουν συνδέσει το Ni που μέτρησαν στα ούρα με την εμφάνιση λευχαιμίας.

4.3.6 Αργίλιο (Al) και τοξική δράση

Το Al είναι το 3^ο πιο διαδεδομένο στοιχείο στο στερεό φλοιό της Γης και απαντάται ως Al³⁺²⁸⁰. Η εξόρυξη και η κατεργασία του Al ανεβάζει τα επίπεδά του στο περιβάλλον²⁸¹. Η τοξική του δράση στον άνθρωπο σχετίζεται με την αντικατάσταση των απαραίτητων μετάλλων Mg²⁺ και Fe³⁺ με αποτέλεσμα την πρόκληση προβλημάτων επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων αλλά και δυσλειτουργίες στην ανάπτυξη του κυττάρου. Οι αλλαγές στους νευρώνες που προκαλεί η αντικατάσταση του Al μοιάζει με αυτές που συμβαίνουν σε ασθενείς με νόσο Alzheimer και σύμφωνα με τον WHO²⁸² μπορεί να σχετίζεται. Οι πιο έντονες επιδράσεις λοιπόν του Al στην υγεία φορούν στη νευροτοξικότητά του²⁸³. Άλλες επιπτώσεις αφορούν στην εμφάνιση

δερματοπαθειών, πνευμονοπάθειες, προβλήματα στην ανάπτυξη των οστών και αναιμία²²⁰.

4.3.7 Σίδηρος (Fe) και τοξική δράση

Ο Fe είναι το πιο διαδεδομένο στοιχείο μετάπτωσης και το 2^ο πιο διαδεδομένο από τα μέταλλα στο στερεό φλοιό της Γης. Βιολογικά είναι το πιο σημαντικό ιχνοστοιχείο για τους οργανισμούς αφού αποτελεί τον συμπαράγοντα πολλών πρωτεϊνών και ενζύμων απαραίτητων για την εύρυθμη λειτουργία των οργανισμών. Παρ' όλα αυτά πάνω από κάποια επίπεδα ο Fe μπορεί να αποτελέσει δηλητήριο. Η τοξικότητα του Fe χωρίζεται σε 4 στάδια. Το πρώτο συμβαίνει μετά από δωρη υπερσιδήρωση και περιλαμβάνει γαστρορραγία, εμετούς και διάρροιας²⁸⁴. Το δεύτερο με 6-24 ώρες υπερβολικής δόσης είναι η λανθάνουσα φάση, το τρίτο (12-96 ώρες) αποτελεί τα βασικά συμπτώματα όπως σοκ, ταχυκαρδία, ηπατική νέκρωση και κάποιες φορές θάνατο. Το 4^ο στάδιο (2-6 εβδομάδες) περιλαμβάνει γαστρεντερικές εξελκώσεις και ανάπτυξη περιστολής σε όλο το σύστημα²⁸⁵. Οι υπερβολικές δόσεις Fe αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου ειδικά στις ανεπτυγμένες χώρες με έντονη κατανάλωση κρέατος. Εργαζόμενοι που εκτίθενται σε άσβεστο που περιέχει 30% Fe κινδυνεύουν από ασβέστωση τη 2^η σημαντικότερη αιτία καρκίνου του πνεύμονα²⁸⁶. Ο Fe μπορεί να προκαλέσει καρκίνο κυρίως μέσω της οξειδωσης των μορίων DNA²⁸⁷. Επίσης, τα ιόντα Fe αντιδρούν με ενώσεις όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου εκλύοντας ελεύθερες ρίζες²⁸⁸ οι οποίες απενεργοποιούν χρήσιμα ένζυμα αποπολυμερίζουν πολυσακχαρίτες, αρχίζουν την οξειδοαναγωγή των λιπιδίων ενώ σπάζουν το DNA και κάποιες φορές μπορούν να οδηγήσουν σε μεταλλάξεις ή κυτταρικό θάνατο²⁸⁹⁻²⁹⁰.

4.3.8 Χαλκός (Cu) και τοξική δράση

Ο χαλκός έχει ατομικό αριθμό 29, ατομικό βάρος 63,546 και σημείο τήξης 1084,6 °C. Είναι το πρώτο στοιχείο της ομάδας IB του περιοδικού πίνακα, ανήκει στα βαρέα μέταλλα αλλά και στα μέταλλα μετάπτωσης. Η μέση περιεκτικότητα του χαλκού στον φλοιό της γης είναι 50 ppm. Μικροποσότητες

ενώσεων χαλκού υπάρχουν και στον αέρα. Οι κυριότερες ενώσεις του χαλκού είναι ο μαλαχίτης, ο κυπρίτης, ο βορνίτης, ο αζουρίτης και ο χαλκοκυρίτης. Μεγάλες ποσότητες χαλκού απελευθερώνονται στο περιβάλλον μέσω της ανθρωπογενούς δραστηριότητας. Η παραπάνω δραστηριότητα προκύπτει από την ανάγκη για κατεργασία και μετατροπή των μεταλλευμάτων, καθώς επίσης και από τη βιομηχανική, εμπορική και οικιακή χρήση, την φθορά και εναπόθεση του χαλκού²⁹¹. Ο χαλκός είναι ευρέως κατανεμημένος σε βιολογικούς ιστούς, όπου εμφανίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη μορφή οργανικών συμπλόκων, πολλά από τα οποία είναι μεταλλοπρωτεΐνες και λειτουργούν ως ένζυμα. Τα ένζυμα του χαλκού εμπλέκονται σε ποικίλες μεταβολικές αντιδράσεις, όπως η χρήση οξυγόνου κατά τη διάρκεια της κυτταρικής αναπνοής και της χρήσης ενέργειας. Συμμετέχουν επίσης στη σύνθεση βασικών για την υγεία ενώσεων, όπως είναι οι πρωτεΐνες των συνδετικών ιστών του σκελετού και των αιμοφόρων αγγείων καθώς και σε μια σειρά νευροδραστικών ενώσεων που σχετίζονται με τη λειτουργία του νευρικού ιστού. Εκτιμάται ότι το ενήλικο ανθρώπινο σώμα περιέχει 80 mg χαλκού, με εύρος που κυμαίνεται από 50-120 mg. Τα επίπεδα του χαλκού στο έμβryo και το βρέφος διαφέρουν από αυτά του ενήλικα. Ο χαλκός στο ανθρώπινο αίμα κατανέμεται κυρίως μεταξύ των ερυθροκυττάρων και του πλάσματος²⁹²⁻²⁹³.

Στους ανθρώπους, η οξεία δηλητηρίαση από χαλκό είναι σπάνια και συνήθως προκύπτει από τρόφιμα ή ποτά που βρίσκονται σε χάλκινα δοχεία²⁹⁴. Τα συμπτώματα οξείας δηλητηρίασης από χαλκό περιλαμβάνουν σιελόρροια, επιγαστρικό πόνο, ναυτία, έμετο και διάρροια, τα οποία πιθανώς οφείλονται στην ερεθιστική δράση του²⁹¹⁻²⁹³. Τα κλινικά συμπτώματα της χρόνιας τοξικότητας του χαλκού είναι λιγότερο εμφανή και εμφανίζονται μόνο όταν ξεπερνιέται η ικανότητα της προστατευτικής ηπατικής απομόνωσης του χαλκού, οδηγώντας σε ηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος, ίκτερο και σπάνια αιμολυτική κρίση παρόμοια με εκείνη που συνοδεύει την οξεία τοξικότητα του χαλκού²⁹⁴. Ο Cu όπως και ο Fe παρόλο που αποτελούν απαραίτητα ιχνοστοιχεία για τον οργανισμό αν ξεπεράσουν κάποια όρια μπορεί να γίνουν επιβλαβή και να σχετίζονται με την εμφάνιση ασθενειών ακόμα και καρκίνου όπως λευχαιμία^{260-261,295}

4.3.9 Κοβάλτιο (Co) και τοξική δράση

Το Co είναι ένα σκληρό, γκρίζο και όλκιμο μεταλλικό στοιχείο, του οποίου οι χημικές ιδιότητες είναι παρόμοιες με αυτές του σιδήρου και του νικελίου²⁹⁶. Τα ιόντα του μεταλλικού Co είναι ιχνοστοιχεία ευρέως διαδεδομένα στη φύση. Τα ιχνοστοιχεία είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική λειτουργία των οργανισμών, συμμετέχουν στην πρόληψη των διατροφικών ελλείψεων, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, στην αντιοξειδωτική άμυνα και στην πρόληψη των χρόνιων παθήσεων²⁹⁷. Η μόνη γνωστή βιολογική λειτουργία του Co είναι ο ρόλος του ως μεταλλικό συστατικό της βιταμίνης B12, που ονομάζεται επίσης κυανοκοβαλαμίνη²⁹⁷⁻²⁹⁸. Οι άνθρωποι εκτίθενται συχνά σε διάφορες ενώσεις του Co στην καθημερινή τους ζωή. Ο γενικός πληθυσμός εκτίθεται κυρίως μέσω της εισπνοής του ατμοσφαιρικού αέρα και της κατάποσης των τροφίμων και του πόσιμου νερού που περιέχουν συνθετικές ενώσεις του κοβαλτίου²⁹⁸. Η έκθεση σε Co κατά την εργασία είναι ένα άλλο σχετικά συχνό γεγονός, καθώς το Co έχει πολλές βιομηχανικές εφαρμογές (παραγωγή σκληρών μετάλλων, λείανση, εξόρυξη, βαφή). Για χιλιάδες χρόνια, το Co έχει χρησιμοποιηθεί ως χρωστικός παράγοντας για γυαλί, κεραμικά και κοσμήματα λόγω του χαρακτηριστικού μπλε χρώματος ορισμένων ενώσεών του²⁹⁹. Επιπλέον, το Co είχε ευρεία χρήση στην ιατρική, εγκαταλείφθηκε όμως με το πέρασμα του χρόνου^{296,298,300}.

Η τοξικότητα του κοβαλτίου εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη χημική του μορφή. Στους επαγγελματικούς χώρους αλλά και στο περιβάλλον, οι άνθρωποι εκτίθενται κατά κύριο λόγο σε σωματίδια μεταλλικού κοβαλτίου. Στο ιατρικό περιβάλλον υπάρχει έκθεση σε νανοσωματίδια καθώς και σε ιόντα κοβαλτίου³⁰¹⁻³⁰². Η εισπνοή σκόνης κοβαλτίου μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αναπνευστικές επιδράσεις ενώ ο σχηματισμός νανοσωματιδίων κοβαλτίου κατά τη διαδικασία τοποθέτησης εμφυτευμάτων ισχίου μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδη συλλογή υγρών ή οστεόλυση³⁰³. Ο ακριβής ρόλος του κοβαλτίου σε αυτές τις αντιδράσεις είναι δύσκολο να χαρακτηριστεί, καθώς τα σωματίδια κοβαλτίου συχνά αναμειγνύονται με άλλες ουσίες (π.χ. νικέλιο, μεταλλικά καρβίδια)³⁰⁴. Συστηματικές τοξικές αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν όταν τα ιόντα του Co εισέρχονται στο αίμα και τη λεμφική

κυκλοφορία και στη συνέχεια διαδίδονται σε διαφορετικά όργανα³⁰¹. Τα πειράματα *in vitro* απέδειξαν ότι το ιονισμένο κοβάλτιο (Co^{2+}) είναι η βασική τοξική μορφή για τη συστηματική τοξικότητα^{301,305} και πιο συγκεκριμένα τα μη δεσμευμένα ιόντα κοβαλτίου (Co^{2+}), τα οποία είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμα από τα ισοδύναμα αλβουμίνης με αποτέλεσμα να αλληλεπιδρούν με διάφορους κυτταρικούς υποδοχείς, ιοντικά κανάλια και βιομόρια³⁰⁶. Συνεπώς, μια μεταβολή στην κατανομή του ελεύθερου έναντι του δεσμευμένου κοβαλτίου προς ένα μεγαλύτερο μέρος ελεύθερων ιόντων Co^{2+} αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο για τοξικές επιδράσεις³⁰⁶.

4.3.10 Ρουβίδιο (Rb) και τοξική δράση

Το ρουβίδιο έχει ατομικό αριθμό 37, ατομικό βάρος 85,467 και σημείο τήξης 38,89 °C, είναι ένα φυσικό στοιχείο που υπάρχει σε αφθονία στον στερεό φλοιό της γης. Το ρουβίδιο υπάρχει επίσης στον αέρα, το νερό, το έδαφος, τους ζώντες οργανισμούς και μέσω της τροφικής αλυσίδας μεταφέρεται στο ανθρώπινο σώμα³⁰⁷. Το ρουβίδιο έχει προταθεί να χαρακτηριστεί ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τους ζώντες οργανισμούς, αλλά αυτό ακόμα δεν έχει αποδειχθεί³⁰⁸ αν και ήδη από το 1974 είχε βρεθεί ότι το Rb που περιεχόταν στο φαγητό των Ινδιάνων Hopi σχετιζόταν αντίστροφα με την εμφάνιση καρκίνου³⁰⁹. Επίσης αρκετές έρευνες έχουν προτείνει έναν «προστατευτικό» ρόλο έναντι του καρκίνου του μαστού³¹⁰ και του παχέος εντέρου³¹¹. Μάλιστα ο Brewer το 1984³¹² πρότεινε μια χημειοθεραπεία, βασισμένη σε ρύθμιση pH των καρκινικών κυττάρων, με χρήση του Rb ως ρυθμιστή.

Το ρουβίδιο αποβάλλεται με αργούς ρυθμούς από το ανθρώπινο σώμα από τη στιγμή που εισέρθει σε αυτό, και η κύρια οδός απομάκρυνσής του είναι το ουροποιητικό και το πεπτικό σύστημα. Η ημερήσια αποβολή ρουβιδίου από το ανθρώπινο σώμα ποικίλει και εξαρτάται από την ημερήσια πρόσληψη ρουβιδίου και καλίου. Μελέτες σχετικά με τη διατροφική αλληλεξάρτηση μεταξύ ρουβιδίου και καλίου έδειξαν ότι το λόγος Rb/K είναι σημαντικός για την τοξικότητα. Η τοξικότητα καθίσταται εμφανής όταν ο ενδοκυτταρικός λόγος Rb/K υπερβαίνει το 40% υπέρ του ρουβιδίου³⁰⁸.

4.3.11 Βάριο (Ba) και τοξική δράση

Το βάριο έχει ατομικό αριθμό 56, ατομικό βάρος 137,33, σημείο τήξης 725 °C και ανήκει στην ΙΙΑ κύρια ομάδα του περιοδικού πίνακα, υπάρχει σε αφθονία στο περιβάλλον και χρησιμοποιείται για διάφορους βιομηχανικούς σκοπούς. Οι ενώσεις βαρίου, όπως τα κράματα βαρίου-νικελίου, χρησιμοποιούνται για ηλεκτρόδια και σε σωλήνες κενού ως παράγοντα αποξήρανσης και απομάκρυνσης οξυγόνου. Το θειικό βάριο χρησιμοποιείται στη διαγνωστική ιατρική ενώ άλλες ενώσεις βαρίου χρησιμοποιούνται σε γεωτρήσεις, βαφές, τούβλα, κεραμικά, γυαλί και καουτσούκ. Το νιτρικό βάριο, επίσης, δίνει πράσινο χρώμα στα πυροτεχνήματα³¹³.

Όσον αφορά τις επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία, το βάριο δεν είναι γνωστό αν προκαλεί καρκίνο. Η βραχυχρόνια όμως έκθεση μπορεί να προκαλέσει εμετό, κοιλιακές κράμπες, διάρροια, δυσκολίες στην αναπνοή, αυξημένη ή μειωμένη αρτηριακή πίεση, μούδιασμα γύρω από το πρόσωπο και μυϊκή αδυναμία. Μεγάλες ποσότητες πρόσληψης βαρίου μπορεί να προκαλέσουν, υψηλή αρτηριακή πίεση, αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό ή παράλυση και ενδεχομένως θάνατο. Τα επιτρεπτά όρια από την EPA είναι 2 ppm για το πόσιμο νερό, ενώ από τον OSHA είναι 0,5 mg διαλυτών ενώσεων βαρίου ανά m³ αέρα σε χώρους εργασίας για οκτάωρες βάρδιες και για 40 ώρες εβδομαδιαίας εργασίας³¹³.

4.3.12 Στρόντιο (Sr) και τοξική δράση

Το स्टρόντιο είναι ένα φυσικό στοιχείο που το συναντάμε στη φύση με τη μορφή ορυκτών. Υπάρχει σε δυο οξειδωτικές καταστάσεις, τις Sr⁰ και Sr²⁺, από τις οποίες μόνο η κατάσταση οξείδωσης Sr²⁺ είναι αρκετά σταθερή. Τα πετρώματα, το έδαφος, η σκόνη, το κάρβουνο, τα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, ο αέρας, τα φυτά και τα ζώα περιέχουν ποικίλες ποσότητες στρόντιου. Οι τυπικές συγκεντρώσεις στρόντιου στα περισσότερα υλικά είναι μερικά μέρη ανά εκατομμύριο (ppm). Το καθαρό स्टρόντιο είναι ένα σκληρό, λευκού χρώματος μέταλλο, αλλά αυτή η μορφή του μετάλλου δε συναντάται στο περιβάλλον. Το स्टρόντιο μπορεί να σχηματίσει μια ποικιλία ενώσεων. Υπάρχουν δυο τύποι ενώσεων στρόντιου, εκείνες που διαλύονται στο νερό και

εκείνες που δε διαλύονται. Οι ενώσεις στρόντιου, όπως το ανθρακικό στρόντιο, χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κεραμικών και προϊόντων γυαλιού, πυροτεχνημάτων, χρωστικών χρωμάτων, φαρμάκων και άλλων προϊόντων³¹⁴.

Η σταθερή οξειδωτική κατάσταση Sr^{2+} δεν προκαλεί επιβλαβείς επιδράσεις στους ενήλικες στα επίπεδα που συναντάται συνήθως στο περιβάλλον. Βέβαια, προβλήματα με την ανάπτυξη των οστών μπορεί να εμφανιστούν σε παιδιά που καταναλώνουν τροφές και ποτά που περιέχουν υψηλά επίπεδα στρόντιου, ειδικά αν η διατροφή τους είναι χαμηλή σε ασβέστιο και πρωτεΐνες. Στην περίπτωση των βρεφών το σταθερό στρόντιο μπορεί να μεταφερθεί από τη μητέρα στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος, αλλά η παρουσία του ασβεστίου και των πρωτεϊνών στο γάλα, προστατεύει το βρέφος από τα οστικά προβλήματα³¹⁴.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

5.1 Γενικά

Ο όρος «λευχαιμία» που χρησιμοποιείται στη διεθνή βιβλιογραφία (από τις ελληνικές λέξεις «λευκός» και «αίμα») δεν αφορά σε μια συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα αλλά σε μια ομάδα αιματολογικών νοσημάτων με διαφορετικό βιολογικό υπόβαθρο, κλινικές εκδηλώσεις, πρόγνωση αλλά και ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Στο σύνολό τους η ομάδα νόσων που περιγράφονται με τον όρο «λευχαιμία» αποτελούν αιματολογική νεοπλασία που οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων της μυελικής ή της λεμφικής σειράς στον μυελό των οστών, στο αίμα και τα διάφορα όργανα και την συνεπαγόμενη απώθηση/κατάλυση της φυσιολογική αιμοποίησης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα λευχαιμικά κύτταρα εισέρχονται στο περιφερικό αίμα, όπου εμφανίζονται σε μεγάλους αριθμούς. Επίσης, τα κακοήθη κύτταρα μπορούν να διηθήσουν το ήπαρ, το σπλήνα, τους λεμφαδένες και άλλους ιστούς. Η κλινική έκφραση αυτής της νόσου έχει ευρύτατο φάσμα λόγω του διαφορετικού λειτουργικού ρόλου των κυττάρων που είναι δυνατό να προσβληθούν σε κάθε περίπτωση, αλλά και των κακοήθων χαρακτηριστικών που ενδεχομένως θα εκφράσουν ανάλογα με τη βλάβη που προκαλείται σε γενετικό επίπεδο ή στάδιο ωρίμανσης κατά το οποίο τα κύτταρα εξαλλάσσονται σε κακοήθεις μορφές³¹⁵. Παρά το ότι η παρουσία εκσεσημασμένου αριθμού «ανώμαλων κυττάρων» στο περιφερικό αίμα αποτελεί την πιο σημαντική εκδήλωση της λευχαιμίας, θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η λευχαιμία είναι μια πρωτογενής δυσλειτουργία του μυελού των οστών. Επίσης, επισημαίνεται ότι ορισμένοι ασθενείς με διηθημένο μυελό μπορεί να εμφανίσουν κυτταροπενία στο περιφερικό αίμα³¹⁶.

5.2 Ταξινόμηση Λευχαιμιών

Οι συνήθεις τύποι λευχαιμίας είναι τέσσερις:

- Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία - ΟΛΛ (*Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL*)
- Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία - ΧΛΛ (*Chronic Lymphoblastic Leukemia - CLL*)
- Οξεία Μυελοειδής Λευχαιμία - ΟΜΛ (*Acute Myeloid Leukemia - AML*)
- Χρόνια Μυελοειδής Λευχαιμία - ΧΜΛ (*Chronic Myeloid Leukemia - CML*)

Η οξεία λευχαιμία (*Acute leukemia*) εμφανίζεται όταν η λευχαιμία προσβάλλει κύτταρα πολύ νωρίς στη ζωή τους. Αυτό σημαίνει ότι τα κύτταρα παραμένουν ανώριμα και δε λειτουργούν καθόλου. Ο ασθενής με οξεία μορφή λευχαιμίας είναι επομένως πιθανότερο να πάσχει από λοίμωξη, αιμορραγία και αναιμία, και σχεδόν πάντα χρειάζεται άμεση θεραπευτική αγωγή. Η οξεία λευχαιμία χαρακτηρίζεται από ταχύτατο πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων και ταχύτατη θανατηφόρο εξέλιξη της νόσου. Συνήθως οι ασθενείς που πάσχουν από αυτήν πεθαίνουν μέσα σε λιγότερο από 6 μήνες, αν δεν ακολουθήσουν κάποια θεραπεία.

Η χρόνια λευχαιμία εμφανίζεται όταν η νόσος προσβάλλει πιο «ώριμα» κύτταρα. Συχνά αυτά τα κύτταρα διατηρούν μεγάλο μέρος της φυσιολογικής τους λειτουργίας και είναι λιγότερο πιθανή η αναιμία, αιμορραγία και λοίμωξη. Αυτοί οι ασθενείς δε χρειάζονται πάντα άμεση θεραπεία και ορισμένοι μπορεί να μη χρειαστούν ποτέ θεραπευτική αγωγή. Η χρόνια λευχαιμία χαρακτηρίζεται από βραδύτερο πολλαπλασιασμό κυττάρων και ηπιότερη εξέλιξη της νόσου. Ένας ασθενής που πάσχει από χρόνια λευχαιμία μπορεί να πεθάνει μετά από 2 έως 6 χρόνια, αν δεν ακολουθήσει κάποια θεραπεία.

Η λευχαιμία είναι είτε μυελοειδής είτε λεμφοβλαστική. Όταν η λευχαιμία προσβάλλει τα κύτταρα, που πρόκειται να σχηματίσουν τελικά αιμοπετάλια, ερυθρά αιμοσφαίρια, κοκκιοκύτταρα και μονοκύτταρα, αποκαλείται μυελοειδής, μυελοκυτταρική, μυελοβλαστική, μυελογενής ή κοκκιοκυτταρική λευχαιμία. Όταν η λευχαιμία προσβάλλει τα κύτταρα που πρόκειται να γίνουν λεμφοκύτταρα αποκαλείται λεμφοβλαστική, λεμφογενής, λεμφοειδής, λεμφοκυτταρική ή λεμφική λευχαιμία. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται οι διαφορές μεταξύ οξείας και χρόνιας περίπτωσης λευχαιμίας³¹⁷.

Πίνακας 9: Διαφορές οξείας και χρόνιας λευχαιμίας

Οξεία	Χρόνια
βλάστες (άωρα κύτταρα)	ώριμα κύτταρα
ταχύς πολ/σμός κυττάρων	βραδύτερος πολ/σμός κυττάρων
ταχεία θανατηφόρος εξέλιξη νόσου (<6 μήνες χωρίς θεραπεία)	ηπιότερη εξέλιξη νόσου (2-6 χρόνια χωρίς θεραπεία)
ειδικό σύστημα ταξινόμησης	επικαλυπτόμενη ταξινόμηση

Άλλες μορφές λευχαιμίας και αιματολογικές ασθένειες³¹⁸:

- Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία- *Acute Promyelocytic Leukemia*
- Τριχωτή Κυτταρική Λευχαιμία-*Hairy cell leukemia (HCL)*
- *Ataxia Telangiectasia (AT)*
- Ασθένεια Χότσκιν-*Hodgkin Disease(HD)*
- Ασθένεια Non-Hodgkin Λέμφωμα-*Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)*
- Μυέλωμα-*Myeloma (MS)*
- Μυελοδυσπλασία-*Myelodysplasia(MDS)*

5.3Επιδημιολογία και αιτιολογία

Οι λευχαιμίες αποτελούν το 10% περίπου των κακοήθων νεοπλασμάτων. Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (*AML*) προσβάλλει κυρίως ενήλικες, ηλικίας 15–39 ετών. Συνιστά τον συχνότερο τύπο λευχαιμίας στους ενήλικες (70–80%) και μόνο 20% των λευχαιμιών της παιδικής ηλικίας (<15 ετών). Οι επιπτώσεις της αυξάνουν με την ηλικία.

Η οξεία λεμφογενής λευχαιμία (*ALL*) αποτελεί το 4-10% των λευχαιμιών και προσβάλλει κυρίως παιδιά (*peak* συχνότητας η ηλικία 4 έτη).

Η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (*CLL*) αποτελεί το 30% των λευχαιμιών και η συχνότητά της αυξάνεται στην προχωρημένη ηλικία, ενώ είναι σπάνια ή δε συναντάται καθόλου κατά την παιδική ηλικία.

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CML) προσβάλλει κυρίως άτομα ηλικίας 30–50 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε άλλες ηλικίες. Αποτελεί το 15 % των λευχαιμιών³¹⁹.

Οι σχετικές αναλογίες των διάφορων μορφών συνοψίζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Σχετικές αναλογίες βασικών τύπων λευχαιμίας στο γενικό πληθυσμό³¹⁸

Οξεία	
Μυελογενής	~45%
Λεμφογενής	~10%
Χρόνια	
Μυελογενής	~15%
Λεμφογενής	~30%

Όσον αφορά το φύλο είναι χαρακτηριστικό ότι οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από οξεία μυελογενή λευχαιμία απ' ότι οι γυναίκες σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα.

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι πολλά περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας αναφέρονται σε βαριά βιομηχανικές και αστικές περιοχές.

Μορφολογικές και κυτταρολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι στην οξεία λευχαιμία παρεμποδίζεται η διαφοροποίηση του λευχαιμικού *stem cell* και ότι οι λευχαιμικοί βλάστες έχουν παρατεταμένο χρόνο αναπαραγωγής.

Για ορισμένες περιπτώσεις οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, ιδίως αυτές που επιπλέκουν αιματολογικές διαταραχές, επικρατούν δύο θεωρίες λευχαιμογένεσης. Η μία υποστηρίζει ότι η λευχαιμογένεση είναι αποτέλεσμα κλωνικής αιμοποίησης, έστω και αν παραμένει ανέπαφη η ωρίμανση και οι συνήθεις κυτταρογενετικές μελέτες είναι φυσιολογικές. Αυτά τα κλωνικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα σε μεταλλαξογόνους παράγοντες απ' ότι τα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα. Η άλλη υπόθεση προτείνει ότι ειδικές μεταθέσεις ή άλλες γενετικές/μοριακές ανωμαλίες ευθύνονται για την απορρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης με αποτέλεσμα την αντικατάσταση του μυελού από βλάστες. Αν και οι λευχαιμικοί βλάστες πολλαπλασιάζονται με βραδύτερο ρυθμό από τα φυσιολογικά προγονικά κύτταρα, η αδυναμία τους να διαφοροποιηθούν σε ώριμες μορφές

οδηγεί στη βαθμιαία αντικατάσταση του μυελού από αυτά τα κακοήθη κύτταρα. Επιπλέον, οι λευχαιμικοί βλάστες μπορεί να παράγουν παράγοντες που είτε καταστέλλουν τη φυσιολογική αιμοποίηση είτε διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των λευχαιμικών βλαστών μέσω αυτοκρινών οδών³²⁰.

5.4 Επιδημιολογία και αιτιολογία

Οι λευχαιμίες εμφανίζουν τα εξής χαρακτηριστικά³¹⁹:

- Ραγδαία εκδήλωση. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα μέσα σε τρεις μήνες από την έναρξη της νόσου.
- Αναιμία. Πυρετό και συχνές λοιμώξεις λόγω απουσίας ώριμων λευκοκυττάρων.
- Αιμορραγική διάθεση (πετέχειες, εκχυμώσεις, ρινορραγίες, ουλορραγίες) λόγω θρομβοπενίας.
- Ευαισθησία και οστικά άλγη λόγω επέκτασης της λευχαιμικής μάζας και υποπεριοστικής διήθησης.
- Διήθηση οργάνων με αποτέλεσμα λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία.
- Εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, παραλύσεις νεύρων, οίδημα οπτικής θηλής και ενίοτε σπασμοί ή/και κώμα. Οι εκδηλώσεις αυτές είναι συχνότερες στα παιδιά και στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ

6.1 Γενικά

Στη διδακτορική αυτή διατριβή πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός πλήθους αναλυτών χρησιμοποιώντας διαφορετικές αναλυτικές μεθόδους. Γενικά, μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε τις αναλύσεις που έγιναν σε αναλύσεις πεδίου, δηλαδή σε αναλύσεις σωματιδίων συλλεγμένων από την ατμόσφαιρα περιοχών με διαφορετικά χαρακτηριστικά, καθώς και σε αναλύσεις σε βιολογικά υγρά από τα οποία θα παρουσιαστούν οι προσδιορισμοί πρόδρομων και παράγωγων ενώσεων στον ορό αίματος.

6.2 Προσδιορισμός αναλυτών σε δείγματα πεδίου

Οι προσδιορισμοί περιλαμβάνουν τη δειγματοληψία, κατεργασία και ανάλυση των δειγμάτων για τον προσδιορισμό αιωρούμενων σωματιδίων (PM_{10} και $PM_{2.5}$), PAHs και μετάλλων. Η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε σε είκοσι ένα (21) συνολικά σημεία σε όλη την Ελλάδα όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3. Τα είκοσι (20) σημεία αφορούσαν στην χαρτογραφική απεικόνιση αέριων ρύπων όλης της χώρας για ένα έτος ενώ το άλλο σημείο αφορούσε στη μελέτη της επίδρασης των μετάλλων σε κατοίκους βιομηχανικής περιοχής. Τα σημεία που επιλέχθηκαν για τη δειγματοληψία ήταν σε κτήρια καλώς φυλασσόμενα από τις τοπικές αρχές και σε ύψος μέχρι οκτώ μέτρα από το έδαφος ώστε τα αποτελέσματα να είναι αντιπροσωπευτικά του ατμοσφαιρικού αέρα που εισπνέουν οι κάτοικοι.



Σχήμα 3: Σημεία δειγματοληψίας στην Ελλάδα

6.2.1 Προσδιορισμός αιωρούμενων σωματιδίων

Για την δειγματοληψία και συλλογή των αιωρούμενων σωματιδίων χρησιμοποιήθηκαν δειγματολήπτες μεσαίου όγκου (MVS) και τα αιωρούμενα σωματίδια συλλέχθηκαν σε φίλτρα χαλαζία (Quartz fiber) με διάμετρο 47mm και ροή $2,3 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ για 24 h. Οι δειγματολήπτες ήταν εξοπλισμένοι με κεφαλές για τη δειγματοληψία τόσο των PM_{10} όσο και των $\text{PM}_{2.5}$ κλασμάτων. Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το πρότυπο EN12341 (EN 12341, 2014). Η διάρκεια δειγματοληψίας σε κάθε σταθμό διαρκούσε 15 ημέρες. Μη χρησιμοποιούμενα φίλτρα υπήρχαν σε κάθε δεκαπενθήμερο δειγματοληψίας και αποτελούσαν τα λευκά δείγματα ώστε να γίνουν οι κατάλληλες διορθώσεις.

6.2.2 Προσδιορισμός PAHs σε αιωρούμενα σωματίδια

Ο προσδιορισμός των PAHs σε PM₁₀ έγινε σύμφωνα με τη διαπιστευμένη μέθοδο του Εργαστηρίου Αναλυτικής Χημείας του ΕΚΠΑ που ακολουθεί τις απαιτήσεις του προτύπου, EN 15549:2008, και είναι πλήρως επικυρωμένη.

6.2.2.1 Υλικά και Αντιδραστήρια

- Ποτήρια ζέσεως των 100mL (Glass A)
- Λουτρό υπερήχων (Elma, Ultrasonic LC 130 H, 35 kHz)
- Εργαστηριακός Ζυγός (κλειστός) πέντε δεκαδικών ψηφίων. (Galaxy, Ohaus). Ο ζυγός διακριβώνεται ετήσια με πρότυπα βάρη στην περιοχή ζύγισης 100mg-0.1mg.
- Περιστροφικός εξατμιστήρας (Buchi)
- Αναλυτικός εξατμιστήρας με έξι ακροφύσια και ρυθμιστή της ροής αζώτου (Supelco)
- Στήλες καθαρισμού μήκους 20 cm, εσωτερικής διαμέτρου 7mm και υποδοχέα χωρητικότητας 50 mL (Supelco)
- Υάλινα φιαλίδια με septum και βιδωτό πώμα των 1,8 mL (Agilent) κατάλληλο για τον αυτόματο δειγματολήπτη του χρωματογραφικού συστήματος.
- Υάλινα φιαλίδια με καπάκι των 15 mL (Supelco)
- Υάλινες σύριγγες των 10, 100 και 500 μ L (Hamilton)
- Πυριαντήριο για την ενεργοποίηση του υλικού πλήρωσης (silica gel) των στηλών καθαρισμού (Memmert, Germany)
- Σύριγγες διαφόρων όγκων από 10 μ L έως 500 μ L (Hamilton)
- Ψαλίδι
- Σπάτουλα
- Λαβίδα
- Πρότυπο μίγμα 16 πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων συγκέντρωσης 2000 μ g mL⁻¹ (Supelco).
- Πρότυπο περυλένιο-d12 25 mg (Supelco) (Εσωτερικό πρότυπο)

- Πρότυπο φαινανθρένιο-d10 100 mg (Supelco) (Εσωτερικό πρότυπο)
- CRM (NIST 1649a, σκόνη από αστική περιοχή - Urban Dust)
- Ακετόνη, αναλυτικής καθαρότητας $\geq 99,5\%$ (G.T. Baker)
- Διχλωρομεθάνιο, καθαρότητας GC $\geq 99,8\%$ (Carlo Erba Reagents)
- Εξάνιο, καθαρότητας GC $\geq 99\%$ (Macron Fine Chemicals)
- Οξειδίο του πυριτίου (SiO₂) (silica gel 60) (Sigma Aldrich)
- Άνυδρο θειικό νάτριο, καθαρότητας $> 99,5\%$ (Panreac)
- Υαλοβάμβακας, (Supelco)

6.2.2.2 Προκατεργασία

Μετά την παραλαβή των δειγμάτων (φίλτρα σωματιδίων PM₁₀) πραγματοποιείται η εκχύλιση των PAHs με διαλύτη διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂) σε λουτρό υπερήχων. Το στάδιο επαναλαμβάνεται τρεις (3) φορές. Πριν την εκχύλιση τα φίλτρα έχουν εμβολιαστεί με κατάλληλη ποσότητα μείγματος εσωτερικών προτύπων (δευτεριωμένων PAHs) για την ορθή ποσοτικοποίηση των αναλυτών. Στη συνέχεια ακολουθεί το στάδιο προσυγκέντρωσης με εξάτμιση της μεγαλύτερης ποσότητας διαλύτη σε περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο στάδιο αυτό γίνεται αλλαγή διαλύτη σε διχλωρομεθάνιο/ εξάνιο (60:40). Ο τελικός όγκος μετά την εξάτμιση είναι 2mL και ο οποίος εισέρχεται σε ενεργοποιημένη στήλη καθαρισμού ανοιχτού τύπου για τον καθαρισμό του δείγματος από παρεμποδίσεις κατά την χρωματογραφική ανάλυση. Βασικές παρεμποδίσεις των PAHs αποτελούν τα αλκάνια και άλλοι υδρογονάνθρακες. Η στήλη καθαρισμού είναι πακεταρισμένη από κάτω προς τα πάνω με υαλοβάμβακα, πυρίτια (silica gel) ενεργοποιημένη για μια νύχτα στους 180°C και άνυδρο θειικό νάτριο για την απορρόφηση τυχόν υγρασίας. Οι PAHs κατακρατούνται αρχικά στην πυρίτια, πραγματοποιείται καθαρισμός με εξάνιο και παραλαμβάνονται τελικά με ποσότητα διαλύματος διχλωρομεθάνιο/ εξάνιο (60:40). Τέλος, το έκλουσμα εξατμίζεται ήπια σε ρεύμα αζώτου μέχρι τελικό όγκο 1mL όπου και είναι έτοιμο για χρωματογραφικό προσδιορισμό.

6.2.2.3 Χρωματογραφικός προσδιορισμός

Ο προσδιορισμός των PAHs πραγματοποιήθηκε σε αεριοχρωματογραφικό σύστημα (Agilent 6890N) με τριχοειδή στήλη HP-5ms (5%-Phenyl-methylpolysiloxane, 30m x 0.25mm x 0.25μm), συζευγμένο με φασματόμετρο μάζας (Agilent MSD 5975B). Η πηγή ιοντισμού ήταν πρόσκρουσης ηλεκτρονίων (Electron Ionization mode, EI) και η έγχυση του δείγματος έγινε με αυτόματο δειγματολήπτη οκτώ (8) θέσεων (Agilent 7683B). Η εισαγωγή του δείγματος έγινε με την τεχνική μη διαμοιρασμού με παλμό (pulsed splitless mode) ενώ η θερμοκρασία του εισαγωγέα ήταν 280°C.

Η λειτουργία του φασματόμετρου μαζών ήταν με παρακολούθηση καθορισμένων θραυσμάτων m/z (Single Ion Monitoring –SIM mode) ενώ η επεξεργασία των χρωματογραφημάτων πραγματοποιήθηκε με χρήση κατάλληλου λογισμικού (Agilent, ChemStation). Για την ποσοτικοποίηση χρησιμοποιήθηκε η τεχνική του εσωτερικού προτύπου για άρση σφαλμάτων.

6.2.2.4 Επικύρωση μεθόδου

Αναλυτικοί πίνακες σχετικά με την διαδικασία επικύρωσης της μεθόδου παρατίθενται στο Παράρτημα 1. Στους πίνακες υπάρχουν στοιχεία επικύρωσης για πειράματα σχετικά με την ειδικότητα, την γραμμικότητα την πιστότητα (επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα), την ορθότητα και τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης της μεθόδου. Από τα πειράματα επικύρωσης η μέθοδος κρίθηκε κατάλληλη για τον προσδιορισμό PAHs σε αιωρούμενα σωματίδια.

6.2.3 Προσδιορισμός μετάλλων σε αιωρούμενα σωματίδια

Ο προσδιορισμός των μετάλλων, όσον αφορά τα αποτελέσματα του Κεφαλαίου 7 πραγματοποιήθηκε από το διαπιστευμένο εργαστήριο «Státní Zdravotní Ústav» στην Τσεχία ενώ για αυτά του Κεφαλαίου 8 πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το Εργαστήριο Χημείας Περιβάλλοντος του ΕΚΠΑ.

6.2.3.1 Υλικά και Αντιδραστήρια

- Ποτήρια ζέσεως των 100 mL Class A
- Ογκομετρικές φιάλες των 10 και 25 mL Class A
- Ογκομετρικός κύλινδρος των 5 mL Class A
- Πιπέτες 1 mL της εταιρείας Eppendorf και σταθερού όγκου 1000μL
- Υδροβολείς
- Φούρνος μικροκυμάτων 8 θέσεων από Teflon (Perkin Elmer/Anton Paar Multiwave)
- Πολυστοιχειακό Πρότυπο διάλυμα συγκέντρωσης 10 mg L⁻¹ (Sigma-Aldrich)
- Πολυστοιχειακό Μίγμα Εσωτερικών προτύπων ⁴⁵Sc, ¹¹⁵In και ²⁰⁹Bi 10 mg L⁻¹ (Sigma-Aldrich)
- CRM (NIST 1649a, σκόνη από αστική περιοχή - Urban Dust) για την επικύρωση της μεθόδου
- HNO₃ (suprapur 65%) και HCl (suprapur 30%)
- Δισαπτεσταγμένο, υπερκάθαρο νερό 18.2 MΩ cm Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, USA)

6.2.3.2 Προκατεργασία

Η προκατεργασία των δειγμάτων έγινε με εκχυλιστικό μέσο διάλυμα HNO₃ - HCl (1:3)³⁴⁴. Τα φίλτρα αφού καλύφθηκαν με το εκχυλιστικό τοποθετήθηκαν σε φούρνο μικροκυμάτων, για να πραγματοποιηθεί η διαδικασία της υγρής πέψης. Το θερμοκρασιακό πρόγραμμα, συνολικής διάρκειας 24min, του φούρνου μικροκυμάτων για να πραγματοποιηθεί επιτυχώς η υγρή πέψη παρουσιάζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Θερμοκρασιακό πρόγραμμα φούρνου μικροκυμάτων για την υγρή πέψη των φίλτρων

ΣΤΑΔΙΟ	ΙΣΧΥΣ (W)	ΧΡΟΝΟΣ ΠΑΡΑΜΟΝΗΣ (min)	ΧΡΟΝΟΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΙΣΧΥΟΣ (min)
1 ^ο	100	3	1
2 ^ο	400	5	5
3 ^ο	800	5	5

6.2.3.3 Ποσοτικός προσδιορισμός

Τα δείγματα μετά την διαδικασία της υγρής πέψης αναλύθηκαν με Φασματοόμετρο Επαγωγικά Συζευγμένου Πλάσματος με ανιχνευτή Φασματογράφο Μάζας (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS, Thermo Fisher Scientific, μοντέλο iCAP TM Qc). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο μεμονωμένης σύγκρουσης (single collision cell mode, με kinetic energy discrimination – KED) και χρήση He υψηλής καθαρότητας (5.0).

6.2.3.4 Επικύρωση μεθόδου

Η καταστολή σήματος λόγω της μήτρας του δείγματος και η ολίσθηση του οργάνου διορθώθηκαν με χρήση τριών εσωτερικών προτύπων, ^{45}Sc , ^{115}In και ^{209}Bi . Λευκά δείγματα και πρότυπα διαλύματα ελέγχου αναλύθηκαν ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά την πορεία της ανάλυσης. Τα όρια ανίχνευσης της μεθόδου υπολογίστηκαν σύμφωνα με τη US EPA³²¹ και οι τιμές αυτών κυμάνθηκαν από $0,001 \text{ ng m}^{-3}$ για το Co έως $0,12 \text{ ng m}^{-3}$ για τον Fe. Για τη διασφάλιση ποιότητας των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε πιστοποιημένο υλικό αναφοράς (Certified Reference Material, NIST 1649a -Urban Dust) και οι ανακτήσεις κρίθηκαν ικανοποιητικές από 77% για το Co έως 107% για τον Fe.

6.3 Προσδιορισμός αναλυτών σε ορό αίματος

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι μέθοδοι και οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση των υπό μελέτη αναλυτών στον ορό αίματος. Πιο συγκεκριμένα, σχολιάζονται ο προσδιορισμός POPs, παραγώγων τους, μετάλλων και βιοδεικτών στο αίμα καθώς και ο ποιοτικός χαρακτηρισμός αγνώστων ενώσεων.

6.3.1 Προσδιορισμός PAHs, OHPAHs και άλλων POPs σε ορό αίματος

Για να πραγματοποιηθεί ο προσδιορισμός PAHs, OHPAHs, PCBs και OCPs σε ορό αίματος αναπτύχθηκαν στο Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας

ξεχωριστές μέθοδοι για τα PAHs και τα OHPAHs και μία κοινή για PCBs και OCPs. Η πορεία προκατεργασίας των δειγμάτων και για τις τέσσερις ομάδες ενώσεων είναι κοινή και διαφοροποιείται στο τελικό στάδιο της παραλαβής. Τα υλικά και αντιδραστήρια επίσης θα παρουσιάζονται από κοινού για όλες τις μεθόδους.

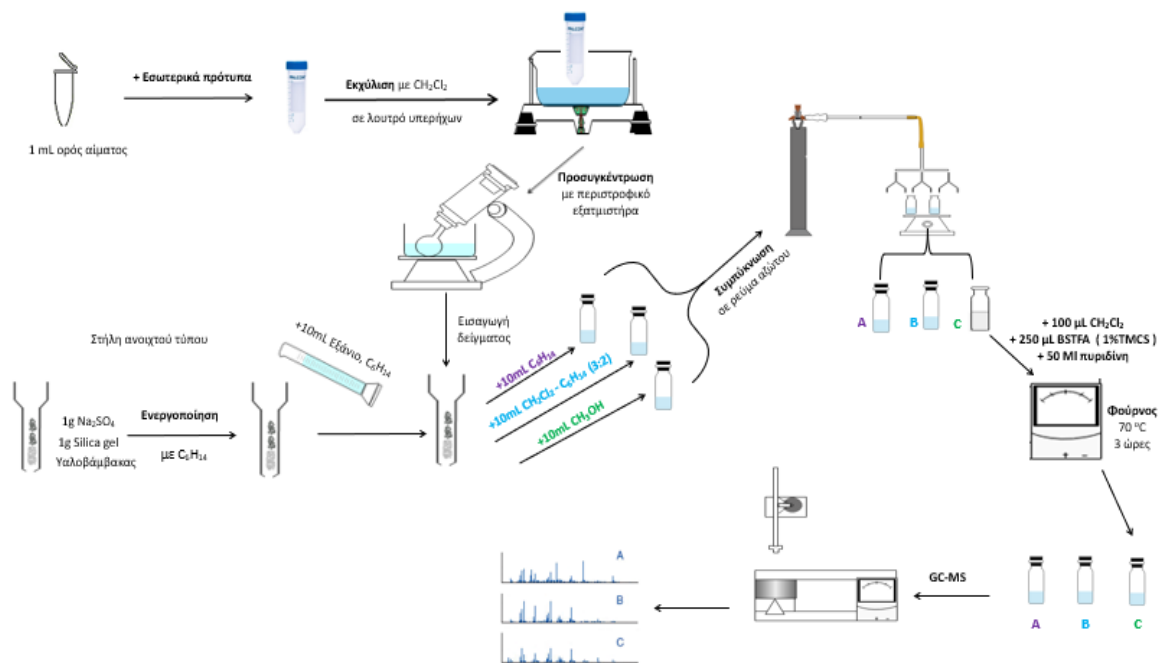
6.3.1.1 Υλικά και αντιδραστήρια

- Ποτήρια ζέσεως των 100mL (Glass A)
- Λουτρό υπερήχων (Elma, Ultrasonic LC 130 H, 35 kHz)
- Περιστροφικός εξατμιστήρας (Buchi)
- Αναλυτικός εξατμιστήρας με έξι ακροφύσια και ρυθμιστή της ροής αζώτου (Supelco)
- Στήλες καθαρισμού μήκους 20 cm, εσωτερικής διαμέτρου 7mm και υποδοχέα χωρητικότητας 50 mL (Supelco)
- Υάλινα φιαλίδια με septa και βιδωτό πώμα των 1,8 mL (Agilent) κατάλληλο για τον αυτόματο δειγματολήπτη του χρωματογραφικού συστήματος.
- Υάλινα φιαλίδια με καπάκι των 15 mL (Supelco)
- Υάλινες σύριγγες των 10, 100 και 500 μL (Hamilton)
- Πυριαντήριο για την ενεργοποίηση του υλικού πλήρωσης (silica gel) των χρωματογραφικών στηλών (Memmert, Germany)
- Πιπέτες 5 mL και 1 mL (Eppendorf)
- Φιαλίδια των 15 mL (Falcon)
- Φυγοκεντρικοί σωλήνες με πάτο (Starsted)
- Ψαλίδι
- Σπάτουλα
- Λαβίδα
- Πρότυπο μίγμα 16 πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων συγκέντρωσης $2000 \mu\text{g mL}^{-1}$ (Supelco).
- Πρότυπο περυλένιο-d12 25 mg (Supelco)- (PeRd12)
- Πρότυπο φαινανθρένιο-d10 100 mg (Supelco)- (PHEd10)
- Πρότυπα ξεχωριστά για κάθε OHPAHs στερεά, 500mg της Dr Ehrenstorfer (1NAP, 2NAP, 1OHPHE, 2OHPHE, 3OHPHE, 9OHPHE, 1OHPYR)

- Πρότυπο μίγμα PCBs indicators 10 ng mL⁻¹ (Sigma Aldrich)
- Πρότυπο μίγμα OCPs με διαφορετικές συγκεντρώσεις 10-60 μg mL⁻¹ (Sigma Aldrich)
- PCB 46, PCB 143 διαλύματα 10μg mL⁻¹ (Dr Ehrenstorfer)
- N,O-bis(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide (BSTFA) με 1% trimethylchlorosilane (TMCS), TCI CHEMICALS
- Πυριδίνη anhydrous 99,8% (Sigma Aldrich)
- Ακετόνη, αναλυτικής καθαρότητας ≥ 99,5% (G.T. Baker)
- Διχλωρομεθάνιο, καθαρότητας GC ≥ 99,8% (Carlo Erba Reagents)
- Εξάνιο, καθαρότητας GC ≥ 99% (Macron Fine Chemicals)
- Μεθανόλη, καθαρότητας LCMS (G.T. Baker)
- Οξείδιο του πυριτίου (SiO₂) (silica gel 60) (Sigma Aldrich)
- Άνυδρο θειικό νάτριο, καθαρότητας > 99,5% (Panreac)
- Υαλοβάμβακας (Supelco)

6.3.1.2 Προκατεργασία

Η προκατεργασία που πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των υπό μελέτη αναλυτών περιγράφεται στην Εικόνα 6. 1mL ορού αφού εμβολιαστεί με τα εσωτερικά πρότυπα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξαμιστήρα. Στην ενεργοποιημένη στήλη γίνεται ο διαχωρισμός τριών κλασμάτων (A, B, C). Το κλάσμα A παραλαμβάνεται με εξάνιο και μετά τη συμπύκνωσή του με ρεύμα αζώτου είναι το κλάσμα στο οποίο προσδιορίζονται τα PCBs και OCPs. Το κλάσμα B παραλαμβάνεται με μίγμα διχλωρομεθάνιο/εξάνιο (60:40) και μετά τη συμπύκνωση προσδιορίζονται οι PAHs. Τέλος, το κλάσμα Γ παραλαμβάνεται με μεθανόλη, συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και ακολουθεί το στάδιο της παραγωγοποίησης με προσθήκη BSTFA (1% TMCS) και πυριδίνη στους 70°C για τον προσδιορισμό των OHPAHs μέσω των εστέρων τους.



Εικόνα 6: Πορεία προκατεργασίας των POPs στον ορό του αίματος

6.3.1.3 Επικύρωση

Οι μέθοδοι προσδιορισμού των PAHs, των OHPAHs και των PCBs/OCPs στα τρία κλάσματα επικυρώθηκαν ξεχωριστά. Για όλες τις μεθόδους πραγματοποιήθηκαν πειράματα για την ειδικότητα, την γραμμικότητα, την πιστότητα (επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα), την ορθότητα και τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης των μεθόδων. Αναλυτικοί πίνακες παρατίθενται στο Παράρτημα 1. Οι μέθοδοι κρίνονται κατάλληλες για τον προσδιορισμό των υπό μελέτη αναλυτών.

6.3.1.4 Χρωματογραφικός προσδιορισμός

Οι PAHs, οι OHPAHs και τα PCBs/OCPs προσδιορίστηκαν για κάθε δείγμα, με εγχύσεις εις τριπλούν στο ίδιο σύστημα (GC/MS) που περιγράφηκε στο υποκεφάλαιο 6.2.2.3.

Το θερμοκρασιακό πρόγραμμα για τα PAHs και τα OHPAHs ήταν το εξής: Αρχική θερμοκρασία: 65°C, χρόνος παραμονής: 1min, ρυθμός αύξησης: 15°C min⁻¹, τελική θερμοκρασία: 320°C.

Για τον προσδιορισμό των PCBs και OCPs το θερμοκρασιακό πρόγραμμα που ακολουθήθηκε περιγράφηκε από τους Turci et al. 2010³²⁴ και ήταν το εξής: Αρχική θερμοκρασία: 80°C, χρόνος παραμονής: 1min, ρυθμός αύξησης 1^{ου} σταδίου: 3°C/min, θερμοκρασία 1^{ου} σταδίου: 200°C, ρυθμός αύξησης για τελική θερμοκρασία: 5°C/min, τελική θερμοκρασία: 300°C, χρόνος παραμονής στην τελική θερμοκρασία: 6min.

Όσον αφορά στο φασματόμετρο μαζών λειτούργησε με πηγή ιοντισμού πρόσκρουσης ηλεκτρονίων (Electron Ionization, EI), με θερμοκρασία πηγής 230°C και θερμοκρασία τετραπόλου 150°C. Στους επόμενους πίνακες παρουσιάζονται το κύριο ιόν για κάθε αναλύτη καθώς και τα δευτερεύοντα με τις αντίστοιχες σχετικές αποκρίσεις ως προς το κύριο.

Πίνακας 12: Κύρια ιόντα και δευτερεύοντα με τις σχετικές αποκρίσεις τους για τον προσδιορισμό των PAHs και των μεταβολιτών τους

	Κύριο (m/z)	Q1 (m/z)	Σχετική Απόκριση	Q2 (m/z)	Σχετική Απόκριση
PHE-d10	188.1	189.1	15,6	186.1	7.9
NaP	128.0	127.0	16.2	129.0	10.3
ACY	152.0	151.0	19,0	153.1	27.1
ACE	153.0	152.0	42,0	154.4	43.9
FL	166.1	165.0	90.9	167.0	14.2
PHE	178.0	179.0	15,8	89.0	8.5
Ant	178.0	179.0	12.8	89.0	16.9
FLT	202.0	101.0	11.1	203.1	18.9
PYR	202.0	101.0	13.1	203.1	19.0
BaA	228.1	114.0	9.0	229.0	20.5
CHR	228.1	114.0	10.0	229.0	0.00
Per-d12	264.1	132.0	15.3		
BbkFA	252.1	250.1	24.0	126.0	29.2
BaP	252.1	250.1	23.1	126.1	13.5
IPY	276.1	138.0	22.1	277.1	24.3
DBaA	278.1	139.0	10.7		
BPE	276.1	138.0	17.5	277.1	22.8
1NAP	216.1	201.1	89.8	185.0	40.7
2NAP	201.1	216.1	94.9	185.0	13.9
1OHPHE	266.1	251.1	61.1	235.0	22.0
2OHPHE	266.1	251.1	64.4		
3OHPHE	266.1	251.1	83.7		
9OHPHE	266.1	251.1	83.7		
1OHPYR	290.1	291.1	27.3	275.1	22.2

Πίνακας 13: Κύρια ιόντα και δευτερεύοντα με τις σχετικές αποκρίσεις τους για τον προσδιορισμό των PCBs και OCPs

	Κύριο (m/z)	Q1 (m/z)	Σχετική Απόκριση	Q2 (m/z)	Σχετική Απόκριση	Q3 (m/z)	Σχετική Απόκριση
PCB46	291.9	289.9	102	222.0	76.2	256.8	48.7
aHCH	180.9	207.0	100.5	218.9	86.40	182.9	79.6
bHCH	180.9	182.9	100.8	218.9	93.0	111.0	76.0
cHCH	180.9	182.8	91.7	207.0	90.5	218.9	64.7
PCB28	256.0	258.0	95.9	186.0	54.2	207.1	36.7
Heptachlor	271.8	207.0	149.8	273.9	59.8	99.9	56.5
PCB52	291.9	219.9	86.8	289.9	80.3	207.0	68.8
Aldrin	66.0	262.8	89.2	207.0	70.7	91.1	60.0
Heptachlor Epoxide	352.8	81.1	68.5	354.8	66.9	207.1	45.3
PCB101	325.8	256.0	56.3	207.0	55.5	253.9	54.9
Dieldrin	79.1	262.8	30.3	207.0	32.3	276.8	24.5
44DDE	246.0	318.0	80.3	248.0	67.5	176.1	36.5
24DDD	235.0	237.0	63.8	165.1	44.4	199.0	16.4
Endrin	262.9	280.9	68.9	207.0	90.1	81.0	62.4
PCB143	359.8	361.8	83.6	289.9	66.8	207.0	74.3
44DDD	235.0	237.0	62.7	165.1	38.4	199.1	13.6
24DDT	235.0	237.0	60.4	165.1	36.5	199.0	16.1
PCB138	359.8	287.9	64.1	361.7	81.0	357.8	64.4
44DDT	235.0	237.0	62.2	165.1	33.6	199.0	11.4
PCB153	359.9	290.0	56.2	361.9	77.8	207.1	81.5
PCB180	395.7	326.9	53.4	281.1	59.4	207.1	139.7

6.3.2 Προσδιορισμός μετάλλων σε ορό αίματος

Ο προσδιορισμός των μετάλλων σε ορό αίματος έγινε σε συνεργασία με το Εργαστήριο Περιβαλλοντικής Χημείας και Ανάλυσης του ΕΚΠΑ.

6.3.2.1 Υλικά και Αντιδραστήρια

- Ποτήρια ζέσεως των 100 mL Class A
- Ογκομετρικές φιάλες των 10 και 25 mL Class A
- Ογκομετρικός κύλινδρος των 5 mL Class A
- Πιπέτες 1 mL της εταιρείας Eppendorf και σταθερού όγκου 1000μL
- Πλαστικά φιαλίδια με σταγονόμετρο και βιδωτό καπάκι
- Δοχεία Teflon
- Υδροβολείς
- Θερμόμετρο 200 °C
- Θερμαντική πλάκα

- Για τη διαδικασία της υγρής πέψης, χρησιμοποιήθηκε HNO₃ (suprapur 65%) και H₂O₂ (suprapur 30%)
- Για τους ενδιάμεσους καθαρισμούς και την παλαιώση των φιαλιδίων και των δοχείων Teflon χρησιμοποιήθηκε, μίγμα πυκνού HNO₃ και δισαπεσταγμένου υπερκάθαρου νερού 18.2 MΩ cm Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, USA) με αναλογία 1/3 αντίστοιχα
- Για την παρασκευή των προτύπων χρησιμοποιήθηκε πολυστοιχειακό πρότυπο διάλυμα συγκέντρωσης 10 mgL⁻¹ (Sigma-Aldrich)
- Για τον έλεγχο της ακρίβειας και της πιστότητας της μεθόδου, χρησιμοποιήθηκε το πρότυπο υλικό αναφοράς "Plasma Control lyophilised, Levels I and II" (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Munich, Germany)

6.3.2.2 Προκατεργασία

Τα δείγματα υπέστησαν υγρή πέψη σε μίγμα HNO₃ (suprapur 65%) και H₂O₂ (suprapur 30%) σύμφωνα με την πορεία που προτείνεται από τους Jin et al και Batáριονά et al, ελαφρώς τροποποιημένη³²²⁻³²³. Τα υαλικά και τα σκεύη που ήρθαν σε επαφή με τα δείγματα του ορού και χρησιμοποιήθηκαν κατά τον προσδιορισμό καθαρίστηκαν διεξοδικά (παραμονή για 48 h) με HNO₃ 2N (Merck, Darmstadt, Germany) και στη συνέχεια εκπλύθηκαν επανειλημμένως με δισαπεσταγμένο νερό 18.2 MΩ cm Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, USA). Όσον αφορά τα δοχεία Teflon στα οποία πραγματοποιήθηκε η υγρή πέψη των δειγμάτων, παλαιώθηκαν με π. HNO₃ για 1 νύχτα επί θερμαντικής πλάκας σε θερμοκρασία ~80 °C, ώστε να εξασφαλιστεί διαρκής αναρροή στο εσωτερικό τους και να πραγματοποιηθεί καθαρισμός μεταξύ των διαδοχικών χωνεύσεων. Οι πιπέτες που χρησιμοποιήθηκαν για την αραίωση των δειγμάτων βαθμονομούνταν τακτικά. Για την παρασκευή των διαλυμάτων χρησιμοποιήθηκαν ογκομετρικές φιάλες κλάσης A (class A).

Τα δείγματα στη συνέχεια αναλύθηκαν με ICP-MS (Thermo Scientific ICAP Qc) και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο μεμονωμένης σύγκρουσης (single collision cell mode, με kinetic energy discrimination - KED) και χρήση καθαρού He (5.0). Η καταστολή σήματος λόγω της μήτρας

του δείγματος και η ολίσθηση του οργάνου διορθώθηκαν με χρήση εσωτερικού προτύπου.

6.3.2.3 Επικύρωση

Για τη διασφάλιση της ποιότητας των μετρήσεων, για κάθε παρτίδα 10 δειγμάτων αναλύθηκε λευκό δείγμα και δείγμα προτύπου υλικού αναφοράς (Certified Reference Material–CRM). Για τον έλεγχο της ακρίβειας και της πιστότητας της μεθόδου, χρησιμοποιήθηκε το πρότυπο υλικό αναφοράς “Plasma Control Lyophilised, Levels I and II” (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Munich, Germany). Οι ανακτήσεις για Co, Cu, Cd, Cr, Ni, Pb και As κυμάνθηκαν μεταξύ 95,1 έως 105% (πιστοποιημένες τιμές για Rb, Sr, Cs και Ba δεν περιλαμβάνονται στο συγκεκριμένο πρότυπο υλικό αναφοράς). Όσον αφορά τα όρια ανίχνευσης (LOD) και ποσοτικοποίησης (LOQ) της μεθόδου, προσδιορίστηκαν σύμφωνα με την US EPA³²¹ και κυμάνθηκαν από 0,10 $\mu\text{g L}^{-1}$ για το Cr έως 1,0 $\mu\text{g L}^{-1}$ για το Sr.

6.3.3 Προσδιορισμός LDH, WBCs και RBCs σε ορό αίματος

Ο προσδιορισμός της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων (RBCs, WBCs) πραγματοποιήθηκε στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «ΛΑΙΚΟ».

Οι τρεις αυτοί βιοδείκτες επιλέχτηκαν για την εύρεση πιθανής συσχέτισης με τους PAHs, τους OHPAHs και τα μέταλλα. Οι Alshaarawy et al. 2013³²⁵ έχουν αποδείξει τη θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των LPAHs και των WBCs και την εμφάνιση φλεγμονών. Η LDH είναι ένας κοινός βιοδείκτης για πολλούς τύπους καρκίνου και τιμές πάνω από το φυσιολογικό εύρος (200-400 U L⁻¹) έχουν σχετιστεί με τη νόσο της λευχαιμίας³²⁶⁻³²⁹. Τα WBCs αποτελούν τη βάση του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ τα RBCs είναι οι μεταφορείς οξυγόνου σε όλο το σώμα μέσω της κυκλοφορίας και είναι και τα δύο παράμετροι ευθέως συνδεδεμένοι με τη λευχαιμία³³⁰⁻³³². Οι φυσιολογικές τιμές είναι 4-6 $\cdot 10^6 \mu\text{L}^{-1}$ για τα RBCs ενώ 4-11 $10^3 \mu\text{L}^{-1}$ για τα WBCs³³³. Σε περίπτωση λευχαιμίας σημειώνεται άνοδος των WBCs και μείωση των RBCs.

Η μέτρηση της LDH ορού έγινε με τη χρήση αυτόματου αναλυτή (cobas 8000, ROCHE DIAGNOSTICS).

Η μέτρηση των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων έγινε με τη χρήση αυτόματου αναλυτή (XE-5000, SYSMEX CORPORATION).

6.3.4 Μη στοχευμένος προσδιορισμός ενώσεων (Non target screening and analysis)

Τα διαφορετικά κλάσματα από την προκατεργασία των δειγμάτων για τον προσδιορισμό των POPs που περιγράφηκε στην υποενότητα 6.3.1, αναλύθηκαν εκ νέου για τον μη στοχευμένο (non target screening) προσδιορισμό ενώσεων.

Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της αέριας χρωματογραφίας συζευγμένη με τετραπολικό ανιχνευτή χρόνου πτήσης ιόντων (GC-TOF/MS). Στο φασματόμετρο μαζών χρόνου πτήσης ιόντων (TOF-MS), παράγονται ιόντα με βομβαρδισμό ηλεκτρονίων (Electron Ionization, EI) από την πηγή. Τα παραγόμενα ιόντα επιταχύνονται προς ένα απαλλαγμένο από ηλεκτρομαγνητικά πεδία σωλήνα με ένα ηλεκτρικό παλμό 10^3 - 10^4 V. Ο διαχωρισμός των ιόντων πραγματοποιείται ανάλογα με την μάζα τους κατά την «πτήση» τους μέσα στον σωλήνα προς τον ανιχνευτή που βρίσκεται στο τέλος του σωλήνα. Επειδή όλα τα ιόντα που εισέρχονται στον σωλήνα έχουν την ίδια κινητική ενέργεια, οι ταχύτητές τους κατά την διαδρομή τους στο σωλήνα είναι αντιστρόφως ανάλογες προς τη μάζα του, οπότε τα ελαφρύτερα σωματίδια φτάνουν στον ανιχνευτή γρηγορότερα από τα βαρύτερα. Όσο πιο μεγάλος είναι ο σωλήνας τόσο μειώνεται η διαφορά μαζών δύο διαδοχικών κορυφών (Δm) και τόσο αυξάνεται η διαχωριστική ικανότητα (R).

Οι χρόνοι «πτήσης» ποικίλουν συνήθως από 1-30 μ s. Οι ανιχνευτές αυτού του τύπου προσφέρουν αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με τα φασματόμετρα μαζών άλλων τύπων. Μεταξύ αυτών είναι η απλότητα, η σταθερότητα, η ευκολία προσέγγισης της πηγής ιόντων και το σχεδόν απεριόριστο εύρος μαζών. Υστερούν βέβαια στην ταυτόχρονη επίτευξη υψηλής διακριτικής ικανότητας και ευαισθησίας.

Η χρήση λοιπόν της τεχνικής GC-TOF/MS λόγω της υψηλής της διακριτικής ικανότητας και ευαισθησίας επιτρέπει εκτός από στοχευμένη ανάλυση ενώσεων (target screening) να ερευνηθεί η πιθανή ύπαρξη και άλλων ενώσεων μέσω της τεχνικής πλήρους σάρωσης του φάσματος ιόντων (m/z)

Στην τεχνική πλήρους σάρωσης (Full Scan) λαμβάνεται το ολικό φάσμα μεταξύ δύο τιμών m/z για καθορισμένο χρόνο. Η πλήρης σάρωση βοηθάει στον προσδιορισμό της δομής/ταυτότητας μιας άγνωστης ένωσης με προσδιορισμό του μοριακού της βάρους ή σύγκριση με πρότυπα φάσματα. Αυξάνοντας το χρόνο σάρωσης, αυξάνεται η ευαισθησία της μέτρησης, καθώς αυξάνεται ο συνολικός αριθμός των ιόντων τα οποία φθάνουν στον ανιχνευτή. Η αύξηση της ευαισθησίας επιτυγχάνεται με μείωση του εύρους σάρωσης ή με αύξηση του χρόνου σάρωσης. Για την ταυτοποίηση των ενώσεων με συγκεκριμένη αβεβαιότητα οι κατασκευάστριες εταιρίες συνοδεύουν τους εξοπλισμούς αυτούς με κατάλληλα λογισμικά πακέτα που συνδυάζουν την πληροφορία από την καταγραφή του χρωματογραφικού σήματος με την πληροφορία που παρέχουν βιβλιοθήκες φασμάτων. Οι βιβλιοθήκες φασμάτων χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: τις εμπορικές, τις τοπικές που δημιουργεί ο κάθε αναλυτής στο όργανο και τις κοινόχρηστες που είναι διαθέσιμες στο διαδίκτυο. Οι γενικές βιβλιοθήκες (NIST, Willey) είναι οι πλέον χρησιμοποιούμενες ενώ υπάρχουν και ειδικές, με εφαρμογή σε ορισμένα πεδία (Maurer Toxicology, Fiehn Metabolomics). Οι βιβλιοθήκες λειτουργούν με αλγόριθμο ο οποίος συγκρίνει τα φάσματα. Ανάλογα με την ακριβή μάζα του μοριακού ιόντος, τη μάζα των κορυφών και τη σχετική ένταση αυτών προτείνονται (ανάλογα με τη ρύθμιση του προγράμματος) οι πιθανότεροι μοριακοί τύποι και πιθανές ενώσεις.

Στην εργασία αυτή τα διαφορετικά κλάσματα της προκατεργασίας των POPs εγχύθηκαν σε σύστημα, GC/TOFMS (Waters, Manchester, UK) (Εικόνα 7) με πηγή ιοντισμού EI. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε τριχοειδής στήλη Agilent DB5, (60m x 0,25mm x 0,25 μ m) ενώ το θερμοκρασιακό πρόγραμμα ήταν το εξής: Αρχική θερμοκρασία: 65°C, χρόνος παραμονής: 1 min, ρυθμός αύξησης: 15°C min⁻¹, τελική θερμοκρασία: 320°C. Η εισαγωγή του δείγματος έγινε με αυτόματο δειγματολήπτη και ήταν 1 μ L σε splitless mode.

Για την καθημερινή βαθμονόμηση του οργάνου επιλέχθηκε η πρότυπη ένωση heptacosane με m/z το 218.9856. Ο ανιχνευτής TOF/MS λειτούργησε με ρυθμό καταγραφής 1φάσμα/min και το εύρος m/z που παρακολουθούσε ήταν από 50-650 στα 2850V. Η διαχωριστική ικανότητα βρισκόταν σε καθημερινή βάση από 6000-7000 FWHM.



Εικόνα 7: Σύστημα GCT Premier (Waters)

6.4 Στατιστική επεξεργασία αποτελεσμάτων

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων μετά από τον προσδιορισμό των επιπέδων κάθε αναλύτη έγινε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS (IBM SPSS, version 24). Το λογισμικό αυτό είναι κατάλληλο για πολυπαραμετρική ανάλυση δεδομένων ενώ έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές άλλες εργασίες για ανάλυση περιβαλλοντικών^{86,131,334} και βιολογικών δεδομένων^{87,127,128}.

Όταν ξεκινάμε την επεξεργασία των δεδομένων εξετάζεται αρχικά αν ακολουθούν κανονική κατανομή αν και σχεδόν πάντα οι κατανομές τέτοιων δεδομένων είναι μη κανονικές. Τα Shapiro-Wilk και Kolmogorov-Smirnov είναι τα test που ακολουθήσαμε για τη διερεύνηση με τιμές $p \text{ value} > 0.05$ να υποδεικνύουν κανονική κατανομή.

Εφόσον από τα test αυτά δεν υπάρχει κανονική κατανομή των δεδομένων πραγματοποιούνται μη παραμετρικά test για τη σύγκριση παραμέτρων και την εύρεση στατιστικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ τους. Όταν οι μεταβλητές που συγκρίνουμε είναι δύο, χρησιμοποιείται το Mann-Whitney test ενώ αν

είναι παραπάνω το Kruskal Wallis. Και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά αν οι τιμές p-value είναι μικρότερες από 0.05, για 95% στάθμη εμπιστοσύνης ($p < 0.05$).

Τέλος, πραγματοποιήθηκε μελέτη των συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων και έγινε χρήση στατιστικών εργαλείων όπως η ανάλυση Spearman και η Principal Component Analysis (PCA). Η PCA ουσιαστικά περικλείει την μελέτη απευθείας συσχετίσεων Spearman (2 μεταβλητές μεταξύ τους) και δίνει αποτελέσματα ομαδοποιώντας τις παραμέτρους που σχετίζονται με κάποιον τρόπο κάτι που είναι πολύ σημαντικό στη μελέτη πιθανών κοινών πηγών (source apportionment). Έτσι, στην παρούσα διατριβή θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα μόνο από τις PCA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΩΝ ΡΥΠΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

7.1 Γενικά

Τα αποτελέσματα που θα παρουσιαστούν σε αυτό το κεφάλαιο ελήφθησαν στο πλαίσιο προγράμματος του ΥΠΕΚΑ για την παρακολούθηση των επιπέδων ατμοσφαιρικής ρύπανσης της Ελλάδας στο οποίο συμμετείχε το Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας του ΕΚΠΑ. Συγκεκριμένα θα παρουσιαστεί η χωρική και εποχιακή διακύμανση των επιπέδων των PAHs, των PM₁₀ και των μετάλλων για τα οποία υφίσταται σχετική νομοθεσία στην ατμόσφαιρα, σε είκοσι (20) σημεία σε όλη την Ελλάδα.

7.2 Σημεία δειγματοληψίας και χρονική διάρκεια

Τα σημεία δειγματοληψίας παρουσιάζονται στον χάρτη του Σχήματος 3 στο κεφάλαιο 6. Η επιλογή τους έγινε με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι αντιπροσωπευτικά της έκθεσης του συνολικού πληθυσμού της Ελλάδας. Έτσι, υπάρχουν σημεία δειγματοληψίας από καθαρά αστικές περιοχές όπως κεντρικά σημεία στην Αθήνα και τη Θεσσαλονίκη, περιοχές με έντονη βιομηχανική δραστηριότητα τόσο στα αστικά κέντρα (Σίνδος) όσο και στην επαρχία (Πτολεμαίδα, Μεγαλόπολη), μεγάλες πόλεις της επικράτειας με μεγάλους λιμένες όπως το Ηράκλειο, η Πάτρα και ο Βόλος, περιοχές με μεικτή επίδραση από αστικές και αγροτικές πηγές (Αγρίνιο, Λαμία, Θήβα, Λάρισα), πόλεις με ιδιαίτερα κλιματολογικά χαρακτηριστικά όπως τα Ιωάννινα και η Φλώρινα καθώς και περιοχές υποβάθρου με θεωρητικά μικρή επιβάρυνση της ποιότητας του αέρα όπως η Σύρος και η Κέρκυρα. Η δειγματοληψία διήρκεσε ένα ημερολογιακό έτος από 25/10/2014 έως 31/8/2015. Στόχος ήταν η μελέτη τόσο της ετήσιας όσο και της εποχιακής διακύμανσης των υπό μελέτη ρύπων και η σύγκριση τους με τα νομοθετικά όρια. Οι δειγματολήπτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μεσαίου όγκου ενώ τα δείγματα που ελήφθησαν σε

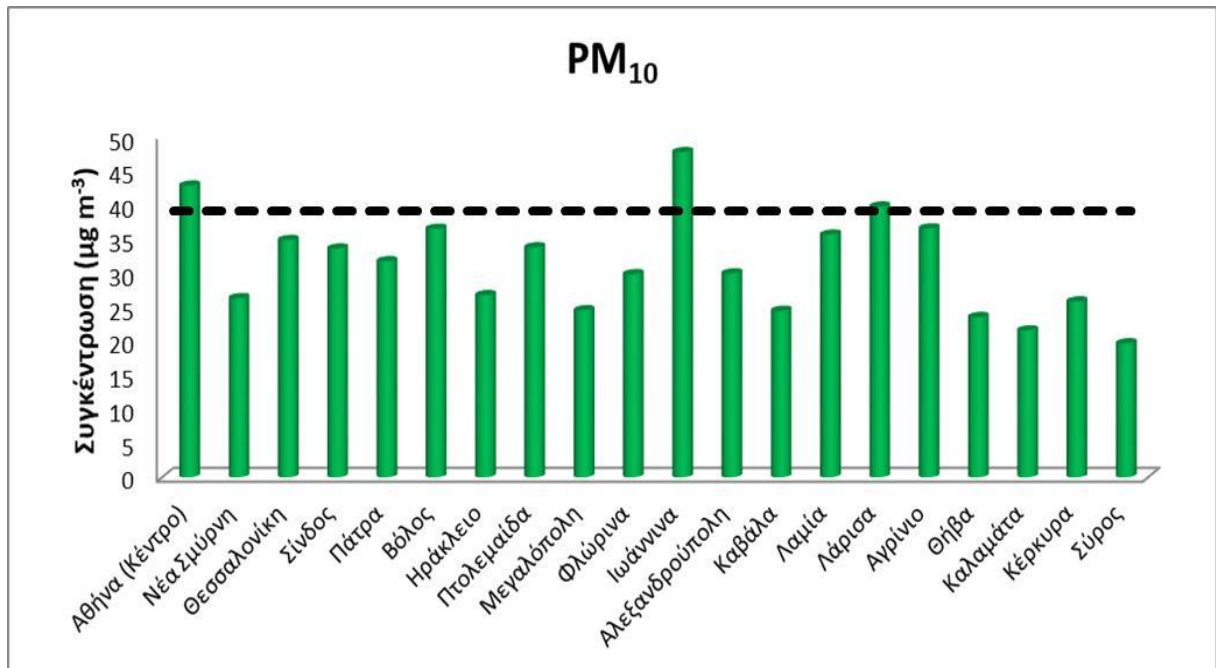
κάθε περιοχή για κάθε εποχή ήταν δεκαπέντε (δεκατέσσερα και ένα λευκό) όπως ορίζεται σύμφωνα με το πρότυπο EN12341 (EN 12341, 2014).

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία στην Ελλάδα έχουν πραγματοποιηθεί προσδιορισμοί ατμοσφαιρικών ρύπων σε μεγάλα αστικά κέντρα, Αθήνα και Θεσσαλονίκη και λίγες έρευνες σε επαρχιακές πόλεις όπως ο Βόλος. Η παρούσα έρευνα είναι η πρώτη στο είδος της για την εκτίμηση της ετήσιας ποιότητας του αέρα από 20 διαφορετικά σημεία στην Ελλάδα.

7.3 Χωρική διακύμανση

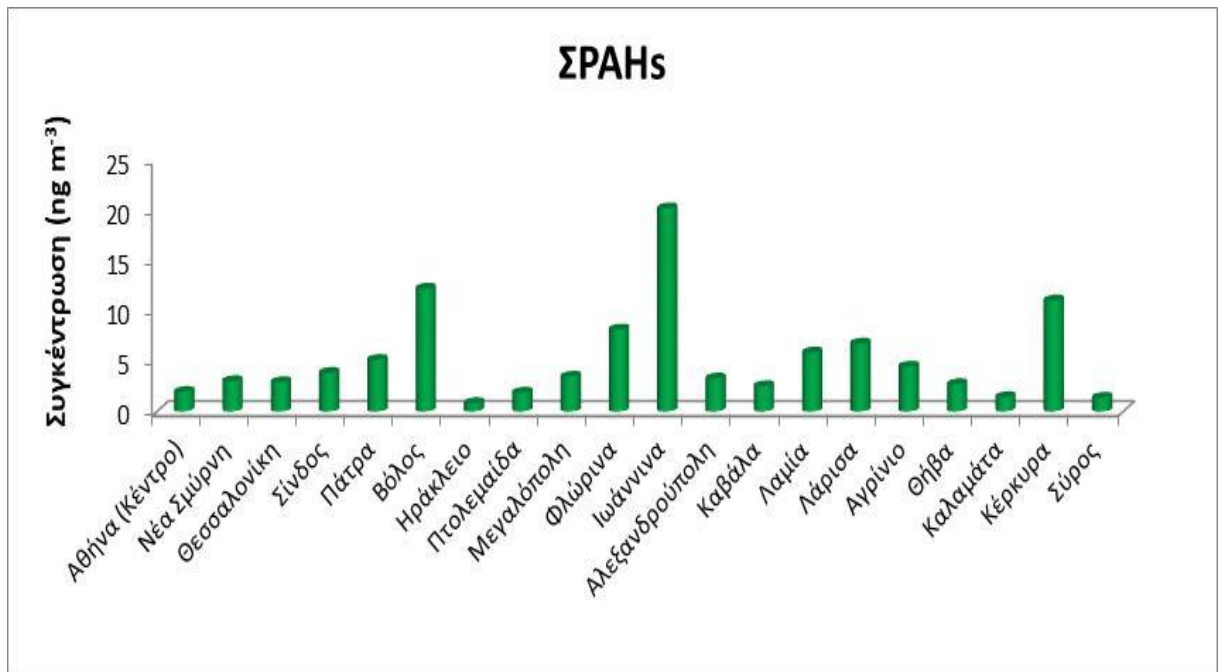
Στα παρακάτω Σχήματα παρουσιάζονται οι διάμεσες ετήσιες τιμές για κάθε ΡΑΗ και οι μέσες τιμές PM_{10} και μετάλλων για τις 20 διαφορετικές περιοχές. Με τον τρόπο αυτό παρουσιάζεται η ετήσια χωρική διακύμανση των υπό μελέτη ρύπων στην Ελλάδα ενώ γίνεται σύγκριση με τα ετήσια όρια της Ευρωπαϊκής νομοθεσίας.

Στο Σχήμα 4 παρουσιάζεται η ετήσια χωρική διακύμανση των PM_{10} στην Ελλάδα. Όπως φαίνεται υπερβάσεις του ετήσιου ορίου των $40 \mu g m^{-3}$ παρατηρήθηκαν στην Αθήνα, στα Ιωάννινα και ακριβώς στο όριο μετρήθηκαν στη Λάρισα. Και στις τρεις περιοχές η ετήσια τιμή είναι πάνω από το όριο λόγω πολύ αυξημένων συγκεντρώσεων τους χειμερινούς μήνες. Η Αθήνα ως πρωτεύουσα και μεγαλύτερη πόλη της χώρας είναι επιβαρυμένη με έντονη κυκλοφορία οχημάτων που σε συνδυασμό με τις κλιματολογικές συνθήκες τους χειμερινούς μήνες αυξάνουν τη συγκέντρωση των σωματιδίων. Σίγουρα, σε αυτό το φαινόμενο συμβάλλουν και οι μεγάλες απαιτήσεις καύσεων για κεντρική θέρμανση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση των Ιωαννίνων. Μία επαρχιακή πόλη με ιδιαίτερη γεωμορφολογία που φαίνεται τους χειμερινούς μήνες να εγκλωβίζει υψηλές συγκεντρώσεις σωματιδίων προερχόμενα από τις καύσεις για θέρμανση. Μάλιστα, φαίνεται πως η οικονομική κρίση παίζει σημαντικό ρόλο αφού από το 2010 και ύστερα μεγάλο μέρος του πληθυσμού της χώρας και ειδικά στην επαρχία στρέφεται σε καύση ξύλου αλλά και άλλων υλικών (pellet) πολλές φορές αγνώστου προέλευσης και ποιότητας. Η οριακή τιμή στη Λάρισα πιθανώς έχει την ίδια εξήγηση για τους χειμερινούς μήνες.



Σχήμα 4: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης των PM₁₀ στην Ελλάδα

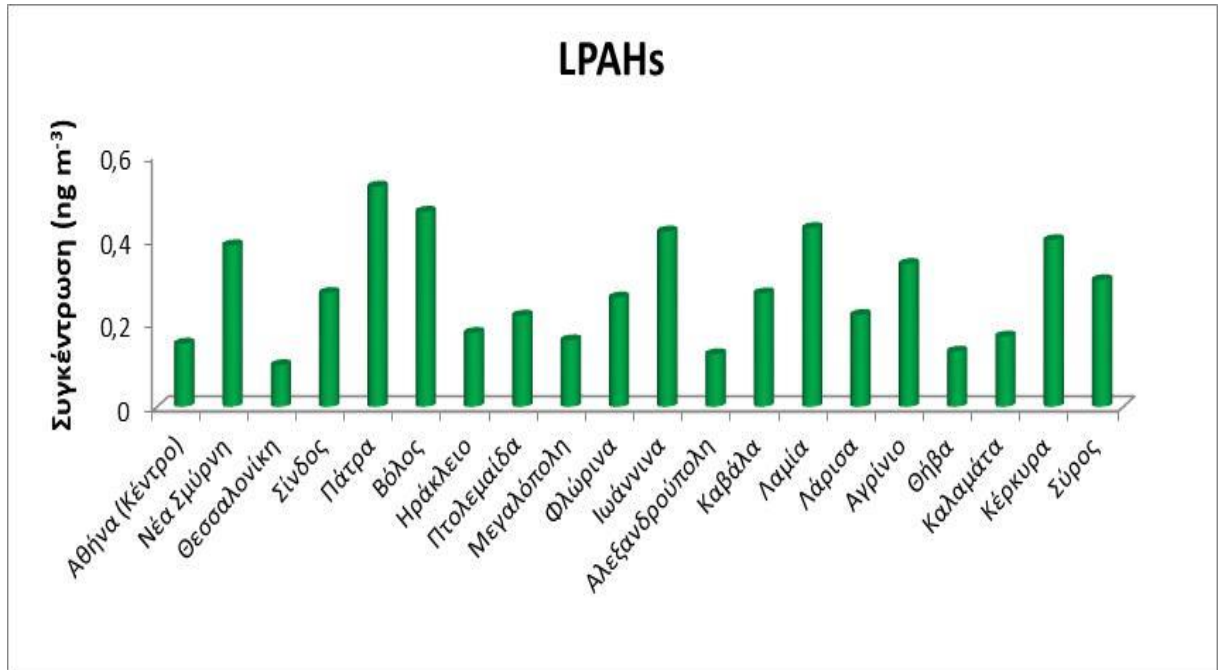
Στο επόμενο σχήμα (Σχήμα 5) παρουσιάζονται οι διάμεσες ετήσιες τιμές του αθροίσματος των PAHs (ΣΡΑHs) ανά περιοχή. Οι συγκεντρώσεις προσδιορίστηκαν από 0,83 ng m⁻³ στο Ηράκλειο έως 20,2 ng m⁻³ στα Ιωάννινα. Μετά τα Ιωάννινα ιδιαίτερα υψηλές τιμές βρέθηκαν στον Βόλο (12,2 ng m⁻³) και στην Κέρκυρα (11,0 ng m⁻³). Σε γενικές γραμμές οι τιμές είναι στα ίδια επίπεδα με άλλες εργασίες στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα, σε ετήσια βάση στη Θεσσαλονίκη οι ΣΡΑHs έχουν μετρηθεί 31 ng m⁻³ ³³⁵, 16 ng m⁻³ ³³⁶, 10,1 ng m⁻³ ³³⁷ στην Αθήνα 8,54 και 7,93 ³³⁸ και στο Βόλο 6,46 ng m⁻³ ³³⁹. Υψηλότερες τιμές έχουν παρατηρηθεί σε άλλες Ευρωπαϊκές πόλεις με ετήσιες τιμές στο Σαράγιεβο 54 ng m⁻³ ³⁴⁰ και στο Πόρτο 40 ng m⁻³ ³⁴¹.



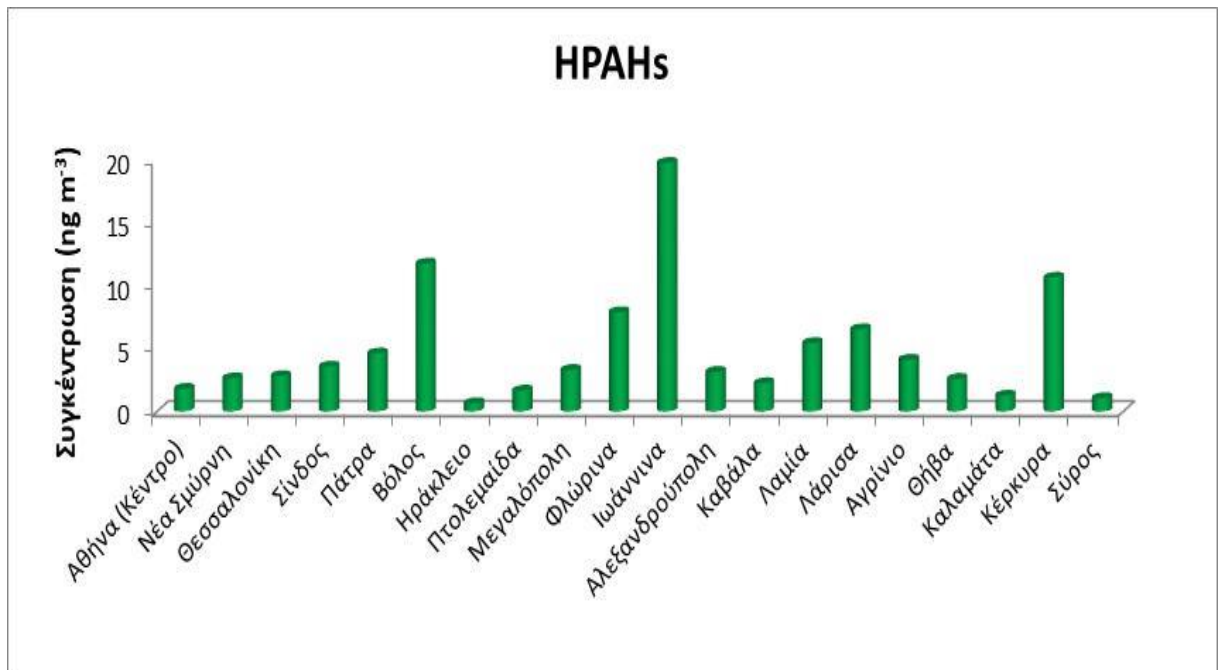
Σχήμα 5: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης των ΣΡΑΗs στην Ελλάδα

Στα Σχήματα 6 και 7 παρουσιάζεται η διάμεση ετήσια χωρική διακύμανση των LPAHs και των HPAHs. Ενώ οι HPAHs προσομοιάζουν σε εικόνα αυτή του Σχήματος 5, η διακύμανση για τους χαμηλού μοριακού βάρους PAHs (LPAHs) είναι αρκετά διαφορετική. Οι πόλεις με την μεγαλύτερη επιβάρυνση σε ετήσια βάση είναι η Πάτρα και ο Βόλος. Πρόκειται για δύο από τους μεγαλύτερους λιμένες της χώρας με έντονη κυκλοφορία πλοίων. Επίσης, η Σύρος αν και στις περισσότερες μετρήσεις βρίσκεται στις λιγότερο επιβαρυμένες περιοχές όσον αφορά τα LPAHs κατατάσσεται πάνω από τη μέση (8^η κατά σειρά) με μέση ετήσια τιμή 0,30 ng m⁻³. Οι LPAHs όπως το NaP, το PHE, το FL και το FLT έχουν κυρίως πετρογενή προέλευση και παράγονται σε αφθονία από τις εκπομπές μηχανές ντίζελ των πλοίων³³⁹. Αυτός μπορεί να είναι ένας λόγος που στα λιμάνια της χώρας αλλά και τα νησιά Σύρο και Κέρκυρα παρουσιάζονται αυξημένες συγκεντρώσεις LPAHs. Να σημειωθεί εδώ και οι ύπαρξη των Ναυπηγείων στη Σύρο σημαντική πηγή πετρογενών LPAHs. Κατά τα άλλα στο Σχήμα 6 οι HPAHs μετρήθηκαν σε υψηλότερες τιμές σε περιοχές της βορείου Ελλάδας με πιο πιθανή αιτία την καύση βιομάζας για θέρμανση τους χειμερινούς μήνες. Η μελέτη της εποχιακής διακύμανσης και η

περαιτέρω στατιστική ανάλυση των πηγών των PAHs στη συνέχεια θα βοηθήσει στη διερεύνηση των υψηλών συγκεντρώσεων αυτών.

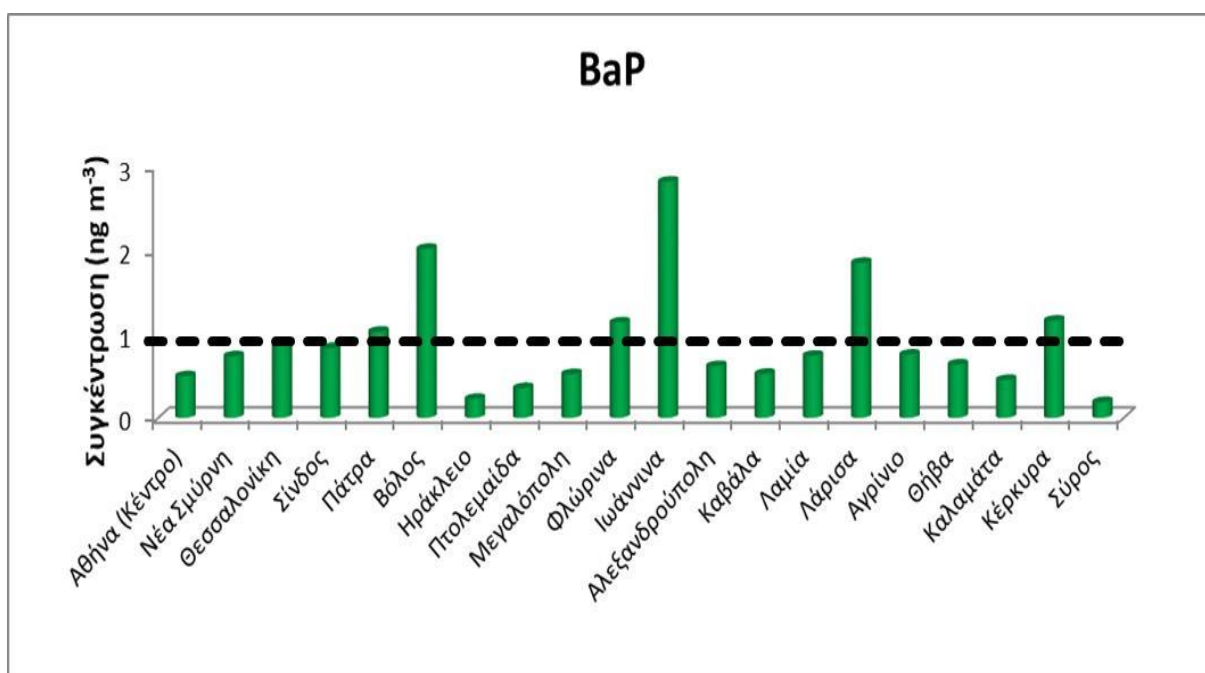


Σχήμα 6: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης των LPAHs στην Ελλάδα



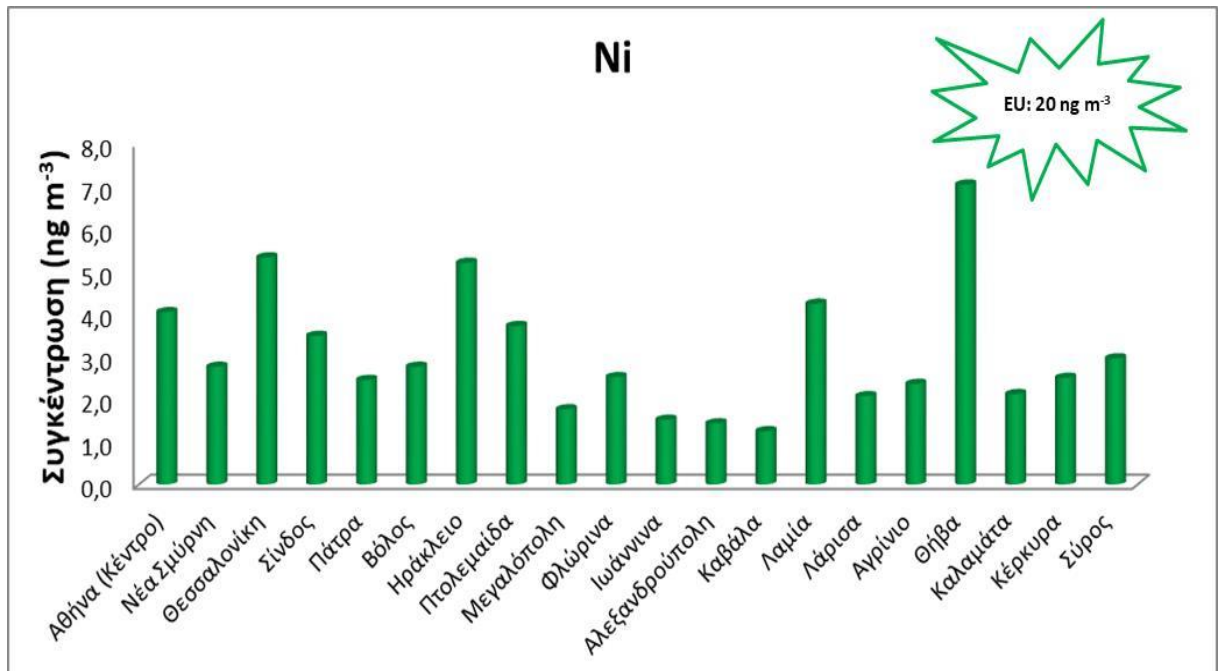
Σχήμα 7: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης των HPAHs στην Ελλάδα

Στο επόμενο σχήμα (Σχήμα 8) παρουσιάζεται η ετήσια διάμεση τιμή για το BaP σε σύγκριση με το νομοθετικό όριο 1 ng m^{-3} . Όπως είναι εμφανές υπερβάσεις του ορίου παρατηρούνται σε έξι πόλεις, τα Ιωάννινα με την υψηλότερη τιμή ($2,81 \text{ ng m}^{-3}$), το Βόλο ($2,01 \text{ ng m}^{-3}$), τη Λάρισα ($1,84 \text{ ng m}^{-3}$), την Κέρκυρα ($1,16 \text{ ng m}^{-3}$) και την Πάτρα ($1,03 \text{ ng m}^{-3}$). Η μέση διάμεση τιμή στην Αθήνα ($0,49 \text{ ng m}^{-3}$) είναι χαμηλότερη από παλιότερες μελέτες με τιμές $0,57 \text{ ng m}^{-3}$ ³³⁸ και $4-6,5 \text{ ng m}^{-3}$ ³⁴². Στη Θεσσαλονίκη ($0,86 \text{ ng m}^{-3}$) οι τιμές είναι υψηλότερες από αυτές που προσδιορίστηκαν σε άλλες μελέτες $0,56 \text{ ng m}^{-3}$ ⁸⁶, $0,59 \text{ ng m}^{-3}$ ³³⁶, $0,73 \text{ ng m}^{-3}$ ³³⁷ αλλά χαμηλότερες από αυτές το 2004 που βρέθηκαν πάνω από το όριο στο $1,2-1,9 \text{ ng m}^{-3}$ ³³⁵.

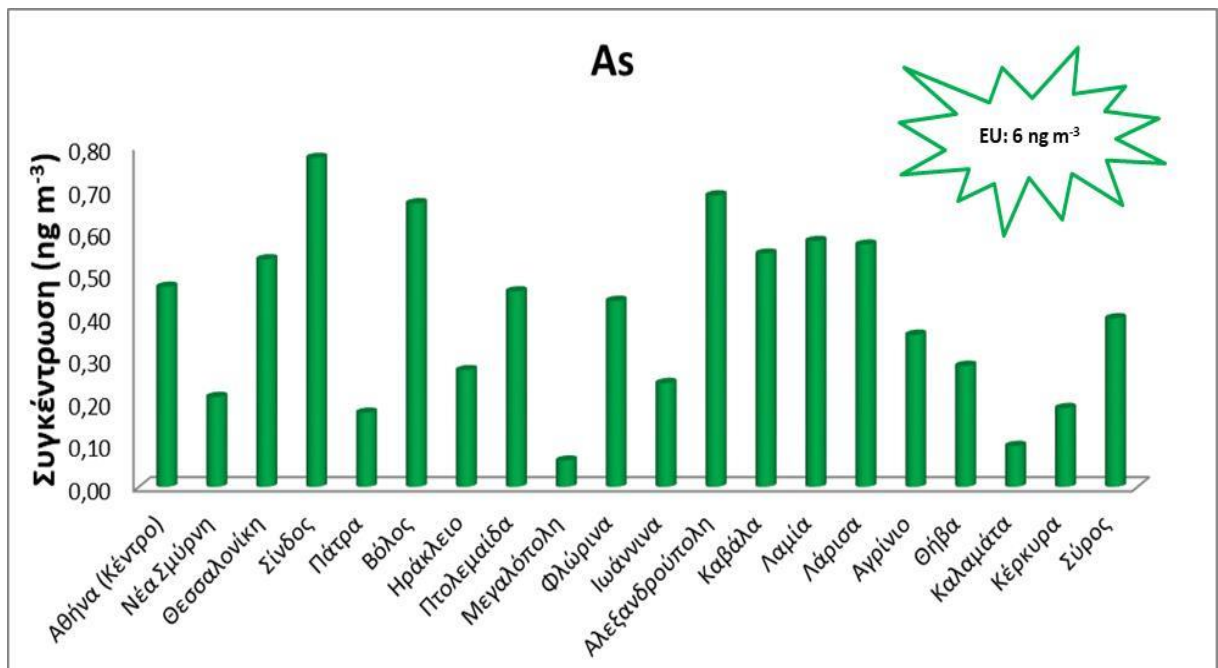


Σχήμα 8: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του BaP στην Ελλάδα

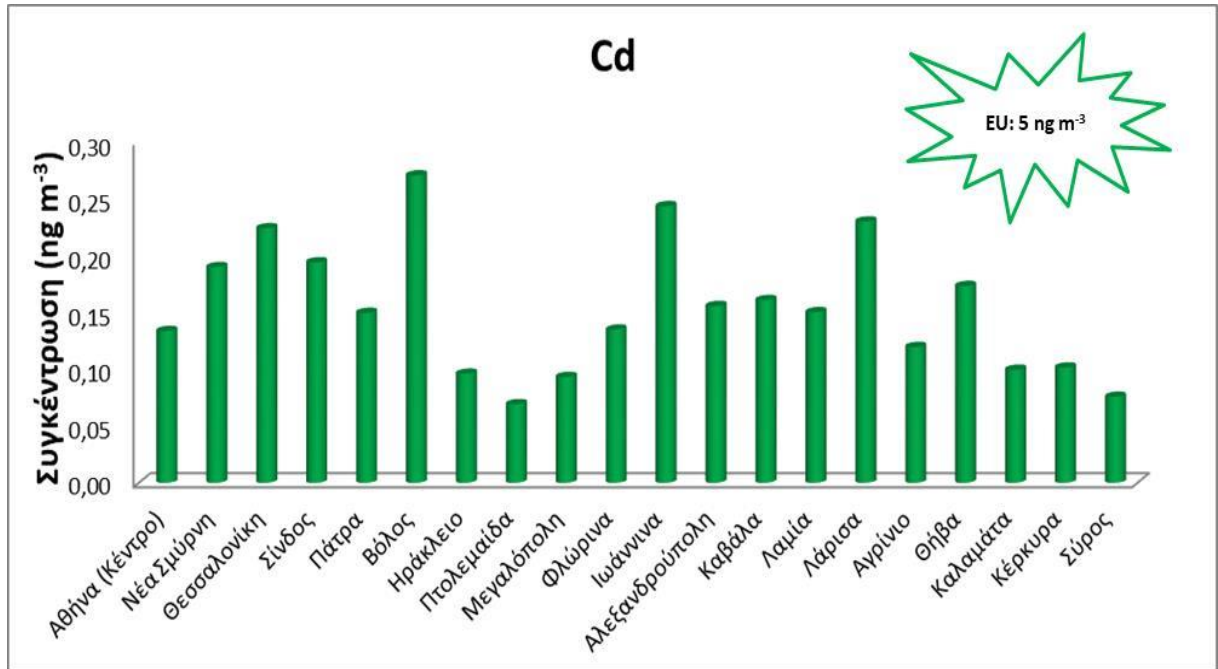
Τα Σχήματα 9,10,11 και 12 παρουσιάζουν τις χωρικές διακυμάνσεις στις διάμεσες τιμές των τεσσάρων μετάλλων της νομοθεσίας. Και τα τέσσερα βρέθηκαν σε τιμές αρκετά πιο χαμηλά από τα όρια της νομοθεσίας αποτελέσματα που συμφωνούν με άλλες εργασίες στην Ελλάδα³⁴³⁻³⁴⁴ ενώ σε άλλες είχαν παρατηρηθεί υπερβάσεις των ορίων³⁴⁵⁻³⁴⁶.



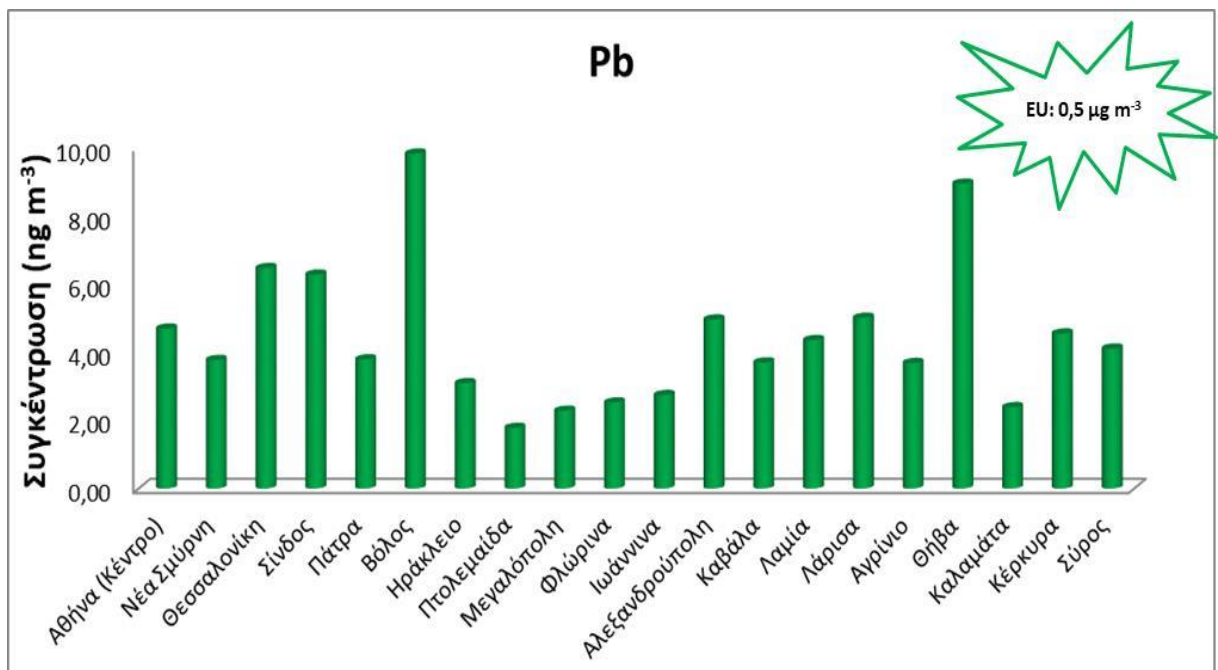
Σχήμα 9: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του Ni στην Ελλάδα



Σχήμα 10: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του As στην Ελλάδα



Σχήμα 11: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του Cd στην Ελλάδα



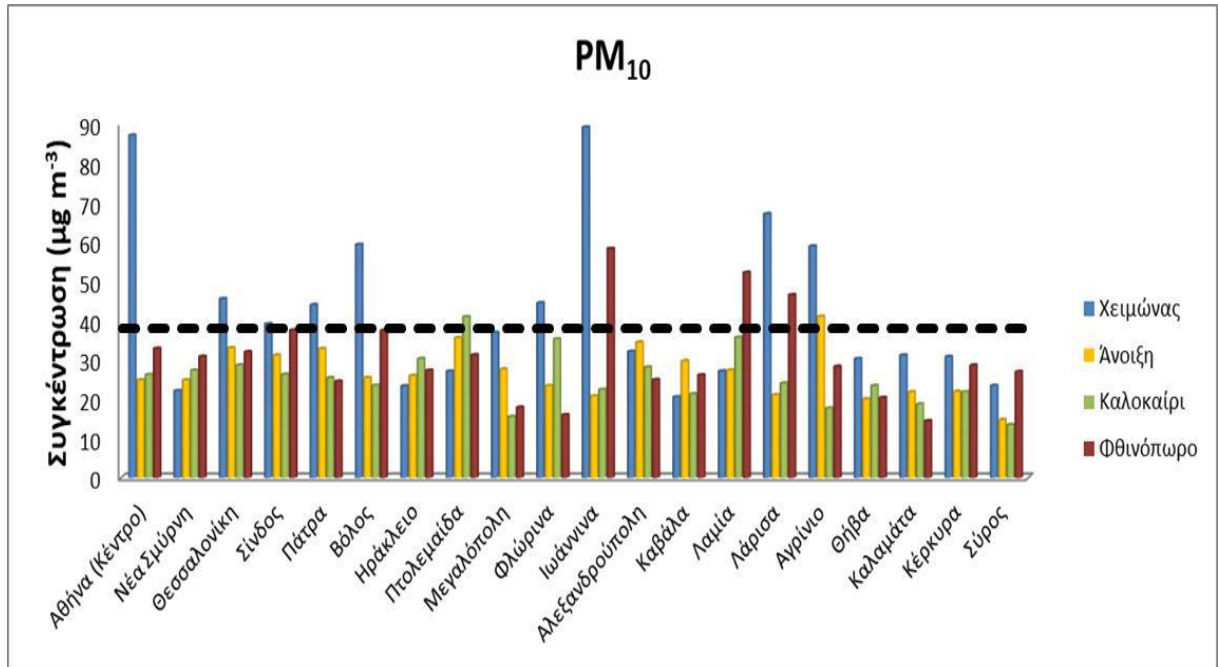
Σχήμα 12: Ετήσια χωρική διακύμανση της συγκέντρωσης του Pb στην Ελλάδα

7.4 Εποχιακή διακύμανση

Στα επόμενα σχήματα παρουσιάζονται οι εποχιακές διακυμάνσεις των υπό μελέτη ρύπων. Στο Σχήμα 13 παρατηρούνται υψηλότερες τιμές PM₁₀ κατά

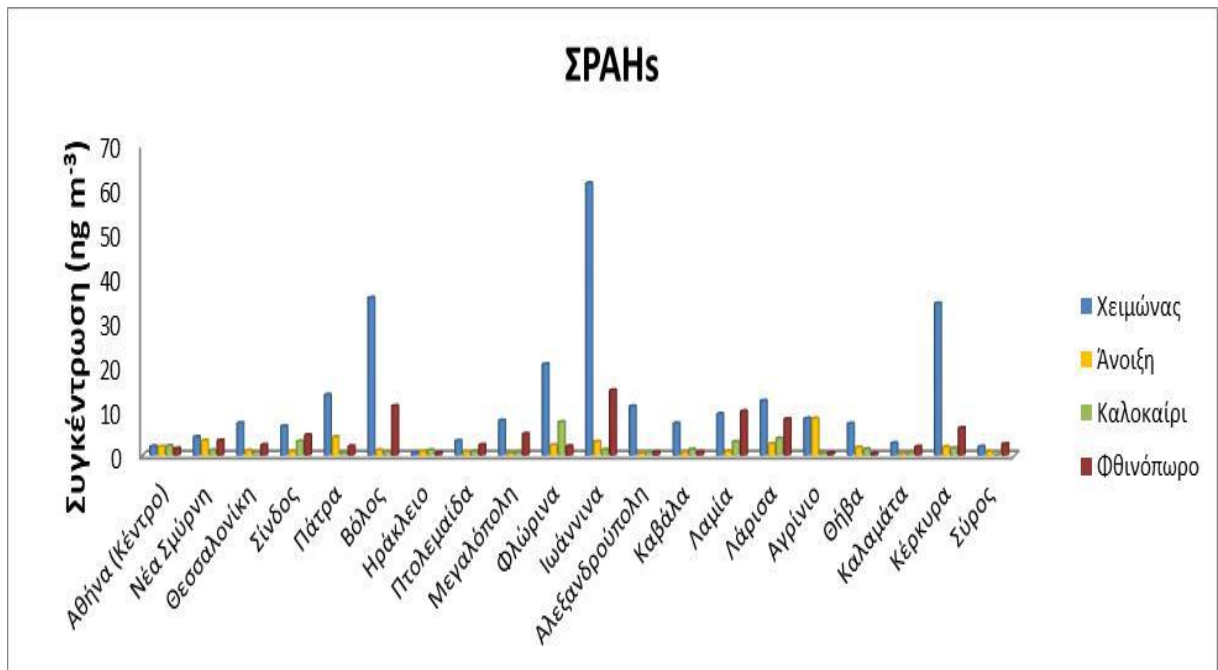
τους χειμερινούς και φθινοπωρινούς μήνες σε όλες τις πόλεις και χαμηλότερες τιμές εν γένει τους εαρινούς/θερινούς. Η εξήγηση σχετίζεται με τις εναλλαγές στη σύσταση της ατμόσφαιρας ανάλογα με την εποχή καθώς και με την αύξηση των πηγών τους ψυχρούς μήνες.

Έτσι, οι συνεχείς αναμίξεις στρωμάτων της ατμόσφαιρας σε χαμηλό ύψος σε συνδυασμό με τις συχνές θερμοκρασιακές αναστροφές αποτελούν τη φυσική αιτία αύξησης των PM_{10} . Από την άλλη η αύξηση των ανθρωπογενών δραστηριοτήτων που σχετίζεται κυρίως με την κάλυψη των αναγκών θέρμανσης παίζει επίσης καθοριστικό ρόλο στην αύξηση των PM_{10} την ψυχρή περίοδο (Φθινόπωρο-Χειμώνας). Οι πολύ υψηλές τιμές PM_{10} στην Αθήνα $87 \mu\text{g m}^{-3}$ είναι σε συμφωνία με παλαιότερες εργασίες την ψυχρή περίοδο με $83 \mu\text{g m}^{-3}$ ³³⁸ και $90 \mu\text{g m}^{-3}$ ³⁴². Στη Θεσσαλονίκη, η υπέρβαση $45 \mu\text{g m}^{-3}$ είναι ελαφρώς μειωμένη συγκριτικά με πρόσφατη μελέτη $56 \mu\text{g m}^{-3}$ ⁸⁶. Σχετικά με την επίσης υψηλή τιμή τους χειμερινούς μήνες στο Βόλο, $59 \mu\text{g m}^{-3}$ και σε άλλες εργασίες παρατηρήθηκαν υπερβάσεις του ημερήσιου ορίου της ΕΕ $50 \mu\text{g m}^{-3}$ ³³⁹. Τέλος, χαρακτηριστικές περιπτώσεις έντονων εποχιακών διακυμάνσεων αποτελούν τα Ιωάννινα, η Λάρισα και το Αγρίνιο ($89 \mu\text{g m}^{-3}$, $67 \mu\text{g m}^{-3}$, $59 \mu\text{g m}^{-3}$ τους χειμερινούς μήνες, αντίστοιχα) επαρχιακές πόλεις με ιδιαίτερες κλιματολογικές συνθήκες, με έντονα καιρικά φαινόμενα κατά την ψυχρή περίοδο και αυξημένες ανάγκες θέρμανσης το χειμώνα. Η έντονη χρήση τζακιών και η καύση αμφιβόλου ποιότητας υλικών ενισχύει αυτόν τον ισχυρισμό.



Σχήμα 13: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης των PM₁₀ στην Ελλάδα

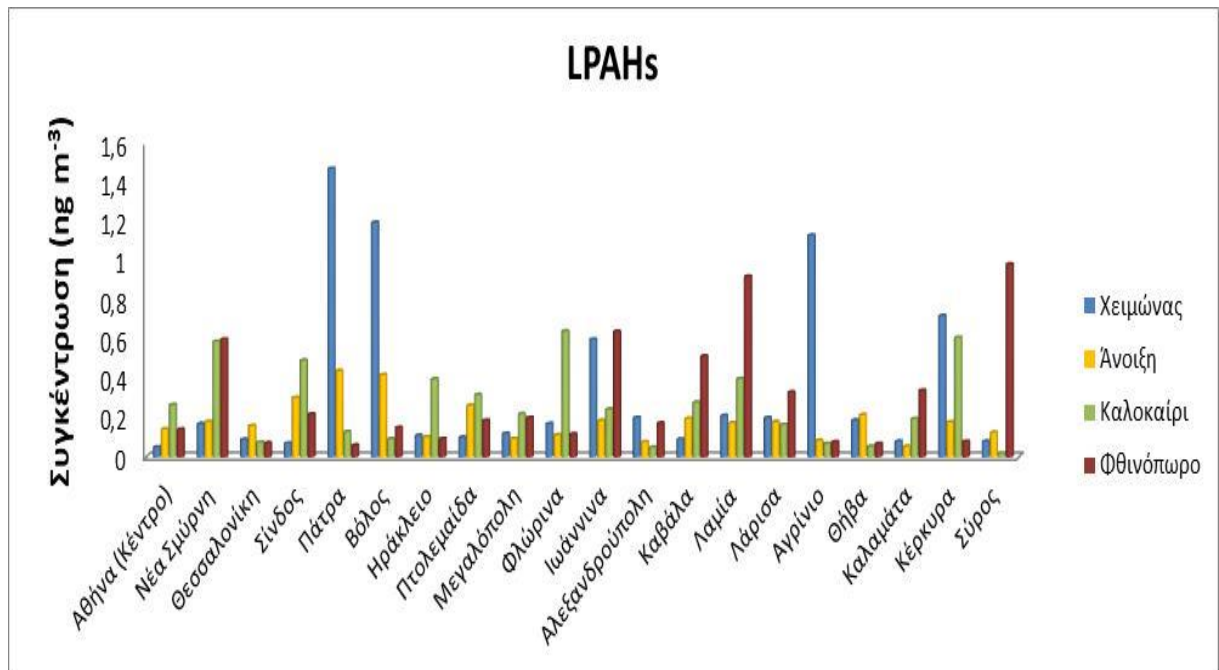
Το Σχήμα 14 απεικονίζει την εποχιακή διακύμανση του αθροίσματος των PAHs με την εικόνα να προσομοιάζει σε αυτή των PM₁₀ όπως ήταν και αναμενόμενο αφού πολλές εργασίες έχουν καταδείξει παρόμοιες τάσεις για εποχιακή διακύμανση τόσο των PM₁₀ όσο και των PAHs^{86,338,339,347}. Παρόλα αυτά παρατηρείται σε αρκετές περιοχές έντονη διακύμανση μεταξύ των τιμών της ψυχρής περιόδου και αυτών της θερμής. Η πιο έντονη αυτή διαφοροποίηση οφείλεται όχι μόνο στη μείωση των ανθρωπογενών εκπομπών λόγω μειωμένης κυκλοφορίας οχημάτων και αναγκών θέρμανσης τους θερμούς μήνες αλλά και στη προτίμηση των PAHs στην αέρια φάση και στη φωτοδιάσπαση που υπόκεινται όταν βρίσκονται σε πιο θερμές αέριες μάζες παρουσία οξειδωτικών όπως το O₃ και τα NO_x⁸⁶.



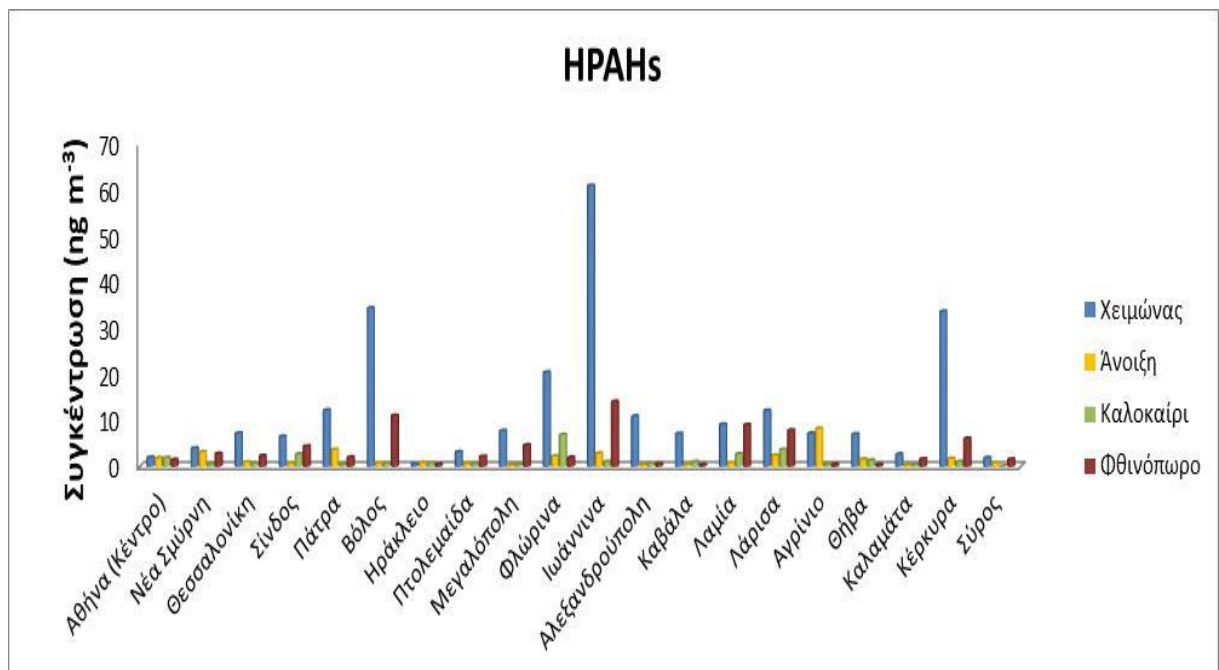
Σχήμα 14: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης των PM₁₀ στην Ελλάδα

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα επόμενα δύο σχήματα (Σχήμα 15 και 16) με τις εποχιακές διακυμάνσεις των LPAHs και HPAHs. Οι διακυμάνσεις των HPAHs ακολουθούν την εικόνα που συζητήθηκε και για το ΣΡΑΗs με υψηλότερες συγκεντρώσεις τους χειμερινούς μήνες. Στο Σχήμα 15 όμως διαφαίνεται μια διαφορετική εικόνα. Ενώ για τις τέσσερις πιο επιβαρυμένες περιοχές που συζητήσαμε στη χωρική διακύμανση, Πάτρα, Βόλος, Ιωάννινα, Κέρκυρα και για το Αργίνοιο ισχύει η γνωστή τάση εποχιακής διακύμανσης μια διαφορετική εικόνα παρατηρείται στις άλλες περιοχές με υψηλότερες τιμές LPAHs κατά τους θερινούς και εαρινούς μήνες, την θερμή περίοδο δηλαδή. Μια πιθανή εξήγηση διαφαίνεται στο Σχήμα 16. Έτσι, η έντονη διαφοροποίηση των HPAHs μεταξύ ψυχρής και θερμής περιόδου δεικνύει ότι κατά τους εαρινούς μήνες οι HPAHs υπόκεινται σε εντονότερη φωτοδιάσπαση από ότι οι LPAHs.

Αυξημένο προφίλ των LPAHs τη θερινή περίοδο έχει σημειωθεί και από τους Manoli et al 2017³³⁹. Το φαινόμενο αυτό, οι μικρότερες εκπομπές από κυκλοφορία οχημάτων και θέρμανση μαζί με τον εμπλουτισμό σε LPAHs από την επαναιώρηση σκόνης από την άσφαλτο των δρόμων λόγω υψηλών θερμοκρασιών αποτελούν μια ερμηνεία στην ιδιαιτερότητα αυτή.



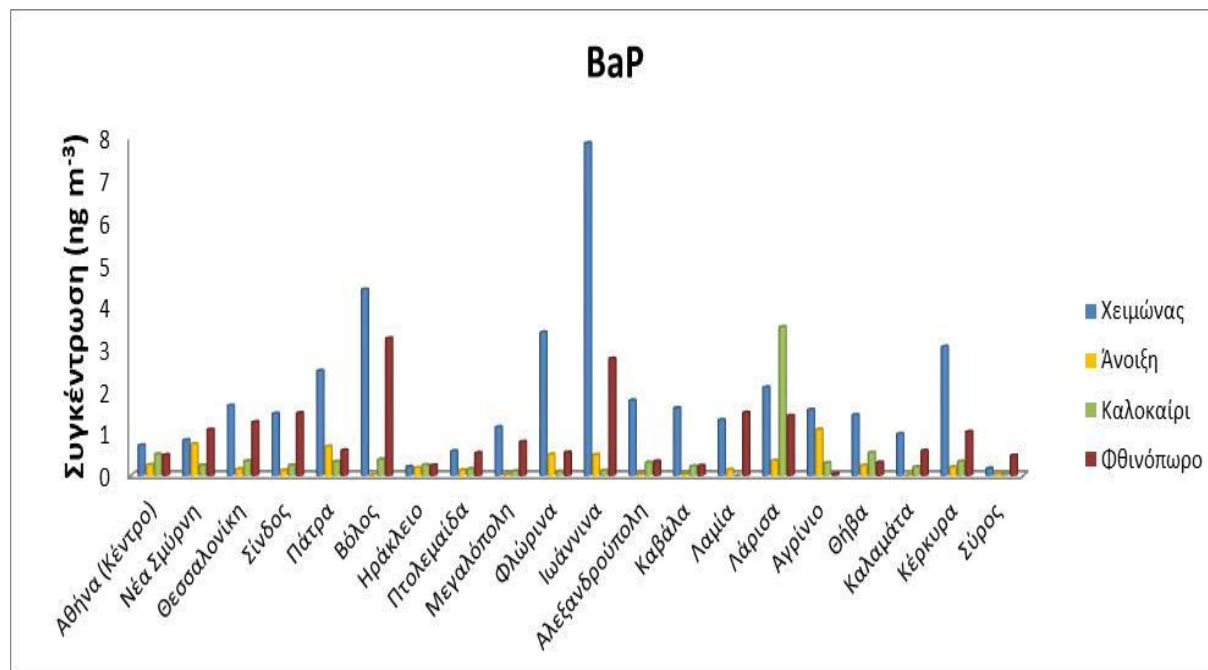
Σχήμα 15: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης των LPAHs στην Ελλάδα



Σχήμα 16: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης των HPAHs στην Ελλάδα

Η εποχιακή διακύμανση των συγκεντρώσεων του BaP ως ένας από τους βασικούς HPAHs ακολουθεί την ίδια εικόνα (Σχήμα 17) ενώ οι υπερβάσεις που σχολιάστηκαν σε ετήσια βάση προηγουμένως είναι εμφανές πως

οφείλονται σε υπερβάσεις κατά την ψυχρή περίοδο (Χειμώνας και Φθινόπωρο).



Σχήμα 17: Εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης του BaP στην Ελλάδα

7.5 Αξιολόγηση πιθανών πηγών εκπομπής των PAHs (Source apportionment)

Σε μια πρώτη προσπάθεια ερμηνείας των αποτελεσμάτων και εκτίμηση της συνεισφοράς των πηγών στις διακυμάνσεις των επιπέδων των PAHs έγινε χρήση των μοριακών διαγνωστικών λόγων και ακολούθησε στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων με χρήση της PCA για την εύρεση των πιθανών πηγών εκπομπής.

7.5.1 Μοριακοί διαγνωστικοί Λόγοι (Molecular Diagnostic Ratios-MDRs)

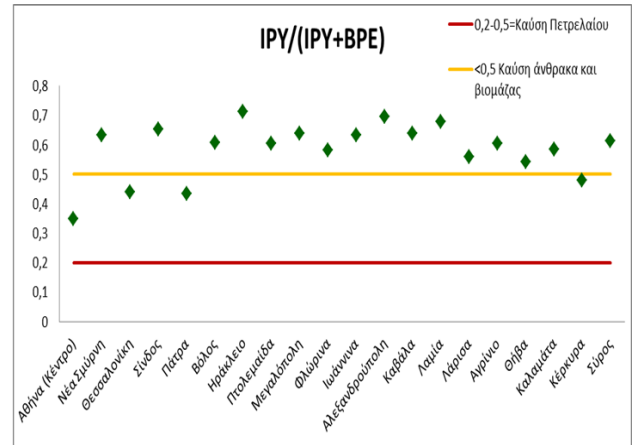
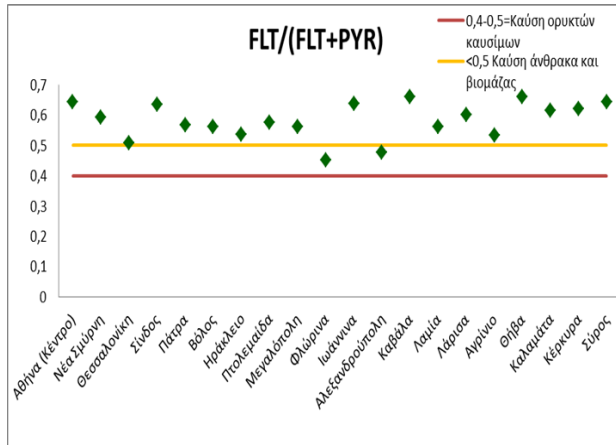
Το προφίλ εκπομπών των PAHs εξαρτάται από την διαδικασία από την οποία παράγονται³³⁵. Σε χαμηλές θερμοκρασίες (καύση ξύλου) παράγονται κυρίως LPAHs ενώ σε υψηλές θερμοκρασίες όπως η καύση καυσίμων στους κινητήρες οι HPAHs³⁴⁸. Σε υψηλές θερμοκρασίες οργανικές ενώσεις διασπώνται σε δραστικά ενδιάμεσα που σχηματίζουν σταθερές ενώσεις, τους PAHs, μέσω πυρόλυσης. Αυτοί οι PAHs περιέχουν πιο πολλούς δακτυλίους

από αυτούς της πετρογενούς προέλευσης³⁴⁹. Οι μοριακοί διαγνωστικοί λόγοι εφαρμόζονται σε δεδομένα από μετρήσεις PAHs για να εξερευνηθεί η διαφορετική προέλευσή τους π.χ. αν εκπέμπονται από διαδικασίες καύσης πετρελαίου ή βενζίνης, αν προέρχονται από παραγωγή προϊόντων με πρώτη ύλη το αργό πετρέλαιο ή σχετίζονται με την καύση βιομάζας (ξύλο, φυτική ύλη κτλ). Στην εργασία αυτή υπολογίστηκαν και παρουσιάζονται έξι διαφορετικοί λόγοι που ήταν διαθέσιμοι στη βιβλιογραφία³⁵⁰⁻³⁵¹. Στα επόμενα σχήματα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την εφαρμογή των MDRs για κάθε πόλη ως μέσες ετήσιες τιμές.

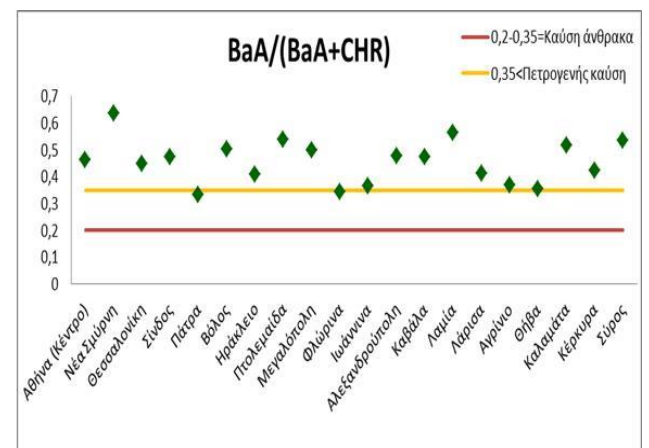
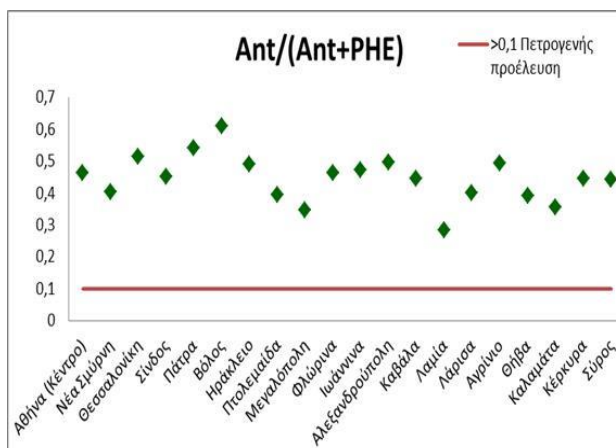
Οι λόγοι FLT/(FLT+PYR) και IPY/(IPY+BPE) δεικνύουν την καύση άνθρακα και βιομάζας όταν έχουν τιμή υψηλότερη του 0,5 και σχεδόν σε όλες τις πόλεις φαίνεται η προέλευση να σχετίζεται με αυτές τις πηγές. Εξαιρέση αποτελούν η Αθήνα, η Θεσσαλονίκη και η Πάτρα με τιμή τέτοια που υποδεικνύει προέλευση των PAHs κυρίως από καύση ορυκτών καυσίμων και καύση πετρελαίου (Σχήμα 18).

Οι λόγοι Ant/(Ant+PHE) και ο λόγος BaA/(BaA+CHR) σχετίζονται με πετρογενή ή πυρογενή προέλευση και καύση αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα και από τους δύο λόγους δείχνουν κοινή προέλευση των PAHs από πετρογενείς εκπομπές ή καύσεις (Σχήμα 19).

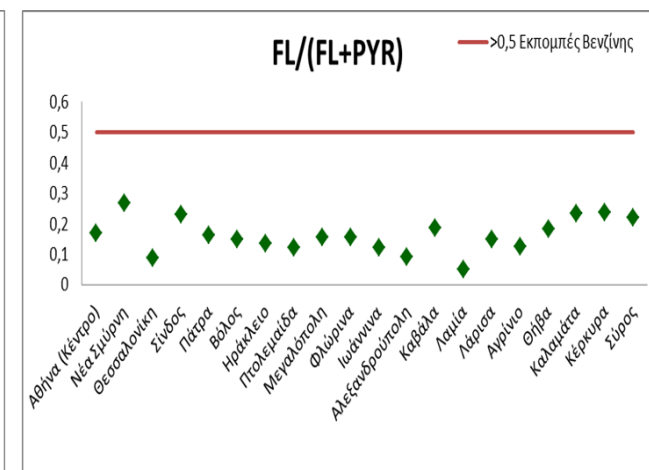
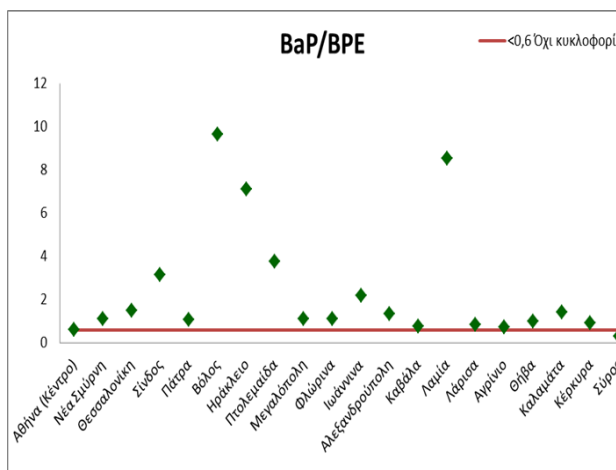
Τέλος, από τον υπολογισμό των λόγων BaP/BPE και FL/(FL+PYR) προκύπτει πως προκύπτει πως με εξαίρεση την Αθήνα και τη Σύρο, οι PAHs δε σχετίζονται με την κυκλοφορία οχημάτων ενώ σε όλες τις περιπτώσεις οι εκπομπές από τα αυτοκίνητα σχετίζονται κατά κύριο λόγο με καύση βενζίνης και όχι ντίζελ (Σχήμα 20).



Σχήμα 18: Μοριακοί Διαγνωστικοί Λόγοι σχετικά με την καύση άνθρακα και βιομάζας



Σχήμα 19: Μοριακοί Διαγνωστικοί Λόγοι σχετικά με την πετρογενή καύση και προέλευση



Σχήμα 20: Μοριακοί Διαγνωστικοί Λόγοι σχετικά με την κυκλοφορία οχημάτων και τις εκπομπές πετρελαίου

7.5.2 Ανάλυση Κύριων Παραγόντων (Principal Component Analysis)

Η PCA εφαρμόστηκε στα δεδομένα που συλλέχτηκαν από όλες τις είκοσι πόλεις της Ελλάδας και σύμφωνα με τα ποσοστά κάθε παράγοντα επιλέχτηκαν τρεις κύριοι παράγοντες ομαδοποίησης των αναλυτών. Σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια γι' αυτό και επιλέχθηκε να παρουσιαστούν ενδεικτικά οι PCA για την Αθήνα (Πίνακας 14) και τα Ιωάννινα (Πίνακας 15). Οι υπόλοιπες πόλεις με λίγο πιο μέτριες τιμές παρουσίασαν την ίδια τάση συσχέτισης των υπό εξέταση ρύπων. Ιδιαίτερη εικόνα έδειξε η PCA για τις πόλεις της Θεσσαλονίκης (Πίνακας 14) και ειδικά της Πάτρας και του Βόλου (Πίνακας 16 και 17) και θα παρουσιαστούν στη συνέχεια.

Ξεκινώντας με τον σχολιασμό για Αθήνα και Ιωάννινα που ομοιάζει με τα αποτελέσματα από άλλες δεκαπέντε πόλεις, στον πρώτο κύριο παράγοντα (PC1) παρατηρείται συσχέτιση των ΗΡΑΗs με λίγο πιο έντονο το φαινόμενο στα Ιωάννινα. Οι ΗΡΑΗs μπορεί να εκλυθούν με ποικίλες καύσεις στην ατμόσφαιρα. Η καύση άνθρακα, οι βιομηχανικές καύσεις, η καύση βιομάζας ακόμα και η καύση ντίζελ στα οχήματα μπορεί να είναι πιθανές πηγές των ΗΡΑΗs³⁵²⁻³⁵³ και μάλιστα όπως φαίνεται κυριαρχούν (PC1) στα περισσότερα σημεία δειγματοληψίας. Οι ΡΑΗs με 4 δακτυλίους (BaA, FLT, PYR) συνδέονται επίσης με εκπομπές από τη χρήση βενζίνης και αερίου σε οχήματα^{86,335,354-357} που στην περίπτωση της Αθήνας, όπου παρατηρείται έντονη κυκλοφορία οχημάτων, συνιστούν τον PC2. Στα Ιωάννινα και στις άλλες επαρχιακές πόλεις οι ΡΑΗs με 4 δακτυλίους συσχετίζονται με τους υψηλότερου μοριακού βάρους στον PC1 δεικνύοντας την κοινή προέλευση από καύσεις καυσίμων, άνθρακα ή βιομάζας. Ο τρίτος παράγοντας αποτελείται από τα PM10 και τα υπό εξέταση μέταλλα υποδεικνύοντας βιομηχανικές εκπομπές.

Πίνακας 14: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για την Αθήνα σε ετήσια βάση
(Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

Αθήνα	PC1 22,4%	PC2 16,1%	PC3 15%
NaP	-,296	,216	,159
ACY	-,296	,216	,159
ACE	-,186	,740	,214
FL	,155	,657	-,036
PHE	,125	,840	-,126
Ant	,532	,379	-,132
FLT	,055	,687	-,101
PYR	-,178	,740	,182
CHR	,299	-,004	,121
BaA	,088	,840	,029
BFA	,878	,071	,058
BaP	,633	-,355	-,108
IPY	,847	-,031	,057
DBaA	,620	,085	,171
BPE	,825	,018	-,024
ΣΡΑΗs	,845	,361	,036
PM10	-,070	-,148	,785
Ni	,049	,050	,872
As	-,003	-,002	,928
Cd	,423	-,052	,489
Pb	,110	,262	,745

Πίνακας 15: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για τα Ιωάννινα σε ετήσια βάση
(Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

Ιωάννινα	PC1 46,7%	PC2 18,6%	PC3 12,5%
NaP	-,018	,949	,163
ACY	-,169	,829	-,108
ACE	-,097	,691	-,040
FL	,003	,965	,149
PHE	,459	,821	,157
Ant	,283	,049	-,033
FLT	,956	,091	,035
PYR	,958	,050	,051
CHR	,990	-,006	,079
BaA	,982	-,003	,029
BFA	,964	-,072	,170
BaP	,966	-,072	,165
IPY	,969	-,073	,161
DBaA	,810	-,097	,213
BPE	,887	-,077	,133
ΣΡΑΗs	,992	-,007	,112
PM10	,174	,148	,864
Ni	-,015	-,008	-,143
As	,075	-,014	,792
Cd	,279	,077	,862
Pb	-,072	-,011	,858

Η εικόνα της Θεσσαλονίκης παρουσιάζεται ελαφρώς διαφοροποιημένη με τα μέταλλα και τα σωματίδια να εισχωρούν στον PC1 ενισχύοντας το ρόλο των βιομηχανικών εκπομπών και της κυκλοφορίας οχημάτων ντίζελ ως πιθανή προέλευση των ρύπων. Άλλη πιθανή πηγή στη Θεσσαλονίκη είναι η καύση βιομάζας κάτι που συμφωνεί και με έρευνα μετά την οικονομική κρίση στην πόλη και καταδεικνύει αύξηση των εκπομπών από την χρήση της³⁵⁸. Στον δεύτερο παράγοντα οι συνδεδεμένοι με την καύση βενζίνης PAHs συνεχίζουν να ομαδοποιούνται όπως και πριν.

Πίνακας 16: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για τη Θεσσαλονίκη σε ετήσια βάση (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

Θεσσαλονίκη	PC1 32%	PC2 11,8%	PC3 9,2%
NaP	-,165	-,253	-,180
ACY	,544	,324	-,428
ACE	-,079	-,052	,364
FL	-,008	,690	-,222
PHE	-,199	,724	-,111
Ant	,120	,786	-,146
FLT	-,180	-,158	,553
PYR	,029	-,228	,476
CHR	,678	,070	-,149
BaA	,424	-,112	,222
BFA	,955	-,023	-,020
BaP	,940	-,044	-,100
IPY	,850	-,058	,096
DBaA	,784	,222	-,315
BPE	,813	-,078	-,337
ΣPAHs	,968	-,046	-,036
PM10	,882	,132	,274
Ni	,390	,264	,533
As	,665	-,088	,447
Cd	,804	-,056	,242
Pb	,794	-,046	,187

Η μεγάλη διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων των PCA απαντάται στην Πάτρα και στο Βόλο. Στους δύο αυτούς λιμένες της χώρας λόγω των ιδιαίτερων συνθηκών τους και θέλοντας να εξετάσουμε τη συμβολή του θαλάσσιου αερολύματος εξετάστηκαν και ιόντα στα σωματίδια, κατιόντα και ανιόντα.

Στον Πίνακα 17 παρατηρείται για την Πάτρα η αντιστροφή των Παραγόντων με τον PC1 να αποτελείται πλέον από τους LPAHs και λίγους HPAHs όπως το

IPY. Ο παράγοντας αυτός πιθανόν συνδέεται με πηγές πετρογενούς προέλευσης όπως είναι οι αποθήκες πετρελαίου³⁵⁹⁻³⁶⁰ των πλοίων ενώ κάποιοι ΗΡΑΗs πιθανόν να οδηγούν σε έναν μεικτό παράγοντα από πετρογενείς πηγές και κυκλοφορία οχημάτων³⁵⁹. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο PC2 όπου ΗΡΑΗs όπως το BaP φαίνεται να συνδέονται με τα κατιόντα και συνιστούν μαζί την πιθανή προέλευση των ΗΡΑΗs από τις καύσεις στις μηχανές των πλοίων, ιδίως των εμπορικών καθώς και άλλων δραστηριοτήτων του λιμένος που εμπλουτίζουν το θαλάσσιο αερόλυμα^{351,361}. Ο τρίτος παράγοντας (PC3) αποτελείται από τα βαρέα μέταλλα και τα NH₄⁺ και συναποτελούν τον βιομηχανικό παράγοντα.

Προέλευση των ΡΑΗs από θαλάσσιο αερόλυμα σε λιμένες έχουν δείξει και άλλες εργασίες όπως στο λιμάνι του Μπρίντζι³⁶² και της Βενετίας³⁶³. Πρόσφατη εργασία στο λιμάνι του Βόλου χρησιμοποιώντας μετεωρολογικά δεδομένα έδειξε ότι οι ΡΑΗs σχετίζονται με εκπομπές από την πόλη του Βόλου και όχι από τη θάλασσα και τις δραστηριότητες του λιμένα.

Πίνακας 17: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για την Πάτρα σε ετήσια βάση (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

Πάτρα	PC1 43%	PC2 20,5%	PC3 11,5%
NaP	,976	,066	-,031
ACY	,982	,067	-,033
ACE	,980	,067	-,026
FL	,985	,053	-,041
PHE	,957	-,007	-,049
Ant	,979	,022	,024
FLT	,979	,140	-,018
PYR	,986	,079	-,023
CHR	,043	,775	-,028
BaA	,889	-,014	,021
BFA	,480	,810	-,033
BaP	,369	,816	,072
IPY	,691	,538	,037
DBaA	,977	,059	-,053
BPE	,514	,703	,171
ΣΡΑΗs	,746	,616	,000
PM10	,048	,792	,411
Ni	-,132	,517	,042
As	-,044	-,131	,740
Cd	-,050	,232	,818
Pb	-,064	,450	,682
Na ⁺	,079	,799	-,135
NH ₄ ⁺	-,088	-,185	,853
K ⁺	,210	,670	,246
Mg ⁺	-,121	,213	-,385
Ca ²⁺	-,072	,565	-,133
Cl ⁻	,670	,263	-,262
NO ₃ ⁻	,084	,808	,151
SO ₄ ²⁻	-,084	,245	,800

Στον Πινάκα 18 λοιπόν, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για την εκτίμηση των πηγών για το λιμάνι του Βόλου. Τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με την περίπτωση της Πάτρας και δείχνουν κοινή προέλευση των ιόντων θαλάσσιου άλατος (Na⁺ και K⁺) με τους ΗΡΑΗs αλλά αυτή τη φορά στον πρώτο παράγοντα και μαζί με Cd, Pb και NO₃⁻. Το λιμάνι του Βόλου σε σχέση με της Πάτρας έχει σε πολύ κοντινή απόσταση και έντονη βιομηχανική δραστηριότητα με παραγωγή τσιμέντου που μέσω του θαλάσσιου αερολύματος προσεγγίζει την πόλη. Οπότε ο PC1 μπορεί να θεωρηθεί μικτός από τον λιμένα και τις βιομηχανικές διεργασίες. Ο PC2 συσχετίζει τα ACY, PHE και Ant με το As και τα SO₄²⁻, παράγοντας που εξηγεί την προέλευση από πηγές που σχετίζονται με την πόλη και την κυκλοφορία οχημάτων. Ο τρίτος παράγοντας δεν μας δίνει κάποια ιδιαίτερη πληροφορία.

Πίνακας 18: Τιμές από την Ανάλυση Κύριων Παραγόντων για το Βόλο σε ετήσια βάση (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

Βόλος	PC1 33,6%	PC2 11,7%	PC3 9,46%
NaP	,001	,470	,050
ACY	,100	,725	,088
ACE	,122	-,358	-,070
FL	-,129	,174	-,056
PHE	-,055	,876	,212
Ant	,169	,814	,141
FLT	-,014	,008	,631
PYR	,724	-,257	,298
CHR	,781	-,085	,129
BaA	,904	-,229	-,108
BFA	,513	,334	,363
BaP	,963	-,094	,096
IPY	,956	-,186	,140
DBaA	,886	-,302	,229
BPE	,212	,488	,677
ΣPAHs	,957	-,107	,234
PM10	,965	,090	-,001
Ni	,152	,238	,219
As	,366	,694	,204
Cd	,846	-,012	-,144
Pb	,767	-,001	-,176
Na ⁺	,799	,384	,064
NH ₄ ⁺	,459	,370	-,154
K ⁺	,699	,248	,033
Mg ⁺	-,145	,199	-,126
Ca ²⁺	-,144	,485	-,106
Cl ⁻	,028	-,111	-,151
NO ₃ ⁻	,729	,431	,039
SO ₄ ²⁻	,111	,628	-,164

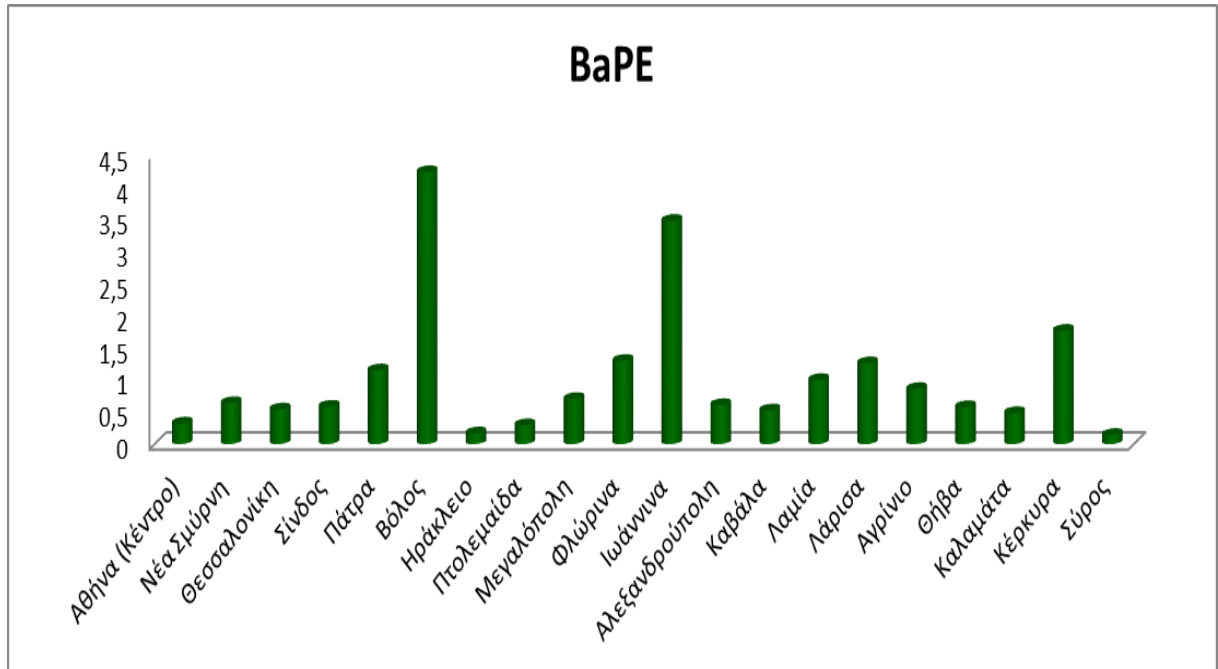
7.6 Εκτίμηση επικινδυνότητας των PAHs στα αιωρούμενα σωματίδια

Για την εκτίμηση της επικινδυνότητας των PAHs σε αιωρούμενα σωματίδια έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία κάποιοι δείκτες που υπολογίζονται προσθέτοντας σε διαφορετικές αναλογίες τα αποδεδειγμένα καρκινογόνα PAHs. Αυτοί οι δείκτες είναι το BaPE, το BaP_{TEQ} και το BaP_{MEQ}. Στη συνέχεια υπολογίζεται και η μέση επικινδυνότητα των εισπνεόμενων PAHs (ICR και LCR) που έχουν προτείνει USEPA και WHO.

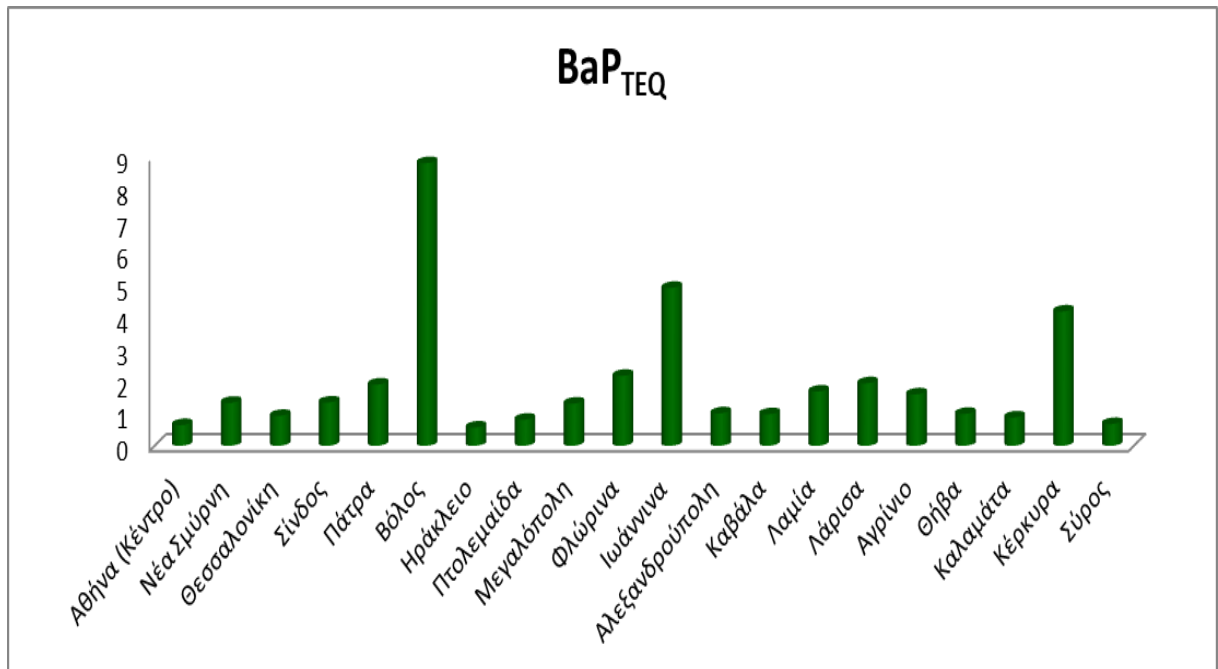
Στα παρακάτω σχήματα (Σχήμα 21-24) παρουσιάζονται τα BAPE, BaP_{TEQ} και BaP_{MEQ} καθώς και οι εκτιμήσεις της επικινδυνότητας για ανάπτυξη καρκίνου μέσω της αναπνοής PAHs (Inhalation Cancer Risk) και τη μέση επικινδυνότητα σε όλη τη ζωή του ατόμου για πρόκληση καρκίνου (Lifetime Cancer Risk- LCR).

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 21 ενώ στη διακύμανση του BaP υψηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν στα Ιωάννινα, στον υπολογισμό του BaPE ο Βόλος βρίσκεται ψηλότερα απ' όλες τις άλλες περιοχές με τιμή $4,23 \text{ ng m}^{-3}$ και ακολουθούν τα Ιωάννινα με $3,47 \text{ ng m}^{-3}$ ενώ και σε Λάρισα, Πάτρα, Φλώρινα και Κέρκυρα οι τιμές ήταν πάνω από 1 ng m^{-3} τιμές που αντιπροσωπεύουν αυξημένη επικινδυνότητα για εμφάνιση καρκίνου. Τα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα αφού παρατηρείται πως οι κάτοικοι των αστικών κέντρων σε ετήσια βάση εκτίθενται σε μικρότερο κίνδυνο από ότι οι κάτοικοι επαρχιακών πόλεων. Σε γενικές γραμμές η παρατήρηση αυτή ενισχύεται και από τους υπόλοιπους δείκτες επικινδυνότητας με παρόμοια συμπεράσματα (Σχήμα 22-24).

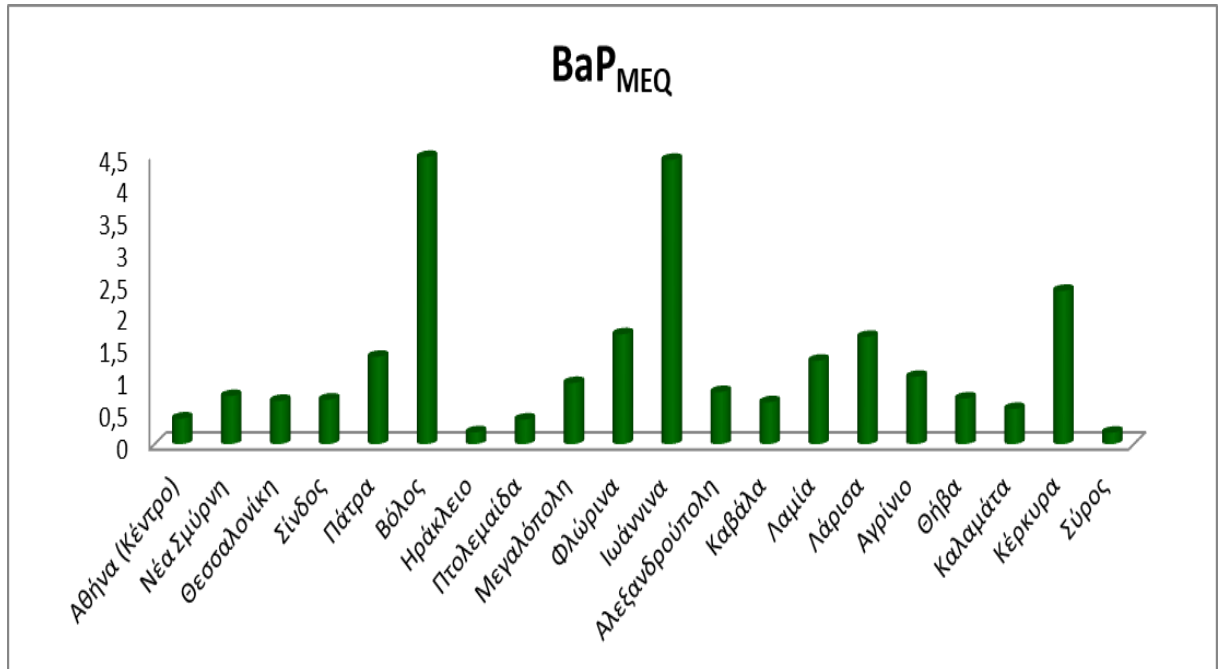
Συγκριτικά με άλλες περιοχές οι τιμές BaPE ήταν χαμηλότερες από το Σάο Πάολο με $12,1 \text{ ng m}^{-3}$ αλλά υψηλότερες από δασική περιοχή στη Βραζιλία κοντά στο Σάο Πάολο³⁶⁴⁻³⁶⁵. Οι τιμές BaP_{TEQ} σε Βόλο, Ιωάννινα και Κέρκυρα βρέθηκαν αισθητά υψηλότερα απ' ότι στο Μέστρε – Ιταλία ($1,7, 3,6, 2,8 \text{ ng m}^{-3}$)³⁶⁶, στο Ντεντενχάουζεν – Γερμανία ($2,6, 3,4 \text{ ng m}^{-3}$)³⁶⁷ ενώ οι τιμές για την Θεσσαλονίκη στη παρούσα εργασία ($0,93 \text{ ng m}^{-3}$) ήταν στα ίδια επίπεδα με άλλη εργασία ($1,5, 1,4 \text{ ng m}^{-3}$)⁸⁶.



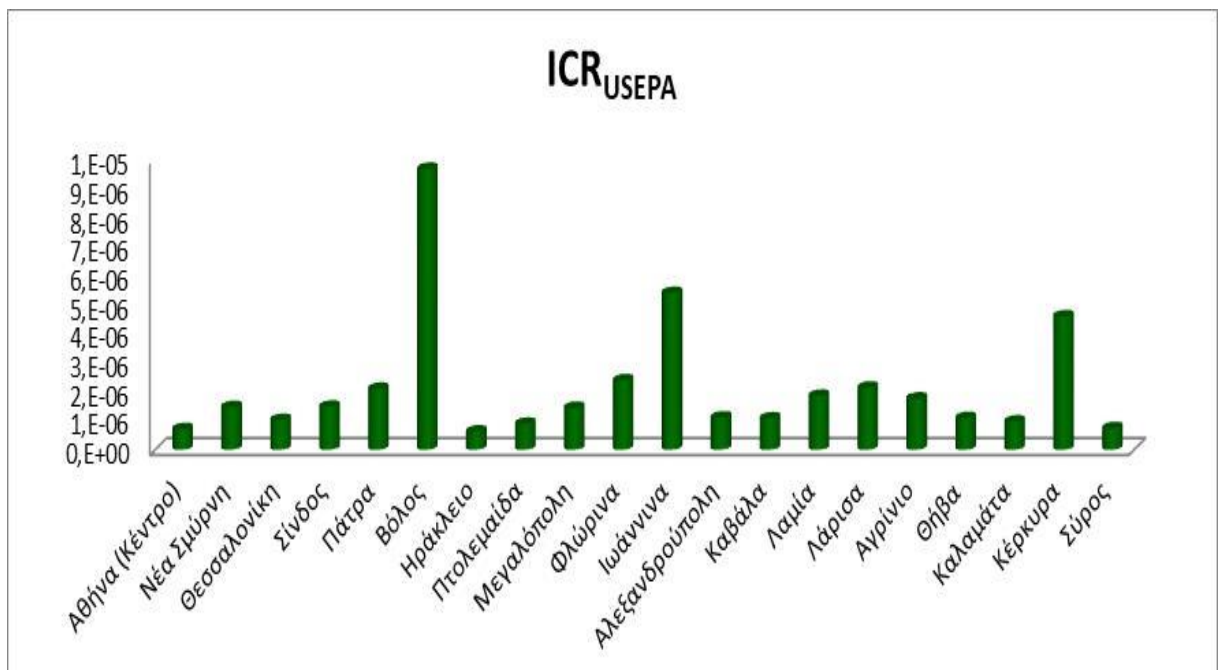
Σχήμα 21: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας BaPE



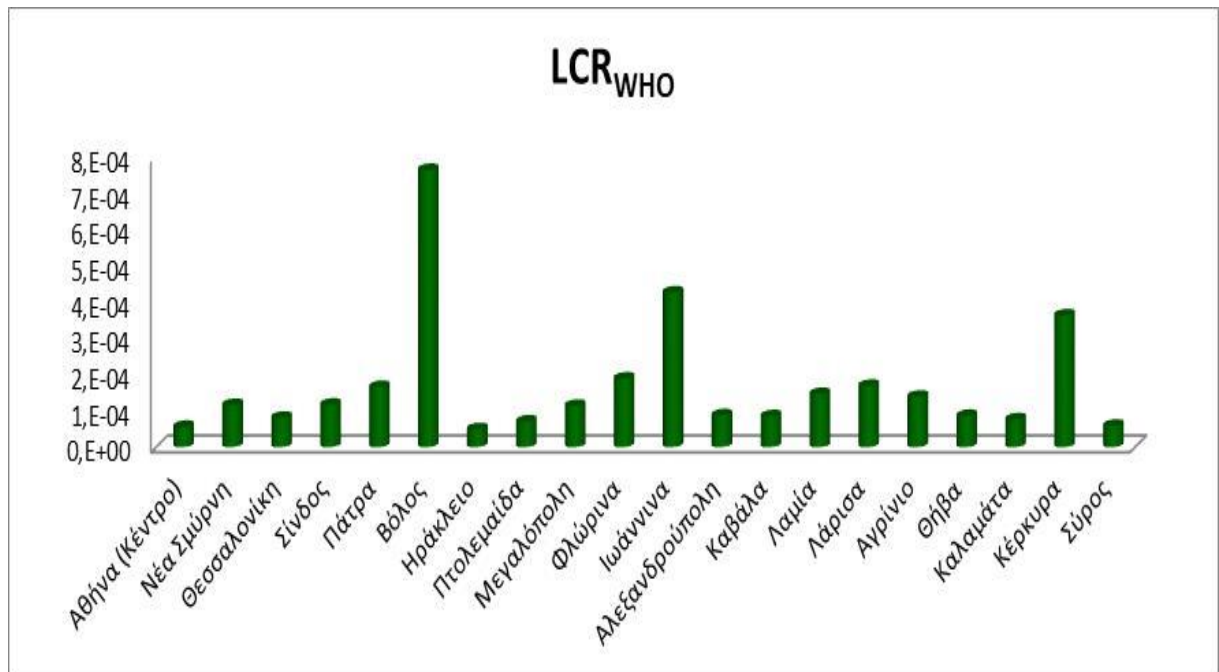
Σχήμα 22: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας BaP_{TEQ}



Σχήμα 23: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας BaP_{MEQ}



Σχήμα 24: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας ICR_{USEPA}



Σχήμα 25: Χωρική διακύμανση του δείκτη επικινδυνότητας LCR_{WHO}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Μέταλλα σε αιωρούμενα σωματίδια βιομηχανικής περιοχής: μελέτη διακυμάνσεων, πηγών και επίδραση στην υγεία

8.1 Γενικά

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η μελέτη προσδιορισμού μετάλλων προσροφημένων σε αιωρούμενα σωματίδια PM_{10} τα οποία συλλέχτηκαν από την περιοχή της Ελευσίνας, τη μεγαλύτερη βιομηχανική ζώνη της χώρας. Παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις αυτών, η διακύμανσή τους, η επίδραση των μετεωρολογικών συνθηκών σε αυτή, η μελέτη πιθανών πηγών εκπομπών αλλά και η επίδρασή τους στην υγεία μέσω του υπολογισμού της επικινδυνότητας για εμφάνιση καρκίνου.

8.2 Περιοχή δειγματοληψίας

Το σημείο δειγματοληψίας ήταν στην πόλη της Ελευσίνας με πληθυσμό σχεδόν 30000 κατοίκων σύμφωνα με την απογραφή του 2011. Η Ελευσίνα βρίσκεται εντός της μεγαλύτερης βιομηχανικής ζώνης της Ελλάδας που περιλαμβάνει όλο το Θριάσιο πεδίο, 18 km δυτικά της Αθήνας των 3,8 εκ. κατοίκων. Είναι η περιοχή που βρίσκονται τα μεγαλύτερα διυλιστήρια αργού πετρελαίου της χώρας ενώ πάνω από 200 εργοστάσια που αφορούν σε μεταλλουργικές, χαλυβουργικές, παραγωγής τσιμέντου, χημικές διεργασίες

Άλλες πιθανές πηγές αποτελούν τα ναυπηγεία Ελευσίνας δυτικά και Σκαραμαγκά καθώς και το ιδιαίτερο «περιβαλλοντικό hotspot» του Ασπροπύργου. Η βιομηχανική περιοχή του Ασπροπύργου βρίσκεται, βορειοανατολικά του σημείου δειγματοληψίας και αντιπροσωπεύει ένα σύνθετο παράγοντα ανθρωπογενών ατμοσφαιρικών εκπομπών καθώς εκτός από τις βιομηχανίες που εδρεύουν εκεί και το κεντρικό αποθετήριο απορριμμάτων της Αθήνας (ΧΥΤΑ), τα τελευταία χρόνια έχει ανακύψει ως έντονη περιβαλλοντική πίεση στην περιοχή και το ζήτημα των ανεξέλεγκτων

και συχνά παράνομων καύσεων για την ανάκτηση α' υλών από πλήθος προϊόντων όπως ηλεκτρονικά, ελαστικά, ακόμα και αυτοκίνητα.

Τα σημεία δειγματοληψίας και οι ιδιαίτερες δραστηριότητες της περιοχής παρουσιάζονται στην Εικόνα 8. Το σημείο δειγματοληψίας που επιλέχθηκε ήταν στο κέντρο της πόλης σε ύψος 7m από το έδαφος σε σχετικά μικρή απόσταση από τις δύο βιομηχανικές περιοχές γύρω από την πόλη (Εικ. 8). Συνολικά 170 δείγματα συλλέχτηκαν από τον Δεκέμβριο του 2015 έως τον Αύγουστο του 2017 και προσδιορίστηκαν η συγκέντρωση των PM₁₀, δεκαεπτά μετάλλων και του μεταλλοειδούς As.



Εικόνα 8: Σημείο δειγματοληψίας και κοντινές βιομηχανικές δραστηριότητες

8.3 Μέσες τιμές συγκέντρωσης PM₁₀, μετάλλων και As

Η συγκέντρωση των PM₁₀ προσδιορίστηκε πολύ κοντά στο ετήσιο Ευρωπαϊκό όριο και για τα δύο έτη με μέσες τιμές 39 και 40 $\mu\text{g m}^{-3}$ αντίστοιχα. Σημειώθηκαν συνολικά 24 υπερβάσεις του ορίου (14% των συνολικών δειγμάτων) ιδιαίτερα τους ψυχρούς μήνες του 2^{ου} έτους. Συγκριτικά με άλλες εργασίες, οι τιμές ήταν υψηλότερες από το Μπέρμιγχαμ (18,8 $\mu\text{g m}^{-3}$)³⁶⁹, το Μέλπιτς στη Γερμανία (22,0 $\mu\text{g m}^{-3}$)³⁷⁰ αλλά συγκρίσιμα με το Κάρντιφ της Ουαλίας (37,6 $\mu\text{g m}^{-3}$)³⁷¹ και χαμηλότερα από τη Βαρκελώνη (48 $\mu\text{g m}^{-3}$)³⁷².

Επίσης, οι συγκεντρώσεις ήταν χαμηλότερες από κάποιες ελληνικές πόλεις που παρακολούθησαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο και είχαμε υπέρβαση του ορίου όπως τα Ιωάννινα, η Αθήνα και η Λάρισα. Στην ίδια περιοχή οι συγκεντρώσεις είχαν βρεθεί υψηλότερες σε παλαιότερες εργασίες όπως $67,7 \mu\text{g m}^{-3}$ ³⁷³.

Μεταξύ των 18 μετάλλων που εξετάστηκαν, τα Al, Zn, Ba, Fe και Sr παρουσίασαν με αυτή τη σειρά τις υψηλότερες συγκεντρώσεις καταλαμβάνοντας το 65%, 27%, 3,8%, 2,3% και 1,5% της συνολικής περιεκτικότητας σε μέταλλα αντίστοιχα. Τα στοιχεία αυτά περιέχονται φυσικά στον στερεό φλοιό της Γης εκτός από τον Zn που συνδέεται και με βιομηχανικές δραστηριότητες ³⁷⁴ και το Ba που μπορεί να εκπέμπεται και από την καύση άνθρακα ή ορυκτών καυσίμων ³⁷⁵. Η συμμετοχή των υπολοίπων μετάλλων προσδιορίστηκε μικρότερη του 1%. Η κυριαρχία των παραπάνω μετάλλων έχει παρατηρηθεί και σε άλλες εργασίες ^{346,339}.

Σχετικά με τις τιμές των μετάλλων ξεκινώντας από αυτά για τα οποία υπάρχει νομοθετικό όριο (As, Cd, Ni, Pb) δεν παρατηρήθηκε υπέρβαση του ορίου τους κατά τη διετή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων τους. Παρόμοια αποτελέσματα κάτω από το όριο έχουν δείξει και άλλες εργασίες στην ίδια περιοχή ^{344,371}. Συγκριτικά με πιο παλιές εργασίες που υπήρχαν υπερβάσεις στην περιοχή ³⁷³ αλλά και σε κοντινές περιοχές της Αθήνας και των προαστίων ³⁴⁵ παρατηρείται βελτίωση της ποιότητας του αέρα σχετικά με την επιβάρυνση από τοξικά μέταλλα.

Οι μέσες και διάμεσες τιμές των αναλυτών καθώς και το εύρος των συγκεντρώσεων παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 19).

Πίνακας 19: Συγκεντρώσεις PM₁₀, Al, Ba, Zn, Fe (μg m⁻³) και μετάλλων (ng m⁻³) που μετρήθηκαν κατά την περίοδο δειγματοληψίας (2016-2017)

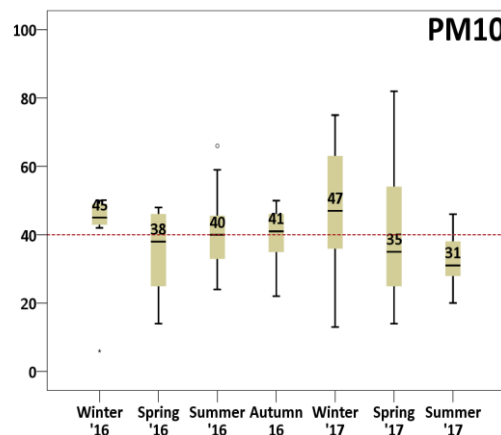
	PM ₁₀	Al	Ba	Zn	Fe	Sr	Cr	V	Mn	Pb	Cu	Ni	Ga	Rb	As	Co	Cd	Cs	Tl
Χειμώνας 2016 (n=22)																			
Μέση	43	23,8	9,68	1,44	0,825	458	41.0	17.0	15.8	24.0	7.89	9.12	4.87	3.93	2.41	1.04	0.75	0.19	0.34
Διάμεση	45	24,6	9,03	1,52	0,850	478	42.0	15.9	16.2	16.4	7.86	8.76	4.82	3.74	2.23	1.02	0.64	0.17	0.14
Εύρος	6-50	12,6- 30,0	6,59- 15,4	0,128- 2,91	0,399- 1,09	311- 621	27.8- 58.4	13.0- 21.6	11.1- 19.8	1.92- 83.4	1.83- 14.2	4.89- 14.5	1.63- 8.13	1.57- 6.71	1.32- 4.41	0.73- 1.37	0.32- 2.02	0.12- 0.30	0.09- 2.43
Ανοιξη 2016 (n=23)																			
Μέση	37	16,2	7,02	1,14	0,509	411	32.9	18.0	12.1	34.1	6.13	7.39	3.41	2.99	1.42	0.89	0.41	0.20	0.17
Διάμεση	38	18,3	7,97	0,987	0,557	461	35.5	18.0	12.8	14.5	3.47	7.25	4.32	3.54	1.45	0.95	0.30	0.20	0.12
Εύρος	14-66	6,33- 25,3	0,836- 10,6	0,254- 2,73	0,175- 0,766	195- 559	16.6- 54.5	8.69- 27.4	3.53- 17.7	2.59- 164	1.62- 15.2	2.20- 12.6	0.30- 6.52	0.39- 5.91	0.20- 3.27	0.52- 1.23	0.05- 1.88	0.10- 0.27	0.03- 0.51
Καλοκαίρι 2016 (n=20)																			
Μέση	38	21,4	8,16	1,028	0,643	488	27.9	19.2	23.6	14.9	17.6	11.6	5.30	4.71	2.09	1.45	0.59	0.30	0.11
Διάμεση	40	21,2	7,90	0,653	0,623	513	19.7	19.2	21.8	11.7	8.51	11.1	5.72	5.16	2.05	1.42	0.53	0.30	0.12
Εύρος	24-59	16,2- 28,5	4,53- 13,7	0,375- 3,14	0,107- 1,23	55.0- -602	12.2- 65.4	11.4- 34.2	14.7- 41.1	3.24- 61.1	5.09- 83.4	7.77- 15.5	2.54- 8.55	2.09- 7.51	0.37- 3.57	1.15- 1.95	0.32- 1.17	0.08- 0.83	0.07- 0.15
Φθινόπωρο 2016 (n=22)																			
Μέση	40	21,7	9,79	1,34	1,07	504	40.9	19.2	21.5	14.0	12.8	13.1	4.08	3.52	1.58	1.58	0.44	0.23	0.11
Διάμεση	41	18,6	9,88	1,32	0,914	467	34.7	19.6	17.8	10.2	9.74	12.1	3.20	2.61	1.16	1.34	0.35	0.19	0.10
Εύρος	22-50	13,2- 35,9	3,92- 14,0	0,237- 1,99	0,558- 2,15	387- 823	26.2- 70.7	8.95- 28.8	8.98- 39.5	2.61- 42.1	4.33- 31.2	8.85- 18.0	1.74- 10.4	0.99- 7.90	0.02- 4.23	1.09- 2.61	0.24- 0.81	0.11- 0.47	0.08- 0.15
2016 (n=87)																			
Μέση	39	20,8	8,56	1,21	0,741	468	34.7	18.5	19.0	21.0	12.0	10.5	4.53	3.91	1.90	1.27	0.56	0.24	0.18
Διάμεση	41	20,7	8,45	1,01	0,745	474	34.7	18.6	17.0	12.5	8.51	10.5	4.43	3.74	1.86	1.25	0.46	0.23	0.12
Εύρος	6-66	6,33- 35,9	0,836- 15,4	0,375- 3,14	0,107- 2,15	55.0- -823	12.2- 70.7	8.69- 34.2	3.53- 41.1	1.92- 165	1.62- 83.4	2.20- 18.0	0.30- 10.4	0.39- 7.90	0.02- 4.41	0.52- 2.61	0.05- 2.02	0.08- 0.83	0.03- 2.43
Χειμώνας 2017 (n=28)																			
Μέση	47	27,6	9,95	2,29	1,19	439	29.9	25.4	20.1	7.61	15.5	8.74	4.99	4.18	2.80	1.79	0.52	0.14	0.06
Διάμεση	47	28,3	10,0	2,30	1,44	436	29.6	24.6	18.8	7.31	10.2	7.84	4.46	4.51	2.82	1.75	0.46	0.15	0.07
Εύρος	13-75	9,03- 38,9	2,30- 15,9	1,23- 2,94	0,416- 1,78	320- 678	20.7- 49.3	9.94- 25.7	7.30- 21.9	1.62- 34.0	0.04- 50.0	2.16- 13.0	1.31- 5.92	1.06- 5.10	0.06- 3.02	0.63- 1.42	0.18- 2.63	0.05- 0.31	0.02- 0.12
Ανοιξη 2017 (n=25)																			
Μέση	41	20,4	7,26	1,12	0,778	558	30.3	14.8	12.1	10.8	8.46	5.83	3.50	3.05	1.46	0.95	0.18	0.16	0.05
Διάμεση	35	17,8	8,89	0,686	0,690	564	29.6	14.6	11.7	9.63	5.10	5.61	3.49	2.98	1.43	0.92	0.15	0.14	0.04
Εύρος	14-147	11,7- 46,2	1,62- 10,7	0,297- 4,68	0,249- 2,47	299- 815	15.4- 51.1	14.1- 39.1	8.15- 44.0	0.57- 25.5	5.31- 61.1	3.76- 14.4	1.34- 11.5	0.98- 9.60	1.31- 5.53	1.08- 2.55	0.01- 0.61	0.01- 0.29	0.01- 0.08
Καλοκαίρι 2017 (n=30)																			

	PM ₁₀	Al	Ba	Zn	Fe	Sr	Cr	V	Mn	Pb	Cu	Ni	Ga	Rb	As	Co	Cd	Cs	Tl
Μέση	32	15,7	7,69	1,26	0,800	412	21.9	14.0	12.3	5.12	6.21	5.57	2.80	1.55	1.84	1.26	0.13	0.10	0.04
Διάμεση	31	13,7	8,49	1,23	0,715	392	20.2	12.5	12.2	3.60	4.37	4.65	2.21	1.38	1.68	1.13	0.14	0.08	0.03
Εύρος	20-46	5,24- 35,9	1,52- 8,88	0,21- 2,32	0,335- 1,84	187- 741	11.6- 43.1	6.96- 27.6	6.58- 30.0	0.04- 36.2	0.41- 49.4	1.37- 12.5	0.43- 6.95	0.59- 3.03	0.71- 3.56	0.59- 2.34	0.02- 0.31	0.02- 0.31	0.004- 0.10
2017 (n=83)																			
Μέση	39	19,9	7,96	1,41	0,869	477	26.8	18.8	16.7	7.24	10.4	6.90	3.82	2.90	2.16	1.41	0.23	0.13	0.05
Διάμεση	34	17,8	8,62	1,26	0,735	454	26.9	17.1	14.5	5.58	7.65	6.10	3.54	2.20	1.88	1.35	0.17	0.11	0.04
Εύρος	13-147	5,24- 46,2	1,52- 15,9	0,297- 4,678	0,249- 2,47	187- 815	11.6- 51.1	6.96- 39.1	6.58- 44.0	0.04- 36.2	0.04- 61.1	1.37- 14.4	0.43- 11.5	0.59- 9.60	0.06- 5.53	0.59- 2.55	0.01- 2.63	0.01- 0.35	0.004- 0.12

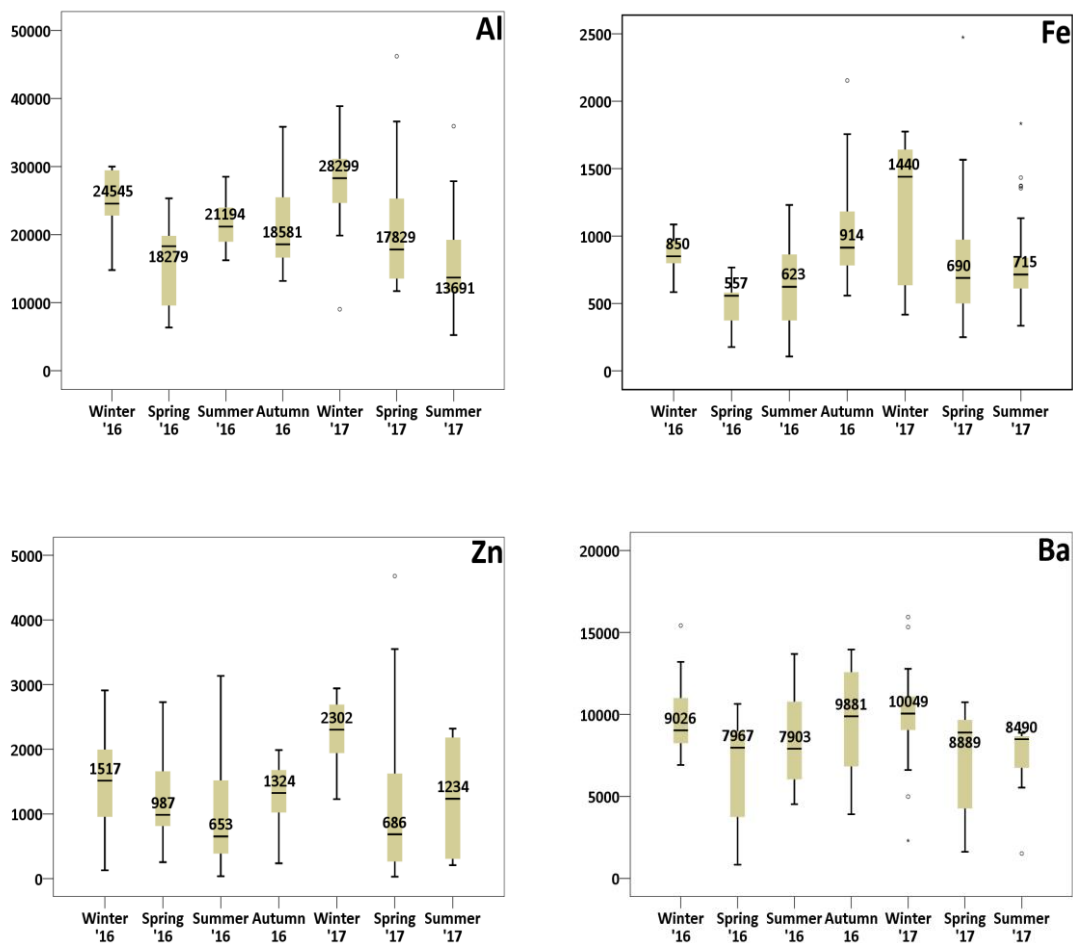
8.4 Εποχιακή διακύμανση και επίδραση μετεωρολογικών συνθηκών

Μικρή εποχιακή διακύμανση παρατηρήθηκε για τις συγκεντρώσεις των PM_{10} με υψηλότερες συγκεντρώσεις τις δυο ψυχρές περιόδους (46 και 47 $\mu g m^{-3}$). (Σχήμα 26). Οι Manoli et al 2017³³⁹ επίσης κατέγραψαν παρόμοιες εποχιακές διακυμάνσεις των PM_{10} για τη βιομηχανική περιοχή του Βόλου.

Σημαντικές εποχιακές διακυμάνσεις ($p < 0.05$, Mann Whitney test) παρουσίασαν τα μέταλλα, Al, Ba, Zn και Fe με υψηλότερες συγκεντρώσεις τους χειμερινούς και φθινοπωρινούς μήνες (Σχήμα 27). Να σημειωθεί εδώ ότι αυτά τα μέταλλα αποτελούν το 98% της συνολικής περιεκτικότητας των σωματιδίων σε μέταλλα. Τα υπόλοιπα δεν έδειξαν αντίστοιχες εποχιακές διακυμάνσεις. Τα As, Co, Cr, Cu και V παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του χειμώνα αλλά όχι και για τα δύο έτη δειγματοληψίας. Εποχιακές διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν για τα Ba, Fe και Zn και από άλλες εργασίες στην Ελλάδα^{343,346,373} ενώ οι Terzi et al 2010³⁴⁶ σημείωσαν αντίστοιχες διακυμάνσεις και για τα Pb, Ni, Cu και V κάτι που δε διαπιστώθηκε σε αυτή την εργασία. Πολλές έρευνες ανά τον κόσμο έχουν υποδείξει εποχιακές διακυμάνσεις των μετάλλων στην ατμόσφαιρα³⁷⁷⁻³⁷⁹ ενώ άλλες όχι³⁸⁰⁻³⁸¹. Η μεγάλη ποικιλία των πηγών των μετάλλων και οι διαφορετικές γεωμορφολογίες κάθε περιοχής, μαζί με τις ιδιαίτερες κλιματολογικές συνθήκες καθορίζουν αυτές τις διαφορές στις διακυμάνσεις ανάμεσα στις μελέτες.



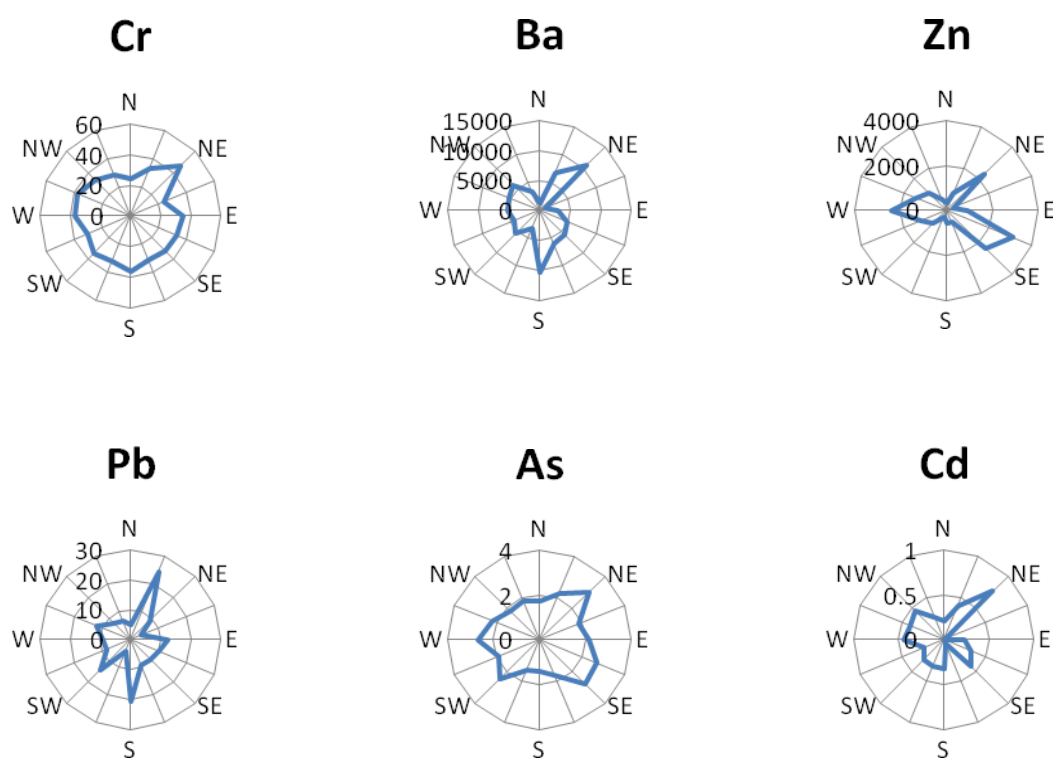
Σχήμα 26: Εποχιακή διακύμανση των PM_{10} ($\mu g m^{-3}$) και σύγκριση με το όριο της ΕΕΑ (40 $\mu g m^{-3}$)

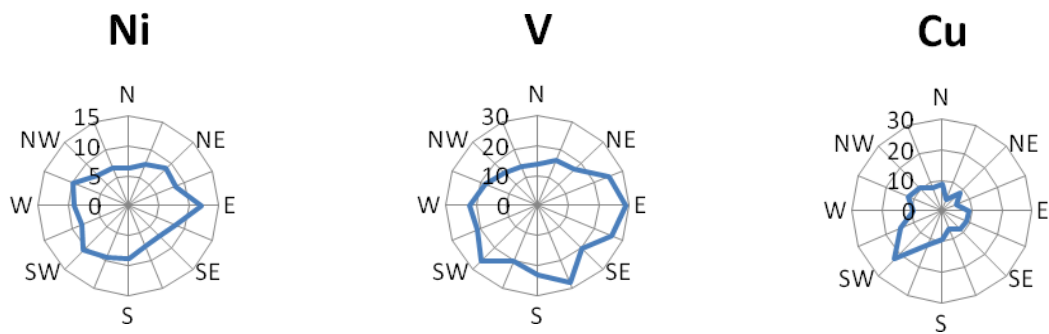


Σχήμα 27: Εποχιακή διακύμανση των Al, Ba, Zn, Fe (ng m^{-3})

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να καθορίζει τις συγκεντρώσεις των μετάλλων μπορεί να είναι η διεύθυνση του ανέμου σε συνάρτηση με το σημείο δειγματοληψίας και τις κοντινές πηγές^{343,345,86}. Τα μέταλλα που παρουσίασαν τις πιο έντονες διαφοροποιήσεις σύμφωνα με τη διεύθυνση του ανέμου παρουσιάζονται στο Σχήμα 28. Για τα περισσότερα μέταλλα (As, Ba, Cd, Cr, Pb, Zn) οι μέγιστες τιμές παρατηρούνται στις περιπτώσεις βορειοανατολικής (NE) και βόρειο βορειοανατολικής διεύθυνσης (NNE) του ανέμου. Οι βόρειοι άνεμοι επηρεάζουν την περιοχή δειγματοληψίας και μεταφέρουν αέριες μάζες προερχόμενες από τη βιομηχανική περιοχή του Ασπροπύργου και του ΧΥΤΑ. Τα διαφορετικά είδη καύσεων, ελεγχόμενες (καύσιμα) και μη (ελαστικά κ.α.), οι μεταλλουργίες, οι διαδικασίες ανακύκλωσης που συμβαίνουν στην περιοχή φαίνεται να εμπλουτίζουν την ατμόσφαιρα με τα μέταλλα αυτά³⁸². Το V και το

Ni που κατηγοριοποιούνται ανάμεσα στους συμπαραγόντες των βαρέων καυσίμων³⁸³ παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις όταν πνέουν άνεμοι ανατολικής διεύθυνσης (E) που είναι ακριβώς η διεύθυνση που δείχνει μεταφορά αέριων μαζών από τα μεγαλύτερα διυλιστήρια της χώρας. Οι άνεμοι αυτοί φαίνεται να επηρεάζουν επίσης και τις συγκεντρώσεις του As και του Zn. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του Cu όπου οι υψηλότερες συγκεντρώσεις σχετίζονται με διεύθυνση ανέμου νοτιοδυτική (SW). Σύμφωνα με το χάρτη (Εικόνα 6) οι αέριες μάζες εμπλουτίζονται από τα άλλα διυλιστήρια της περιοχής αλλά και τα ναυπηγεία.





Σχήμα 28: Σχέση μέσης συγκέντρωσης μετάλλων με τη διεύθυνση του ανέμου

8.5 Εκτίμηση πηγών με χρήση υπολογιστικών εργαλείων

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε προσπάθεια εκτίμησης των πηγών των μετάλλων με χρήση του υπολογιστικού εργαλείου εμπλουτισμού παραγόντων (Enrichment Factor – EFs, Analysis) και ανάλυση κύριων παραγόντων (PCA).

8.5.1 Παράγοντες Εμπλουτισμού (Enrichment Factors)

Η ανάλυση αυτή αποτελεί μια συχνή επιλογή για τον προσδιορισμό κοινών πηγών μεταξύ των μετάλλων και βασίζεται στη στοιχειακή περιεκτικότητα της ανώτερη στοιβάδας του στερεού φλοιού της Γης σε κάποιο από τα βασικά στοιχεία από τα οποία αποτελείται. Δεν υπάρχει συγκεκριμένος κανόνας για την επιλογή συγκεκριμένου μετάλλου αναφοράς αν και τα πιο συνηθισμένα είναι το Al, ο Fe, το Si και το Mn³⁸⁴⁻³⁸⁵. Αν και πρόκειται για χρήσιμο εργαλείο δίνει μόνο ποιοτική πληροφορία για την προέλευση και όχι ποσοτική και εξαρτάται σημαντικά από την ποικιλία των μετάλλων στο φλοιό ανά περιοχή³⁸⁶. Εξ' αιτίας των μεικτών πηγών Fe στην περιοχή λόγω χαλυβουργίας και άλλων δραστηριοτήτων, το Al επιλέχθηκε ως μέταλλο αναφοράς για τον υπολογισμό των EFs για κάθε μέταλλο. Ο υπολογισμός των EFs έγινε με βάση την παρακάτω εξίσωση:

$$EF = (E/R)_{air} / (E/R)_{crust}$$

όπου E και R αντιπροσωπεύουν τις συγκεντρώσεις των υπό μελέτη και αναφοράς μετάλλων αντιστοίχως. Αν η τιμή EF προσεγγίζει το 1, τότε το στερεός φλοιός αποτελεί πιθανή πηγή του μετάλλου. Αν $EF > 5$ μη φυσική

προέλευση είναι πιθανότερη ενώ όσο αυξάνεται ο αριθμός τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα μη φυσικούς προέλευσης³⁸⁰. Οι EFs κατά φθίνουσα σειρά για τα υπό μελέτη μέταλλα είναι Zn>Ba>Cd>As>Sr>Pb>Cr>Ga>Cu>V>Ni>Co>Tl>Cs>Rb>Fe ενώ οι τιμές δίνονται στον Πίνακα 18. Για τα εμπλουτισμένα μέταλλα, Zn, Ba, Cd και τα μερικώς εμπλουτισμένα As, Sr και Pb πιθανολογείται ανθρωπογενής προέλευση. Για τα υπόλοιπα μέταλλα φυσική αιώρηση από το έδαφος θεωρείται ως πιθανότερη πηγή εκπομπής.

Πίνακας 20: EFs για τα υπό μελέτη μέταλλα

	Μέση Τιμή	2016 (n=83)	2017 (n=87)
Al	1		
Zn	58.8	59.3	55.3
Ba	54.7	95.4	45.0
Cd	12.5	20.1	10.6
As	5.58	5.01	5.69
Sr	5.18	5.03	5.32
Pb	3.44	6.20	2.40
Cr	1.29	1.63	1.14
Ga	0.91	0.98	0.87
Cu	0.88	0.89	0.84
V	0.46	0.45	0.47
Ni	0.41	0.52	0.35
Tl	0.28	0.25	0.33
Co	0.28	0.25	0.28
Cs	0.23	0.31	0.19
Rb	0.15	0.17	0.14
Fe	0.09	0.08	0.09
Mn	0.07	0.07	0.07

8.5.2 Συσχέτιση μεταξύ των μετάλλων (PCA)

Για την αξιολόγηση πιθανών σχέσεων μεταξύ των μετάλλων και την εύρεση κοινών πηγών εκπομπής, εφαρμόστηκε στατιστική επεξεργασία των δεδομένων με PCA (Πίνακας 19) . Κατά την ανάλυση αυτή τρεις κύριοι παράγοντες εξηγούν το 59,5% της διαφοροποίησης των συσχετίσεων και συγκεκριμένα ο 1^{ος} (PC1) εξηγεί το 37,5%, ο δεύτερος το 12,5% (PC2) και ο τρίτος το 9,5% (PC3). Στον Πίνακα 19 φαίνεται πως στον PC1 ομαδοποιούνται τα Co (0.91), V (0.86), Ga (0.81), Sr (0.80), As (0.73), Ni (0.72), Rb (0.69), στον PC2 τα Cd (0.79), Pb (0.79), Tl (0.75) και στον PC3 τα Fe (0.71), Al (0.70), Zn (0.62).

Πίνακας 21: Τιμές PCA για τα υπό εξέταση μέταλλα (Επισημαίνονται τιμές πάνω από 0.7)

Μέταλλο	PC1	PC2	PC3
V	.863	.067	-.025
Mn	.701	.126	.040
Co	.908	-.153	-.007
Ni	.715	.390	-.010
Ga	.812	.145	.411
As	.731	-.136	.303
Rb	.692	.225	.449
Sr	.795	-.032	.325
Cu	.475	.151	-.143
Ga	.812	.145	.411
As	.731	-.136	.303
Rb	.692	.225	.449
Cd	.077	.786	.297
Tl	-.015	.748	.003
Pb	.064	.788	.000
Al	.397	.141	.701
Zn	-.182	.022	.619
Fe	.154	-.056	.710

Από τη μελέτη των συσχετίσεων Spearman παρόμοια αποτελέσματα σημειώθηκαν με συσχέτιση μεταξύ των φυσικής προέλευσης (Al, Mn, Fe, Ga, Rb) και των ανθρωπογενούς προέλευσης (V, Ni, Mn, As, Co).

Τα εργαλεία εύρεσης πηγών αλληλοσυμπληρώνονται αποδεικνύοντας πως κυρίως για το Cd ακολουθούμενο από τον Pb, η περιοχή του Ασπροπύργου αποτελεί «περιβαλλοντικό hotspot» λόγω των εκπομπών από καύσεις ορυκτών καυσίμων, εργοστασίων σιδηρουργίας, χυτηρίων, και καύσης απορριμμάτων. Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλες εργασίες^{384,385,387}.

Ο υπολογισμός των EFs κατέδειξε ανθρωπογενείς πηγές Zn ενώ αντίθετα στην PCA ο Zn παρουσίασε ελαφριά συσχέτιση με το Al και τον Fe. Μία πιθανή εξήγηση για τις αυξημένες τιμές Zn στην ατμόσφαιρα εκτός από ανθρωπογενείς δραστηριότητες είναι ο εμπλουτισμός του εδάφους σε Zn και η επαναιώρηση σκόνης. Παρόλο που οι περισσότερες μελέτες δεικνύουν ανθρωπογενείς πηγές για τον Zn, μελέτη σε PM₁₀ στην Κορέα³⁸⁸ σχετίζει τον Zn με το Al θεωρώντας μεικτή πηγή τους από επιφανειακές εκπομπές και εκπομπές από κυκλοφορία οχημάτων.

Τα μέταλλα V, Ni, Co, Mn και As ομαδοποιούνται κατά την PCA και μπορούν να εκλυθούν στην ατμόσφαιρα από πλήθος πηγών με πιθανότερη σχέση τους με τα διυλιστήρια αργού πετρελαίου³⁸⁹. Η σχέση αυτή ενισχύεται και από την ανάλυση βάσει της διεύθυνσης του ανέμου παρά τα διαφορετικά αποτελέσματα των EFs. Η διαφοροποίηση αυτή μπορεί να εξηγηθεί αν θεωρήσουμε τα διυλιστήρια σημειακή πηγή των μετάλλων αυτών λαμβάνοντας υπόψη πως οι ανατολικοί άνεμοι δεν είναι συχνοί στην περιοχή και όταν πνέουν ανεβάζουν τα επίπεδα. Όσον αφορά στο Ba ανθρωπογενείς πηγές όπως η εξόρυξη τα διυλιστήρια και η παραγωγή προϊόντων Ba μαζί με τις εκπομπές από την κυκλοφορία φαίνεται να μονοπωλούν την προέλευσή του³⁹⁰. Τέλος οι υψηλές τιμές EFs για το Sr (EF - 5,2) σχετίζονται με τη θάλασσα μιας και το συγκεκριμένο στοιχείο βρίσκεται ανάμεσα στα μέταλλα του θαλασσινού αερολύματος³⁹¹.

8.6 Εκτίμηση επικινδυνότητας και σχέσης με τον καρκίνο

Μεταξύ των 18 μετάλλων που μελετήθηκαν, το As, το Cd, το Cr και το Ni έχουν χαρακτηριστεί ως πιθανά καρκινογόνα όπως έχει ήδη αναφερθεί στο θεωρητικό μέρος και η εισπνοή είναι μια από τις βασικές διαδρομές εισροής στο ανθρώπινο σώμα. Για αυτό η US EPA έχει ορίσει έναν παράγοντα εισπνοής για τα μέταλλα αυτά με τον οποίο πολλαπλασιάστηκαν οι ευρεθείσες συγκεντρώσεις με σκοπό την εκτίμηση επικινδυνότητας για καρκίνο εξαιτίας των εισπνεόμενων μετάλλων.

Οι παραδοχές που έγιναν για τους υπολογισμούς είναι πως το Ni και το As αντιστοιχούν στις καρκινογόνες μορφές τους σύμφωνα και με την εύρεση πιθανών πηγών παραπάνω. Το Cr (VI) υπολογίστηκε ως το 1/7 της συγκέντρωσης ολικού Cr³⁹²⁻³⁹³. Παρόλο που ο Pb είναι πιθανώς καρκινογόνος (IARC 2B) δεν υπάρχει επαρκής ένδειξη οπότε η US EPA έχει ορίσει ακόμα παράγοντα εισπνοής για τον Pb. Τα αποτελέσματα για την επικινδυνότητα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 22) και σύμφωνα με αυτά 70 στους 1.000.000 ανθρώπους στην Ελευσίνα θα αναπτύξουν καρκίνο από την έκθεσή τους σε τοξικά μέταλλα προσροφημένα σε PM₁₀. Αν αντιστοιχίσουμε τα παραπάνω στον πληθυσμό της Ελευσίνας η αναλογία είναι

2 κάτοικοι στους 30.000. Τα αποτελέσματα είναι χαμηλότερα από πολύ πιο επιβαρυσμένες περιοχές όπως η Ινδία³⁸⁵ (163 στους 1.000.000) αλλά υψηλότερα από τη Σεούλ³⁹³ και την Ουλσάν³⁸⁸ στην Ν. Κορέα με 30 και 40 στους 1.000.000 αντίστοιχα.

Πίνακας 22: Επικινδυνότητα εμφάνισης καρκίνου από εισπνεύσιμα μέταλλα

Μέταλλο	Μέση Τιμή (ng m ⁻³)	95 th Percentile (ng m ⁻³)	Εισπνεύσιμος παράγοντας επικινδυνότητας (μg m ⁻³)	Επικινδυνότητα σε πληθυσμό (στο 1.000.000)	
				Μέση	95 th Percentile
Cr (VI)	4.9	7.9	$1.2 \cdot 10^{-2}$	59	95
Ni	8.5	14	$2.4 \cdot 10^{-4}$	2	3
Cd	0.4	0.8	$1.8 \cdot 10^{-3}$	1	1
As	2.0	3.7	$4.3 \cdot 10^{-3}$	8	16
Total				70	115

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Παραμένοντες οργανικοί ρύποι στον ορό αίματος: μελέτη συσχέτισης περιβαλλοντικών επιδράσεων με την εμφάνιση λευχαιμιών

9.1 Γενικά

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η εφαρμογή της μεθόδου προσδιορισμού POPs σε ορό αίματος. Συγκεκριμένα, PAHs, OHPAHs, PCBs και OCPs προσδιορίστηκαν σε ορό αίματος πασχόντων από διαφορετικά είδη λευχαιμιών αλλά και σε υγιείς δότες για να μπορεί να γίνει σύγκριση. Έγινε επίσης διερεύνηση της επίδρασης περιβαλλοντικών συνθηκών όπως ο τόπος διαμονής και το κάπνισμα στη συγκέντρωση των ρύπων αυτών.

Η μελέτη αυτή έγινε σε συνεργασία με το ΓΝΑ ΛΑΙΚΟ και οι μετρήσεις των βιοχημικών παραμέτρων LDH, RBCs και WBCs πραγματοποιήθηκαν στο βιοχημικό εργαστήριο του νοσοκομείου.

9.2 Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων

Οι συμμετέχοντες στην έρευνα (N=198) ήταν ασθενείς του ΓΝΑ ΛΑΙΚΟ. Ήταν όλοι ενήμεροι για το σκοπό της μελέτης και είχαν υπογράψει συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Η μελέτη αυτή είχε εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου με αριθμό έγκρισης 1499/16/11/2017, σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Η επιλογή του πληθυσμού έγινε με τέτοιο τρόπο ώστε να μην διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους οι ομάδες σύγκρισης των διαφορετικών παραμέτρων που εξετάστηκαν. Ήταν όλοι Έλληνες πολίτες που ζούσαν σε διαφορετικές περιοχές και είχαν διαφορετικές συνήθειες ως προς το κάπνισμα. Όλοι οι συμμετέχοντες ανά είδος λευχαιμίας βρίσκονταν στο ίδιο στάδιο χημειοθεραπείας για να είναι συγκρίσιμα τα αποτελέσματα. Η έρευνα αυτή δε χαρακτηρίζεται ως «case-control» αφού εξετάστηκαν ταυτόχρονα διαφορετικά είδη λευχαιμιών και δεν επικεντρώθηκε σε ένα είδος αλλά οι υγιείς δότες ήταν όλοι μη ασθενείς οπότε θεωρείται έρευνα ασθενών-μη ασθενών.

Ένα πλήρες ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από όλους τους συμμετέχοντες ώστε να συλλεχθούν πληροφορίες και δημογραφικά στοιχεία όπως το φύλο, η ηλικία, ο τόπος διαμονής (βιομηχανική, αστική, αγροτική περιοχή) και η σχέση τους με το κάπνισμα (καπνιστές, πρώην καπνιστές, μη καπνιστές).

Τα χαρακτηριστικά αυτά για ασθενείς και υγιείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 23. Ο αριθμός των δειγμάτων στους ασθενείς διέφερε σημαντικά μόνο για την περίπτωση των ασθενών με ALL (οξεία λεμφογενή) λόγω της μικρής συχνότητας εμφάνισης, μόνο το 5% των δειγμάτων αφορούσε σε ALL ασθενείς. Στατιστικώς σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις ομαδοποιήσεις του πληθυσμού δεν παρατηρήθηκαν ούτε για τους υγιείς δότες. Η αξιολόγηση έγινε με χρήση του Mann Whitney test για δύο μεταβλητές και του Kruskal Wallis για παραπάνω ενώ οι τιμές βρέθηκαν $p > 0.05$ (95% στάθμη εμπιστοσύνης) δεικνύοντας μη στατιστικώς σημαντική διαφορά. Η έρευνα εστιάζει στους ασθενείς με διαφορετικές συνήθειες ως προς το κάπνισμα που ζουν σε περιοχές με διαφορετικές ατμοσφαιρικές επιρροές.

Πίνακας 23: Δημογραφικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού

	Υγιείς (N=60)		Ασθενείς (N=138)	
	N	(%)	N	(%)
Φύλο				
Άρρεν	27	45	68	49
Θήλυ	33	55	70	51
Περιοχή Κατοικίας				
Βιομηχανική	6	10	33	24
Αστική	42	70	76	55
Αγροτική	12	20	29	21
Ηλικία (έτη)				
20-30	6	10	7	5
30-40	11	18	7	5
40-50	7	12	21	15
50-60	12	20	21	15
60-70	8	13	37	27
70-80	6	10	34	25
80-90	10	17	11	8
Κάπνισμα				
Νυν	23	38	35	25
Πρώην	12	20	70	51
Μη	25	42	33	24
Είδος Λευχαιμίας (για ασθενείς)				
ALL			7	5
AML			55	40
CLL			37	27
CML			29	21
LYMPHOMA			10	7

9.3 Αποτελέσματα και συζήτηση για PAHs και OHPAHs

Στο υποκεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τον προσδιορισμό των PAHs και OHPAHs. Επίσης, αξιολογούνται οι διαφοροποιήσεις με διαφορετικές ομαδοποιήσεις των δεδομένων και θα εφαρμοστούν στατιστικά προσεγγίσεις για την εκτίμηση πιθανών κοινών πηγών ιδίως σχετικά με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

9.3.1 Σύγκριση Ασθενών – Υγιών Δοτών

Οι διάμεσες τιμές συγκέντρωσης των 16 PAHs, του αθροίσματος των PAHs (ΣPAHs), των 7 OHPAHs και των βιοδεικτών (LDH, WBCs και RBCs) παρουσιάζονται στους Πίνακες 24 – 26 μαζί με το εύρος των συγκεντρώσεων καθώς και τις διαφοροποιήσεις μεταξύ ασθενών και υγιών δοτών (p-value).

Οι OHPAHs προσδιορίστηκαν μόνο στις περιπτώσεις ασθενών με οξείες λευχαιμίες (N=49), υποθέτοντας πως στις χρόνιες περιπτώσεις τα υδρόξυ αυτά παράγωγα θα έχουν απεκκριθεί με τα ούρα. Παρόλο που συχνά στις εργασίες που προσδιορίζουν PAHs σε ορό τα αποτελέσματα δίνονται σε ng g^{-1} λίπους¹²⁷⁻¹²⁸ στην παρούσα εργασία δίνονται οι μετρήσεις σε ng mL^{-1} για να συσχετιστούν με τους βιοδείκτες που μετρήθηκαν επίσης στο αίμα. Επειδή οι κατανομές των μετρήσεων τόσο για τους PAHs όσο και για τους OHPAHs δεν ήταν κανονικές, σύμφωνα με τα τεστ κανονικότητας, χρησιμοποιήθηκαν οι διάμεσες τιμές.

Οι περισσότεροι PAHs ανιχνεύθηκαν στην πλειονότητα των δειγμάτων με συχνότητες ανίχνευσης πάνω από 70% (Πίνακας 24). Μάλιστα, κάποιοι LPAHs (ACE, FL, PHE, FLT) βρέθηκαν σε όλα τα δείγματα υγιών και ασθενών δοτών. Το CHR και το ACY ήταν τα λιγότερο ανιχνεύσιμα PAHs με συχνότητες κάτω από 25% για ασθενείς και υγιείς. Εν γένει οι PAHs ανιχνεύθηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά στους υγιείς απ' ό τι στους ασθενείς. Οι OHPAHs παρουσίασαν χαμηλότερες συχνότητες ανίχνευσης (Πίνακας 25) με τα 1OHPHE, 9OHPHE και 1OHPYR να βρίσκονται σε ποσοστό 40-70% στους ασθενείς. Στους υγιείς όλοι οι OHPAHs ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό κάτω του 25%.

Τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους υγιείς οι πιο άφθονοι PAHs ήταν τα PHE, FL και ACE με τιμές πάνω από 10 ng mL^{-1} . Μεταξύ των πιο τοξικών

ΗΡΑΗs, τα ΒFΑ και ΒaP προσδιορίστηκαν υψηλότερα από τα υπόλοιπα με τις τιμές τους 5.48 και 3.49 ng mL⁻¹ για τους ασθενείς. Οι ΟΗΡΑΗs προσδιορίστηκαν γενικά σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις από τους μητρικούς ΡΑΗs αλλά οι διάμεσες τιμές για το 1ΟΗΡΗΕ και το 1ΟΗΡΥΡ ξεπέρασαν τα 7ng mL⁻¹ στους ασθενείς.

Οι συγκεντρώσεις για την πλειονότητα των ΡΑΗs και για το άθροισμά τους ήταν υψηλότερες στους ασθενείς από ότι στους υγιείς και μάλιστα με στατιστικώς σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$) εκτός από τους ΑCΥ, ΑCΕ, Αντ, CΗR ($p > 0.05$) αφού πολλά δείγματα μετρήθηκαν κάτω από το όριο ανίχνευσης. Το ΙΡΥ ήταν το μόνο που βρέθηκε υψηλότερο στους υγιείς. Όσον αφορά στους ΟΗΡΑΗs τα επίπεδα ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με στατιστικώς σημαντικές διαφορές εκτός από τα 1ΝΑΡ και 2ΟΗΡΗΕ. Όπως ήταν αναμενόμενο η LDH και τα WBCs ($p < 0.001$) εμφανίστηκαν σε υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς ενώ τα RBCs στους υγιείς. (Πίνακας 26).

Σειρά εργασιών έχει μελετήσει την επικινδυνότητα των ΡΑΗs σε σχέση με την εμφάνιση λευχαιμιών μέσω ανάλυσης μεταβολικών μονοπατιών³⁹⁴⁻³⁹⁷. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας ενισχύουν αυτή τη θέση.

Πίνακας 24: Συχνότητα εμφάνισης, διάμεσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων (ng mL⁻¹) των PAHs και ΣΡΑHs σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους

	NaP	ACY	ACE	FL	PHE	Ant	FLT	PYR	CHR	BaA	BFA	BaP	IPY	DBaA	BPE	ΣΡΑHs
Ασθενείς (n=138)																
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	100	19.4	100	100	100	75.5	100	100	25.2	76.2	87.1	100	41.7	61.9	51.0	
Διάμεση Τιμή	11.1	0.39	19.1	23.8	62.2	2.95	9.92	5.03	0.001	3.28	5.48	3.49	1.13	2.85	1.95	157
Εύρος	2.24-26.8	0.39-2.61	3.42-47.8	7.24-54.3	21.3-176	1.74-11.4	3.95-35.2	1.38-13.5	0.001-7.8	0.20-10.9	1.98-19.8	2.47-13.0	1.13-18.5	1.26-120	1.56-16.2	72.9-336
Υγιείς(n=60)																
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	96.7	16.7	100	100	100	63.3	100	96.7	23.3	70.00	86.7	91.7	61.7	41.7	53.3	
Διάμεση Τιμή	9.55	0.39	18.3	18.8	48.6	2.82	6.42	3.97	0.001	2.90	5.00	3.29	1.47	1.26	1.95	128
Εύρος	2.49-26.4	0.39-2.39	5.27-46.2	5.43-43.7	9.88-117	1.74-9.90	2.52-16.5	1.38-9.90	0.001-3.63	0.20-6.94	1.98-9.24	2.64-11.4	1.13-70.9	1.26-63.1	1.56-4.96	41.5-254
p-Value	0.045	0.057	0.598	0.000	0.000	0.579	0.000	0.000	0.079	0.020	0.001	0.061	0.014	0.000	0.041	0.000

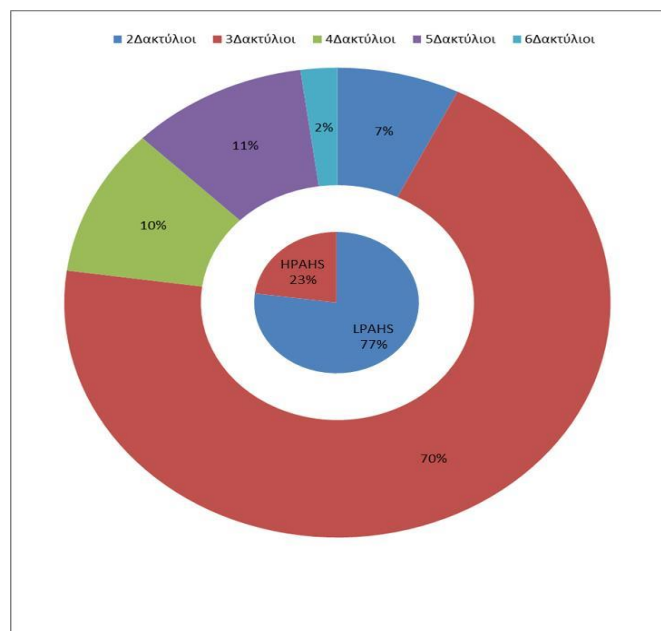
Πίνακας 25: Συχνότητα εμφάνισης, μέσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων (ng mL⁻¹) των ΟΗΡΑHs και ΣΟΗΡΑHs σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους

	1NAP	2NAP	1ΟΗΡΗΕ	2ΟΗΡΗΕ	3ΟΗΡΗΕ	9ΟΗΡΗΕ	1ΟΗΡΥΡ	ΣΟΗΡΑHs
Ασθενείς (n=49)								
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	0	12.9	48.4	17.8	19.4	40.3	69.3	
Μέση Τιμή	0.03	0.31	11.30	0.42	2.20	3.25	7.60	23.1
Εύρος	0.03-0.03	0.03-50.9	0.03-139	0.02-16.1	0.05-11.7	0.02-6.06	0.03-31.0	0.28-163
Υγιείς (n=45)								
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	0	1.61	21.0	1.61	12.9	16.1	24.2	
Μέση Τιμή	0.03	0.31	4.01	0.12	0.21	0.87	4.11	9.67
Εύρος	0.03-0.03	0.03-12.8	0.03-36.7	0.02-3.28	0.05-7.11	0.02-9.79	0.03-61.6	0.22-79.2
p-Value	1.00	0.013	0.037	0.365	0.005	0.002	0.006	0.000

Πίνακας 26: Διάμεσες τιμές και εύρος συγκεντρώσεων των βιοδεικτών (U L⁻¹ για την LDH, 10³ μL⁻¹ για τα WBCs και 10⁶ μL⁻¹ για τα RBCs)

	LDH	WBCs	RBCs
Ασθενείς (n=138)			
Διάμεση Τιμή	314	12.0	3.12
Εύρος	155-5920	0.11-580	0.51-6.18
Υγιείς (n=60)			
Διάμεση Τιμή	168	7.36	4.69
Εύρος	109-226	4.14-14.5	3.02-6.36
p-Value	0.000	0.000	0.000

Στο Σχήμα 29 παρουσιάζεται η κατανομή των PAHs σύμφωνα με τον αριθμό των δακτυλίων στο μόριο τους. Οι κυρίαρχοι PAHs φαίνεται να είναι αυτοί με τους 3 δακτυλίους και έτσι οι LPAHs συνολικά βρέθηκαν σε αφθονία 3 φορές παραπάνω από ότι οι HPAHs. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με άλλες εργασίες PAHs σε ορό αίματος όπου επίσης οι LPAHs βρέθηκαν υψηλότερα από τους HPAHs¹²⁷⁻¹²⁸.



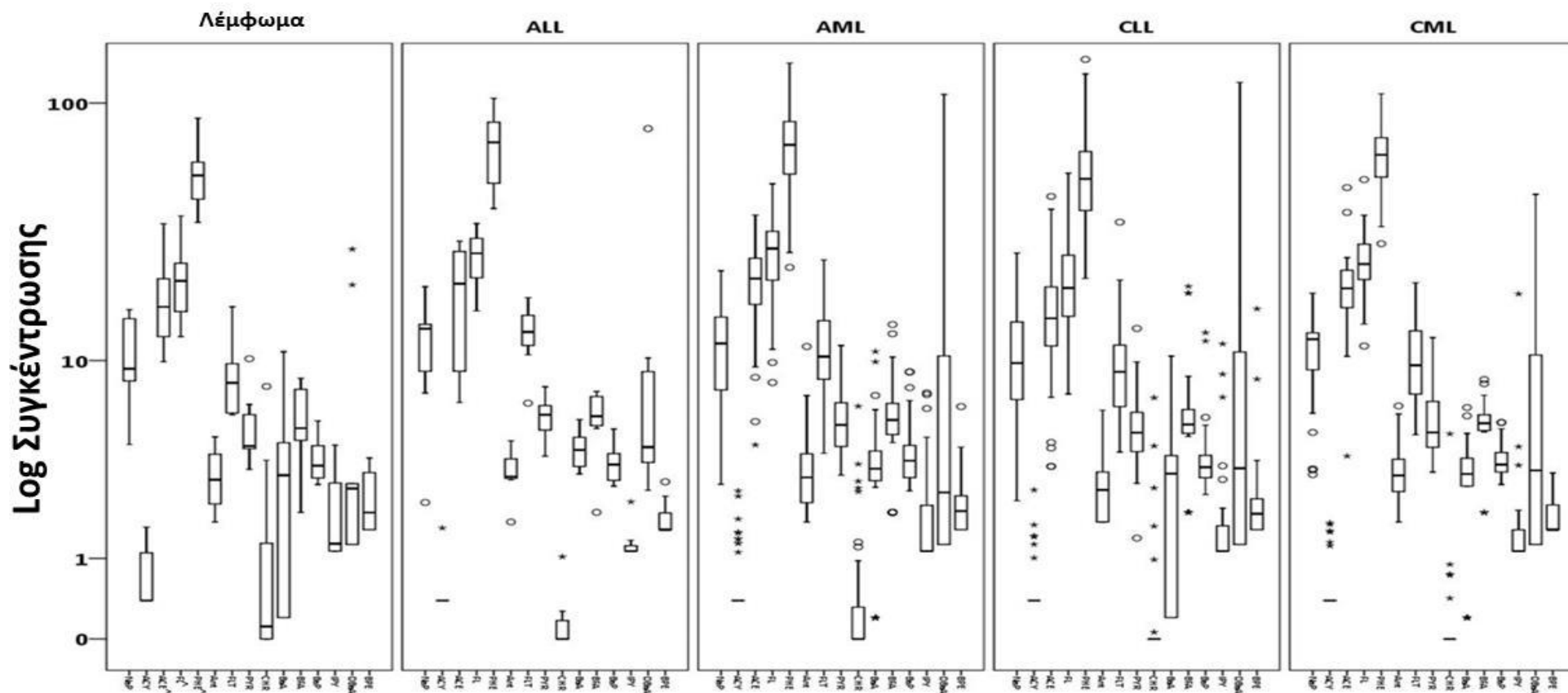
Σχήμα 29:Κατανομή των PAHs ανά μοριακό βάρος στους ασθενείς

9.3.2 Σύγκριση ασθενών ανάλογα με τον τύπο λευχαιμίας και τα διαφορετικά δημογραφικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά

Η σύγκριση μεταξύ υγιών και ασθενών δοτών ακολουθείται από μια κατηγοριοποιημένη σύγκριση των επιπέδων των PAHs σε ασθενείς με διαφορετικά είδη λευχαιμίας και διαφορετικά χαρακτηριστικά, δημογραφικά και περιβαλλοντικά. Οι βιοδείκτες δεν εξετάστηκαν σε αυτές τις κατηγοριοποιήσεις αφού δεν βρέθηκαν να διαφοροποιούνται στατιστικώς σημαντικά.

9.3.2.1 Σύγκριση ασθενών με διαφορετικά είδη λευχαιμίας

Οι διακυμάνσεις των PAHs ανάλογα με το είδος λευχαιμίας παρουσιάζονται στο Σχήμα 30 και τα επίπεδα των LPAHs είναι υψηλότερα για τους δύο τύπους οξειών λευχαιμιών (AML και ALL). Το ίδιο παρατηρήθηκε και για το ΣΡΑHs. Οι συγκεντρώσεις για το FL ($p=0.022$) και το ΡΗΕ ($p= 0.029$) διέφεραν στατιστικώς σημαντικά ενώ για τους ΗΡΑHs αν και παρατηρήθηκε μια αυξητική τάση προς τις χρόνιες λευχαιμίες (CML και CLL) δεν εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική διαφορά με τιμές γύρω από τη διάμεση τιμή.

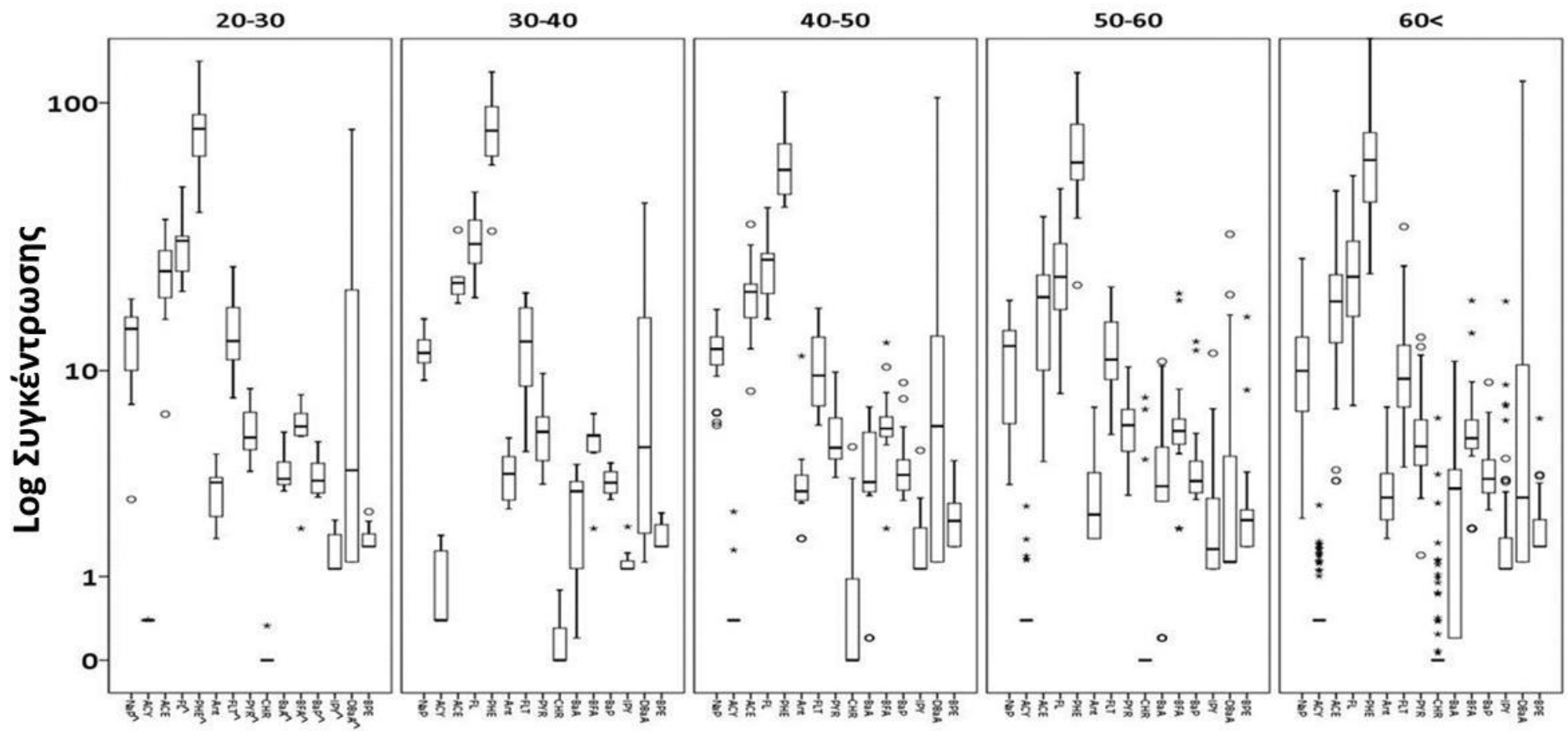


Σχήμα 30: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανά είδος λευχαιμίας

9.3.2.2 Σύγκριση ασθενών με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά

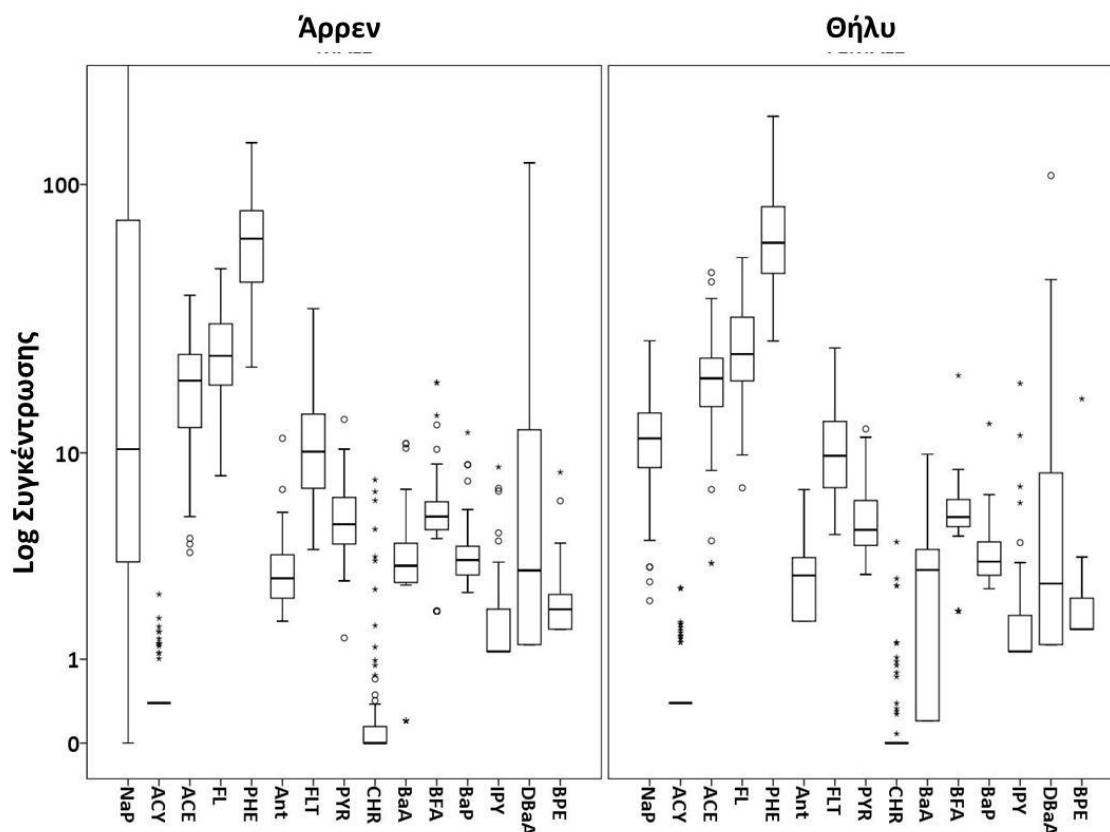
Η επόμενη κατηγοριοποίηση αναφέρεται σε διακυμάνσεις των PAHs ανάλογα με την ηλικία των ασθενών δοτών και το φύλο. Και τα δύο χαρακτηριστικά μπορούν να παίξουν καθοριστικό ρόλο σε μελέτες πληθυσμού και σε «case-control» μελέτες καθώς τα αποτελέσματά τους συχνά προσαρμόζονται βάσει αυτών των παραγόντων³⁹⁸⁻⁴⁰².

Πολλοί PAHs εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές με τη ηλικία εκτός από τους ACY, ACE, Ant, CHR και BPE ($p > 0.05$). Όπως φαίνεται στο Σχήμα 31, οι LPAHs όπως το NaP ($p = 0.045$) και τα FL, PHE, FLT, PYR ($p < 0.001$) συσσωρεύονται στις νεώτερες ηλικιακές ομάδες ενώ οι HPAHs όπως τα BaA ($p = 0.020$), BFA, DBaA ($p < 0.001$) and BaP ($p = 0.041$) αυξάνονται σε συνάρτηση με την ηλικία (>40 έτη).



Σχήμα 31: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανά ηλικιακή ομάδα

Σχετικά με το φύλο των ασθενών, όπως είναι εμφανές και στο Σχήμα 32 δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών με μόνο το Ant και το PYR να διαφοροποιούνται ελαφρώς με υψηλότερες τιμές για τους άνδρες. Επίσης, αν και οι τιμές για το NaP δε διαφοροποιούνται σημαντικά ένα μεγαλύτερο εύρος τιμών παρατηρείται για τους άνδρες.



Σχήμα 32: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανάλογα με το φύλο των ασθενών

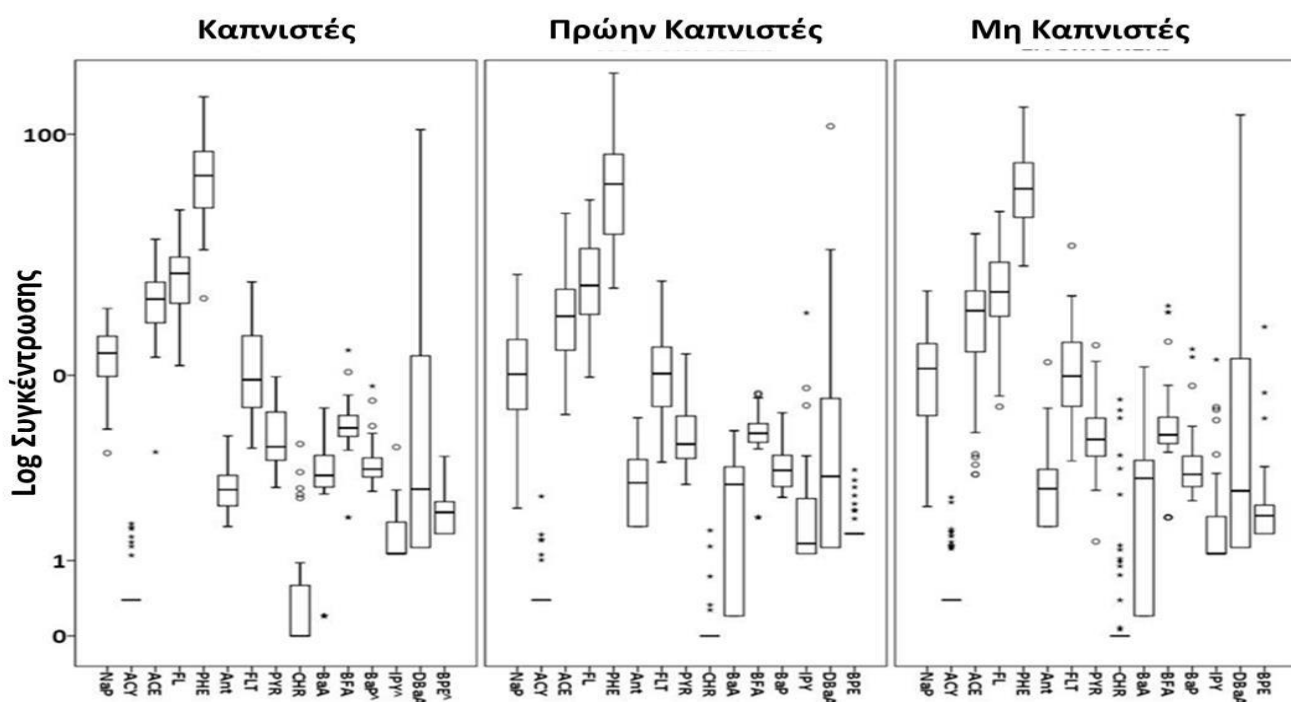
9.3.2.3 Σύγκριση ασθενών με διαφορετικές περιβαλλοντικές πιέσεις

Η τελευταία σύγκριση αφορά στις διακυμάνσεις των PAHs στους ασθενείς με λευχαιμία ανάλογα με το κάπνισμα και τον τόπο διαμονής τους.

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 7000 χημικές ενώσεις, μεταξύ των οποίων και PAHs, από τις οποίες 70 έχουν συσχετιστεί με τον καρκίνο ⁴⁰³. Ξεκινώντας από το 1978 ⁴⁰⁴ πολλές μελέτες πληθυσμού ^{400,404-408} και μελέτες «case control» ^{402,409-412} έχουν ενοχοποιήσει το κάπνισμα για σύνδεση με την λευχαιμία. Άλλες μελέτες έχουν υποδείξει τη σχέση μεταξύ γονεϊκού καπνίσματος και επικινδυνότητας παιδικής λευχαιμίας ^{395,413-414}. Οι

περισσότερες εργασίες σχετίζουν το κάπνισμα με τις οξείες λευχαιμίες ενώ λίγες με τις χρόνιες⁴¹⁵⁻⁴¹⁶. Οι Qin et al 2011¹²⁷ μέτρησαν υψηλότερες συγκεντρώσεις PAHs και ειδικά BaP στο αίμα καπνιστών χωρίς νόσημα ενώ 2 φορές υψηλότερο μετρήθηκε το BaP σε ιστό πνεύμονα καπνιστών³³³. Οι Neal et al 2008⁴¹⁷ βρήκαν επίσης υψηλότερες τιμές σε ωοθυλακικό υγρό καπνιστών ενώ το κάπνισμα χρησιμοποιείται και σε μελέτες έκθεσης σε PAHs σαν σημαντικός παράγοντας εξάρτησης⁴⁹.

Τα δεδομένα των ασθενών κατηγοριοποιήθηκαν βάσει της συνήθειας του καπνίσματος σε καπνιστές, μη καπνιστές και πρώην καπνιστές και στο Σχήμα 33 παρουσιάζονται οι διακυμάνσεις των PAHs. Στο σχήμα διαφαίνεται πως οι ΗΡΑΗs όπως το CHR ($p= 0.050$), το BaA ($p= 0.043$), το BaP ($p= 0.004$) και το BPE ($p= 0.007$) διαφοροποιούνται σημαντικά στον ορό των καπνιστών με υψηλότερα επίπεδα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης που ακολουθεί τον απευθείας προσδιορισμό των PAHs στον ορό καπνιστών φαίνεται να ενισχύει τις ήδη υπάρχουσες ενδείξεις για τη συσχέτισή του με την εμφάνιση λευχαιμιών.



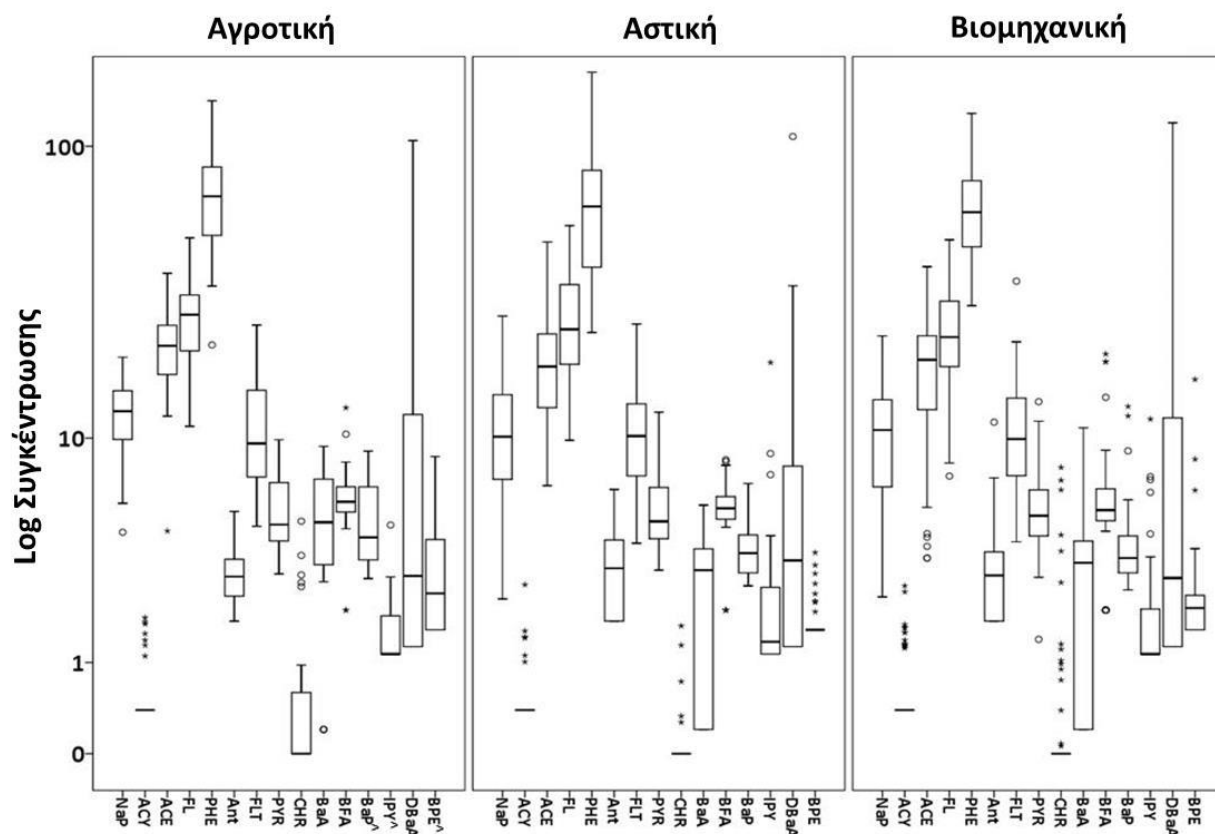
Σχήμα 33: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανάλογα με το αν καπνίζουν οι ασθενείς

Η περιοχή κατοικίας είναι η τελευταία κατηγοριοποίηση και αποτελεί παράγοντα για να εξεταστεί ποια είναι η επίδραση της υποβάθμισης της ποιότητας του αέρα στα επίπεδα των PAHs ασθενών με λευχαιμία. Τα δεδομένα διαχωρίστηκαν σε ασθενείς που κατοικούν σε βιομηχανικές, αστικές και αγροτικές περιοχές. Οι διαφορετικές αυτές περιοχές έχουν και διαφορετικό αντίκτυπο στους κατοίκους μετά από χρόνια έκθεσης. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν οι δότες να είναι μόνιμοι κάτοικοι της περιοχής.

Πολλές μελέτες έκθεσης ρύπων τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αξιολογήσει τους PAHs στην ατμόσφαιρα ως ρύπους με ευθεία συσχέτιση με διάφορα προβλήματα υγείας και καρκίνο^{49,85,418-420} ενώ κάποιες αναφέρονται στη σχέση των PAHs στην ατμόσφαιρα με την εμφάνιση παιδικών λευχαιμιών^{88,421-422} και ενηλίκων⁴²³. Άλλες meta - αναλύσεις σε επαγγελματίες όπως των Alicandro et al 2016⁴²⁴ δεν απέδειξαν σημαντική επικινδυνότητα μεταξύ της λευχαιμίας και της έκθεσης σε υψηλές δόσεις PAHs.

Η επίδραση των ατμοσφαιρικών PAHs στους ανθρώπους έχει ωθήσει την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στον ορισμό ετήσιου ορίου, 1 ng m^{-3} , για το BaP²⁹. Οι βιομηχανικές περιοχές παγκοσμίως είναι αρκετά πιο επιβαρυνμένες με τιμές 3 φορές πάνω από το όριο για το BaP στο Ριάντ, Σαουδική Αραβία⁴²⁵, 7 φορές πάνω στη Σαγκάη, Κίνα⁴²⁶ ακόμα και 10 φορές πάνω στην Ντόνγκε, Κίνα⁴²⁷. Πολλές μελέτες στην Ελλάδα έχουν πραγματοποιηθεί για την παρακολούθηση των επιπέδων των PAHs^{86,338,342,345} με ετήσιες τιμές κάτω από την τιμή στόχο για το BaP 1 ng m^{-3} . Τιμές σε σύγκριση με το ετήσιο όριο παρουσιάστηκαν και στην παρούσα διατριβή για όλη την Ελλάδα με τιμές πάνω από το όριο σε Ιωάννινα, Λάρισα, Κέρκυρα, Φλώρινα, Βόλο και Πάτρα.

Σχετικά με τις μετρήσεις λοιπόν των PAHs στον ορό, η επίδρασή τους στην ποιότητα του αέρα αντανάκλαται στις αυξημένες συγκεντρώσεις των PAHs στον ορό των κατοίκων αυτών των περιοχών (Σχήμα 34). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις σημειώθηκαν για το ACY ($p=0.048$) και τα HPAHs, BaP ($p=0.014$), IPY ($p=0.034$) και BPE ($p=0.034$) στον ορό κατοίκων από βιομηχανικές περιοχές.



Σχήμα 34: Διακύμανση των επιπέδων των PAHs ανάλογα με τον τόπο διαμονής των ασθενών

9.3.3 Εκτίμηση πιθανών κοινών πηγών και συσχετίσεων

Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια για την αξιολόγηση πιθανών συσχετίσεων ανάμεσα στους PAHs, OHPAHs, LDH, WBCs και RBCs βάσει των κατηγοριοποιήσεων που παρουσιάστηκαν στο προηγούμενο υποκεφάλαιο. Επίσης, οι μοριακοί διαγνωστικοί λόγοι που παρουσιάστηκαν για ατμοσφαιρικά δείγματα στο προηγούμενο κεφάλαιο εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά σε δεδομένα από μετρήσεις σε ορό αίματος.

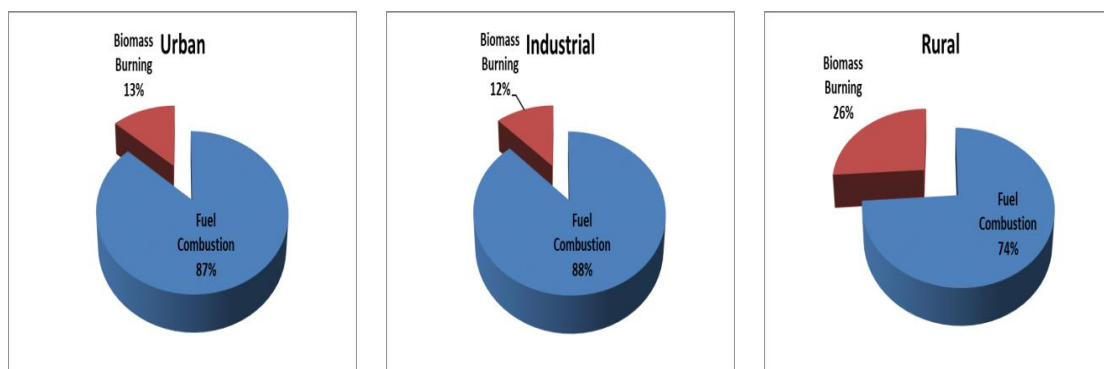
9.3.3.1 Μοριακοί διαγνωστικοί λόγοι

Στον Πίνακα 27 παρουσιάζονται οι υπολογισμοί για καθένα από τους λόγους που υπολογίστηκαν και στο προηγούμενο κεφάλαιο. Έτσι, ο υπολογισμός του $ANT/(ANT+PHE)$ και $FLT/FLT+PYR$ υποδεικνύει πυρογενή προέλευση των PAHs και καύση άνθρακα και βιομάζας. Οι λόγοι $BaA/(BaA+CHR)$ και BaP/BPE βρέθηκαν σε αντίθεση αφού ο $BaA/(BaA+CHR)$ δεικνύει μη

συνδεόμενες με την κυκλοφορία εκπομπές ενώ ο BaP/BPE συνδεόμενες με τις εξατμίσεις των αυτοκινήτων εκπομπές. Πιο πιθανό θεωρείται το αποτέλεσμα του BaP/BPE γιατί η συχνότητα ανίχνευσης του BaA (76.2%) και του CHR (25.2%) είναι αρκετά χαμηλή. Ο λόγος FL/(FL+PYR) σχετίζεται με 100% εκπομπές diesel και όχι βενζίνης. Τέλος, ο λόγος IPY/(IPY+BPE) όταν υπολογίστηκε ως μέση τιμή για όλα τα δεδομένα κατέδειξε πως το 17.9% των PAHs προέρχονται από καύση βιομάζας ενώ όταν υπολογίστηκε η τιμή του για τους κατοίκους αγροτικών περιοχών το ποσοστό έφτασε το 26% (Σχήμα 35). Τέτοια αποτελέσματα χρειάζονται περισσότερη εξερεύνηση για να είναι ενδεικτικά αλλά η ερμηνεία του λόγου IPY/(IPY+BPE) φαίνεται λογική ειδικά μετά την οικονομική κρίση στην Ελλάδα όπου οι εκπομπές βιομάζας για θέρμανση έχουν αυξηθεί σε αγροτικές περιοχές της Ελλάδας³⁵⁸.

Πίνακας 27: Μοριακοί διαγνωστικοί λόγοι από υπολογισμούς σε δείγματα ασθενών με λευχαιμία

Λόγοι PAHs	Θεωρητικές Τιμές	Πηγές	Μέση Τιμή	Εύρος	Ποσοστό (%)
ANT/(ANT+PHE)	>0.1 <0.1	Πετρογενείς Πυρογενείς	0.05	0.01-0.20	6.2 93.8
IPY/(IPY+BPE)	<0.2 0.2-0.5 >0.5	Πετρογενείς Καύση Πετρελαίου Καύση άνθρακα και βιομάζας	0.44	0.24-0.92	0 82.1 17.9
FL/(FL+PYR)	<0.5 >0.5	Εκπομπές Βενζίνης Εκπομπές Ντίζελ	0.81	0.44-0.93	0.8 99.2
FLT/FLT+PYR	<0.4 0.4-0.5 >0.5	Πετρογενείς Καύση ορυκτών καυσίμων Καύση άνθρακα και βιομάζας	0.66	0.51-0.83	100
BaA/(BaA+CHR)	0.2-0.35 >0.35	Καύση άνθρακα Εκπομπές οχημάτων Πετρογενείς	0.95	0.56-1.00	100
BaP/BPE	<0.2 >0.6 <0.6	Μη εκπομπές κυκλοφορίας Εκπομπές κυκλοφορίας	1.92	0.80-4.35	100



Σχήμα 35: Διακύμανση των ποσοστών που αφορούν στον λόγο IPY/ (IPY+BPE) σε δεδομένα από κατοίκους περιοχών με διαφορετική ατμοσφαιρική επιβάρυνση

9.3.3.2 Συσχετίσεις μεταξύ των PAHs

Για την αξιολόγηση πιθανών ομαδοποιήσεων και κοινών πηγών μεταξύ των PAHs εφαρμόστηκε στα συνολικά δεδομένα και στα κατηγοριοποιημένα, η ανάλυση PCA. Κατά την εφαρμογή της PCA επιλεχθήκαν μόνο δύο παράγοντες (PC1 και PC2) αφού από τον 3^ο και έπειτα κάθε παράγοντας μπορούσε να ερμηνεύσει κάτω από 10% της συνολικής διαφοροποίησης.

Τα αποτελέσματα από την ανάλυση των συνολικών δεδομένων υγιών και ασθενών δοτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 28 και όπως φαίνεται οι δύο παράγοντες εξηγούν 47,9% και 48,0% της συνολικής διαφοροποίησης αντίστοιχα. Ο PC1 είναι παρόμοιος και σε ασθενείς και σε υγιείς με τιμές κοντά στο 1 για τους LPAHs. Στον PC2 6 από τους HPAHs, μεταξύ των οποίων το BPE και το BaP φαίνονται να συσχετίζονται στους ασθενείς ενώ τέτοια σχέση παρατηρείται μόνο στα BaA και BFA στους υγιείς.

Πίνακας 28: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς και υγιείς (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7)

	Ασθενείς		Υγιείς	
	PC1(28.4%)	PC2(19.6%)	PC1(36.8%)	PC2(11.1%)
NaP	,375	-,034	,810	,084
ACY	-,134	-,016	,364	,127
ACE	,653	-,117	,938	,151
FL	,879	-,007	,922	,205
PHE	,921	-,033	,897	,205
Ant	,298	-,043	,443	-,107
FLT	,907	,116	,668	,198
PYR	,832	,249	,477	,310
CHR	,079	,821	-,141	,480
BaA	,310	,696	,330	,740
BFA	,107	,765	,213	,839
BaP	,152	,874	,456	,134
IPY	-,082	,647	,186	,138
DBaA	,028	,120	,035	-,051
BPE	-,072	,897	,273	,266
LDH	-,005	-,007	,137	,003
RBCs	,093	-,008	,087	-,097
WBCs	,112	-,040	-,050	-,051

Σύμφωνα με τον τύπο της λευχαιμίας, τα αποτελέσματα της PCA περιγράφονται στον Πίνακα 29. Οι περιπτώσεις του κοινού λεμφώματος δεν έχουν συμπεριληφθεί αφού δεν βρέθηκε κάποια αξιοσημείωτη συσχέτιση. Επίσης, στις περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας στην ανάλυση συμπεριλήφθησαν και τα ΟΗΡΑΗs όπου βρέθηκαν να συσχετίζονται με τις μητρικές τους ενώσεις με ισχυρές συσχετίσεις (>0,700) εκτός από το NaP με τη 2NAP στις οξείες μυελογενείς λευχαιμίες (AML).

Πίνακας 29: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για ανά τύπο λευχαιμίας (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7)

	AML		ALL		CLL		CML	
	1(27.5%)	2(13.9%)	1(38.0%)	2(20.0%)	1(27.4%)	2(25.6%)	1(25.8%)	2(21.6%)
NaP	-,023	-,005	,501	,807	-,167	,809	-,112	,378
ACY	,057	,064	,979	,189	-,049	-,203	-,075	-,099
ACE	,670	-,061	,340	,876	-,236	,886	-,222	,633
FL	,944	,010	,037	,920	-,021	,919	-,026	,863
PHE	,891	,022	,260	,557	,011	,922	-,061	,962
Ant	,380	-,006	,365	,249	,130	,154	-,092	,157
FLT	,927	,041	-,100	,105	,194	,821	,158	,914
PYR	,850	,105	,704	-,117	,313	,725	,302	,772
CHR	-,083	,899	,934	,306	,904	-,049	,886	-,067
BaA	,408	,490	,087	-,631	,774	,125	,824	,117
BFA	,376	,425	,311	,414	,851	,078	,824	,100
BaP	,424	,574	,134	,175	,943	,047	,803	,066
IPY	,027	-,009	,988	,056	,828	-,112	,682	,172
DBaA	,252	,498	-,219	,189	,068	-,007	,383	-,068
BPE	-,239	,067	,791	,248	,926	-,069	,876	-,113
LDH	-,179	-,049	-,277	-,290	,011	,229	-,020	,059
RBCs	,019	-,049	-,217	-,277	-,019	-,039	-,027	,124
WBCs	,109	-,682	-,028	,174	-,063	,009	-,089	,151
2-NAP	,014	,484	,173	,745	-	-	-	-
1OHPHE	,968	-,125	-,258	,782	-	-	-	-
2OHPHE	,732	-,282	-,121	,685	-	-	-	-
3OHPHE	,562	,186	,241	,542	-	-	-	-
9OHPHE	,938	,431	,123	,678	-	-	-	-
1OHPYR	,798	,231	,742	,345	-	-	-	-

Όσον αφορά στους LPAHs τείνουν να συσχετίζονται στις δύο περιπτώσεις οξειών λευχαιμιών (ALL και AML) ενώ οι HPAHs ομαδοποιούνται ισχυρά στις περιπτώσεις των χρόνιων λευχαιμιών (CML και CLL). Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται και από τα αποτελέσματα της PCA στα δεδομένα που έχουν κατηγοριοποιηθεί βάσει ηλικίας (Πίνακας 30) αφού στις ηλικίες άνω των 40 ετών οι παράγοντες της PCA αλλάζουν και κυριαρχούν στον PC1 οι HPAHs. Αυτό είναι ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον συμπέρασμα μιας και μας οδηγεί στο ότι οι υψηλού μοριακού βάρους PAHs βιοσυσσωρεύονται στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι χρόνιες λευχαιμίες πιθανόν συνδέονται με χρόνια έκθεση σε PAHs μέσω του περιβάλλοντος ή της διατροφής. Οι PAHs είναι πανταχού παρούσες ενώσεις με δύο ή παραπάνω βενζολικούς δακτυλίους οπότε η βιοαποικοδόμηση στους οργανισμούς δεν προκύπτει εύκολα ειδικά για τους HPAHs⁴²⁸. Αφού εισέλθουν στο ανθρώπινο σώμα οι περισσότεροι PAHs

μπορεί να συσσωρευτούν στο μητρικό γάλα⁴²⁹ στους επιθηλιακούς ιστούς, το σπέρμα ή το αίμα⁴³⁰. Τα αυξημένα επίπεδα στον ορό μπορεί να συνιστούν χρόνια βιοσυσσώρευση ιδιαίτερα για τους HPAHs και αυξημένα επίπεδα με την ηλικία έχουν καταγραφεί⁴²⁸. Άλλες μελέτες έχουν επίσης συνδέσει την βιοσυσσώρευση των PAHs με την διατροφή⁴³¹ και τον δείκτη μάζας σώματος⁴³². Τα ευρήματα αυτά μπορούν να εξηγήσουν γιατί οι HPAHs είναι πιο πιθανόν να συσχετιστούν με ασθένειες σε υπέρβαρους με μεγαλύτερες ηλικίες. Έτσι, η ομαδοποίηση των HPAHs στις περιπτώσεις χρόνιων λευχαιμιών μπορεί να ερμηνευτεί.

Πίνακας 30: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για ανά ηλικιακή ομάδα (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7)

	20-30		30-40		40-50		50-60	
	1(38.1%)	2(25.6%)	1(40.7%)	2(21.1%)	1(31.6%)	2(21.2%)	1(31.1%)	2(26.4%)
NaP	,278	,385	-,109	-,329	,129	-,015	-,125	,906
ACY	-,030	-,918	-,072	-,184	-,048	-,082	-,237	,011
ACE	,515	,741	,841	-,119	-,137	,124	-,183	,950
FL	,886	,333	,928	-,248	-,004	,696	,055	,867
PHE	,805	,544	,973	-,097	-,115	,711	-,033	,860
Ant	,172	-,805	,778	-,570	-,055	,051	,077	,130
FLT	,916	-,231	,934	,079	,058	,944	,167	,352
PYR	,887	-,224	,880	-,087	,250	,893	,289	,121
CHR	-,362	,237	-,277	,866	,769	,038	,801	-,056
BaA	-,029	-,928	-,048	,774	,673	,356	,718	-,084
BFA	,047	,638	-,087	,796	,898	,088	,950	-,036
BaP	,329	,076	,000	,696	,940	-,069	,971	-,044
IPY	,418	,386	-,242	-,300	,874	,058	,936	,083
DBaA	-,006	-,122	,142	-,441	,881	-,041	-,116	,397
BPE	-,338	,013	-,445	,844	,813	,176	,951	-,045
LDH	,931	-,019	-,023	,988	-,025	,106	-,031	,166
RBCs	,136	,172	-,013	,053	,166	,343	,039	,233
WBCs	-,349	-,027	,632	-,203	-,012	-,098	-,065	,110

Η PCA εφαρμόστηκε επίσης στα δεδομένα κατηγοριοποιημένα σύμφωνα με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, κάπνισμα και περιοχή κατοικίας και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους Πίνακες 31 και 32. Οι κύριοι παράγοντες PC1 και PC2 είναι αντεστραμμένοι και εδώ μόνο στις περιπτώσεις καπνιστών που ζουν σε βιομηχανικές περιοχές με υψηλές τιμές (κοντά στο 1) για 7 και 5 HPAHs αντίστοιχα. Η αντιστροφή αυτή δείχνει ισχυρή

πιθανότητα κοινής προέλευσης των ΗΡΑΗs από το κάπνισμα και την ατμοσφαιρική έκθεση στους ρύπους αυτούς.

Πίνακας 31: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για καπνιστές, πρώην και μη (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7)

	Καπνιστές		Πρώην Καπνιστές		Μη Καπνιστές	
	1(31.2%)	2(25.5%)	1(27.8%)	2(20.5%)	1(32.5%)	2(15.7%)
NaP	,049	,209	-,054	,026	,545	-,074
ACY	-,137	-,031	-,031	-,059	-,111	-,021
ACE	-,201	,521	-,115	,271	,920	-,080
FL	-,069	,895	,058	,558	,939	-,067
PHE	-,142	,897	,015	,725	,962	,008
Ant	,007	,545	,003	,126	,268	-,110
FLT	,019	,936	,145	,860	,741	-,095
PYR	,229	,895	,254	,855	,634	-,001
CHR	,744	-,032	,828	,171	,045	,761
BaA	,702	,271	,722	,413	,101	,678
BFA	,894	,070	,788	,074	,347	,573
BaP	,910	,078	,933	,128	,328	,041
IPY	,800	-,019	,892	-,044	,015	,042
DBaA	,745	,174	-,030	-,081	,004	,007
BPE	,839	-,154	,925	-,024	-,171	,773
LDH	,143	,092	-,115	,208	-,188	,589
RBCs	,072	,223	,013	,129	,108	-,176
WBCs	-,051	,148	-,049	,348	,007	-,317

Πίνακας 32: Τιμές PCA για τους PAHs, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς με διαφορετική μόνιμη κατοικία (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,7)

	Αγροτική		Αστική		Βιομηχανική	
	1(28.3%)	2(25.6%)	1(27.9%)	2(19.4%)	1(24.8%)	2(20.9%)
NaP	,345	-,016	,729	-,062	-,060	,828
ACY	,006	-,058	-,099	,008	-,035	,008
ACE	,705	-,102	,892	-,095	-,099	,906
FL	,954	-,085	,898	,049	,035	,829
PHE	,965	-,051	,895	,030	-,011	,596
Ant	,306	-,072	,252	,022	-,059	,077
FLT	,937	,102	,793	,189	,045	,184
PYR	,712	,345	,672	,326	,154	-,020
CHR	-,027	,892	,061	,892	,941	,029
BaA	-,020	,899	,220	,761	,643	-,218
BFA	-,052	,945	,121	,623	,915	-,022
BaP	,092	,859	,121	,790	,904	,002
IPY	,347	,621	-,123	,667	,429	,014
DBaA	,043	,323	,056	,034	-,035	-,001
BPE	-,083	,928	-,071	,924	,968	-,093
LDH	-,016	,044	-,046	,098	-,068	,071
RBCs	,081	-,108	,101	,020	,018	,003
WBCs	,354	-,343	,108	,000	,112	-,411

9.4 Αποτελέσματα και συζήτηση για PCBs και OCPs

Την συζήτηση γύρω από τους PAHs και τα παράγωγα τους σε σχέση με τη νόσο της λευχαιμίας ακολουθεί ο σχολιασμός των αποτελεσμάτων του προσδιορισμού οργανοχλωριωμένων ενώσεων, PCBs και OCPs. Στους Πίνακες 33 και 34 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την ανάλυση των POPs αυτών στον ορό αίματος ασθενών με λευχαιμία αλλά και υγείων δοτών.

Οι POPs αυτοί ανιχνεύτηκαν κυρίως στο αίμα ασθενών με λευχαιμία αφού όπως φαίνεται τα ποσοστά ανίχνευσης είναι υψηλότερα απ' ότι στους υγιείς δότες. Μάλιστα, για τα PCBs τα ποσοστά ήταν από 65,9% και πάνω στους ασθενείς και από 53,3% και πάνω για τους υγιείς. Τα OCPs ανιχνεύθηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά απ' ότι τα PCBs με εύρος από 25,4%-81,9% για τους ασθενείς και αισθητά χαμηλότερο, 6,7%-78,3%, για τους υγιείς.

Όσον αφορά στις διάμεσες συγκεντρώσεις υψηλότερες ήταν στον ορό των ασθενών δοτών εν γένει. Από τα PCBs, υψηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν για τα πιο μεγάλου μοριακού βάρους, PCB153 και PCB180 με τιμές για τους ασθενείς γύρω από τα 0,20 ng mL⁻¹ και γύρω από τα 0,12 ng mL⁻¹ για τους

υγιείς. Σχετικά με τα OCPs, πιο υψηλές συγκεντρώσεις παρουσίασαν τα ppDDE ($0,19 \text{ ng mL}^{-1}$) και ppDDT ($0,12 \text{ ng mL}^{-1}$) ενώ σε πολύ χαμηλά επίπεδα πολύ κοντά στο όριο ανίχνευσης βρέθηκαν τα ισομερή HCH, το Aldrin, το Heptachlor, το Heptachlor Epoxide και το Dieldrin.

Από την εφαρμογή του Mann Whitney test, στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν για όλα τα PCBs εκτός του PCB28 ($p=0.069$) ενώ για τα OCPs δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές για τα cHCH ($p=0.116$), Heptachlor ($p=0.436$), Aldrin ($p=0.654$), Endrin ($p=0.281$) και ppDDD ($p=0.670$). Οι υπόλοιπες ενώσεις βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στον ορό των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν τα ευρήματα άλλων μελετών σύμφωνα με τις οποίες τα PCBs και τα OCPs συνδέονται με την εμφάνιση καρκίνου όπως των όρχεων⁴³³ ή του προστάτη¹⁹² αλλά και Non Hodgkin λεμφώματος⁴³⁴, παιδικής⁴³⁵⁻⁴³⁶ και ενήλικης λευχαιμίας^{155,437-438}

Πίνακας 33: Συχνότητα εμφάνισης, διάμεσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων (ng mL⁻¹) των PCBs σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους

	PCB28	PCB_52	PCB_101	PCB_138	PCB_153	PCB_180
Ασθενείς (n=138)						
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	65,9	72,5	87,0	94,2	96,4	100
Διάμεση Τιμή	0,068	0,076	0,069	0,098	0,20	0,21
Εύρος	0,035-0,75	0,021-0,46	0,028-0,19	0,035-1,03	0,035-1,89	0,035-2,32
Υγιείς (n=60)						
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	60	58,3	73,3	53,3	100	100
Διάμεση Τιμή	0,059	0,058	0,068	0,073	0,12	0,12
Εύρος	0,035-0,23	0,021-0,289	0,028-0,123	0,035-0,324	0,056-0,85	0,058-0,68
p-Value	0.069	0.000	0.019	0.000	0.001	0.000

Πίνακας 34: Συχνότητα εμφάνισης, διάμεσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων (ng mL⁻¹) των OCPs σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους

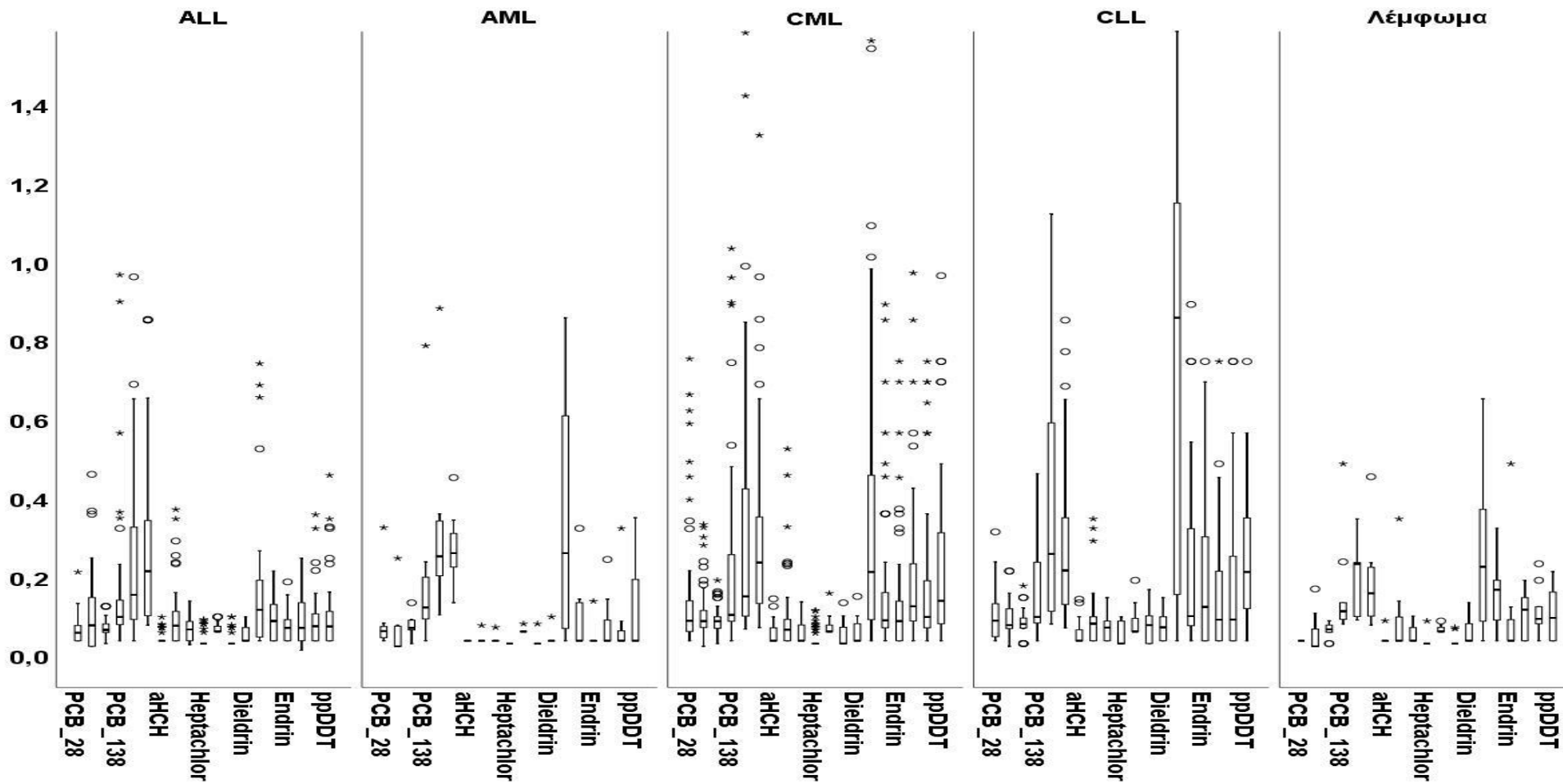
	aHCH	bHCH	cHCH	Heptachlor	Aldrin	Heptachlor Epoxide	Dieldrin	ppDDE	opDDD	Endrin	ppDDD	opDDT	ppDDT
Ασθενείς (n=138)													
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	25,4	52,9	54,4	26,8	37,7	31,9	44,9	81,9	74,6	54,3	68,8	66,7	74,7
Διάμεση Τιμή	0,035	0,064	0,058	0,028	0,059	0,028	0,035	0,19	0,089	0,075	0,088ευ	0,089	0,12
Εύρος	0,035-0,14	0,035-0,52	0,035-0,15	0,028-0,11	0,059-0,19	0,028-0,17	0,035-0,15	0,035-2,2	0,035-0,89	0,035-0,75	0,035-0,97	0,035-0,75	0,035-0,96
Υγιείς (n=60)													
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	6,7	30,0	56,7	25	63,3	11,7	35	60	55	48,3	78,3	68,3	75,0
Διάμεση Τιμή	0,035	0,035	0,057	0,028	0,059	0,028	0,035	0,059	0,080	0,035	0,098	0,073	0,087
Εύρος	0,035-0,064	0,035-0,09	0,035-0,075	0,028-0,12	0,059-0,69	0,028-0,10	0,035-0,087	0,035-0,9	0,035-0,78	0,035-0,21	0,035-0,32	0,035-0,26	0,035-0,17
p-Value	0,001	0,000	0,116	0,436	0,654	0,005	0,005	0,000	0,016	0,281	0,670	0,020	0,001

9.4.1 Διακυμάνσεις των επιπέδων των PCBs και OCPs ανά είδος λευχαιμίας και τόπο κατοικίας

Όπως και στα προηγούμενα υποκεφάλαια με τα PAHs έγινε κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών δοτών ανά είδος λευχαιμίας, ανά ηλικιακή ομάδα, ανά φύλο, ανά είδος καπνιστή και ανά τόπο κατοικίας. Από όλες αυτές τις κατηγοριοποιήσεις παρουσιάζονται αυτές ανά είδος λευχαιμίας και τόπου κατοικίας γιατί στις άλλες δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διακυμάνσεις.

Σε σχέση με το είδος λευχαιμίας παρατηρούνται στατιστικώς σημαντικές διαφορές για τα περισσότερα OCPs (Σχήμα 36) με υψηλότερες συγκεντρώσεις για τους ασθενείς με χρόνιες λευχαιμίες. Το εύρημα φαίνεται λογικό αν αναλογιστεί κανείς πως οι POPs βιοσυσσωρεύονται στον ανθρώπινο οργανισμό και σχετίζονται με χρόνιες παθήσεις⁴³⁹.

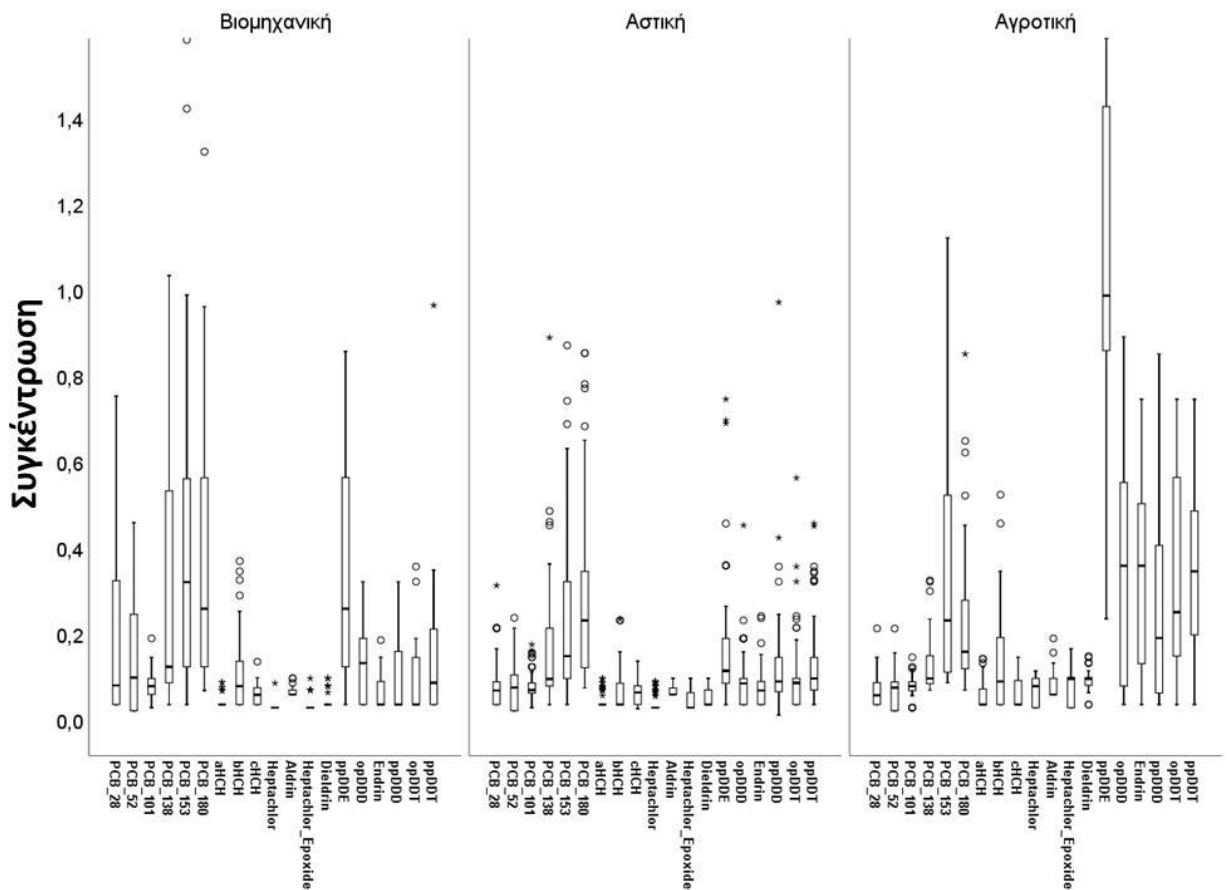
Πιο συγκεκριμένα από τα PCBs μόνο το PCB28 ($p=0.000$) και το PCB101 ($p=0.005$) παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ενώ από τα OCPs τα heptachlor, heptachlor epoxide, ppDDE, Endrin, ppDDD, ppDDT, opDDT βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στον ορό ασθενών με χρόνιες λευχαιμίες ($p<0.05$).



Σχήμα 36: Διακύμανση των επιπέδων των PCBs και OCPs ανάλογα με τον τύπο λευχαιμίας των ασθενών

Στη συνέχεια ακολούθησε η κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων ανά τόπο κατοικίας (Σχήμα 37) για να μελετηθεί το αποτύπωμα της ατμοσφαιρικής επιβάρυνσης στον ορό ασθενών με λευχαιμία. Έτσι, υψηλότερες συγκεντρώσεις PCBs παρατηρήθηκαν εν γένει στον ορό ασθενών που κατοικούν σε βιομηχανικές περιοχές, με στατιστικώς σημαντική διαφορά όμως μόνο για το PCB153 ($p=0.013$). Αντίθετα, υψηλότερες συγκεντρώσεις OCPs παρατηρήθηκαν σε κατοίκους αγροτικών περιοχών και μάλιστα όλα εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τις άλλες περιοχές, εκτός από το *cHCH* ($p=0.778$) και το Aldrin ($p=0.05$).

Τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με άλλες εργασίες που συσχετίζουν την επαγγελματική έκθεση των αγροτών σε γεωργικά φάρμακα με την εμφάνιση λευχαιμιών ^{210,436-438}.



Σχήμα 37: Διακύμανση των επιπέδων των PCBs και OCPs ανάλογα με τον τόπο διαμονής των ασθενών

9.5 Ποιοτικός χαρακτηρισμός μέσω τεχνικής πλήρους σάρωσης

Όπως συζητήθηκε και στην παράγραφο 6.3.4 τα κλάσματα που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των POPs που περιγράψαμε στα προηγούμενα υποκεφάλαια. Έτσι, τρία διαφορετικά κλάσματα ασθενών με λευχαιμία και υγιών δοτών εξετάστηκαν. Όπως είχαμε περιγράψει κατά την προκατεργασία κάθε δείγματος γίνεται διαχωρισμός των κλασμάτων πάνω στη στήλη καθαρισμού. Στο κλάσμα A γίνεται έκλουση με άπολο σχετικά διαλύτη, εξάνιο, στο B με ημιπολικό μίγμα, διχλωρομεθάνιο/εξάνιο (3:1) ενώ το τελευταίο κλάσμα αφορά στην παραλαβή με πολικότερο διαλύτη την μεθανόλη. Τα τρία κλάσματα εγχύθηκαν στο GCT και ακολούθησε επεξεργασία των χρωματογραφημάτων.

Για την επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό «Chromalynx Application Manager» Από την επεξεργασία των χρωματογραφημάτων βρέθηκαν και άλλες ενώσεις πλην των POPs στον ορό αίματος και μπορούσαν να προσδιοριστούν με GC/MS. Αυτό είναι και το μεγάλο πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιεί το συγκεκριμένο λογισμικό «καθαρίζει» το χρωματογράφημα κατά τον εντοπισμό των κορυφών ενώ με τη χρήση της βιβλιοθήκης NIST (Version 2014) έγινε η πρώτη καταγραφή των πιθανών ενώσεων. Ως κριτήριο επιλογής ενώσεων από τη λίστα της βιβλιοθήκης ήταν να ταιριάζουν σε ποσοστό (>0.700). Οι ενώσεις από τη βιβλιοθήκη μετά επεξεργάζονται μία-μία για τον στοιχειακό υπολογισμό τους από εφαρμογή του λογισμικού (elemental composition calculator) ενώ τα 5 πιο έντονα ιόντα ελέγχονται από τη μέτρηση της ακριβούς μάζας (exact mass) για την αποδοχή ή απόρριψη κάθε ένωσης. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 35) παρουσιάζονται οι πιθανές ενώσεις σε κάθε κλάσμα καθώς και η συχνότητα εντοπισμού τους σε υγιείς και ασθενείς.

Ξεκινώντας τον σχολιασμό από το κλάσμα A παρατηρούμε υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης για τις περισσότερες ενώσεις στον ορό των ασθενών με λευχαιμία. Η πλειονότητα αυτών είναι αλκάνια με πάνω από δέκα άνθρακες. Από αυτά ξεχωρίζει το 5,5-Dibutylnonane το οποίο χρησιμοποιείται ως αντιφλεγμονώδες και δεν βρέθηκε καθόλου στον ορό υγιών ατόμων. Να σημειωθεί εδώ ότι κατά την αιμοληψία οι ασθενείς δεν ακολουθούσαν

συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή παρόλα αυτά είναι πιθανόν υπολείμματα φαρμάκων να ανιχνευθούν με τόσο ευαίσθητες τεχνικές όπως το GCT.

Έτσι, στο κλάσμα Β παρατηρείται αποκλειστικά στους ασθενείς και σε ποσοστό 68% η παρουσία της (+)-2-Norcepharanthine, ενός φυσικού προϊόντος από το φυτό «*Stephania*» το οποίο χρησιμοποιείται χρόνια σε παραδοσιακές ιατρικές τεχνικές στην Ασία όπου και φύεται σε αφθονία⁴⁴⁰. Η ένωση αυτή αποτελεί ένα αλκαλοειδές και περιλαμβάνεται σε αντικαρκινικά φαρμακευτικά σκευάσματα ενώ αντίστοιχη χρήση γίνεται και από την ένωση Naphthalene, 1-(phenylmethoxy). Υπολείμματα είναι φυσικό να ανιχνεύονται στον ορό καρκινοπαθών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του Benzene-1,3-bis(1,1-dimethylethyl)-, ενός παραγώγου του βενζολίου που ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 62% στον ορό ασθενών με λευχαιμία και καθόλου στον ορό υγιών δοτών. Η ανίχνευση του συγκεκριμένου παράγωγου έχει προσφάτως συνδεθεί με την εμφάνιση λευχαιμιών⁴⁴¹ ενώ επίσης έχει βρεθεί ως παράγωγο από την αποικοδόμηση του γεωργικού φαρμάκου Chlorpyrifos και του TCP μεταβολίτη του από βακτήρια σε εδάφη και νερά⁴⁴².

Στο κλάσμα Β ανιχνευθήκαν επίσης φθαλικοί εστέρες σε ποσοστά 10-20% σε αντίθεση με τον ορό των υγιών και αποτελούν μαζί με το 2,6-Diisopropylnaphthalene πιθανή επιβάρυνση από το περιβάλλον. Οι φθαλικοί εστέρες χρησιμοποιούνται ως πλαστικοποιητές ενώ το παράγωγο του ναφθαλενίου χρησιμοποιείται ως βελτιωτικό στην καλλιέργεια πατάτας και μπορεί να εισέλθει στον οργανισμό με την διατροφή.

Στο κλάσμα C ανιχνεύθηκαν και στις δυο περιπτώσεις λιπαρά οξέα, στεροειδή και μεταβολίτες τους (cholesterol, Hexadecanoic acid, methyl ester, 9-Octadecenamamide, (Z)) ενώ και αρωματικές ουσίες όπως το α,ξ-Carotene, το (p)-u-Tocopherol acetate και η 1-undecanol ανιχνεύθηκαν επίσης τόσο στον ορό υγιών όσο και ασθενών. Σε μικρό ποσοστό ανιχνευθήκαν και οι αλκοόλες n-Tridecan-1-ol και Z-2-Tridecen-1-ol στον ορό των ασθενών, αρωματικές πτητικές ενώσεις και αυτές.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και εδώ η ανίχνευση σε υψηλό ποσοστό της (+)-Cepharanthine, 2-a-N-oxide ένωσης με αντιφλεγμονώδη και

αντινεοπλασματική δράση που απομονώνεται πάλι από το φυτό «*Stephania*». Η φαρμακευτική αυτή δραστική ουσία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων του αίματος όπως η λευκοπενία και η αναιμία⁴⁴³⁻⁴⁴⁴ ακόμα και σε συνδυασμό με θεραπείες κατά της λευχαιμίας⁴⁴⁵. Έτσι, είναι επόμενο να ανιχνεύεται στον ορό των ασθενών.

Πίνακας 35: Ανιχνευθείσες ενώσεις κατά τον ποιοτικό χαρακτηρισμό ορού ασθενών και υγιών δοτών

Ενώσεις (Κλάσμα Α)	Ασθενείς (N=138)	Υγιείς (N=60)
	Συχνότητα εμφάνισης %	Συχνότητα εμφάνισης %
Hexadecane,2,6,10,14-tetramethyl	64%	32%
Hexadecane,2,6,11,15-tetramethyl	60%	30%
Heptadecane, 2-methyl-	60%	10%
Heptadecane	52%	20%
Pentadecane, 2-methyl-	48%	22%
Tetradecane	40%	-
Hexadecane	40%	35%
Heptadecane, 9-hexyl-	36%	-
Eicosane	32%	25%
Octadecane	32%	17%
Dodecane, 2,6,11-trimethyl-	28%	19%
Pentadecane, 2,6,10-trimethyl-	28%	30%
Heneicosane	28%	32%
Tridecane	24%	20%
Nonadecane	24%	20%
Octadecane, 2-methyl-	20%	-
Dodecane, 2,6,10-trimethyl-	20%	25%
Octadecane, 3-ethyl-5-(2-ethylbutyl)-	20%	-
Hexadecane, 2-methyl-	20%	12%
5,5-Dibutylnonane	16%	-
Pentadecane, 2,6,10,14-tetramethyl-	16%	12%
Hexadecane, 4-methyl-	16%	-
Ενώσεις (Κλάσμα Β)	Ασθενείς (N=138)	Υγιείς (N=60)
	Συχνότητα εμφάνισης %	Συχνότητα εμφάνισης %
(+)-2-Norcepharanthine	68%	-
Benzene-1,3-bis(1,1-dimethylethyl)-	62%	-
Tetracosane	44%	25%
Heptadecane, 9-hexyl-	36%	13%
Hexadecane,2,6,11,15-tetramethyl-	32%	10%

Tetradecane	28%	22%
Hexadecane	24%	23%
Eicosane,2-methyl-	24%	26%
Heneicosane	24%	26%
Pentadecane,2,6,10-trimethyl-	20%	22%
Heptadecane	20%	13%
Heptadecane, 2,6,10,15-tetramethyl	20%	22%
Eicosane	16%	22%
2,6-Diisopropyl naphthalene	16%	-
Diethyl Phthalate	16%	-
Diisooctyl phthalate	16%	-
Di-n-octyl phthalate	12%	-
Naphthalene, 1-(phenylmethoxy)-	12%	-
Ενώσεις (Κλάσμα C)	Ασθενείς (N=138)	Υγιείς (N=60)
	Συχνότητα εμφάνισης %	Συχνότητα εμφάνισης %
Hexadecanoic acid, methyl ester	79%	70%
9-Octadecenamamide, (Z)	71%	74%
9-Octadecenoic acid (Z)-, methyl ester	50%	65%
Methyl stearate	43%	40%
(+)-Cepharanthine, 2-a-N-oxide	41%	-
9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-,methyl ester	25%	30%
Cholesterol	21%	35%
Dimethyl palmitamine	35%	14%
Cholest-4-en-3-one	28%	28%
(p)-u-Tocopherol acetate	25%	28%
α,ξ-Carotene	35%	28%
1-Undecanol	17%	10%
Z-2-Tridecen-1-ol	10%	-
n-Tridecan-1-ol	17%	-
2-(Cholest-5-en-3-yloxy)ethanol	10%	14%
Cholest-5-en-3-ol(3a)-, 3,5-dinitrobenzoate	7%	14%
Cholesta-3,5-diene	7%	22%

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

Μέταλλα στον ορό αίματος: μελέτη συσχέτισης περιβαλλοντικών επιδράσεων με την εμφάνιση λευχαιμιών

10.1 Γενικά

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η εφαρμογή της μεθόδου προσδιορισμού μετάλλων σε ορό αίματος. Συγκεκριμένα, δέκα μέταλλα προσδιορίστηκαν σε ορό αίματος πασχόντων από διαφορετικά είδη λευχαιμιών αλλά και σε υγιείς δότες για να μπορεί να γίνει σύγκριση. Έγινε επίσης διερεύνηση της επίδρασης περιβαλλοντικών συνθηκών όπως ο τόπος διαμονής και το κάπνισμα στη συγκέντρωση των μετάλλων αυτών.

Η μελέτη αυτή έγινε σε συνεργασία με το Εργαστήριο Χημείας Περιβάλλοντος του ΕΚΠΑ και το ΓΝΑ ΛΑΙΚΟ και οι μετρήσεις των βιοχημικών παραμέτρων LDH, RBCs και WBCs πραγματοποιήθηκαν στο βιοχημικό εργαστήριο του νοσοκομείου.

10.2 Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων

Οι εθελοντές συμμετέχοντες στην έρευνα (N=199) ήταν ασθενείς του ΓΝΑ ΛΑΙΚΟ. Ήταν όλοι ενήμεροι για το σκοπό της μελέτης και είχαν υπογράψει συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Η μελέτη αυτή είχε εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου με αριθμό έγκρισης 1499/16/11/2017, σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Η επιλογή του πληθυσμού έγινε με τέτοιο τρόπο ώστε να μην διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους οι ομάδες σύγκρισης των διαφορετικών παραμέτρων που εξετάστηκαν. Ήταν όλοι Έλληνες πολίτες που ζούσαν σε διαφορετικές περιοχές και είχαν διαφορετικές συνήθειες ως προς το κάπνισμα. Όλοι οι συμμετέχοντες ανά είδος λευχαιμίας βρίσκονταν στο ίδιο στάδιο χημειοθεραπείας για να είναι συγκρίσιμα τα αποτελέσματα ενώ δεν έπαιρναν κάποιο συμπλήρωμα διατροφής ή φάρμακο και δεν είχαν υποστεί πρόσφατα μετάγγιση αίματος. Η έρευνα αυτή δε χαρακτηρίζεται ως «case-control» αφού εξετάστηκαν ταυτόχρονα διαφορετικά είδη λευχαιμιών και δεν

επικεντρώθηκε σε ένα είδος αλλά οι υγιείς δότες ήταν όλοι μη ασθενείς όποτε θεωρείται έρευνα ασθενών-μη ασθενών.

Ένα πλήρες ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από όλους τους συμμετέχοντες ώστε να συλλεχθούν πληροφορίες και δημογραφικά στοιχεία όπως το φύλο, η ηλικία, ο τόπος διαμονής (βιομηχανική, αστική, αγροτική περιοχή) και η σχέση τους με το κάπνισμα (καπνιστές, πρώην καπνιστές, μη καπνιστές).

Τα χαρακτηριστικά αυτά για ασθενείς και υγιείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 36. Στατιστικώς σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις ομαδοποιήσεις του πληθυσμού δεν παρατηρήθηκαν ούτε για τους υγιείς δότες. Η αξιολόγηση έγινε με χρήση του Mann Whitney test για δύο μεταβλητές και του Kruskal Wallis για παραπάνω ενώ οι τιμές βρέθηκαν $p > 0.05$ (95% στάθμη εμπιστοσύνης) δεικνύοντας μη στατιστικώς σημαντική διαφορά. Η έρευνα εστιάζει στους ασθενείς με διαφορετικές συνήθειες ως προς το κάπνισμα που ζουν σε περιοχές με διαφορετικές ατμοσφαιρικές επιρροές.

Πίνακας 36: Δημογραφικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού

	Υγιείς (N=66)		Ασθενείς (N=133)	
	N	(%)	N	(%)
Φύλο				
Άρρεν	27	41	65	49
Θήλυ	39	59	68	51
Περιοχή Κατοικίας				
Βιομηχανική	26	39	38	29
Αστική	30	45	53	40
Αγροτική	10	16	42	31
Ηλικία (έτη)				
20-40	20	30	15	11
40-60	20	30	40	30
60-70	10	16	35	27
70<	16	24	43	32
Κάπνισμα				
Νυν	25	38	43	33
Πρώην	21	32	58	43
Μη	20	30	32	24
Είδος Λευχαιμίας (για ασθενείς)				
Οξείες (ALL και AML)			58	44
Χρόνιες (CLL και CML)			75	56

10.3 Αποτελέσματα και συζήτηση

Στο υποκεφάλαιο αυτό θα συζητηθούν τα αποτελέσματα από τον προσδιορισμό των μετάλλων σε ορό αίματος. Θα παρουσιαστούν οι διαφοροποιήσεις με διαφορετικές ομαδοποιήσεις των δεδομένων και θα εφαρμοστούν στατιστικά προσεγγίσεις για την εκτίμηση πιθανών κοινών πηγών ιδίως σχετικά με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

10.3.1 Σύγκριση Ασθενών – Υγιών Δοτών

Τα μέταλλα ανιχνεύθηκαν στα δείγματα ορού με ποσοστά εμφάνισης πάνω από 56% για τους ασθενείς και πάνω από 41% για τους υγιείς δότες (Πίνακας 37). Ο Cu, το Rb και το Cs ανιχνεύθηκαν σχεδόν σε όλα τα δείγματα και από τις δύο ομάδες με ποσοστά πάνω από 89%. Τα μέταλλα που ανιχνεύθηκαν λιγότερο ήταν τα Ba, Co και Ni με ποσοστά 56, 62 και 68% αντίστοιχα για τους ασθενείς. Γενικά για όλα τα μέταλλα οι εμφάνισή τους ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς από ότι στους υγιείς.

Στον πίνακα 35 παρουσιάζονται επίσης οι διάμεσες τιμές των δέκα μετάλλων και των βιοδεικτών για τους υγιείς και ασθενείς δότες. Τα μέταλλα με εξαίρεση το Rb προσδιορίστηκαν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό ασθενών απ' ότι υγιών δοτών. Το πιο διαδεδομένο από τα μέταλλα βρέθηκε να είναι ο Cu με διάμεσες τιμές 1295 και 992 $\mu\text{g L}^{-1}$ ακολουθούμενος από το Rb (136 και 164 $\mu\text{g L}^{-1}$) και τον Pb (7.66 $\mu\text{g L}^{-1}$ για τους ασθενείς). Τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις σημείωσαν Cd, Co και Cs με τιμές που δεν ξεπέρασαν το 1 $\mu\text{g L}^{-1}$. Σχετικά με τους βιοδείκτες η LDH και τα WBCs εμφάνισαν υψηλότερες τιμές στους ασθενείς ενώ τα RBCs στους υγιείς όπως καθορίζει η παθογένεια της νόσου.

Για όλες τις διαφοροποιήσεις που σημειώθηκαν μεταξύ υγιών και ασθενών, οι διαφορές ήταν στατιστικώς σημαντικές ($p < 0.05$, Mann Whitney test, 95% στάθμη εμπιστοσύνης) εκτός από το Ba ($p = 0.460$).

Πίνακας 37: Συχνότητα εμφάνισης, διάμεσες συγκεντρώσεις και εύρος συγκεντρώσεων μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) και για τον Cu (mg L^{-1}), LDH (U L^{-1}), WBCs ($10^3 \mu\text{L}^{-1}$) και RBCs ($10^6 \mu\text{L}^{-1}$) σε ασθενείς και υγιείς και διαφοροποίηση μεταξύ τους

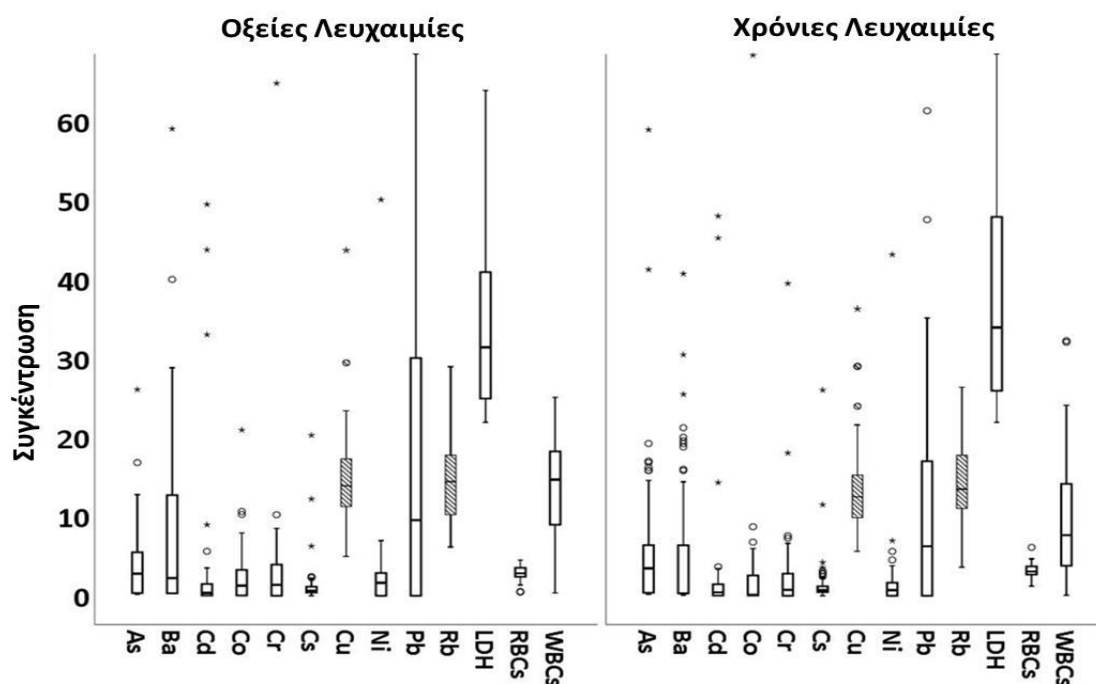
	As	Ba	Cd	Co	Cr	Cs	Cu	Ni	Pb	Rb	LDH	RBCs	WBCs
Ασθενείς (n = 133)													
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	77	56	68	62	70	96	0,100	68	72	100			
Διάμεση Τιμή	3.2	0.35	0.48	0.92	1.2	0.74	1,30	1.1	7.7	136	327	3.07	11.9
Εύρος Τιμών	0.25- 59	0.35-153	0.08-176	0.08-68	0.04-65	0.05-26	0,502-4,37	0.05-50	0.05- 192	37-290	216- 5920	0.51- 6.18	0.111-580
Υγιείς (n = 66)													
Συχνότητα Εμφάνισης (%)	68	41	52	47	44	89	0,098	47	47	100			
Διάμεση Τιμή	1.5	0.35	0.10	0.08	0.05	0.58	0,992	0.05	0.05	164	164	4.68	7.14
Εύρος Τιμών	0.25-13	0.35- 29	0.08-5.6	0.08-3.4	0.05-11	0.05-4.2	0,0001- 2,64	0.05-12	0.05-59	7.3- 280	110-226	3.02-6.36	4.14-14.5
p value	0.005	0.460	0.002	0.008	0.000	0.01	0.000	0.01	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002

10.3.2 Σύγκριση Ασθενών ανάλογα με τον τύπο λευχαιμίας και τα διαφορετικά δημογραφικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά

Μετά τη σύγκριση μεταξύ υγιών και ασθενών δοτών ακολουθεί μια κατηγοριοποιημένη σύγκριση των επιπέδων των μετάλλων σε ασθενείς με διαφορετικά είδη λευχαιμίας και διαφορετικά χαρακτηριστικά, δημογραφικά και περιβαλλοντικά.

10.3.2.1 Σύγκριση ασθενών με διαφορετικά είδη λευχαιμίας

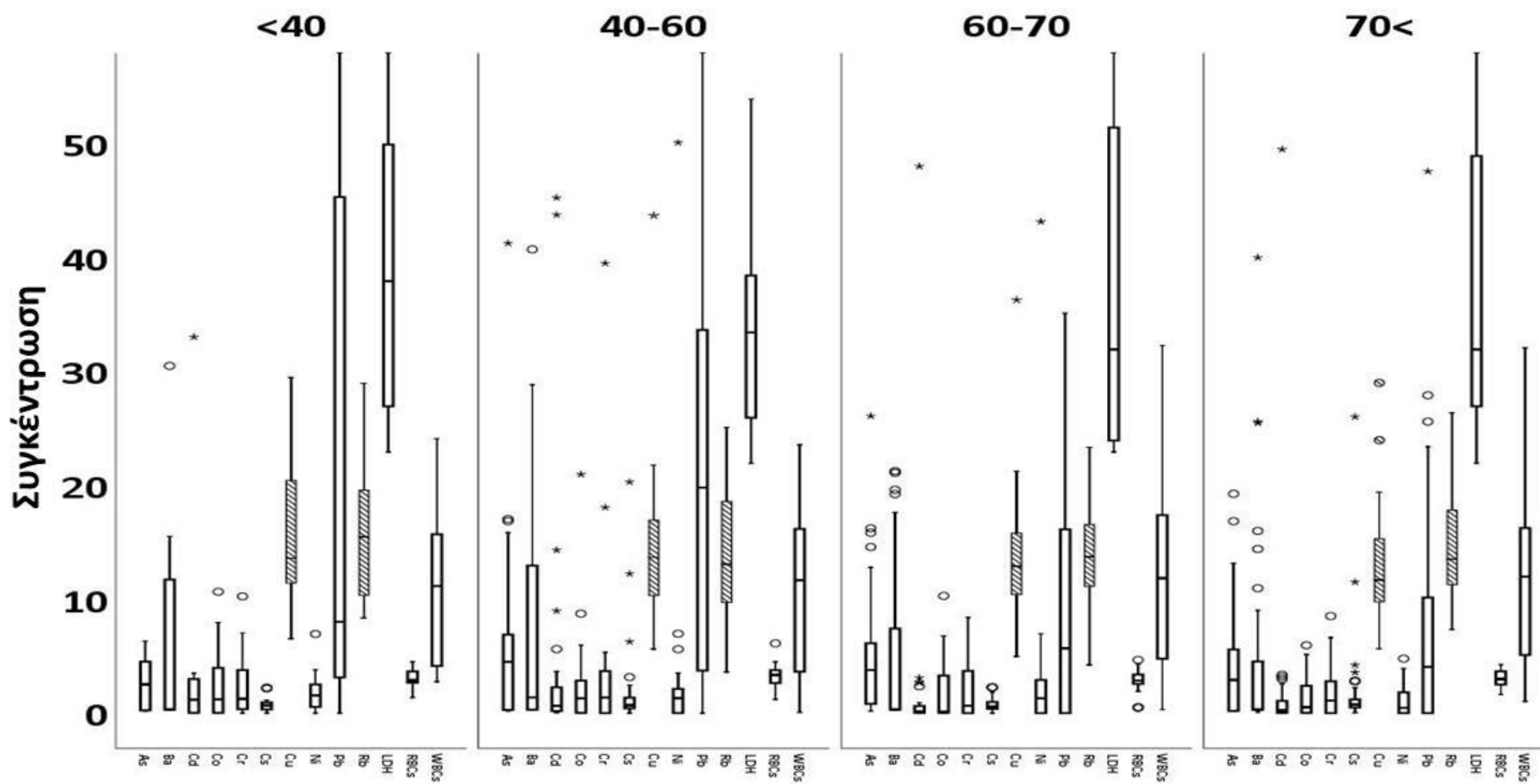
Στο Σχήμα 38 παρουσιάζονται τα επίπεδα μετάλλων και βιοδεικτών συγκριτικά με τα διαφορετικά είδη λευχαιμίας (οξείες και χρόνιες). Τα περισσότερα μέταλλα παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό ασθενών με οξείες λευχαιμίες, Ba ($2,3 \mu\text{g L}^{-1}$), Cr ($1,4 \mu\text{g L}^{-1}$), Cu ($1396 \mu\text{g L}^{-1}$), Ni ($1,7 \mu\text{g L}^{-1}$), Pb ($9,6 \mu\text{g L}^{-1}$), Rb ($145 \mu\text{g L}^{-1}$). Το As ($3,5 \mu\text{g L}^{-1}$) και το Cd ($0,48 \mu\text{g L}^{-1}$) προσδιορίστηκαν υψηλότερα σε ορό ασθενών με χρόνιες λευχαιμίες. Η LDH και τα WBCs μετρήθηκαν υψηλότερα στους ασθενείς με οξείες λευχαιμίες ενώ τα RBCs σε αυτούς με χρόνιες. Παρόλα αυτά μόνο το Ni, ο Cu, το Ba και τα WBCs παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές με τιμές p-value 0.003, 0.029, 0.016 και 0.002 αντίστοιχα



Σχήμα 38: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) ανά είδος λευχαιμίας

10.3.2.2 Σύγκριση ασθενών ανά ηλικιακή ομάδα

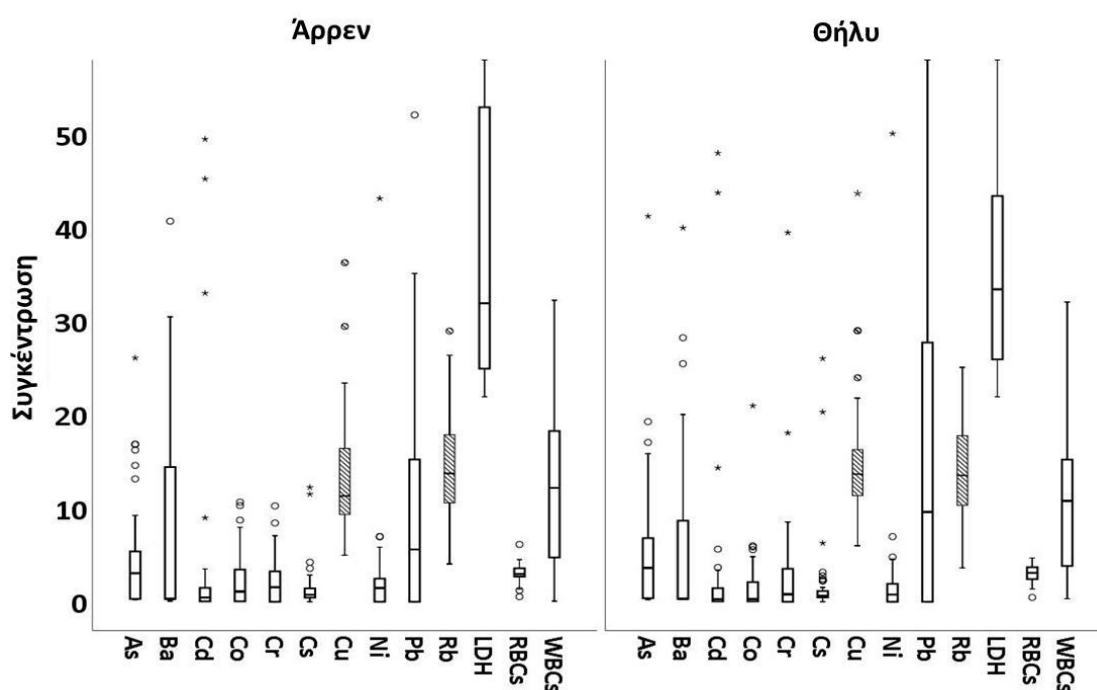
Οι διακυμάνσεις των μετάλλων ανά ηλικιακή ομάδα παρουσιάζονται στο Σχήμα 39. Οι υψηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν σε ηλικίες μέχρι 6 ετών για τα περισσότερα μέταλλα και ειδικά για τα τοξικά (Cd, Cr Ni και Pb) αλλά στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο για το Cs ($p = 0.032$) και το Pb ($p = 0.002$). Οι βιοδείκτες δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική διαφορά αυξανόμενης της ηλικίας.



Σχήμα 39: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) ανά ηλικιακή ομάδα

10.3.2.3 Σύγκριση ασθενών ανά φύλο

Στο Σχήμα 40 παρουσιάζονται οι διακυμάνσεις των μετάλλων ανάλογα με το φύλο των ασθενών. Υψηλότερες συγκεντρώσεις As, Cr, Cu, Cs, Ni και Pb ανιχνεύθηκαν στις γυναίκες ενώ υψηλότερα επίπεδα Ba, Cd, Co και Rb στους άντρες. Με εξαίρεση τον Cu ($p=0.043$) κανένα μέταλλο δε παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά. Οι διάμεσες τιμές Cu ήταν $1382 \mu\text{g L}^{-1}$ στον ορό γυναικών και $1138 \mu\text{g L}^{-1}$.

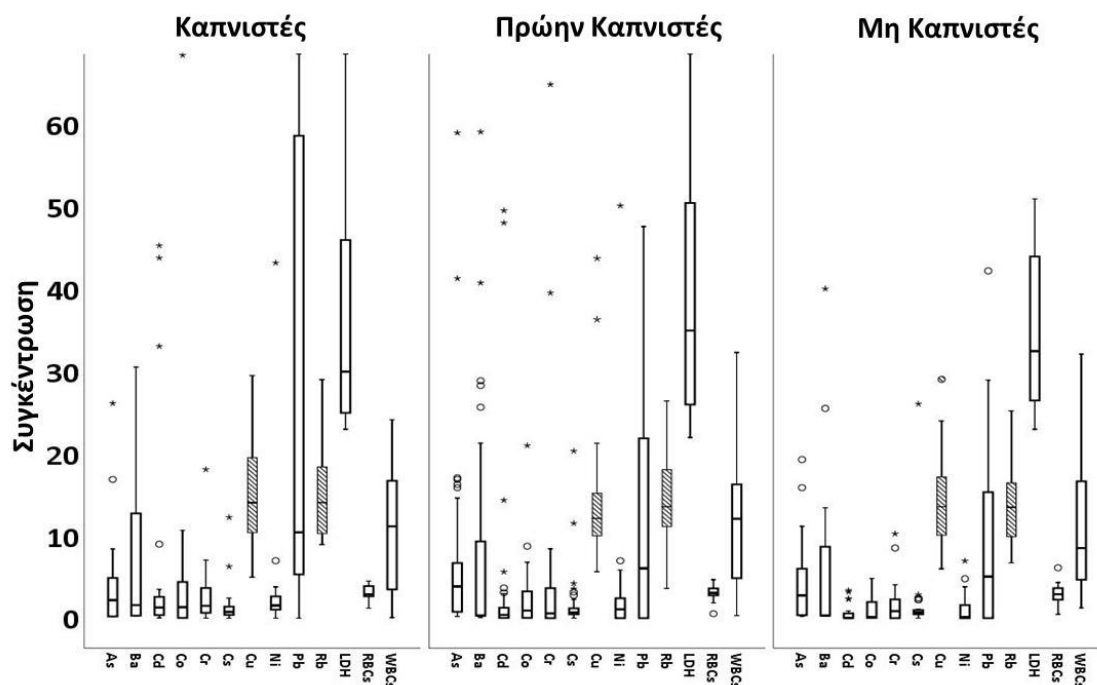


Σχήμα 40: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) ανά φύλο

10.3.2.4 Σύγκριση ασθενών ανά είδος καπνιστή

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολλές τοξικές ουσίες μεταξύ των οποίων Cd, Cu, Ni και Pb πολλές φορές και σε υψηλές συγκεντρώσεις⁴⁸⁰. Τα δεδομένα ασθενών κατηγοριοποιήθηκαν βάσει της συνήθειας του καπνίσματος σε καπνιστές, μη καπνιστές και πρώην καπνιστές (Σχήμα 41). Αξιοσημείωτες συγκεντρώσεις Cd, Cu, Ni και Pb παρατηρήθηκαν στον ορό των καπνιστών με τις διάμεσες τιμές τους 1,3, 1408, 1,6 και $11 \mu\text{g L}^{-1}$ αντίστοιχα και μάλιστα με στατιστικώς σημαντικές διαφορές από τις άλλες κατηγορίες ($p=0.001$ για το Cd, $p=0.042$ για τον Cu, $p=0.019$ για το Ni και

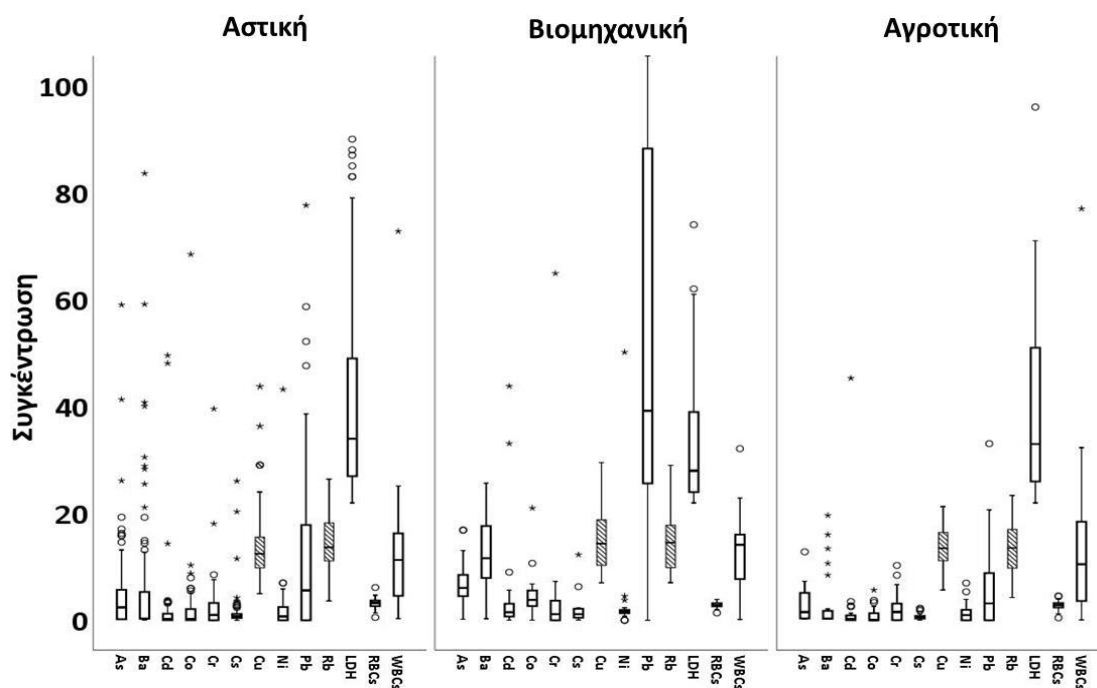
$p=0.004$ για τον Pb). Ενδιάμεσες τιμές παρατηρήθηκαν στον ορό πρώην καπνιστών ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές για τα Co, Cr, Cs, Rb και για τους βιοδείκτες.



Σχήμα 41: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) ανά είδος καπνιστή

10.3.2.5 Σύγκριση ασθενών ανά τόπο διαμονής

Τα επίπεδα μετάλλων στον ορό ασθενών με λευχαιμία που ζουν σε βιομηχανικές περιοχές φαίνεται ότι επηρεάζονται άμεσα από την ποιότητα του αέρα συγκριτικά με αυτών που ζουν σε αστικές και αγροτικές περιοχές της χώρας (Σχήμα 42). Στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν για τα As, Cd, Ni και Pb με διάμεσες τιμές $6,1 \mu\text{g L}^{-1}$, $1,6 \mu\text{g L}^{-1}$, $1,7 \mu\text{g L}^{-1}$ και $39 \mu\text{g L}^{-1}$ αντίστοιχα, στον ορό κατοίκων βιομηχανικών περιοχών. Εκτός από τα 4 μέταλλα της νομοθεσίας το Co ($p<0.001$) και το Ba ($p<0.001$) επίσης παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές.



Σχήμα 42: Διακυμάνσεις των επιπέδων των μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) ανά περιοχή διαμονής

10.3.3 Σχολιασμός- Συζήτηση

Η σύγκριση των επιπέδων των μετάλλων στις διάφορες κατηγοριοποιήσεις του προηγούμενου κεφαλαίου οδήγησε σε κάποια ενδιαφέροντα συμπεράσματα.

Ξεκινώντας από τη σύγκριση μεταξύ υγιών και ασθενών εκτός από το Rb τα υπόλοιπα μέταλλα βρέθηκαν υψηλότερα με σημαντικές διαφορές στο αίμα των ασθενών. Το Rb είναι ένα κοινό μέταλλο που βρίσκεται στο έδαφος, το νερό και τον αέρα και εισέρχεται στον ανθρώπινο οργανισμό είτε με την εισπνοή είτε μέσω της τροφικής αλυσίδας³⁰⁷. Πολλές εργασίες έχουν υποστηρίξει την αντικαρκινική δράση του Rb⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸, πιθανόν μέσω μηχανισμού αύξησης του pH στα καρκινικά κύτταρα με αποτέλεσμα την πιο γρήγορη καταστροφή τους³¹⁰. Μάλιστα ο Brewer το 1984³¹² πρότεινε μια χημειοθεραπεία βασισμένος στο μηχανισμό αύξησης του pH των καρκινικών κυττάρων. Οι Su et al³¹⁰ μέτρησαν επίσης χαμηλότερα επίπεδα Rb σε ούρα ασθενών με καρκίνο του μαστού και οι Shenberg et al³¹¹ χαμηλότερα επίπεδα

Rb στο αίμα ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Επίσης, μελέτες βρήκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις Rb στον ορό ασθενών με λευχαιμία²⁵⁸⁻²⁶⁰. Αντίθετη εικόνα έδειξαν μελέτες σε ιστούς όγκων^{447,449} με υψηλότερες τιμές Rb σε ιστούς καρκινοπαθών. Τα αποτελέσματα αυτά δεν έρχονται σε ουσιαστική αντιπαράθεση με την παρούσα διατριβή και με τους Su³¹⁰, Shenberg³¹¹, Ohanian²⁶⁰ και τις ομάδες τους αφού η σύγκριση έγινε σε ιστούς του ίδιου ατόμου (καρκινικούς και μη) οπότε μιλάμε για διαφορετικού είδους μελέτες. Έτσι, στην παρούσα διατριβή το Rb προτείνεται ως «προστατευτικό» μέταλλο έναντι της λευχαιμίας, αποτέλεσμα που βρίσκεται σε συμφωνία με τις μελέτες που αναλύθηκαν παραπάνω^{260-261,311}.

Τα τοξικά μέταλλα, στα οποία περιλαμβάνονται τα As, Cd, Cr, Ni και Pb και τα οποία έχουν κατηγορηθεί για πλήθος επιπλοκών στην υγεία^{220,450}, βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στον ορό ασθενών με λευχαιμία. Μία πιθανή εξήγηση είναι η δράση τους στα ερυθροκύτταρα όπου τελικά επηρεάζουν την μορφολογία του αίματος και τη βιοσύνθεση της αιμογλοβίνης⁴⁵¹ προκαλώντας λευκοκύτταρωση και αναιμία⁴⁵² στους ανθρώπους σε μεγάλες δόσεις. Επίσης έχει αποδειχτεί πως η χρόνια έκθεση σε αυτά τα μέταλλα οδηγεί στη συσσώρευσή τους στα οστά, με χρόνους ημιζωής π.χ για το Cd και των Pb να φθάνουν τα 30 έτη⁴⁵³ συσσώρευση που πιθανόν ενισχύεται από τις αυξημένες λευχαιμικές εισροές και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων που οδηγούν τα μέταλλα στα οστά⁴⁵⁴. Τα τοξικά αυτά μέταλλα έχουν ενοχοποιηθεί ακόμα για παρεμπόδιση της λειτουργίας των κυττάρων «φυσικοί φονείς» (Natural Killer cells)⁴⁵⁵, των κυττάρων δηλαδή που φυσιολογικά «μάχονται» κατά των καρκινικών ενώ το Cd και ο Pb μπορεί να προκαλέσουν λευχαιμία σε ποντίκια⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁷. Τα μέταλλα που περιέχονται σε ορυκτά πετρώματα Ba, Cs και Pb έχουν συσχετιστεί με την επιτάχυνση του πολλαπλασιασμού των λευχαιμικών κυττάρων⁴⁵⁸ ενώ αυξημένες συγκεντρώσεις Cd σχετίζονται με την εμφάνιση Non Hodgkin's λέμφωμα⁴⁵⁹. Άλλες εργασίες έχουν αποδείξει πως χρόνια έκθεση σε Cd και Pb μπορεί να οδηγήσει σε γονοτοξικότητα και καταστροφή των λεμφοκυττάρων και των κυττάρων του μυελού των οστών⁴⁶⁰⁻⁴⁶³. Σε πρόσφατη εργασία των Ohanian et al.²⁶⁰, εξέτασαν την επιβίωση των ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία και έδειξαν πως ασθενείς με υψηλά επίπεδα τοξικών

μετάλλων είχαν μικρότερο προσδόκιμο ζωής. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν έρευνες σχετικά με τιμές των απαραίτητων μετάλλων, Cu και Fe, πάνω από ένα όριο όπου γίνονται τοξικά²⁶⁰. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας είναι σε συμφωνία με όλα αυτά τα δεδομένα παρόλο που κάποιες έρευνες δε βρήκαν συσχέτιση του Cd και του Cu σε ασθενείς με οξείες λευχαιμίες²⁵⁹. Οι έρευνες αυτές βέβαια έγιναν σε περιορισμένο αριθμό δειγμάτων (20 ασθενείς και 15 υγιείς).

Όσον αφορά στα επίσης τοξικά As, Cr και Ni έχουν σχετιστεί με πολλούς τύπους καρκίνου^{220,261,464} και στην παρούσα εργασία βρέθηκαν αυξημένα στον ορό ασθενών με λευχαιμία. Οι Yang et al.²⁷⁹ μετρώντας Ni σε ούρα βρήκαν πιθανή συσχέτιση με αυξημένη επικινδυνότητα για παιδική λευχαιμία μέσω ενεργοποίησης του 8-OHdG. Το Co και το Cr αποτελούν απαραίτητα ιχνοστοιχεία που συμμετέχουν σε βιολογικές διαδικασίες. Τα ιόντα Co (III) συμμετέχουν στον καταλυτικό κύκλο της βιταμίνης B12 ενώ το Cr συμμετέχει στον μεταβολισμό της γλυκόζης⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁶ αλλά σε μεγάλες συγκεντρώσεις μπορούν να οδηγήσουν σε αντίθετα αποτελέσματα ακόμα και καρκίνο⁴⁶⁷. Στην εργασία αυτή παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα Co και Cr στους ασθενείς με λευχαιμία και πιθανόν σχετίζονται θετικά, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με μελέτες σε ασθενείς με AML²⁶⁰ και ALL και CLL⁴⁶⁸.

Στον Πίνακα 38 τα αποτελέσματα της μελέτης συγκρίνονται με άλλες εργασίες από τη διεθνή βιβλιογραφία που είναι αρκετά περιορισμένη. Οι τιμές της παρούσας διατριβής είναι συγκρίσιμες με αυτές σε πρόσφατη εργασία στη Γαλλία²⁶⁰ ενώ σε άλλες εργασίες υψηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν.

Πίνακας 38: Σύγκριση συγκέντρωσης μετάλλων ($\mu\text{g L}^{-1}$) και για τον Cu (mg L^{-1}) στο αίμα περιστατικών λευχαιμίας της παρούσας εργασίας με τη διεθνή βιβλιογραφία

Χώρα	Τύπος Λευχαιμίας	Μήτρα	Τεχνική	As	Ba	Cd	Co	Cr	Cs	Cu	Ni	Pb	Rb	Αναφορές
Τουρκία	Όλες	Ορός	Φασματομετρί α							3,34				Ilicin 1971 ⁴⁶⁹
Τέξας, ΗΠΑ	ALL	Ορός								3,28				Carpentieri et al 1986 ⁴⁷⁰
Κίνα	ALL CML	Ορός	AAS							0,812 0,980				Zuo et al 2006 ⁴⁷¹
Σουδάν	ALL AML CLL CML	Ορός	NAA				20.7 11.4 61.7 17.4	51.7 35.9 22.6 11.7					465 376 300	Elhradi 2010 ⁴⁶⁸
Νιγηρία	ALL	Ολικό αίμα	AAS							1,16				Olaniyi et al 2011 ⁴⁷²
Τουρκία	AML, ALL	Ορός	AAS			0.15				1,27		0.79		Demir et al 2011 ⁴⁷³
Συρία	ALL, AML, CLL, CML	Ολικό αίμα	XRF							0,909			737	Khuder et al 2012 ²⁵⁸
Ιράν	ALL, AML	Ορός	AAS							0,846				Modaressi et al 2012 ⁴⁷⁴
Ιράν	ALL	Ορός	Φωτομετρία							6,62				Akhgarjand et al 2018 ⁴⁷⁵
Ιράκ	ALL, AML CLL, CML	Ορός	AAS							1,78-1,82 1,57-1,58				Ra'id et al 2012 ⁴⁷⁶
Ιράκ	AML CML	Ορός	AAS				0.013 0.015				0.012 0.014			Ismaeel 2014 ⁴⁷⁷
Ιράκ	ALL CML	Ολικό αίμα	Φωτομετρία							2,14 2,35				Alkufi 2015 ⁴⁷⁸
Πακιστάν	CML CLL	Ορός	AAS			8.00-8.30 7.55-8.25								Khan et al 2017 ²⁵⁷
Αίγυπτος	AML και ALL	Ορός	ICP-OES DPA _α SV			12.2 10.2				0,802 0,818		244 234		Ghandour et al 2013 ²⁵⁹ Mohamed 2015 ⁴⁷⁹
Γαλλία	AML	Ορός	ICP-MS	0.38	2.88	0.00-579	0.65	3.22		1,24		5.38	256	Ohanian et al 2020 ²⁶⁰
Ελλάδα	AML, ALL CML, CLL	Ορός	ICP-MS	2.85 3.52	2.28 0.35	0.41 0.48	1.33 0.17	1.43 0.81	0.68 0.76	1,40 1,26	1.69 0.76	9.62 6.32	145 135	Παρούσα Εργασία

Στη συνέχεια η PCA εφαρμόστηκε τόσο στο σύνολο των δεδομένων όσο και στα κατηγοριοποιημένα δείγματα για εύρεση πιθανών κοινών τάσεων και πηγών, των μετάλλων και των βιοδεικτών. Τρεις είναι οι κύριοι παράγοντες που ερμηνεύουν πάνω από 60% της συνολικής διαφοροποίησης ενώ από εκεί και έπειτα οι παράγοντες μετά τον 3^ο εξηγούν κάτω από 10% της συνολικής διαφοροποίησης οπότε και δεν αξιολογήθηκαν. Όπως φαίνεται κατά την εφαρμογή της PCA για τη διαφοροποίηση μεταξύ υγείων και ασθενών (Πίνακας 37) στους ασθενείς, στον PC2 υπάρχει έντονη συσχέτιση των τοξικών Cd (0.826) και Pb (0.719) κάτι που ενισχύει την πιθανή σχέση τους με την εμφάνιση λευχαιμιών. Άλλη μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση έχει να κάνει με τους υγιείς όπου στον PC1 υπάρχει έντονη συσχέτιση μεταξύ του «απαραίτητου» Cu (0.791) και του «προστατευτικού» Rb (0.815) γεγονός που ενισχύει την υπόθεση για ισορροπία των απαραίτητων μετάλλων και για το ρόλο του Rb έναντι του καρκίνου. Ο PC3 και για τις δύο ομάδες φαίνεται να εξηγεί την αντίστροφη σχέση μεταξύ WBCs και RBCs που υπάρχει στους ασθενείς σε αντίθεση με τους υγιείς όπως αναμενόταν.

Πίνακας 39: Τιμές PCA για τα μέταλλα, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς και υγιείς (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

	Ασθενείς			Υγιείς		
	1 (34.9%)	2 (18.6%)	3 (10.5%)	1 (36.7%)	2 (19.5%)	3 (12.2%)
As	-,147	,106	,427	,477	-,133	,330
Ba	-,088	,267	,263	-,044	-,175	,582
Cd	-,152	,826	,113	-,049	-,094	,479
Co	,793	,199	,112	-,212	,520	-,351
Cr	,767	-,132	,056	,109	,804	,062
Cs	-,095	,647	,130	,545	-,032	,065
Cu	,300	,400	-,243	,791	,036	-,196
Ni	,810	,059	,043	,033	,813	-,011
Pb	,262	,719	-,042	,365	,274	,263
Rb	,398	-,211	-,098	,815	,359	-,106
LDH	-,039	-,038	-,377	,444	,008	-,203
WBCs	-,070	-,039	-,648	,136	,173	,701
RBCs	,162	-,065	,754	-,280	,090	,530

Στην παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να ερευνήσουμε πιθανών διαφορές ανάμεσα στα είδη λευχαιμίας ενώ στις περισσότερες μέχρι σήμερα έρευνες

επικεντρώνονταν στις οξείες μόνο. Από την σύγκριση των επιπέδων των μετάλλων στις δύο περιπτώσεις τα περισσότερα μέταλλα βρέθηκαν με αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό ασθενών με οξείες λευχαιμίες με εξαίρεση το Cd και το As. Παρόλο που στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο για τα Ba, Cu, Ni και WBCs μία αντίθετη εικόνα φάνηκε για Cd και As. Τα δύο αυτά στοιχεία τείνουν να βιοσυσσωρεύονται^{453,464} ενώ ταυτόχρονα εμπλέκονται σε επιγενετικές διαδικασίες με τον καρκίνο⁴⁸¹⁻⁴⁸². Οι Huang et al⁴⁸³ μάλιστα έδειξαν σχετικά με το Cd στις CML πως ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων αυξανόταν παρουσία Cd στην κυτταρική γραμμή K562.

Εφαρμόζοντας την PCA στις οξείες και χρόνιες περιπτώσεις ξεχωριστά (Πίνακας 40), η βασική διαφορά έγκειται στον PC2 των χρόνιων λευχαιμιών όπου Cd (0.761) και As (0.616) συσχετίζονται ενισχύοντας τα παραπάνω συμπεράσματα για τη σύνδεση των δύο τοξικών μετάλλων με τις χρόνιες λευχαιμίες.

Πίνακας 40: Τιμές PCA για τα μέταλλα, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς με οξείες και χρόνιες λευχαιμίες (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

	Οξείες Λευχαιμίες			Χρόνιες Λευχαιμίες		
	1 (28.1%)	2 (15.3%)	3(13.6%)	1 (23.7%)	2 (12.1%)	3 (10.6%)
As	,263	,229	-,487	-,287	,616	,366
Ba	,128	,843	,169	,471	-,227	,160
Cd	-,073	,637	-,027	,209	,761	,258
Co	,843	,157	,160	,543	,113	,067
Cr	,898	-,079	-,086	,046	,337	,061
Cs	-,023	-,045	,754	,653	-,205	-,311
Cu	-,077	,073	,623	,018	-,184	,507
Ni	,865	,043	-,026	,502	,321	-,044
Pb	,071	,704	-,187	,320	,510	,060
Rb	-,042	,518	,346	-,050	-,561	,272
LDH	-,115	-,084	-,355	-,002	-,045	-,441
WBCs	-,200	-,079	-,405	-,475	-,030	-,194
RBCs	,343	-,212	,320	,216	,052	,715

Η συνήθεια του καπνίσματος φαίνεται να επηρεάζει τη συγκέντρωση των τοξικών μετάλλων όπως Cd, Ni, Pb αλλά και του Cu που μετρήθηκαν σημαντικά υψηλότερες στον ορό καπνιστών. Ο καπνός εμπλουτίζεται σε μέταλλα από το έδαφος⁴⁸⁴ ενώ έρευνες σε τσιγάρα⁴⁸⁵ και στον καπνό του

τσιγάρου⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁷ καταδεικνύουν τον καπνό ως σημαντική πηγή τοξικών μετάλλων για τον άνθρωπο. Αυξημένα επίπεδα στο αίμα καπνιστών έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες εργασίες⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁰ με πολλές να συσχετίζουν την έκθεση αυτή με δυσλειτουργίες στον πνεύμονα⁴⁹¹, και διάφορους τύπους καρκίνου όπως καρκίνο του πνεύμονα⁴⁹² καρκίνο του προστάτη⁴⁹³ ή χρόνια λευχαιμία²⁵⁷.

Η PCA σε αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνει τα ήδη ορατά αποτελέσματα αφού όπως φαίνεται στον Πίνακα 41 ο PC1 των καπνιστών συνιστά κοινή προέλευση των Cd, Ni, Pb. Το As με τον Pb φαίνεται να συσχετίζονται και στον PC3 των πρώην καπνιστών αλλά αφορά μόνο στο 11.4% της συνολικής διαφοροποίησης οπότε δεν θεωρείται αξιολογήσιμο αρκετά.

Πίνακας 41: Τιμές PCA για τα μέταλλα, LDH, WBCs και RBCs ανά είδος καπνιστή (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

	Καπνιστές			Πρώην Καπνιστές			Μη Καπνιστές		
	1 (27%)	2 (13.4%)	3 (12.7%)	1 (23.3%)	2 (13.6%)	3 (11.4%)	1 (21.3%)	2 (18.2%)	3 (11.6%)
As	,081	-,447	,117	,144	,013	,770	,444	-,304	,222
Ba	,590	,061	-,164	,202	,195	-,318	-,215	,292	,162
Cd	,806	,008	-,160	-,048	,409	-,214	,034	,786	,089
Co	,233	,189	,701	,886	,050	-,048	,409	,448	,253
Cr	-,379	-,028	-,043	,891	-,007	,067	,916	-,045	-,135
Cs	,114	,897	,055	,042	-,047	-,503	,016	,702	-,010
Cu	,090	,876	-,078	-,109	,437	,227	-,094	,818	-,076
Ni	,639	-,024	,062	,962	-,041	,002	,911	,103	,009
Pb	,706	,019	,078	,007	,004	,592	,455	-,203	,278
Rb	,445	,131	-,484	-,029	,346	-,423	-,145	,651	,227
LDH	-,050	-,078	,739	,001	-,333	,094	-,175	-,130	-,372
WBCs	-,010	-,023	,239	-,021	-,705	-,103	-,026	-,091	-,634
RBCs	,015	-,160	,616	,210	,739	-,023	-,080	-,009	,887

Τέλος, σχετικά με τον τόπο κατοικίας των ασθενών με λευχαιμία, η επιβάρυνση της ατμόσφαιρας φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την υγεία των κατοίκων των περιοχών αυτών για αυτό και έχουν οριστεί νομοθετικά όρια για τις εκπομπές τους από τον WHO, την US EPA και την ΕΕ²⁹⁻³². Η ατμόσφαιρα σε βιομηχανικές περιοχές παγκοσμίως είναι πιο επιβαρυνμένη σε μέταλλα^{384-385,387} ενώ πολλές εργασίες έχουν γίνει και στην Ελλάδα για την παρακολούθηση της ποιότητας του αέρα^{339,342,343,345,346,357,494} αλλά λίγες έχουν εστιάσει σε βιομηχανικές περιοχές. Το βιομηχανικό «αποτύπωμα»

φαίνεται να αντικατοπτρίζεται στις συγκεντρώσεις των μετάλλων των κατοίκων των περιοχών αυτών στην παρούσα διατριβή (Σχήμα 42).

Στον Πίνακα 42 η PCA υποστηρίζει τα παραπάνω αφού ισχυρές συσχετίσεις As, Ba, Cd, και Pb (>0.800) παρατηρούνται στον PC2 των ασθενών από βιομηχανικές περιοχές. Οι υπόλοιποι παράγοντες ομοιάζουν με αυτούς των ασθενών γενικά ενώ ελαφριά συσχέτιση παρατηρήθηκε και στους κατοίκους αγροτικών περιοχών για το Ni (0.784) και το Cr (0.875)

Πίνακας 42 Τιμές PCA για τα μέταλλα, LDH, WBCs και RBCs για ασθενείς με διαφορετική περιοχή κατοικίας (Επισημαίνονται οι τιμές πάνω από 0,6)

	Βιομηχανική			Αστική			Αγροτική		
	1 (34%)	2 (22.9%)	3 (12.5%)	1 (13.9%)	2 (12.4%)	3 (9.6%)	1 (23.6%)	2 (14.1%)	3 (12.4%)
As	,178	,849	-,340	-,692	,218	,129	,243	,601	-,247
Ba	-,039	,872	,000	,116	,141	,621	-,131	-,382	-,145
Cd	-,076	,899	,092	,474	,342	,084	-,085	,672	,013
Co	,906	-,035	,002	,167	-,046	,715	,536	,339	,178
Cr	,914	-,101	,077	-,363	,075	,063	,875	,069	-,083
Cs	-,097	-,084	,458	,489	-,034	,179	,054	-,759	,105
Cu	-,587	-,094	,443	,140	,407	-,139	-,085	-,557	-,044
Ni	,861	-,002	,143	-,288	-,033	,415	,784	,198	,069
Pb	,100	,800	-,408	-,330	,008	,508	,611	-,110	-,037
Rb	,032	,213	-,085	,495	,284	-,091	-,431	,230	,214
LDH	-,106	-,139	-,318	,176	-,558	,090	,651	,253	,181
WBCs	,087	-,193	-,732	,009	-,532	-,100	-,030	,123	-,826
RBCs	,263	-,309	,710	-,062	,721	,294	,011	,076	,854

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

Επίλογος - Συμπεράσματα – Επόμενες Σκέψεις

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτέλεσε μέρος μίας μεγάλης έρευνας γύρω από το αντικείμενο ατμοσφαιρική ρύπανση και υγεία. Συνοψίζοντας λοιπόν τα πρώτα αποτελέσματα της έρευνας αυτής, καταλήγουμε στα παρακάτω συμπεράσματα.

Από την μελέτη των επιπέδων ατμοσφαιρικής ρύπανσης μέσω του προσδιορισμού PM₁₀, PAHs και μετάλλων παρατηρήθηκε έντονη επιβάρυνση της ποιότητας του αέρα σε αρκετές περιοχές της χώρας ιδιαίτερα τους χειμερινούς μήνες. Η οικονομική κρίση των τελευταίων χρόνων φαίνεται να επηρέασε σημαντικά και την έκθεση των κατοίκων της χώρας σε ατμοσφαιρικούς ρύπους. Από την μελέτη τοξικότητας του αερολύματος τα μεγάλα αστικά κέντρα της χώρας (Αθήνα και Θεσσαλονίκη) κινήθηκαν σε χαμηλά επίπεδα τοξικότητας με τιμές κοντά σε αυτές της βιβλιογραφίας ενώ έκπληξη προκάλεσε η υψηλή επικινδυνότητα για τους κατοίκους επαρχιακών πόλεων όπως τα Ιωάννινα, ο Βόλος ή η Κέρκυρα.

Η πιο στοχευμένη μελέτη μετάλλων σε αιωρούμενα σωματίδια από τη μεγαλύτερη βιομηχανική περιοχή της χώρας ανέδειξε το ρόλο των ανθρώπινων δραστηριοτήτων στην περιοχή ως κύριο παράγοντα επιβάρυνσης της ατμόσφαιρας ενώ σημαντική είναι η επίδραση και των μετεωρολογικών παραμέτρων στις διακυμάνσεις των επιπέδων. Συνολικά και μαζί με τον υπολογισμό της επικινδυνότητας για εμφάνιση καρκίνου στους κατοίκους της περιοχής καταλήξαμε στο ότι η παρακολούθηση των επιπέδων των μετάλλων στην περιοχή θα πρέπει να είναι συνεχής και θα μπορούσε να αποτελέσει έναν έμμεσο έλεγχο των δραστηριοτήτων στην περιοχή ακόμα και των «ανεξέλεγκτων».

Στο επόμενο σκέλος της εργασίας η μελέτη παραμενόντων οργανικών ρύπων και μεταβολιτών τους στον ορό ασθενών με λευχαιμία και υγείων δοτών κατέδειξε πως τα επίπεδα στον ορό των ασθενών επηρεάζονται άμεσα από τις περιβαλλοντικές επιδράσεις όπως το κάπνισμα και η επίδραση από την ατμόσφαιρα του τόπου κατοικίας των ασθενών. Επίσης, με χρήση ευαίσθητων αναλυτικών τεχνικών έγινε πλήρη σάρωση των δειγμάτων με αποτέλεσμα τον

ποιοτικό χαρακτηρισμό του ορού ασθενών και υγείων αναδεικνύοντας τέτοιου είδους προσεγγίσεις ιδιαίτερα χρήσιμες για τον προσδιορισμό μεταβολιτών και πρόδρομων ενώσεων που προέρχονται από το περιβάλλον ή άλλες πηγές όπως φάρμακα και διατροφή.

Ανάλογα συμπεράσματα με τα προηγούμενα παρείχε και μελέτη των επιπέδων των μετάλλων στον ορό ασθενών με λευχαιμία καθιστώντας τις περιβαλλοντικές επιδράσεις καθοριστικές για τα επίπεδα τους.

Η μελέτη των οργανικών και ανόργανων ρύπων στον ορό αίματος ασθενών και υγείων δοτών κατέληξε στο ότι οι ενώσεις αυτές θα μπορούσαν να προταθούν ως βιοδείκτες παρακολούθησης της νόσου.

Παραπάνω πειράματα σε πιο στοχευμένες ομάδες πληθυσμού, με τη συλλογή περισσότερων πληροφοριών για ασθενείς και υγείς αλλά και με τη μελέτη τους και σε άλλα βιολογικά υγρά όπως το αίμα, το ωοθυλακικό και το σπερματικό υγρό θα μπορούσαν να ενισχύσουν τη γνώση από την παρούσα διατριβή και να υποστηρίξουν την χρήση τους ως βιοδείκτες.

Ένας άλλος ορίζοντας που ανοίγει από τη συλλογή και καταγραφή μεγάλου όγκου δεδομένων τόσο σε επίπεδο ατμοσφαιρικών αλλά και βιολογικών δειγμάτων είναι η επεξεργασία των αποτελεσμάτων με χρήση κατάλληλων υπολογιστικών και στατιστικών πακέτων και μοντέλων που θα μπορούσε να αποκαλύψει συσχετίσεις που δεν είναι εμφανής με περιγραφικό τρόπο.

Τέλος, νέες αναλυτικές τεχνικές επιτρέπουν τον προσδιορισμό στοχευμένων «ενώσεων-μεταβολιτών-δεικτών» για την μελέτη της επίδρασης πρόδρομων ρύπων ενώ η πλήρη σάρωση των δειγμάτων με μεγαλύτερη ακρίβεια και ευαισθησία αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για τον χαρακτηρισμό νέων ενώσεων σε βιολογικά υγρά, προερχόμενων από ατμοσφαιρικούς ρύπους που συνδέονται με διάφορες ασθένειες.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Πίνακας 43: Πίνακας ορολογίας με τις αντιστοιχίσεις των ελληνικών και ξενόγλωσσων όρων

Ξενόγλωσσος Όρος	Ελληνικός Όρος
Global Burden of Disease	Μελέτη προγράμματος παγκόσμιας νοσοεπιβάρυνσης
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
Particulate Matter (PM)	Αιωρούμενα Σωματίδια
Persistent Organic Pollutant (POP)	Παραμένοντες Οργανικοί Ρύποι
Polychlorinated Biphenyls (PCBs)	Πολυχλωριωμένα διφαινύλια
Organochlorine Pesticides (OCPs)	Οργανοχλωριωμένα Φυτοφάρμακα
Hexachlorocyclohexanes (HCHs)	Εξαχλώροκυκλοεξάνια
PCDDs	Διοξίνες
PCDFs	Φουράνια
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons	Πολυκυκλικοί Αρωματικοί Υδρογονάνθρακες
International Agency for Research on Cancer (IARC)	Διεθνής Οργανισμός για την Έρευνα του Καρκίνου
International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)	Διεθνής Ένωση Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας
United States Environmental Protection Agency (US EPA)	Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής
Bay region dihydrodiol epoxides pathway	Μηχανισμός σχηματισμού εποξειδικής διυδροδιόλης περιοχής του κόλπου
Radical cation pathway	Μηχανισμός σχηματισμού κατιοντικής ρίζας
Activation through PAH-o-quinone	Μηχανισμός σχηματισμού PAH-ο-κινόνης
Formation of sulfuric acid ester	Μηχανισμός σχηματισμού εστέρων του θειικού οξέος
Toxic Equivalent Factors- TEF	Παραγόντας Τοξικής Ισοδυναμίας
Mutagenic Equivalent Quotient -MEQ	Δείκτης μεταλλαξογόνου δράσης
Toxic Equivalent Quotient -TEQ	Δείκτης τοξικής δράσης
Inhalation Cancer Risk	Παράγοντας εισπνεόμενης επικινδυνότητας
Lifetime Cancer Risk	Παράγοντας επικινδυνότητας σε όλη τη ζωή του ατόμου
Hydroxylated PAHs - OHPAHs	Υδροξυλιωμένοι Πολυκυκλικοί Αρωματικοί Υδρογονάνθρακες
High Molecular Weight PAHs	Υψηλού Μοριακού Βάρους Πολυκυκλικοί Αρωματικοί Υδρογονάνθρακες
Low Molecular Weight PAHs	Χαμηλού Μοριακού Βάρους Πολυκυκλικοί Αρωματικοί Υδρογονάνθρακες
DL-PCBs/ Dioxine-like	Παρόμοια με τις διοξίνες PCB
NDL-PCBs/ Non dioxine-like	Μη παρόμοια με τις διοξίνες PCBs
Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)	Υπηρεσία για τις τοξικές ουσίες και ασθένειες των ΗΠΑ
Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL	Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
Chronic Lymphoblastic Leukemia - CLL	Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
Acute Myeloid Leukemia - AML	Οξεία Μυελοειδής Λευχαιμία
Chronic Myeloid Leukemia - CML)	Χρόνια Μυελοειδής Λευχαιμία
Acute Promyelocytic Leukemia	Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία
Hairy cell leukemia (HCL)	Τριχωτή Κυτταρική Λευχαιμία
Hodgkin Disease(HD)	Ασθένεια Χότζκιν
Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Λέμφωμα Non-Χότζκιν
Myelodysplasia (MDS)	Μυελοδυσπλασία
Myeloma (MS)	Μυέλωμα
Silica Gel	Οξείδιο του Πυριτίου - Πυρίτια
pulsed splitless mode	Τεχνική μη διαμοιρασμού με παλμό
Single Ion Monitoring –SIM mode	Παρακολούθηση καθορισμένων θραυσμάτων
Certified Reference Material-CRM	Πιστοποιημένο υλικό αναφοράς
Single collision mode	Μέθοδος μεμονωμένης σύγκρουσης
Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC/MS)	Αεριοχρωματογραφία συζευγμένη με φασματομέτρο μαζών

Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS	Φασματόμετρο Επαγωγικά Συζευγμένου Πλάσματος με ανιχνευτή Φασματογράφο Μάζας
Gas Chromatography Time Of Flight Mass Spectrometry (GC/TOFMS)	Αεριοχρωματογραφία συζευγμένη με τετραπολικό ανιχνευτή πτήσης ιόντων
Lactate dehydrogenase (LDH)	Γαλακτική αφυδρογονάση
White Blood Cells (WBCs)	Λευκά αιμοσφαίρια
Red Blood Cells (RBCs)	Ερυθρά αιμοσφαίρια
Principal Component Analysis (PCA)	Ανάλυση Κύριων Παραγόντων
Molecular Diagnostic Ratios (MDRs)	Μοριακοί Διαγνωστικοί Λόγοι
Enrichment Factors (EFs)	Παράγοντες εμπλουτισμού
North East (NE)	Βόρειο Ανατολικά
North North East (NNE)	Βόρειο Βόρειο Ανατολικά
South West (SW)	Νότιο Δυτικά
East (E)	Ανατολικά
Cases	Ασθενείς
Controls	Υγιείς
Natural killer cells	Κύτταρα Φυσικοί Φονείς

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ακρωνύμια και ανάπτυξη τους

GBD	Global Burden of Disease
WHO	World Health Organization
PM	Particulate Matter
POPs	Persistent Organic Pollutants
PCBs	Polychlorinated Biphenyls
OCPs	Organochlorine Pesticides
OCs	Organochlorine Compounds
HCHs	Hexachlorocyclohexanes
PCDDs	Polychlorinated dibenzodioxins
PCDFs	Polychlorinated dibenzofurans
PAHs	Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
IARC	International Agency for Research on Cancer
EE	Ευρωπαϊκή Επιτροπή
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
NaP	Naphthalene
ACY	Acenaphthylene
ACE	Acenaphthene
FL	Fluorene
PHE	Phenanthrene
Ant	Anthracene
FLT	Fluoranthene
PYR	Pyrene
BaA	Benz[a]anthracene
CHR	Chrysene
BbFA	Benzo[b]fluoranthene
BkFA	Benzo[k]fluoranthene
BaP	Benzo[a]pyrene
IPY	Indeno[1,2,3-cd]pyrene
DBaA	Dibenz[a,h]anthracene
BPE	Benzo[g,h,i]perylene
CYP	Cytochrome P450
DNA	deoxyribonucleic acid
DD	Dihydrodiol Dehydrogenase
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
TEF	Toxic equivalent factor
TEQ	Toxic equivalency quotient
MEQ	Mutagenic equivalency quotient
ICR	Inhalation Cancer Risk
LCR	Lifetime Cancer Risk
USEPA	United States Environmental Protection Agency
IUR	Inhalation Unit Risk
LUR	Lifetime Unit Risk
OHPAHs	Hydroxylated PAHs
1NAP	1-Napthol
2NAP	2-Napthol
1OHPHE	1-HydroxyPhenanthrene
2OHPHE	2-HydroxyPhenanthrene
3OHPHE	3-HydroxyPhenanthrene
9OHPHE	9-HydroxyPhenanthrene
1OHPYR	1-HydroxyPyrene
HPAHs	High Molecular Weight PAHs
LPAHs	Low Molecular Weight PAHs
DL PCB	Dioxin Like PCB
NDL-PCB	Non Dioxin Like PCB
PCB ₂₈	2,4,4-trichloro biphenyl
PCB ₅₂	2,2', 5,5'- tetrachloro biphenyl
PCB ₁₀₁	2,2', 4,5,5'- pentachloro biphenyl
PCB ₁₃₈	2,2', 3,4,4', 5'- exachloro biphenyl
PCB ₁₅₃	2,2', 4,4', 5,5'- exachloro biphenyl

PCB ₁₈₀	2,2', 3,4,4', 5,5'- heptachloro biphenyl
αHCH	α-1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexane
βHCH	β-1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexane
Lindane	1α,2α,3β,4α,5α,6β-Hexachlorocyclohexane
Heptachlor	1,4,5,6,7,8,8-Heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindene
Heptachlor Epoxide	exo-1,4,5,6,7,8,8-Heptachloro-2,3-epoxy-4,7-methano-3a,4,7,7a-tetrahydroindane
Dieldrin	1,2,3,4,10,10-Hexachloro-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-6,7-epoxy-1,4:5,8-dimethanonaphthalene
ppDDE	1,1-Dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethene
opDDD	(2,4'-Dichlorodiphenyl) dichloroethane
ppDDD	1,1-Dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane
opDDT	1,1,1-Trichloro-2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)ethane
ppDDT	1,1,1-Trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane,
MVS	Medium Volume Sampler
GC/MS	Gas Chromatography Mass Spectrometry
SIM	Single Ion Monitoring
EI	Electron Ionization
ΕΚΠΑ	Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ICP/MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
CRM	Cerified Reference Material
LCMS	Liquid Chromatography/Mass Spectrometry
BSTFA	N,O-bis(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide
LDH	Lactate Dehydrogenase
WBCs	White Blood Cells
RBCs	Red Blood Cells
TOF	Time of Flight
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SW	South West
NE	North East
NNE	North North East
EF	Enrichment Factors
ΓΝΑ	Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
AML	Acute Myeloid Leukemia
CML	Chronic Myeloid Leukemia
CLL	Chronic Lymphoblastic Leukemia
PCA	Principal Component Analysis
PC	Principal Component

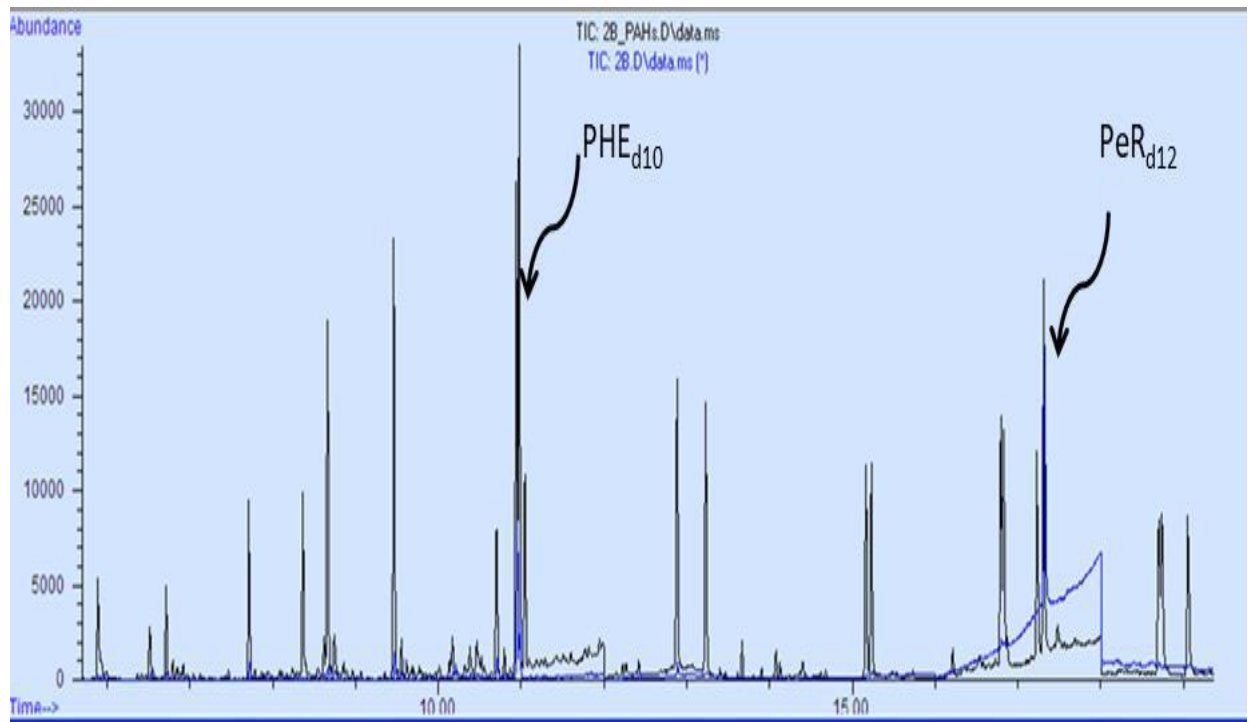
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Πίνακας 44: Στοιχεία επικύρωσης μεθόδου προσδιορισμού PAHs και OHPAHs στον ορό αίματος

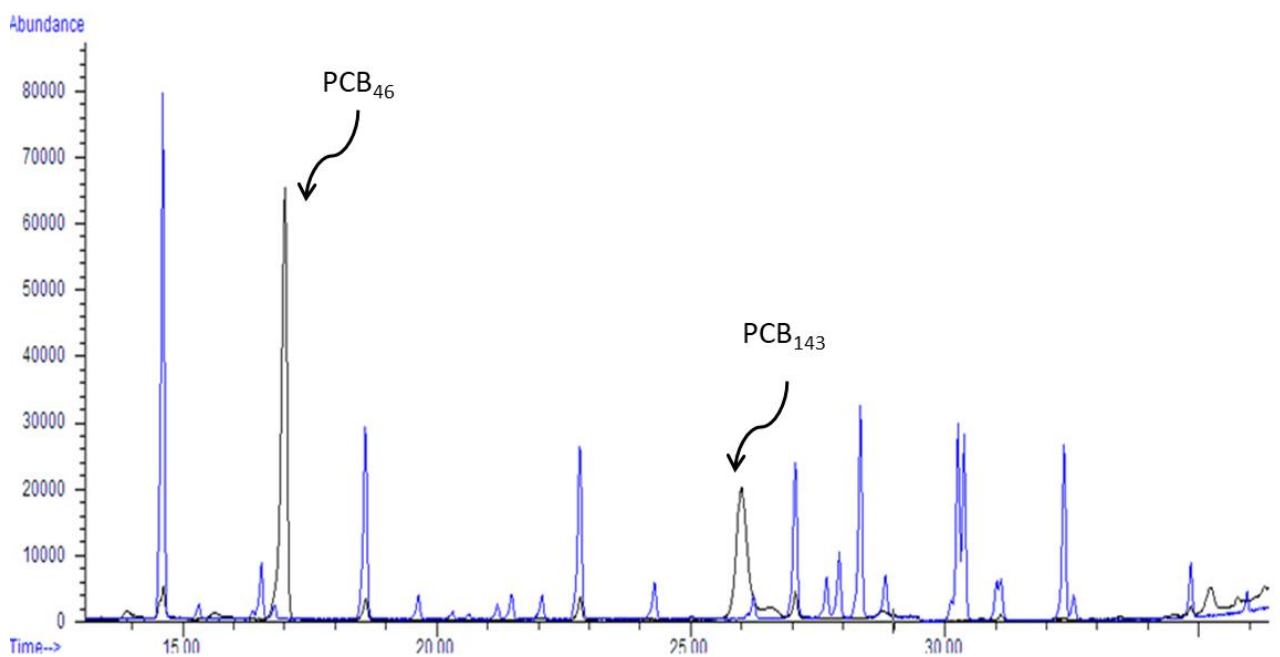
PAHs/ OHPAHs	Ανακτήσεις				LOD ng mL ⁻¹	LOQ ng mL ⁻¹
	25ng mL ⁻¹	RSD%	50ng mL ⁻¹	RSD%		
NaP	110	10.2	82.6	30.3	0.02	0.06
ACY	136	17.7	132	8.09	0.03	0.08
ACE	96.5	5.94	128	9.42	0.01	0.03
FL	99.1	10.8	124	6.38	0.08	0.23
PHE	89.4	60.1	104	10.1	0.05	0.14
Ant	138	19.9	131	7.72	0.01	0.03
FLT	106	14.3	96	1.41	0.02	0.05
PYR	98.3	2.43	107	7.54	0.04	0.11
CHR	122	13.1	131	0.33	0.001	0.003
BaA	77.8	8.10	80.8	1.07	0.02	0.05
BFA	70.2	11.1	84.9	6.83	0.02	0.05
BaP	112	8.61	114	15.5	0.004	0.01
IPY	89.4	10.2	81.3	9.24	0.01	0.02
DBaA	79	10.0	72.5	14.2	0.003	0.01
BPE	78.7	9.35	70.9	4.23	0.003	0.01
1NAP	72.5	10.9	77.7	16.7	0.03	0.09
2NAP	77.3	12.3	79.1	14.2	0.03	0.09
1OHPHE	82.1	9.9	83.2	12.2	0.03	0.09
2OHPHE	86.7	8.8	85.6	14.3	0.02	0.06
3OHPHE	88.0	10.4	89.4	12.2	0.05	0.15
9OHPHE	93.1	8.6	92.1	9.7	0.02	0.06
1OHPYR	91.8	10.3	94.4	10.9	0.03	0.09

Πίνακας 45: Στοιχεία επικύρωσης μεθόδου προσδιορισμού OCs (PCBs και OCPs) στον ορό αίματος

OCs	Ανακτήσεις				LOD ng mL ⁻¹	LOQ ng mL ⁻¹
	0,1 ng mL ⁻¹	RSD%	0,5 ng mL ⁻¹	RSD%		
PCB_28	83,4	1,34	79,7	1,63	0,05	0,17
PCB_52	88,5	2,01	86,6	1,50	0,02	0,07
PCB_101	85,3	1,59	86,1	2,05	0,03	0,10
PCB_138	90,3	0,84	88,7	1,08	0,05	0,17
PCB_153	92,6	1,80	92,6	0,72	0,05	0,17
PCB_180	95,2	1,65	91,6	0,91	0,05	0,17
aHCH	81,2	4,65	86,4	1,06	0,05	0,17
bHCH	83,8	1,60	86,8	0,67	0,05	0,15
cHCH	83,8	1,81	78,5	1,34	0,05	0,17
Heptachlor	75,0	2,20	78,6	0,32	0,03	0,11
Aldrin	85,5	1,18	84,9	0,45	0,08	0,27
Heptachlor Epoxide	80,1	1,19	82,3	0,79	0,04	0,12
Dieldrin	83,0	1,72	88,1	0,86	0,05	0,17
44DDE	91,8	1,89	91,9	0,78	0,05	0,17
24DDD	90,0	1,28	92,4	0,29	0,05	0,17
Endrin	92,8	1,55	88,6	0,52	0,05	0,17
44DDD	94,1	0,59	94,2	0,62	0,05	0,17
24DDT	94,5	0,11	92,8	0,69	0,05	0,17
44DDT	93,5	0,34	94,9	0,40	0,05	0,17



Σχήμα 43: Ειδικότητα: Λευκό δείγμα ορού σε υπέρθεση με εμβολιασμένο δείγμα (PAHs, 25 ng mL⁻¹)



Σχήμα 44: Ειδικότητα: Λευκό δείγμα ορού σε υπέρθεση με εμβολιασμένο δείγμα (OCs, 25 ng mL⁻¹)

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. European Union. Directive 2010/75/EU of the European Parliament and of the Council of 24 November 2010 on industrial emissions (integrated pollution prevention and control). Nov 24, 2010. <http://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj> (accessed March 30, 2017)
2. Landrigan, Philip J., et al. "The Lancet Commission on Pollution and Health." *The Lancet*, vol. 391, no. 10119, 2018, pp. 462–512, doi:10.1016/S0140-6736(17)32345-0.
3. Rockström, J., et al. "A Safe Operation Space for Humanity." *Nature*, vol. 461, no. September, 2009, pp. 472–75.
4. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease. *The Lancet*, vol 388, 2016, pp. 1659–724.
5. Prüss-Üstün A, Wolf J, Corvalan C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments. Geneva: World Health Organization, 2016
6. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, vol 388, 2016, pp. 1459–544.
7. Burnett RT, Pope CA 3rd, Ezzati M, et al. An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure. *Environ Health Perspect*, vol 122, 2014, pp. 397–403.
8. Straif K, Cohen A and Samet J. Air pollution and cancer, IARC Scientific Publication No. 161, 2013, WHO, Geneva
9. Γεντεκάκης Β.Ι., Ατμοσφαιρική Ρύπανση, Επιπτώσεις, Έλεγχος και Εναλλακτικές τεχνολογίες, 1η ΕΚΔΟΣΗ Εκδόσεις Κλειδάριθμος, Αθήνα, 2010.
10. Katsouyanni K., Ambient air pollution and health, *British Medical Bulletin*, vol. 68, no. 1, 2003, pp. 143-156
11. Poschl, U., Atmospheric aerosols: composition, transformation, climate and health effects, *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 44, no. 46, 2005, pp. 7520-7540.
12. United Nations Environment Programme, Why do persistent organic pollutants matter? <https://www.unenvironment.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/persistent-organic-pollutants/why-do-persistent-organic>
13. Wania F. and Mackay D., Tracking the distribution of Persistent Organic Pollutants, *Environmental Science and Technology*, vol. 30, no. 9, 1996, pp. 390-396.
14. Jarup, L., Hazards of heavy metal contamination, *British Medical Bulletin*, vol. 68, no. 1, 2003, pp. 167-182
15. Κουϊμτζής Θ., Φυτιανός Κ., Σαμαρά Κ., Χημεία Περιβάλλοντος, 1η ΕΚΔΟΣΗ, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1998
16. Ρεμουντάκη Ε., Αέρας και ατμοσφαιρική ρύπανση, Οδηγός για το περιβάλλον, WWF, Ελλάς, Αθήνα, 2010
17. Yang, Y. et al. "Long Term Exposure to Air Pollution and Mortality in an Elderly Cohort in Hong Kong." *Environment International*, vol. 117, no. October 2017, Elsevier, 2018, pp. 99–106, doi:10.1016/j.envint.2018.04.034.
18. Brønnum-Hansen, H. et al. "Assessment of Impact of Traffic-Related Air Pollution on Morbidity and Mortality in Copenhagen Municipality and the Health Gain of Reduced Exposure." *Environment International*, vol. 121, no. June, Elsevier, 2018, pp. 973–80, doi:10.1016/j.envint.2018.09.050.
19. Achilleos, S. et al. "Acute Effects of Air Pollution on Mortality: A 17-Year Analysis in Kuwait." *Environment International*, vol. 126, no. January, Elsevier, 2019, pp. 476–83, doi:10.1016/j.envint.2019.01.072.
20. Minichilli, Fabrizio, et al. "Mortality and Hospitalization Associated to Emissions of a Coal Power Plant: A Population-Based Cohort Study." *Science of the Total Environment*, vol. 694, Elsevier B.V., 2019, p. 133757, doi:10.1016/j.scitotenv.2019.133757.

21. Karimi, B., and Shokrinezhad B. "Air Pollution and Mortality among Infant and Children under Five Years: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Atmospheric Pollution Research*, no. October 2019, Elsevier B.V., 2020, pp. 0–1, doi:10.1016/j.apr.2020.02.006.
22. European Commission, 2017, Special Eurobarometer 468: Attitudes of European citizens towards the environment (http://data.europa.eu/euodp/en/data/dataset/S2156_88_1_468_ENG).
23. WHO, 2014, Burden of disease from ambient air pollution for 2012 — summary of results, World Health Organization (http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/AAP_BoD_results_March2014.pdf) (Ιούλιος 2020).
24. IARC, 2013, 'Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths', Press release No 221, International Agency for Research on Cancer (http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/pr221_E.pdf) (Ιούλιος 2020).
25. WHO, 2005, Effects of air pollution on children's health and development — a review of the evidence, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen.
26. WHO, 2013b, Review of evidence on health aspects of air pollution — REVIHAAP Project, Technical Report, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen.
27. RCP, 2016, Every breath we take: the lifelong impact of air pollution, Working Party Report, Royal College of Physicians, London, United Kingdom (<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/every-breath-we-take-lifelong-impact-air-pollution>) accessed 17 July 2018.
28. WHO, 2006b, Health risks of particulate matter from long-range transboundary air pollution, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen
29. EU, 2004, Directive 2004/107/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 relating to arsenic, cadmium, mercury, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air (OJ L 23,26.1.2005, pp. 3-16) (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:023:0003:0016:EN:PDF>) (Ιούλιος 2020).
30. EU, 2008, Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe (OJ L 152,11.6.2008, p. 1-44) (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:152:0001:0044:EN:PDF>) (Ιούλιος 2020).
31. WHO, 2000, Air quality guidelines for Europe, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf) accessed 4 September 2018.
32. WHO, 2006, Air quality guidelines: global update 2005 — particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulphur dioxide, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen.
33. Harvey, R. G., 1997, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Chicago, Wiley- VCH.
34. Wenzl T., Simon R., Kleiner R., Anklam. E., 2006, Analytical methods for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in food and the environment needed for new food legislation in the European Union. *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 25, 2006, no. 7, pp. 716-725.
35. Abdel-Shafy, H.I., Mansour, M.S.M., A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egypt J Pet.*, vol. 25, no. 1, 2016, pp. 107-123. doi:10.1016/j.ejpe.2015.03.011
36. Wania F., Mackay D., Tracking the Distribution of Persistent Organic Pollutants. *Environmental Science & Technology*, vol. 30, no. 9, 1996, pp. 390-396.
37. Favre, H.A., Powell, W.H., Nomenclature of Organic Chemistry. IUPAC Recommendations and Preferred Name 2013. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
38. Ehrenhauser F.S., PAH and IUPAC Nomenclature, Polycyclic Aromatic Compounds, vol. 35, 2015, pp. 161–176.
39. Srogi K., Monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review, *Environmental Chemistry Letters*, vol. 5, no.4, 2007, pp. 169– 195.

40. Clar E., 1964, Polycyclic Hydrocarbons, New York, NY: Academic Press
41. Portella G., Poater J., Sola M., Assessment of Clars's aromatic π -sextet rule by means of PDI, NICS and HOMA indicators of local aromaticity, *J. of Phys. Org. Chem.*, vol. 18, 2005, pp. 785- 791.
42. Bamforth S.M., Singleton I., Bioremediation of polycyclic aromatic hydrocarbons: current knowledge and future directions, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, vol. 80, no. 18, 2005, pp. 723- 736.
43. Chai C. et al. Contamination, source identification, and risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons in the soils of vegetable greenhouses in Shandong, China, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 142, 2017, pp. 181- 188.
44. Zhang Y., Tao S., Global atmospheric emission inventory of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) for 2004, *Atmospheric Environment*, vol. 43, no. 4, 2009, pp. 812-819.
45. Masih A., Taneja A., Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) concentrations and related carcinogenic potencies in soil at a semi-arid region of India, *Chemosphere*, vol. 65, no. 3, 2006, pp. 449- 456.
46. Mastral A. M., Callen M. S., A review on polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) emissions from energy generation, *Environmental Science and Technology*, vol. 34, 2000, pp. 3051- 3057.
47. Fernández P., Grimalt J. O., Vilanova R. M., Atmospheric gas-particle partitioning of polycyclic aromatic hydrocarbons in high mountain regions of Europe. *Environmental Science and Technology*, vol. 36, 2002, pp. 1162- 1168.
48. Pedersen P., Ingwersen J., Nielsen T., Larsen E., Effects of fuel, lubricant, and engine operating parameters on the emission of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environmental Science and Technology*, vol. 14, 1980, pp. 71-79.
49. De Craemer, S., Croes, K., van Larebeke, N., Sioen, I., Schoeters, G., Loots, I., Nawrot, T., Nelen, V., Campo, L., Fustinoni, S., Baeyens, W., Investigating unmetabolized polycyclic aromatic hydrocarbons in adolescents' urine as biomarkers of environmental exposure. *Chemosphere*, vol. 155, 2016, pp. 48-56. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.04.017\
50. Rengarajan, T., Rajendran, P., Nandakumar, N., Lokeshkumar, B., Rajendran, P., Nishigaki, I., Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on cancer. *Asian Pac J Trop Biomed.*, vol. 5, no.3, 2015, pp.182-189. doi:10.1016/S2221-1691(15)30003-4
51. Baek S. O., Field R. A., Goldstone M. E., Kirk P. W., Lester J. N., Perry R., A review of atmospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Sources, Fate and Behavior Massachusetts. *Water, Air and Soil Pollution*, vol. 60, 1991, pp. 279- 300.
52. Westerholm R., Li H., A multivariate statistical analysis of fuel-related polycyclic aromatic hydrocarbon emissions from heavy-duty diesel vehicles, *Environmental Science and Technology*, vol. 28, 1994, pp. 965- 972.
53. Tolosa, I., Bayona, J.M., Albaiges, Aliphatic and polycyclic aromatic hydrocarbons and sulfur/oxygen derivatives in Northwestern Mediterranean sediments: spatial and temporal variability fluxes and budgets. *Environ. Sci. Technol.*, vol. 30, 1996, pp. 2495– 2503.
54. Iavorivska L., Boyer E., DeWalle D., Atmospheric deposition of organic carbon via precipitation, *Atmospheric Environment*, vol. 146, 2016, pp.153- 163.
55. Kim, K. H., Shamin A. J., et al. "A Review of Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and Their Human Health Effects." *Environment International*, vol. 60, 2013, pp. 71–80, doi:10.1016/j.envint.2013.07.019.
56. Gustafson E., Dickhut M., Particle/gas concentrations and distributions of PAHs in the atmosphere of southern Chesapeake Bay. *Environmental Science and Technology*, vol. 31, 1997, pp. 140- 147.
57. Bomboi M., Hernandez A., Hydrocarbons in urban runoff: Their contribution to the wastewaters, *Water Research*, vol. 25, no.5, 1991, pp. 557- 565.
58. Wake H., Oil refineries: a review of their ecological impacts on the aquatic environment, *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, vol. 62, 2005, pp. 131–140.
59. Lee D.H., Porta M., Jacobs Jr. D.R., Vandenberg L.N., Chlorinated Persistent Organic Pollutants, Obesity and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*, vol. 35, 2014, pp. 557- 601.

60. Tsang, Hin L., et al. "Body Burden of POPs of Hong Kong Residents, Based on Human Milk, Maternal and Cord Serum." *Environment International*, vol. 37, no. 1, Elsevier Ltd, 2011, pp. 142–51, doi:10.1016/j.envint.2010.08.010.
61. Guo, H., et al. "Particle-Associated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Urban Air of Hong Kong." *Atmospheric Environment*, vol. 37, no. 38, 2003, pp. 5307–17, doi:10.1016/j.atmosenv.2003.09.011.
62. Çok, Ismet, et al. "Analysis of Human Milk to Assess Exposure to PAHs, PCBs and Organochlorine Pesticides in the Vicinity Mediterranean City Mersin, Turkey." *Environment International*, vol. 40, no. 1, Elsevier Ltd, 2012, pp. 63–69.
63. Rockens E, Dumollin J, Matheeussen C., PM10 dust and chemical characterization of aerosols in Flanders, Belgium, *Adv Air Pollut*, vol. 8, 2000, pp. 699– 707.
64. [ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1995, Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services.
65. Phillips DH., DNA adducts in human tissues: biomarkers of exposure to carcinogens in tobacco smoke, *Environ Health Persp*, vol. 104, no. 3, 1996, pp. 453– 8.
66. Sullivan B., Krieger R., Clinical environmental health and toxic exposures, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2nd ed., 2001, pp. 1241.
67. Thundiyl J.G., Solomon G.M., Miller M.D., Trans-generational exposures: persistent chemical pollutants in the environment and breast milk. *Pediatric Clinics of North America*, vol. 54, 2007, pp. 81–101.
68. Jira, W., A GC/MS Method for the Determination of Carcinogenic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) in Smoked Meat Products and Liquid Smokes, *European Food Research and Technology*, vol. 218, 2004, pp. 208– 212
69. Williams, R.T., Detoxication mechanisms. The metabolism and detoxication of drugs, toxic substances and other organic compounds, 2nd ed., 1959, London, Chapman & Hall, pp 768.
70. Gao, P., et al. "Human Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Metabolomics Perspective." *Environment International*, vol. 119, no. July, Elsevier, 2018, pp. 466– 77, doi:10.1016/j.envint.2018.07.017.
71. Hemminki K., Dipple A. et al., Reactions of polycyclic aromatic hydrocarbons with DNA Adducts: Identification and Biological Significance, IARC Scientific Publication, Lyon, France, 1994, pp. 107- 129.
72. Ralston S.L., Lau H.H. et al. The potent carcinogen dibenzo[a,l]pyrene is metabolically activated to fjord-region 11,12-diol 13,14-epoxides in human mammary carcinoma MCF-7 cell cultures, *Cancer Res.*,vol. 54, 1994, pp. 887-890.
73. Park J-H, Penning T.M., Polyaromatic hydrocarbons. In: Stadler R.H, Lineback D.R, eds. *Process-Induced Food Toxicants: Occurrence, Formation, Mitigation, and Health Risks*, Chapter 2.8. Hoboken, 2008
74. Penning T.M., Ohnishi S.T., Ohnishi T., Harvey R.G., Generation of reactive oxygen species during the enzymatic oxidation of polycyclic aromatic hydrocarbon dihydrodiols catalyzed by dihydrodiol dehydrogenase, *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 9, 1996, pp. 84-92.
75. Surh Y.-J., Liem A., Miller E.C., Metabolic activation of the carcinogen 6-hydrxymethyl- benzo[a]pyrene: formation of an electrophilic sulfuric acid ester and benzylic DNA adducts in rat liver in vivo and in reaction in vitro, *Carcinogenesis*, vol. 10, 1989, pp. 1519-1528.
76. Nebert D.W., Roe A.L., Dieter M.Z., Solis W.A., Yang Y., Dalton T.P., Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. *Biochem. Pharmacol.*, vol. 59, 2000, no.1, pp. 65-85.
77. WHO- International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010, Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon.
78. Mathias G., Occupational Dermatoses. In: *Occupational Medicine-Third edition*. Mosby-Year book Inc., St. Louis, 1994, pp. 93-131.
79. Zmirou D, Masclet P, Boudet C, Dor F, Dechenaux J., Personal exposure to atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in a general adult population and lung cancer risk assessment. *Journal Occup Environ Med*, vol. 42, 2000, pp. 121-126.

80. Petry T, Schmid P, Schlatter C., The use of toxic equivalency factors in assessing occupational and environmental health risk associated with exposure to airborne mixtures of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Chemosphere*, vol. 32, 1996, pp. 639-648.
81. Grimmer G, Brune H, Dettbarn G, Naujack KW, Mohr U, Wenzel- Hartung R., Contribution of polycyclic aromatic compounds to the carcinogenicity of sidestream smoke of cigarettes evaluated by implantation into the lungs of rats. *Cancer Lett*, vol. 43, 1988, pp. 173-177.
82. Pott P., *Cancer scroti, Chirurgical observations relative to the Cataract, the Polypus of the nose, the Cancer of the Scrotum, the different kinds of ruptures, and the mortifications of the toes and feet.*, Hawes L, Clarke W, Collins R editions, London, 1775, pp. 63-68.
83. Al-Saleh, I., Alsabbahen, A., Shinwari, N., Billedo, G., Mashhour, A., Al-Sarraj, Y., El Din Mohamed, G., Rabbah, A., Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) as determinants of various anthropometric measures of birth outcome, *Science of the Total Environment*, vol. 444, 2013, pp. 565–578.
84. Wickramasinghe, A. P., et al. "PM 10-Bound Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Biological Indicators, Lung Cancer Risk of Realistic Receptors and 'source-Exposure-Effect Relationship' under Different Source Scenarios." *Chemosphere*, vol. 87, no. 11, Elsevier Ltd, 2012, pp. 1381–87, doi:10.1016/j.chemosphere.2012.02.044.
85. Sarigiannis, D.A., et al. "Lung Cancer Risk from PAHs Emitted from Biomass Combustion." *Environmental Research*, vol. 137, Elsevier, 2015, pp. 147–56, doi:10.1016/j.envres.2014.12.009.
86. Manoli, E., et al. "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) at Traffic and Urban Background Sites of Northern Greece: Source Apportionment of Ambient PAH Levels and PAH-Induced Lung Cancer Risk." *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 23, no. 4, 2016, pp. 3556–68, doi:10.1007/s11356-015-5573-5.
87. Alhamdow, Ayman, et al. "Early Markers of Cardiovascular Disease Are Associated with Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons." *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, 2017, pp. 1–11, doi:10.1038/s41598-017-09956-x.
88. Deziel, N. C., et al. "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Residential Dust and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia." *Environmental Research*, vol. 133, 2014, pp. 388–95, doi:10.1016/j.envres.2014.04.033.
89. Van den Berg M., Birnbaum L., Bosveld A.T., Brunstrom B., Cook P. , Feeley M., Giesy J.P., Hanberg A., Hasegawa R., Kennedy S.W., Kubiak T., Larsen J.C., van Leeuwen F.X., Liem A.K., Nolt C., Peterson R.E., Poellinger L., Safe S., Schrenk D., Tillitt D., Tysklind M., Younes M., Waern F., Zacharewski T., Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ. Health Perspect.*, vol. 106, 1998, pp. 775-792
90. Nisbeth, I.C. and LaGoy, P.K., Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 16, 1992, pp. 290-300.
91. Martins Pereira, Guilherme, et al. "Particulate Pollutants in the Brazilian City of São Paulo: 1-Year Investigation for the Chemical Composition and Source Apportionment." *Atmospheric Chemistry and Physics*, vol. 17, no. 19, 2017, pp. 11943–69, doi:10.5194/acp-17-11943-2017.
92. Vasconcellos, P. C., et al. Comparative study of the atmospheric chemical composition of three South American cities, *Atmos. Environ.*, vol. 45, 2011, pp. 5770–5777, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.07.018>.
93. USEPA (2012) United States Environmental Protection Agency (USEPA) risk-based concentration table. (Ιούλιος 2020), Available from: <http://www.epa.gov/reg3hwmd/risk/human/index.htm>
94. de Oliveira Alves, N., et al. Genetic damage of organic matter in the Brazilian Amazon: A comparative study between intense and moderate biomass burning, *Environ. Res.*, vol. 130, 2013, pp. 51–58, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.12.011>, 2014.
95. WHO: Air quality guidelines for Europe, WHO Reg. Publ. Eur. Ser. No. 91, 2nd Edn., <https://doi.org/10.1007/BF02986808>, 2000
96. Wei, C., et al. "Occurrence, Gas/Particle Partitioning and Carcinogenic Risk of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Oxygen and Nitrogen Containing

- Derivatives in Xi'an, Central China." *Science of the Total Environment*, vol. 505, Elsevier B.V., 2015, pp. 814–22, doi:10.1016/j.scitotenv.2014.10.054.
97. Lemieux, Christine L., et al. "Mutagenic Hazards of Complex Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Mixtures in Contaminated Soil." *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 27, no. 4, 2008, pp. 978–90, doi:10.1897/07-157.1.
 98. Xue, Weiling, and David Warshawsky. "Metabolic Activation of Polycyclic and Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons and DNA Damage: A Review." *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 206, no. 1, 2005, pp. 73–93, doi:10.1016/j.taap.2004.11.006.
 99. Abbas, Imane, et al. "Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Derivatives in Airborne Particulate Matter: Sources, Analysis and Toxicity." *Environmental Chemistry Letters*, vol. 16, no. 2, Springer International Publishing, 2018, doi:10.1007/s10311-017-0697-0.
 100. Boström, Carl Elis, et al. "Cancer Risk Assessment, Indicators, and Guidelines for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Ambient Air." *Environmental Health Perspectives*, vol. 110, no. SUPPL. 3, 2002, pp. 451–88, doi:10.1289/ehp.110-1241197.
 101. Umbuzeiro, Gisela A., et al. "Mutagenicity and DNA Adduct Formation of PAH, Nitro-PAH, and Oxy-PAH Fractions of Atmospheric Particulate Matter from São Paulo, Brazil." *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 652, no. 1, 2008, pp. 72–80, doi:10.1016/j.mrgentox.2007.12.007.
 102. Hayakawa, K., Onoda, Y., Tachikawa, C., Hosoi, S., Yoshita, M., Woon, C.S., et al., 2007. Estrogenic/Antiestrogenic activities of polycyclic aromatic hydrocarbons and their monohydroxylated derivatives by yeast two-hybrid assay. *Eisei Kagaku* 53, 562–570.
 103. Cochran, R.E., et al. "Determination of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Oxy-, Nitro-, and Hydroxy-Oxidation Products." *Analytica Chimica Acta*, vol. 740, Elsevier B.V., 2012, pp. 93–103, doi:10.1016/j.aca.2012.05.050.
 104. Lin, Y., et al. "Journal of Geophysical Research." *Nature*, vol. 175, no. 4449, 1955, p. 238, doi:10.1038/175238c0.
 105. Avagyan, R., et al. "Determination of Hydroxylated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by HPLC-Photoionization Tandem Mass Spectrometry in Wood Smoke Particles and Soil Samples." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 407, no. 16, 2015, pp. 4523–34, doi:10.1007/s00216-015-8638-x.
 106. Ma, Y., et al. "A Quantitative Assessment of Source Contributions to Fine Particulate Matter (PM_{2.5})-Bound Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and Their Nitrated and Hydroxylated Derivatives in Hong Kong." *Environmental Pollution*, vol. 219, 2016, pp. 742–49, doi:10.1016/j.envpol.2016.07.034.
 107. Vione, D., et al. "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Atmosphere: Monitoring, Sources, Sinks and Fate. I: Monitoring and Sources." *Annali Di Chimica*, vol. 94, no. 1–2, 2004, pp. 17–32.
 108. Keyte, I.J., et al. "Chemical Reactivity and Long-Range Transport Potential of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons-a Review." *Chemical Society Reviews*, vol. 42, no. 24, 2013, pp. 9333–91, doi:10.1039/c3cs60147a.
 109. Bieniek, G.. "Aromatic and Polycyclic Hydrocarbons in Air and Their Urinary Metabolites in Coke Plant Workers." *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 34, no. 5, 1998, pp. 445–54, doi:10.1002/(SICI)1097-0274(199811)34:5<445::AID-AJIM5>3.0.CO;2-P.
 110. Liu, H.H., et al. "Oxidative Damage in Foundry Workers Occupationally Co-Exposed to PAHs and Metals." *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, vol. 213, no. 2, Elsevier, 2010, pp. 93–98, doi:10.1016/j.ijheh.2009.12.005.
 111. Palackal, N.T., et al. "Activation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Trans-Dihydrodiol Proximate Carcinogens by Human Aldo-Keto Reductase (AKR1C) Enzymes and Their Functional Overexpression in Human Lung Carcinoma (A549) Cells." *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 27, 2002, pp. 24799–808.
 112. Gunier, R.B., et al. "Estimating Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: A Comparison of Survey, Biological Monitoring, and Geographic Information System-Based Methods." *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 15, no. 7, 2006, pp. 1376–81, doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0799.

113. Jongeneelen, F.J. "Benchmark Guideline for Urinary 1-Hydroxypyrene as Biomarker of Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons." *Annals of Occupational Hygiene*, vol. 45, no. 1, 2001, pp. 3–13, doi:10.1016/S0003-4878(00)00009-0.
114. Křůmal, Kamil, and Pavel Mikuška. "Mass Concentrations and Lung Cancer Risk Assessment of PAHs Bound to PM1 Aerosol in Six Industrial, Urban and Rural Areas in the Czech Republic, Central Europe." *Atmospheric Pollution Research*, vol. 11, no. 2, Elsevier B.V., 2020, pp. 401–08, doi:10.1016/j.apr.2019.11.012.
115. Sun, L., et al. "Relationship between Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Rheumatoid Arthritis in US General Population, NHANES 2003–2012." *Science of the Total Environment*, vol. 704, Elsevier LTD, 2020, p. 135294, doi:10.1016/j.scitotenv.2019.135294.
116. Khosravipour, M., and H. Khosravipour. "The Association between Urinary Metabolites of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis Study." *Chemosphere*, vol. 247, Elsevier Ltd, 2020, p. 125680, doi:10.1016/j.chemosphere.2019.125680.
117. Chou, C. W., et al. "Urinary Biomarkers of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and the Association with Hearing Threshold Shifts in the United States Adults." *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 27, no. 1, Environmental Science and Pollution Research, 2020, pp. 562–70, doi:10.1007/s11356-019-06883-4.
118. Angerer, J., et al. "Biological Monitoring and Biochemical Effect Monitoring of Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons." *International Archives of Occupational and Environmental Health*, vol. 70, no. 6, 1997, pp. 365–77, doi:10.1007/s004200050231.
119. Boogaard, P.J.. *Biomonitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Issues in Toxicology No. 9 Biomarkers and Human Biomonitoring, Volume 1: Ongoing Programs and Exposures*, 2012.
120. Sherer, G., Frank, S., Riedel, K., Meger-Kossien, I., Renner, T., *Biomonitoring of Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons of Nonoccupationally Exposed Persons Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 9, 2000, pp. 373-380.
121. Ghittori, S., et al. "Urinary Excretion of Unmetabolized Benzene as an Indicator of Benzene Exposure." *Journal of Toxicology and Environmental Health*, vol. 38, no. 3, 1993, pp. 233–43, doi:10.1080/15287399309531715.
122. Singh, V. K., Devendra K. Patel, et al. "Blood Levels of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Children of Lucknow, India." *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 54, no. 2, 2008, pp. 348–54, doi:10.1007/s00244-007-9015-3.
123. Sexton, K., et al. "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Maternal and Umbilical Cord Blood from Pregnant Hispanic Women Living in Brownsville, Texas." *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 8, no. 8, 2011, pp. 3365–79, doi:10.3390/ijerph8083365.
124. Guo, Y., et al. "Carcinogenic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Umbilical Cord Blood of Human Neonates from Guiyu, China." *Science of the Total Environment*, vol. 427–428, Elsevier B.V., 2012, pp. 35–40, doi:10.1016/j.scitotenv.2012.04.007.
125. Zhang, X., et al. "Transplacental Transfer of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Paired Samples of Maternal Serum , Umbilical Cord Serum , and Placenta In." *Environmental Pollution*, Elsevier Ltd, 2016, pp. 1–9, doi:10.1016/j.envpol.2016.12.046.
126. Singh, V.K., Patel D.K., et al. "Blood Levels of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Children and Their Association with Oxidative Stress Indices: An Indian Perspective." *Clinical Biochemistry*, vol. 41, no. 3, 2008, pp. 152–61, doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.11.017.
127. Qin, Y.Y., et al. "Halogenated POPs and PAHs in Blood Plasma of Hong Kong Residents." *Environmental Science and Technology*, vol. 45, no. 4, 2011, pp. 1630–37, doi:10.1021/es102444g.
128. Wang, B., Jin, L., Ren, A., Yuan, Y., Liu, J., Li, Z., Zhang, L., Yi, D., Wang, L., Zhang, Y., Wang, X., Tao, S., Finnell RH. Levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in maternal serum and risk of neural tube defects in offspring. *Environ Sci Technol.*, vol. 49, no. 1, 2015, pp. 588-596. doi:10.1021/es503990v

129. Yang, Q., et al. "Association of Serum Levels of Typical Organic Pollutants with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Case-Control Study." *Human Reproduction*, vol. 30, no. 8, 2015, pp. 1964–73, doi:10.1093/humrep/dev123.
130. Singh, V.K., Anand, M., Rawtani, D., Singh, U.P., Patel, D.K., Mehrotra, P.K., Mathur, N., Siddiqui, M.K.J., Blood levels of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Women with Benign and Malignant Breast Lesions: A case-control study, *Asian J. Med. Sci.*, vol. 1, 2010, pp. 80-86
131. Boada, L.D., et al. "Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and Bladder Cancer: Evaluation from a Gene-Environment Perspective in a Hospital-Based Case-Control Study in the Canary Islands (Spain)." *International Journal of Occupational and Environmental Health*, vol. 21, no. 1, 2015, pp. 23–30, doi:10.1179/2049396714Y.0000000085.
132. Roveda, A. M., Veronesi, L., Zoni, R., Colucci, M. E., & Sansebastiano, G., Exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) in food and cancer risk: recent advances. *Igiene e sanità pubblica*, vol. 62, no. 6, 2006, pp. 677-696
133. Erickson, M. D., & Kaley, R. G., Applications of polychlorinated biphenyls. *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 18, no. 2, 2011, pp. 135-151.
134. Faroon, O. M., Samuel Keith, L., Smith-Simon, C., De Rosa, C. T., & World Health Organization. (2003). Polychlorinated biphenyls: human health aspects.
135. Jokinen, M.P., et al., Increase in Cardiovascular Pathology in Female Sprague-Dawley Rats Following Chronic Treatment with 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzop-Dioxin and 3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl, *Cardiovascular Toxicology*, vol.03, 2003, pp. 299-310.
136. Lind P.M., Orberg J., Edlund U.B., et al., The dioxin-like pollutant PCB 126 (3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl) affects risk factors for cardiovascular disease in female rats. *Toxicology Letters*, vol. 150, 2004, pp. 293–99.
137. Rylander L., Rignell-Hydborn A., Hagmar L., A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes. *Environmental Health*, vol. 4, 2005, pp. 28–33.
138. Vasiliu O., Cameron L., Gardiner J., et al., Polybromated biphenyls, polychlorinated biphenyls, body weight, and incidence of adult-onset diabetes mellitus. *Epidemiology*, vol. 17, no.4, 2006, pp. 352–59.
139. Wang S.-L., Su P.-H., Jong S.-B., et al., In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns. *Environmental Health Perspectives*, vol. 113, no. 11, 2005, pp. 1645–50.
140. Chen H.Y., Ko Y.C., Lee C.C., Relationship between insulin sensitivity and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in pregnant women. *Environmental Research*, vol. 107, no. 2, 2008, pp. 245–53
141. Lillenthal H., Fastabend A., Hany J., et al., Reduced levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat dams and offspring after exposure to a reconstituted PCB mixture. *Toxicological Science*, vol. 57, no. 2, 2000, pp. 292–301.
142. Park H.Y., Hertz-Picciotto I., Petrik J., Prenatal PCB exposure and thymus size at birth in neonates in Eastern Slovakia. *Environmental Health Perspectives*, vol. 116, no. 1, 2008, pp. 104–09.
143. Crinnion, W.J., Polychlorinated biphenyls: persistent pollutants with immunological, neurological, and endocrinological consequences. *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.*, vol. 16, 2011, pp. 5–13.
144. Heilmann C., Grandjean P., Weihe P., et al. Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLOS Medicine*, vol. 3, no. 8, 2006, pp. 1352–59.
145. Cummings J.A., Nunez A.A., Clemens L.G., A cross-fostering analysis of the effects of PCB 77 on the maternal behavior of rats. *Physiology and Behavior*, vol. 85, no. 2, 2005, pp. 83–91.
146. Cromwell H.C., Johnson A., McKnight L., et al. Effects of polychlorinated biphenyls on maternal odor conditioning in rat pups. *Physiology and Behavior*, vol. 91, no. 5, 2007, pp. 658–66.
147. Orito K., Gotanda N., Murakami M., et al. Prenatal exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) promotes anxiogenic behavior in rats. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 212, 2007, pp. 151–57.

148. Riva E., Grandi F., Massetto N., et al. Polychlorinated biphenyls in colostrum milk and visual function at 12 months of life. *Acta Paediatrica*, vol. 93, 2004, pp. 1103–07.
149. Hsu P.C., Pan M.H., Li L.A., et al. Exposure in utero to 2,2',3,3',4,6'-hexachlorobiphenyl (PCB 132) impairs sperm function and alters testicular apoptosis-related gene expression in rat offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 221, no. 1, 2007, pp.68–75.
150. Jan J., Sovcikova E., Kocan A., et al. Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia. *Chemosphere*, vol. 67, no. 9, 2007, pp. S350–54.
151. Kenet T., Froemke R.C., Schreiner C.E., et al. Perinatal exposure to a noncoplanar polychlorinated biphenyl alters tonotopy, receptive fields, and plasticity in rat primary auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104(18):7646–51.
152. Brucker-Davis F., Wagner-Mahler K., Delattre I., et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Human Reproduction*, vol. 23, no. 8, 2008, pp.1708–18.
153. Cao Y., Winneke G., Wilhelm M., et al. Environmental exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls reduce levels of gonadal hormones in newborns: Results from the Duisburg cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, vol. 211, no. 1–2, 2008, pp. 30–9.
154. De Roos A.M., Hartge P., Lubin J.H., et al. Persistent organochlorine chemicals in plasma and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Research*, vol. 65, no. 23, 2005, pp. 11214–226.
155. Georgiadis, P., et al. "DNA Methylation Profiling Implicates Exposure to PCBs in the Pathogenesis of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia." *Environment International*, vol. 126, no. November 2018, Elsevier, 2019, pp. 24–36, doi:10.1016/j.envint.2019.01.068.
156. Brix A.E., Jokinen M.P., Walker N.J., et al. Characterization of bronchiolar metaplasia of the alveolar epithelium in female Sprague-Dawley rats exposed to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126). *Toxicologic Pathology*, vol. 32, no. 3, 2004, pp. 333–37.
157. Dorgan, J.F., et al. "Serum Organochlorine Pesticides and PCBs and Breast Cancer Risk: Results from a Prospective Analysis (USA)." *Cancer Causes and Control*, vol. 10, no. 1, 1999, pp. 1–11, doi:10.1023/A:1008824131727.
158. Leng, L., et al. "Polychlorinated Biphenyls and Breast Cancer: A Congener-Specific Meta-Analysis." *Environment International*, vol. 88, Elsevier Ltd, 2016, pp. 133–41, doi:10.1016/j.envint.2015.12.022.
159. Parada, H., et al. "Polychlorinated Biphenyls and Their Association with Survival Following Breast Cancer." *European Journal of Cancer*, vol. 56, Elsevier Ltd, 2016, pp. 21–30, doi:10.1016/j.ejca.2015.11.023.
160. Hardell L., van Bavel B., Lindstrom G., et al. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood and the risk for testicular cancer. *International Journal of Andrology*, vol. 27, no. 5, 2004, pp. 282–90.
161. Hardell L., Andersson S.O., Carlberg M., et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, vol. 48, no. 7, 2006, pp. 700–07.
162. Ritchie J.M., Vial S.L., Fuortes L.J., et al. Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer. *Environmental Research*, vol. 98, no. 1, 2005, pp. 104–13.
163. IARC, 2016, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum*, vol. 107, 2016, pp. 1–501.
164. Barr D.B., Needham N.L., *Analytical Methods For Biological Monitoring Of Exposure To Pesticides: A Review*. *J. Chromatogr., B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 778, no 1-2, 2002, pp. 5-29

165. Persistent Organic Pollutants: A Global Issue, A Global Response. 2009. Available from: <http://www2.epa.gov/international-cooperation/persistentorganic-pollutants-global-issue-global-response>. Accessed 18 Aug 2017.
166. U.S. Environmental Protection Agency. DDT: a review of scientific and economic aspects on the decision to ban its use as a pesticide. U.S. EPA:Washington D.C.; 1975.
167. Gorman S, Tynan E. Persistent organic pollutants-a legacy of environmental harm and threats to health. Environ Strategy Notes, vol. 6, 2003, pp. 1–4.
168. Draft PBT National Action Plan for the Level 1 Pesticides, The U.S. EPA Persistent Bioaccumulative and Toxic Pollutants (PBT) Pesticides Work Group, Editor. 2000, U.S. Environmental Protection Agency.
169. U.S. Environmental Protection Agency. Pesticide News Story: Remaining Lindane Registrations Cancelled. U.S. EPA; 2006.
170. U.S. Environmental Protection Agency. Endosulfan Phase-out; 2010. Available from: <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/endosulfan-agreement.html#agreement> .(Ιούλιος 2020)
171. Van Der Lee M.K. et al., A Qualitative Screening And Quantitative Determination Of Pesticides And Contaminants In Animal Feed Using Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography With Time-Of-Flight Mass, Spectrometry Journal Of Chromatography, vol. 1186, no 1–2, 2008, pp. 325-339.
172. Sarwar, M., The dangers of pesticides associated with public health and preventing of the risks. Int. J. Bioinfor. Biomed. Eng, vol. 1, no. 2, 2015, pp. 130–136.
173. Pimentel, D., Culliney, T.W., Bashore, T., Public Health Risks Associated with Pesticides and Natural Toxins in Foods. IPM World Textbook. Regents of the University of Minnesota, 2013.
174. Damalas, C.A., Eleftherohorinos, G.E., Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. Int. J. Environ. Res. Public Health, vol. 8, no.5, 2011, pp. 1402–1419.
175. Mascarelli, A., Growing up with pesticides. Science, vol. 341, no. 6074, 2013, pp. 740. <http://dx.doi.org/10.1126/science.341.6147.740>
176. Hoppin, J.A., Umbach, D.M., London, S.J., Henneberger, P.K., Kullman, G.J., Alavanja, M.C., et al., Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med, vol. 177, 2008, (11–810.1164/rccm.200706-821OC).
177. Hernández, A.F., Parrón, T., Alarcón, R., Pesticides and asthma. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., vol. 11, no. 2, 2011, pp. 90–96. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283445939>.
178. Amaral, A.F.S., 2014. Pesticides and Asthma: Challenges for Epidemiology Front Public Health., vol. 2, 2014, p. 6. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2014.00006>.
179. Raanan, R., Harley, K.G., Balmes, J.R., Bradman, A., Lipsett, M., Eskenazi, B., Early-life exposure to organophosphate pesticides and pediatric respiratory symptoms in the CHAMACOS cohort. Environ. Health Perspect., vol. 123, no. 2, 2015, pp. 179–185. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408235>.
180. Azandjeme, C.S., Bouchard, M., Fayomi, B., Djrolo, F., Houinato, D., Delisle, H., Growing burden of diabetes in sub-saharan Africa: contribution of pesticides? Curr. Diabetes Rev, vol. 9, no. 6, 2013, pp. 437–449.
181. Starling, A.P., Umbach, D.M., Kamel, F., Long, S., Sandler, D.P., Hoppin, J.A., Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study. Occup. Environ. Med. vol. 71, no. 9, 2014, pp. 629–635.
182. Tang, M., Chen, K., Yang, F., Liu, W., Exposure to Organochlorine Pollutants and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, vol. 9, no. 10, 2014, e85556 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085556>.
183. Jaacks, L.M., Staimez, L.R., Association of persistent organic pollutants and non-persistent pesticides with diabetes and diabetes-related health outcomes in Asia: a systematic review. Environment International, vol.76, 2015, pp. 57–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.12.001> (Epub 2014 Dec 26).
184. Ratner, M.H., Farb, D.H., Ozer, J., Feldman, R.G., Durso, R., 2014. Younger age at onset of sporadic Parkinson's disease among subjects occupationally exposed to metals and pesticides. Interdiscip. Toxicol., vol. 7, no. 3, 2014, pp. 123–133.

185. Brouwer, M., Koeman, T., van den Brandt, P.A., Kromhout, H., Schouten, L.J., Peters, S., Huss, A., Vermeulen, R., 2015. Occupational exposures and Parkinson's disease mortality in a prospective Dutch cohort. *Occup. Environ. Med.*, vol. 72, no. 6, 2015, pp. 448–455. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2014-102209>
186. Kim, S.-A., Lee, Y.M., Lee, H.-W., Jacobs Jr., D.R., Lee, D.H., Greater cognitive decline with aging among elders with high serum concentrations of organochlorine pesticides. *PLoS One*, vol. 10, no. 6, 2015, e0130623. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130623>.
187. Lee, D.H., Lind, P., P.M. Jr., J., Salihovic, S., van Bavel, B., Lind, L., Association between background exposure to organochlorine pesticides and the risk of cognitive impairment: a prospective study that accounts for weight change. *Environment International*, vol. 89–90, 2016, pp. 179–184.
188. Mehrpour, O., Karrari, P., Zamani, N., Tsatsakis, A.M., Abdollahi, M., 2014. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol. Lett.*, vol. 230, no. 2, 2014, pp. 146–156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.029> (Epub 2014 Jan 30)
189. Michalakis, M., Tzatzarakis, M.N., Kovatsi, L., Alegakis, A.K., Tsakalof, A.K., Heretis, I., Tsatsakis, A., Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol. Lett.*, vol. 230, no. 2, 2014, pp. 139–145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.015> (Epub 2013 Oct 25).
190. Amr, S., Dawson, R., Saleh, D.A., Magder, L.S., StGeorge, D.M., El-Daly, M., Squibb, K., Mikhail, N.N., Abdel-Hamid, M., Khaled, H., Loffredo, C.A., Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers. *Arch. Environ. Occup. Health*, vol. 70, no. 1, 2015, pp. 19–26. <http://dx.doi.org/10.1080/19338244.2013.853646>.
191. McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst Monogr*, vol. 100, no.9, 2010, pp. 663–71.
192. Koutros S, et al. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the agricultural health study. *Am J Epidemiol.*, vol. 177, no.1, 2013, pp. 59–74.
193. Provost, D., Cantagrel, A., Lebailly, P., Jaffré, A., Loyant, V., Loiseau, H., Vital, A., Brochard, P., Baldi, I., Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup. Environ. Med.*, vol. 64, no. 8, 2007, pp. 509–514.
194. Wolff MS, et al. Organochlorine exposures and breast cancer risk in new York City women. *Environ Res.*, vol. 84, no. 2, 2000, pp.151–61.
195. Engel LS, et al. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol.*, vol. 161, no. 2, 2005, pp. 121–35.
196. El-Zaemey, S., Heyworth, J., Fritschi, L., Noticing pesticide spray drift from agricultural pesticide application areas and breast cancer: a case-control study. *Aust. N. Z. J. Public Health*, vol. 37, no. 6, 2013, pp. 547–555.
197. Arrebola, J.P., Belhassen, H., Artacho-Cordón, F., Ghali, R., Ghorbel, H., Boussen, H., Perez-Carrascosa, F.M., Expósito, J., Hedhili, A., Olea, N., Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: a case-control study in Tunisia. *Sci. Total Environ.*, vol. 520, 2015, pp. 106–113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.045> (Epub 2015 Mar 22).
198. Lerro, C.C., Koutros, S., Andreotti, G., Friesen, M.C., Alavanja, M.C., Blair, A., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Lubin, J.H., Ma, X., Zhang, Y., Beane Freeman, L.E., Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup. Environ. Med.*, vol. 72, no. 10, 2015, pp. 736–744. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2014-102798> (Epub 2015 Jul 6).
199. Luqman, M., Javed, M.M., Daud, S., Raheem, N., Ahmad, J., Khan, A.U., Risk factors for lung cancer in the Pakistani population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 15, no. 7, 2014, pp. 3035–3039.
200. Persson EC, Graubard BI, Evans AA, et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane and risk of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.*, vol. 131, 2012, pp.2078–84.

201. Zhao B, Shen H, Liu F, Sheng L, Jianjun N, Fei G, Xueli S. Exposure to organochlorine pesticides is an independent risk factor of hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.*, vol. 22, 2012, pp. 541–8.
202. McGlynn KA, Abnet CC, Zhang M, et al. Serum concentrations of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(pchlorophenyl)ethane (DDT) and 1,1-dichloro-2,2-bis(pchlorophenyl)ethylene (DDE) and risk of primary liver cancer. *J Natl Cancer Inst.*, vol. 98, 2006, pp. 1005–10
203. Garabrant DH, et al. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.*, vol. 84, no. 10, 1992, pp.764–71.
204. Hoppin JA, et al. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.*, vol. 9, no. 2, 2000, pp.199–205.
205. Merhi,M., Raynal, H., Cahuzac, E., Vinson, F., Cravedi, J.P., Gamet-Payrastre, L., Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*, vol. 18, no. 10, 2007, pp. 1209–1226.
206. Alavanja MC, et al. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One*, vol. 9, no. 10, 2014, e109332.
207. Spinelli JJ, Ng CH, Weber JP, et al. Organochlorines and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer.*, vol. 121, 2007, pp. 2767–75.
208. Pahwa M, et al. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *Int J Cancer.*, vol. 131, no. 11, 2012, pp. 2650–9.
209. Bailey, H.D., Infante-Rivard, C., Metayer, C., et al., Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int. J. Cancer*, vol. 137, no. 11, 2015, pp. 2644–2663. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29631>
210. Maryam, Z., Sajad, A.,Maral, N., Zahra, L., Sima, P., Zeinab, A., Zahra, M., Fariba, E., Sezaneh, H., Davood, M., 2015. Relationship between exposure to pesticides and occurrence of acute leukemia in Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev*, vol. 16, no. 1, 2015, pp. 239–244.
211. Vinson, F.,Merhi, M., Baldi, I., Raynal, H., Gamet-Payrastre, L., 2011. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup. Environ. Med.*, vol. 68, no. 9, 2011, pp. 694–702.
212. Turner, M.C., Wigle, D.T., Krewski, D., 2011. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet*, vol. 16, no. 3, 2011, pp. 1915–1931.
213. Loomis D., Guyton K., Grosse Y., El Ghissasi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Mattock H., Straif K., Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol*, vol. 16, no. 8, 2015, pp. 891–2.
214. Guyton K., Loomis D., Grosse Y., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Mattock H., Straif K. Carcinogenicity of pentachlorophenol and some related compounds. *Lancet Oncol.*, vol. 17, 2016, pp. 1637–38.
215. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Some thyrotropic agents, in *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans*. Vol. 79. Lyon: WHO; 2001.
216. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, in *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans*. Lyon: WHO. 1987;1–42(7).
217. Khlifi R., Hamza-Chaff ai A., Head and neck cancer due to heavy metal exposure via tobacco smoking and professional exposure: A review. *Toxicol Appl Pharmacol*, vol. 248, 2010, pp. 71–88.
218. Järup L., Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*, vol. 68, no. 1, 2003, pp. 167–182
219. Nagajyoti P.C., Lee K.D., Sreekanth T.V.M., Heavy metals, occurrence and toxicity for plants: a review. *Environ Chem Lett*, vol. 8, no. 3, 2010, pp. 199–216.
220. Jaishankar, M., et al. "Toxicity, Mechanism and Health Effects of Some Heavy Metals." *Interdisciplinary Toxicology*, vol. 7, no. 2, 2014, pp. 60–72, doi:10.2478/intox-2014-0009.

221. Morais S, Costa FG, Pereira ML., Heavy metals and human health, in Environmental health – emerging issues and practice (Oosthuizen J ed), 2012, pp. 227–246, InTech.
222. Venter, A.D., van Zyl, P.G., Beukes, J.P., Josipovic, M., Hendriks, J., Vakkari, V., Laakso, L., Atmospheric trace metals measured at a regional background site (Welgegund) in South Africa. *Atmos. Chem. Phys.*, vol. 17, 2017, pp. 4251–4263.
223. Thurston, G.D., Ito, K., Lall, R., A source apportionment of U.S. fine particulate matter air pollution. *Atmos. Environ.*, vol. 45, no. 24, 2011, pp. 3924–3936.
224. Moreno, T., Alastuey, A., Querol, X., Font, O., Gibbons, W., The identification of metallic elements in airborne particulate matter derived from fossil fuels at Puertollano, Spain. *Int. J. Coal Geol.*, vol.71, 2007, pp. 122–128.
225. Horemans, B., Cardell, C., Bencs, L., Kontozova-Deutsch, V., DeWael, K., Van Grieken, R., Evaluation of airborne particles at the Alhambra monument in Granada, Spain. *Microchemical Journal* vol. 99, no. 2, 2011, pp. 429–438.
226. Viana, M., Kuhlbusch, T.A.J., Querol, X., Alastuey, A., Harrison, R.M., Hopke, P.K., Winiwarter, W., Vallius, M., Szidat, S., Prévôt, A.S.H., Hueglin, C., Bloemen, H., Wählén, P., Vecchi, R., Miranda, A.I., Kasper-Giebl, A., Maenhaut, W., Hitzenberger, R., Source Apportionment of Particulate Matter in Europe: A Review of Methods and Results. *J. Aerosol Sci.*, vol. 39, 2008, pp. 827–849.
227. Gladtko, D., Volkhausen, W., Bach, B., Estimating the contribution of industrial facilities to annual PM10 concentrations at industrially influenced sites. *Atmos. Environ.*, vol. 43, no. 30, 2009, pp. 4655–4665.
228. Kabata- Pendia, A., 3rd, editor. *Trace Elements in Soils and Plants*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2001.
229. Hamelink, J.L.; Landrum, P.F.; Harold, B.L. and William, B.H., editors. *Bioavailability: Physical, Chemical, and Biological Interactions*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc, 1994.
230. Markert, B. *Plants as Biomonitors: Indicators of Heavy Metals in the Terrestrial Environment*. New York: VCH, 1993, pp. 415-424.
231. Rayman M.P., The importance of selenium to human health. *The Lancet*, vol. 356, 2000, pp. 233-41.
232. Chasapis C.T., Spiliopoulou C.A., Loutsidou A.C., Stefanidou M.E., Zinc and human health: An update. *Arch Toxicol*, vol. 86,no. 4, 2012, pp. 521-534. doi:10.1007/s00204-011-0775-1
233. Sheiber I, Dringen R, Mercer JFB, (2013) Copper:Effects of Deficiency and Overload, *Met Ions Life Sci* 13: 359-387.
234. Yamada K., Cobalt in human health and disease. *Met Ions Life Sci*, vol. 13, 2010, pp. 295-320. doi:10.1007/978-94-007-7500-8
235. Bai Y., Feng W., Wang S., et al., Essential Metals Zinc, Selenium, and Strontium Protect against Chromosome Damage Caused by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Exposure. *Environ Sci Technol*, vol. 50, no. 2, 2016, pp. 951-960. doi:10.1021/acs.est.5b03945
236. Xu P., Chen Z., Chen Y., Feng L. et al.,Body burdens of heavy metals associated with epigenetic damage in children living in the vicinity of a municipal waste incinerator. *Chemosphere*, vol. 229, 2019, pp.160-168. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.05.016
237. Fang F., Kwee L.C., Allen K.D., et al., Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*, vol. 171, no. 10, 2010, pp. 1126-1133. doi:10.1093/aje/kwq063
238. Roos P.M., Vesterberg O., Syversen T., Flaten T.P., Nordberg M. (2013) Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Biol Trace Elem Res* vol. 151 no. 2, 2013, pp. 159-170. doi:10.1007/s12011-012-9547-x
239. Garzillo, Elpidio Maria, et al. “Blood Lead, Manganese, and Aluminum Levels in a Regional Italian Cohort of ALS Patients Does Aluminum Have an Influence?” *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, vol. 56, no. 10, 2014, pp. 1062–66, doi:10.1097/JOM.0000000000000266.
240. Peters, Tracy L., et al. “Blood Levels of Trace Metals and Amyotrophic Lateral Sclerosis.” *NeuroToxicology*, vol. 54, Elsevier B.V., 2016, pp. 119–26, doi:10.1016/j.neuro.2016.03.022.

241. Hayes, Richard B. "The Carcinogenicity of Metals in Humans." *Cancer Causes and Control*, vol. 8, no. 3, 1997, pp. 371–85, doi:10.1023/A:1018457305212.
242. Sahmoun, Abe E., et al. "Cadmium and Prostate Cancer: A Critical Epidemiologic Analysis." *Cancer Investigation*, vol. 23, no. 3, 2005, pp. 256–63, doi:10.1081/CNV-200055968.
243. Zumei A., Alguacil J., Costas L., Garcia E. et al., Occupational exposure to metals and risk of breast, chronic lymphocytic leukaemia, colorectal, prostate, and stomach cancer in the mcc-Spain case control study, *OEM*, vol. 73, 2016, pp. (Suppl 1):A1-A250.
244. Lim, Jue Tao, et al. "Association between Serum Heavy Metals and Prostate Cancer Risk – A Multiple Metal Analysis." *Environment International*, vol. 132, no. April, Elsevier, 2019, p. 105109, doi:10.1016/j.envint.2019.105109.
245. Christensen Y.K.L., Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. *Int J Hyg Environ Health*, vol. 216, no. 6, 2013, pp. 624-632. doi:10.1016/j.ijheh.2012.08.005
246. Loguercio, C., et al. "Relationship of Blood Trace Elements to Liver Damage, Nutritional Status, and Oxidative Stress in Chronic Nonalcoholic Liver Disease." *Biological Trace Element Research*, vol. 81, no. 3, 2001, pp. 245–54, doi:10.1385/BTER:81:3:245.
247. Asprouli, E., et al. "Evaluation of Plasma Trace Elements in Different Stages of Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *Biological Trace Element Research*, vol. 188, no. 2, *Biological Trace Element Research*, 2019, pp. 326–33, doi:10.1007/s12011-018-1432-9.
248. Huo, X., et al. "Elevated Blood Lead Levels of Children in Guiyu, an Electronic Waste Recycling Town in China." *Environmental Health Perspectives*, vol. 115, no. 7, 2007, pp. 1113–17, doi:10.1289/ehp.9697.
249. Zheng Y.G., Wu J., Chen Z., Goodman M., Chemical regulation of epigenetic modifications: opportunities for new cancer therapy *Med Res Rev*, vol. 28, 2008 pp. 645-687.
250. Stern G., Latzin P., Roosli M., Fuchs, Proietti E., Kuehni C., Frey U., A prospective study of the impact of air pollution on respiratory symptoms and infections in infants *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 187, 2013, pp. 1341-1348
251. Xu, X., et al. "Chromium Exposure among Children from an Electronic Waste Recycling Town of China." *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 22, no. 3, 2015, pp. 1778–85, doi:10.1007/s11356-013-2345-y.
252. Zeng, Xiang, et al. "Heavy Metals in PM2.5 and in Blood, and Children's Respiratory Symptoms and Asthma from an e-Waste Recycling Area." *Environmental Pollution*, vol. 210, Elsevier Ltd, 2016, pp. 346–53, doi:10.1016/j.envpol.2016.01.025.
253. Cosselman, Kristen E., et al. "Environmental Factors in Cardiovascular Disease." *Nature Reviews Cardiology*, vol. 12, no. 11, Nature Publishing Group, 2015, pp. 627–42, doi:10.1038/nrcardio.2015.152.
254. Asgary, S., et al. "Serum Levels of Lead, Mercury and Cadmium in Relation to Coronary Artery Disease in the Elderly: A Cross-Sectional Study." *Chemosphere*, vol. 180, Elsevier Ltd, 2017, pp. 540–44, doi:10.1016/j.chemosphere.2017.03.069.
255. Chowdhury, R., et al. "Environmental Toxic Metal Contaminants and Risk of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis." *BMJ (Online)*, vol. 362, 2018, pp. 14–16, doi:10.1136/bmj.k3310.
256. Tellez-Plaza, Maria, et al. "Environmental Metals and Cardiovascular Disease." *BMJ (Online)*, vol. 362, 2018, pp. 1–4, doi:10.1136/bmj.k3435.
257. Khan, N., et al. "Correlation of Cadmium and Magnesium in the Blood and Serum Samples of Smokers and Non-Smokers Chronic Leukemia Patients." *Biological Trace Element Research*, vol. 176, no. 1, *Biological Trace Element Research*, 2017, pp. 81–88, doi:10.1007/s12011-016-0816-y.
258. Khuder, Ali, et al. "Major, Minor, and Trace Elements in Whole Blood of Patients with Different Leukemia Patterns." *Nukleonika*, vol. 57, no. 3, 2012, pp. 389–99.
259. Ghandour, M., "Determination of Zinc, Copper, Cadmium and Lead in Serum of Patients with Acute Leukemia." *IOSR Journal Of Environmental Science, Toxicology And Food Technology*, vol. 4, no. 5, 2013, pp. 66–76, doi:10.9790/2402-0456676.

260. Ohanian M., Telouk P., Kornblau S., Albarede F., Ruvolo P., Tidwell R.S.S., Plesa A., Kanagal-Shamanna R., Matera E.L., Cortes J., Carson A., Dumontet C., A heavy metal baseline score predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, vol. 95, 2020, pp. 422-434 doi:10.1002/ajh.25731
261. García-Pérez, J., Gonzalo López-Abente, et al. "Childhood Leukemia and Residential Proximity to Industrial and Urban Sites." *Environmental Research*, vol. 140, Elsevier, 2015, pp. 542–53, doi:10.1016/j.envres.2015.05.014.
262. Miligi, L., et al. "Risk of Childhood Leukaemia and Non-Hodgkin's Lymphoma after Parental Occupational Exposure to Solvents and Other Agents: The SETIL Study." *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 70, no. 9, 2013, pp. 648–55, doi:10.1136/oemed-2012-100951.
263. Singh N, Kumar D, Sahu A., Arsenic in the environment: effects on human health and possible prevention. *J Environ Biol*, vol. 28, 2007, pp. (2 Suppl): 359–365
264. Mazumder G., Chronic arsenic toxicity & human health. *Indian J Med Res*, vol. 128, no. 4, 2008, pp. 436–447.
265. Smith A.H., Lingas E.O., Rahman M., Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency. *Bull World Health Organ*, vol. 78, no. 9, 2000, pp. 1093–1103.
266. Sharma P., Dubey R.S., Lead toxicity in plants. *Brazilian Journal of Plant Physiology*, vol. 17, no.1, 2005, pp. 35–52.
267. Wadhwa N., Mathew B.B., Jatava S., Tiwari A., Lipid peroxidation: mechanism, models and significance. *Int J Curr Sci*, vol. 3, 2012, pp. 29–38.
268. Flora S.J.S., Mittal M., Mehta A., Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res*, vol. 128, 2008, pp. 501–523.
269. Martin S., Griswold W., Human health effects of heavy metals. *Environmental Science and Technology Briefs for Citizens*, vol. 15, 2009, pp. 1–6.
270. Bernard A., Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian J Med Res*, vol. 128, no. 4, 2008, pp. 557–64.
271. Mohanty M., Kumar Patra H., (2013). Effect of ionic and chelate assisted hexavalent chromium on mung bean seedlings (*Vigna Radiata* L. Wilczek. Var k-851) during seedling growth. *JSPB*, vol. 9, no. 2, 2013 pp. 232–241.
272. Ghani A., Effect of chromium toxicity on growth, chlorophyll and some mineral nutrients of *Brassica juncea* L. *Egyptian Acad J Biol Sci*, vol. 2, no. 1, 2011, pp. 9–15.
273. Cervantes C., Campos-García J., Devars S., Gutiérrez-Corona F., Loza-Tavera H., Torres-Guzmán J.C., Moreno-Sánchez R., Interactions of chromium with microorganisms and plants. *FEMS Microbiol Rev*, vol. 25, no. 3, 2001, pp. 335–347
274. O'Brien T, Xu J, Patierno SR., Effects of glutathione on chromium-induced DNA crosslinking and DNA polymerase arrest. In *Molecular Mechanisms of Metal Toxicity and Carcinogenesis*, 2001, (pp. 173–182). Springer US.
275. Matsumoto S.T., Mantovani M.S., Malagutti M.I.A., Dias A.L., Fonseca I.C., Marin-Morales M.A., Genotoxicity and mutagenicity of water contaminated with tannery effluents, as evaluated by the micronucleus test and comet assay using the fish *Oreochromis niloticus* and chromosome aberrations in onion root-tips. *Genet Mol Biol*, vol. 29, no. 1, 2006, pp. 148–158.
276. Adriano, D.C. Trace elements in terrestrial environments – Biochemistry, Bioavailability and risks of metals, Springer – Verlag, New York, 2001, p. 867.
277. Kabata-Pendias, A. and Mukherjee, A.B., Trace elements for soil to human, Springer, Berlin, 2007, p. 550.
278. Κουκουλάκης, Κ. Ανάπτυξη και επικύρωση πολυστοιχειακής μεθόδου για τον προσδιορισμό βαρέων μετάλλων και μεταλλοειδών σε ατμοσφαιρικά σωματίδια. Ερευνητική εργασία διπλώματος ειδίκευσης, ΕΚΠΑ, Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Χημείας, Αθήνα, 2014.
279. Yang Y., Jin X., Yan C., Tian Y., Tang J., Shen X., Urinary level of nickel and acute leukaemia in Chinese children. *Toxicol Ind Health*, vol. 24, no. 9, 2008, pp. 603–610. doi:10.1177/0748233708100091
280. Gupta N., Gaurav S.S., Kumar A. Molecular Basis of Aluminium Toxicity in Plants: A Review. *Am J of Plant Sci*, vol. 4, 2013, pp. 21–37.
281. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2008). Public Health Statement Aluminium. ATSDR Publication CAS#7429-90-5.

282. WHO 1997, Aluminium. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 194).
283. Krewski D., Yokel R.A., Nieboer E., Borchelt D., Cohen J., Harry J., Rondeau V., Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *JJ Toxicol Environ Health B Crit Rev.*, vol. 10, 2007, pp. (S1): 1–269.
284. Osweiler GD, Carson TL, Buck WB, Van Gelder GA., Clinical and diagnostic veterinary toxicology. 1985. Kendall/Hunt Publishing Company.
285. Hillman R.S., Chapter 54. Hematopoietic agents: growth factors, minerals, and vitamins, in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Edition (Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG eds), 2001, pp. 1487–1518, New York: McGraw-Hill.
286. Nelson R.L., Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Radic Biol Med*, vol. 12, no. 2, 1992, pp. 161–168.
287. Bhasin G., Kauser H., Athar M., Iron augments stage-I and stage-II tumor promotion in murine skin. *Cancer Lett*, vol. 183, no. 2, 2002, pp. 113–122.
288. McCord J.M., Iron, free radicals, and oxidative injury. *Semin Hematol*, vol. 35, 1998, pp. 5–12.
289. Hershko C., Link G., Ioav C., Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci*, vol. 850, 1998, pp. 191–201.
290. Grazuleviciene R., Nadisauskiene R., Buinauskiene J., Grazulevicius T. Effects of Elevated Levels of Manganese and Iron in Drinking Water on Birth Outcomes. *Polish J of Environ Stud*, vol. 18, no.5, 2009, pp. 819–825.
291. Mason, KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *Journal of nutrition*, vol. 109, 1979, pp. 1979-2006.
292. Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition, 4th ed. New York, Academic Press, 1977, pp. 56-108.
293. Williams DM. Clinical significance of copper deficiency and toxicity in the world population. In: Prasad AS, ed. *Clinical, biochemical and nutritional aspects of trace elements*. New York, Alan R. Liss, 1982, pp. 277-299.
294. Tanner MS. Indian childhood cirrhosis. *Recent advances in paediatrics*, Vol. 8, 1986, pp. 103-120.
295. García-Pérez, J., et al., "Leukemia-Related Mortality in Towns Lying in the Vicinity of Metal Production and Processing Installations." *Environment International*, vol. 36, no. 7, Elsevier Ltd, 2010, pp. 746–53, doi:10.1016/j.envint.2010.05.010.
296. Barceloux, DG. Cobalt. *J Toxicol Clin Toxicol*. Vol. 37, no. 2, 1999, pp.201-206.
297. Strachan, S. Trace elements. *Curr Anaesth Crit Care*. Vol. 21, no.1, 2010, pp.44-48.
298. Agency for Toxicological Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for cobalt. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 2004.
299. International Agency for Research on Cancer (IARC). Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. 1991.
300. International Agency for Research on Cancer (IARC), Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. 2006.
301. Simonsen, L., Harbak H. and Bennekou, P. Cobalt metabolism and toxicology - a brief update. *Sci Total Environ*. Vol. 432, 2012, pp. 210-215.
302. Keegan, GM., Learmonth, ID. and Case, CP. A systematic comparison of the actual, potential, and theoretical health effects of cobalt and chromium exposures from industry and surgical implants. *Crit Rev Toxicol*. Vol. 38, no. 8, 2008, pp. 645-674.
303. Van Der Straeten C. The genesis and aftermath of metal ions and particles in metal-on-metal hip arthroplasty [dissertation]. Ghent, Belgium: Ghent University, 2013.
304. Lison, D. and Lauwerys, R. Cobalt bioavailability from hard metal particles. Further evidence that cobalt alone is not responsible for the toxicity of hard metal particles. *Arch Toxicol*. Vol. 68, no. 8, 1994, pp.528-531.

305. Caicedo, M.S., Pennekamp, P., and McAllister, K. et al. Soluble ions more than particulate cobalt alloy implant debris induce monocyte costimulatory molecule expression and release of proinflammatory cytokines critical to metal-induced lymphocyte reactivity. *J Biomed Mater Res A*. Vol. 93, no. 4, 2010, pp.1312-1321.
306. Paustenbach DJ, Tvermoes BE, Unice KM, et al. A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit Rev Toxicol*. Vol. 43, no. 4, 2013, pp.316-362.
307. Anke M, Angelow L. Rubidium in the food chain. *Fresenius J Anal Chem*. Vol. 352, 1995, pp. 236–239.
308. Hans G. Seiler, Astrid Sigel and Helmut Sigel. *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*, 1994, p. 545.
309. Calloway D.R., Glaque R.D., Costa F.N., The superior mineral content of some American Indian food, in comparison to Federal donated counterpart commodities. *Ecol Food Nutr*, vol. 3, 1974, pp. 203–10.
310. Su, Yi, et al. "Urinary Rubidium in Breast Cancers." *Clinica Chimica Acta*, vol. 412, no. 23–24, 2011, pp. 2305–09, doi:10.1016/j.cca.2011.08.035.
311. Shenberg, C., et al. "Br, Rb, Zn, Fe, Se and K in Blood of Colorectal Patients by INAA and PIXE." *Topics in Catalysis*, vol. 9, no. 4, Gustav Fischer Verlag Stuttgart · Jena · New York, 1995, pp. 193–99, doi:10.1016/S0946-672X(11)80024-6.
312. Brewer, A. K., "The High PH Therapy for Cancer Tests on Mice and Humans." *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 21, no. SUPPL. 1, 1984, pp. 1–5, doi:10.1016/0091-3057(84)90152-7.
313. Martin, S. and Griswold, W., *Human Health Effects of Heavy Metals*. Center for Hazardous Substance Research (CHSR), Kansas State University, 2009.
314. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Strontium*. Georgia: Center for Disease Control, Atlanta, 2004.
315. Πολυχρονάκης, Ι. Μ. Μελέτη επαγγελματικών παραγόντων κινδύνου για την πρόκληση λευχαιμίας. Διδακτορική Διατριβή, ΕΚΠΑ, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2014.
316. Kumar V, Contran R and Robbins S., *Basic Pathology* 6th ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1997, pp. 373-376.
317. Χατζηγιάννης Στέφανος, Μαυρικάκης Μύρωνας, Μουντοκαλάκης Θεόδωρος, Αναστασίου Μαρία, Παγκάλης Γεράσιμος, Παπαδογιάννης Δημήτριος, Χαλεβελάκης Γεώργιος, 2002, Παθολογία ΙΙ, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα.
318. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J., Lister T.A. and Bloomfield C.D., *The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies Report of the clinical Advisory Committee Meeting*, Airlie House, Virginia, Nov.1997. *Modern Pathology*, vol. 13, no. 2., 2000, pp. 193-20772.
319. Βήχα Άννα, Φαρμακοκινητική και φαρμακογενομική ανάλυση της 6-μερκαπτοπουρίνης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, 2014.
320. Foucar K., *Bone marrow pathology*, Chicago, ASCP Press, 1995, pp. 186-206.
321. US EPA (1997) Definition and procedures for the determination of the method detection limit. App B, Part 136:343–345. 40 CFR Ch (7–1–12 edition).
322. Jin L., Liu J., Ye B., Ren A., Concentrations of selected heavy metals in maternal blood and associated factors in rural areas in Shanxi Province, China. *Environ Int*, vol. 66, 2014, pp. 157–164.
323. Batáriová A., Spěnáčková V., Beneš B., Čejchanová M., Šmíd J., Černá M., Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health*, vol. 209, 2006, pp. 359–366.
324. Turci, Roberta, Claudio Balducci, et al. "A Simple and Fast Method for the Determination of Selected Organohalogenated Compounds in Serum Samples from the General Population." *Toxicology Letters*, vol. 192, no. 1, 2010, pp. 66–71, doi:10.1016/j.toxlet.2009.04.011.
325. Alshaarawy, O., Zhu M., et al. "Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Biomarkers and Serum Markers of Inflammation. A Positive Association That Is More Evident in Men." *Environmental Research*, vol. 126, Elsevier, 2013, pp. 98–104, doi:10.1016/j.envres.2013.07.006.

326. Rotenberg, Z., et al. "Elevation of Serum Lactic Dehydrogenase Levels as an Early Marker of Occult Malignant Lymphoma." *Cancer*, vol. 54, no. 7, 1984, pp. 1379–81.
327. Suarez, C. R., et al. "Serum LDH Values in Childhood Acute Leukemias and Non-Hodgkin's Lymphoma." *Medical and Pediatric Oncology*, vol. 12, no. 2, 1984, pp. 89–92, doi:10.1002/mpo.2950120205.
328. Ferrara, F., and Mirto S.. "Serum LDH Value as a Predictor of Clinical Outcome in Acute Myelogenous Leukaemia of the Elderly." *British Journal of Haematology*, vol. 92, no. 3, 1996, pp. 627–31, doi:10.1046/j.1365-2141.1996.00398.x.
329. Dumontet, C., Drai, J., Bienvenu, J., Berard, E.N., Thieblemont, C., Bouafia, F., Bayle, F., Moullet, I., Salles, G., Coiffier, B., Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia*, vol. 13, 1999, pp. 811-817.
330. Troup, S.B., Swisher, S.N., Young, L.E., The anemia of Leukemia. *Am J Med*, vol. 28, no. 5, 1960, pp.751-763
331. Hastings, C., et al. "Increased Post-Induction Intensification Improves Outcome in Children and Adolescents with a Markedly Elevated White Blood Cell Count ($\geq 200 \times 10^9/l$) with T Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia but Not B Cell Disease: A Report from the Children's Oncology Gr." *British Journal of Haematology*, vol. 168, no. 4, 2015, pp. 533–46, doi:10.1111/bjh.13160.
332. Sahu, R.K., et al. "Continuous Monitoring of WBC (Biochemistry) in an Adult Leukemia Patient Using Advanced FTIR-Spectroscopy." *Leukemia Research*, vol. 30, no. 6, 2006, pp. 687–93, doi:10.1016/j.leukres.2005.10.011.
333. Goldman, R., et al. "Smoking Increases Carcinogenic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Human Lung Tissue." *Cancer Research*, vol. 61, no. 17, 2001, pp. 6367–71.
334. Agarwal, T., et al. "Pattern, Sources and Toxic Potential of PAHs in the Agricultural Soils of Delhi, India." *Journal of Hazardous Materials*, vol. 163, no. 2–3, 2009, pp. 1033–39, doi:10.1016/j.jhazmat.2008.07.058.
335. Manoli, E., A. Kouras, et al. "Profile Analysis of Ambient and Source Emitted Particle-Bound Polycyclic Aromatic Hydrocarbons from Three Sites in Northern Greece." *Chemosphere*, vol. 56, no. 9, 2004, pp. 867–78, doi:10.1016/j.chemosphere.2004.03.013.
336. Chrysikou L.P., Samara C.A., Seasonal variation of the size distribution of urban particulate matter and associated organic pollutants in the ambient air. *Atmos Environ*, vol. 43, no. 30, 2009, pp. 4557–4569.
337. Tolis, E., Saraga, D., Lytra, M. et al., Concentration and chemical composition of PM_{2.5} for a one-year period at Thessaloniki, Greece: a comparison between city and harbor area. *Atmos. Environ.*, vol. 113, 2015, pp. 197e207.
338. Mantis, J., et al. "PM₁₀-Bound Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in the Greater Area of Athens, Greece." *Chemosphere*, vol. 59, no. 5, 2005, pp. 593–604, doi:10.1016/j.chemosphere.2004.10.019.
339. Manoli, E., A. Chelioti-Chatzidimitriou, et al. "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Trace Elements Bounded to Airborne PM₁₀ in the Harbor of Volos, Greece: Implications for the Impact of Harbor Activities." *Atmospheric Environment*, vol. 167, Elsevier Ltd, 2017, pp. 61–72, doi:10.1016/j.atmosenv.2017.08.001.
340. De Pieri S., Arruti A., Huremovic J., Sulejmanovic J., Selovic A., Đorđević D., Fernández-Olmo I., Gambaro A., PAHs in the urban air of Sarajevo: levels, sources, day/night variation, and human inhalation risk. *Environ Monit Assess*, vol. 186, 2014, pp. 1409–1419.
341. Slezakova K., Pires J.C.M. et al., PAH air pollution at a Portuguese urban area: carcinogenic risks and sources identification. *Environ Sci Pollut Res*, vol. 20, 2013, pp. 3932–3945.
342. Valavanidis, A., et al. "Characterization of Atmospheric Particulates, Particle-Bound Transition Metals and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons of Urban Air in the Centre of Athens (Greece)." *Chemosphere*, vol. 65, no. 5, 2006, pp. 760–68, doi:10.1016/j.chemosphere.2006.03.052.

343. Voutsas, D., and C. Samara. "Labile and Bioaccessible Fractions of Heavy Metals in the Airborne Particulate Matter from Urban and Industrial Areas." *Atmospheric Environment*, vol. 36, no. 22, 2002, pp. 3583–90, doi:10.1016/S1352-2310(02)00282-0.
344. Pasiadis, I. N., et al. "Determination of As in Particulate Matter Using Se as an Internal Standard by Multi-Element Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry." *Analytical Methods*, vol. 6, no. 19, Royal Society of Chemistry, 2014, pp. 7848–53, doi:10.1039/c4ay01506a.
345. Vassilakos, Ch, et al. "Estimation of Selected Heavy Metals and Arsenic in PM10 Aerosols in the Ambient Air of the Greater Athens Area, Greece." *Journal of Hazardous Materials*, vol. 140, no. 1–2, 2007, pp. 389–98, doi:10.1016/j.jhazmat.2006.11.002.
346. Terzi, E., et al. "Chemical Composition and Mass Closure of Ambient PM10 at Urban Sites." *Atmospheric Environment*, vol. 44, no. 18, Elsevier Ltd, 2010, pp. 2231–39, doi:10.1016/j.atmosenv.2010.02.019.
347. Finardi, S., et al. "Seasonal Variation of PAHs Concentration and Source Attribution through Diagnostic Ratios Analysis." *Urban Climate*, vol. 22, Elsevier B.V., 2017, pp. 19–34, doi:10.1016/j.uclim.2015.12.001.
348. Mostert, M.M.R., Ayoko, G.A., Kokot, S., Application of chemometrics to analysis of soil pollutants. *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 29, 2010, pp. 430e435.
349. Hwang, H.-M., Wade, T.L., Sericano, J.L., Concentrations and source characterization of polycyclic aromatic hydrocarbons in pine needles from Korea, Mexico, and United States. *Atmospheric Environment*, vol. 37, 2003, pp. 2259e2267.
350. Katsoyiannis, A., Sweetman A.J., et al. "PAH Molecular Diagnostic Ratios Applied to Atmospheric Sources: A Critical Evaluation Using Two Decades of Source Inventory and Air Concentration Data from the UK." *Environmental Science and Technology*, vol. 45, no. 20, 2011, pp. 8897–906, doi:10.1021/es202277u.
351. Tobiszewski, M., and Namieśnik J., "PAH Diagnostic Ratios for the Identification of Pollution Emission Sources." *Environmental Pollution*, vol. 162, 2012, pp. 110–19, doi:10.1016/j.envpol.2011.10.025.
352. Luo, X.J., et al. "Distribution, Source Apportionment, and Transport of PAHs in Sediments from the Pearl River Delta and the Northern South China Sea." *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 55, no. 1, 2008, pp. 11–20.
353. Liu, Y., et al. "Source Apportionment of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Surface Sediments of the Huangpu River, Shanghai, China." *Science of the Total Environment*, vol. 407, no. 8, Elsevier B.V., 2009, pp. 2931–38, doi:10.1016/j.scitotenv.2008.12.046.
354. Boonyatumanond R., Murakami M., Wattayakorn G., Togo A., Takada H., Sources of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in street dust in a tropical Asian mega-city, Bangkok, Thailand. *Sci Total Environ*, vol. 384, 207, pp. 420–32.
355. Zuo Q., Duan Y.H., Yang Y., Wang X.J., Tao S., Source apportionment of polycyclic aromatic hydrocarbons in surface soil in Tianjin, China. *Environ Pollut*, vol.147, 2007, pp. 303–10.
356. Wang Z., Li K., Lambert P., Yang C., Identification, characterization and quantitation of pyrogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and other organic compounds in tire fire products. *J Chromatogr A*, vol.1139, 2007, pp. 14–26.
357. Manoli, E., D. Voutsas, et al. "Chemical Characterization and Source Identification/ Apportionment of Fine and Coarse Air Particles in Thessaloniki, Greece." *Atmospheric Environment*, vol. 36, no. 6, 2002, pp. 949–61, doi:10.1016/S1352-2310(01)00486-1.
358. Saffari, A., et al. "Increased Biomass Burning Due to the Economic Crisis in Greece and Its Adverse Impact on Wintertime Air Quality in Thessaloniki." *Environmental Science and Technology*, vol. 47, no. 23, 2013, pp. 13313–20, doi:10.1021/es403847h.
359. Khalili, N.R., Scheff, P.A., Holsen, T.M., PAH source fingerprints for coke ovens, diesel and gasoline engine, highway tunnels, and wood combustion emissions. *Atmos. Environ.*, vol. 29, 1995, 533-542.
360. United States Environmental Protection Agency, USEPA, 1996. Chapter 3.4 large stationary diesel engines. In: *Compilation of Air Pollutant Emission Factors*,

- AP42, , fifth ed.vol. I. Office of the Federal Register National Archives and Records Administration, US Government Printing Office, Washington. DC, USA.
361. Pongpiachan, S., Hattayanone, M., Choochuay, C., Mekmok, R., Wuttijak, N., Ketranakul, A., Enhanced PM10 bounded PAHs from shipping emissions. *Atmos. Environ.*, vol. 108, 2015, pp.13-19.
 362. Donato, A., Gregoris, E., Gambaro, A., Merico, E., Giua, R., Nocioni, A., Contini, D., Contribution of harbor activities and ship traffic to PM2.5, particle number concentrations and PAHs in a harbor city of the Mediterranean Sea (Italy). *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 21, 2014, 9415-9429.
 363. Gregoris, E., Barbaro, E., Morabito, E., Toscano, G., Donato, A., Cesari, D., Contini, D., Gambaro, A., Impact of maritime traffic on polycyclic aromatic hydrocarbons, metals and particulate matter in Venice air. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 23, 2016, 6951-6959.
 364. Vasconcellos, P. C., Souza, D. Z., Sanchez-Ccoyllo, O., Bustillos et al. Determination of anthropogenic and biogenic compounds on atmospheric aerosol collected in urban, biomass burning and forest areas in São Paulo, Brazil, *Sci. Total Environ.*, vol. 408, 2010, pp. 5836–5844, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.08.012>.
 365. Vasconcellos, P. C., Souza, D. Z., Avila, S. G., Araujo, M. et al., Comparative study of the atmospheric chemical composition of three South American cities, *Atmos. Environ.*, vol. 45, 2011, pp. 5770–5777, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.07.018>.
 366. Masiol M, Hofer A, Squizzato S, Piazza R, Rampazzo G, Pavoni B, Carcinogenic and mutagenic risk associated to airborne particle-phase polycyclic aromatic hydrocarbons: a source apportionment. *Atmos Environ*, vol. 60, 2012, pp. 375–382.
 367. Bari MA, Baumbach G, Kuch B, Scheffknecht G, Particle-phase concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air of rural residential areas in southern Germany. *Air Qual Atmos Health*, vol. 3, 2010, pp. 103–116.
 368. Bari MA, Baumbach G, Brodbeck J, Struschka M, Kuch B, Dreher W, Scheffknecht G, Characterisation of particulates and carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in wintertime wood-fired heating in residential areas. *Atmos Environ*, vol. 45, 2011, pp. 7627–7634
 369. Harrison, R.M., Tilling, R., Callén Romero, M.S., Harrad, S., Jarvis, K., A study of trace metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in the roadside environment. *Atmos. Environ.*, vol. 37, 2003, pp. 2391–2402
 370. Spindler, G., Brüggemann, E., Gnauk, T., Grüner, A., Müller, K., Herrmann, H., A four-year size-segregated characterization study of particles PM10, PM2.5 and PM1 depending on air mass origin at Melpitz. *Atmos. Environ.*, vol. 44, 2010, pp. 164–173.
 371. Mohammed, G., Karani, G., Mitchell, D., Trace elemental composition in PM10 and PM2.5 collected in Cardiff, Wales. *Energy Procedia*, vol. 111, 2016, pp. 540–547.
 372. Pérez, N., Pey, J., Querol, X., Alastuey, A., López, M., Viana, M., Partitioning of major and trace components in PM10–PM2.5–PM1 at an urban site in Southern Europe. *Atmos. Environ.*, vol. 42, no. 8, 2007, pp. 1677–1691.
 373. Razos, P., Christides, A., An investigation on heavy metals in an industrial area in Greece. *Int. J. Environ. Res.*, vol. 4, no. 4, 2010, pp. 785–794.
 374. Rivas, I., Viana, M., Moreno, T., Pandolfi, M., Amato, F., Reche, C., Bouso, L., Alvarez-Pedrerol, M., Alastuey, A., Sunyer, J., Querol, X., Child exposure to indoor and outdoor air pollutants in schools in Barcelona, Spain. *Environ. Int.*, vol. 69, 2014, pp. 200–212.
 375. WHO, 2001. Barium and Barium Products. Geneva.
 376. Pasias, I.N., Thomaidis, N.S., Bakeas, E.B., Piperaki, E.A., Application of zirconiumiridium permanent modifier for the simultaneous determination of lead, cadmium, arsenic and nickel in atmospheric particulate matter by multi-element electrothermal atomic absorption spectrometry. *Environ. Monit. Assess.*, vol. 185, 2013, pp. 6867–6879.
 377. Padoan, E., Malandrino, M., Giacomino, A., Grosa, M.M., Lollobrigida, F., Martini, S., Abollino, O., Spatial distribution and potential sources of trace elements in

- PM10 monitored in urban and rural sites of Piedmont Region. *Chemosphere*, vol. 145, 2016, pp. 495–507.
378. Albuquerque, M., Coutinho, M., Rodrigues, J., Ginja, J., Borrego, C., Long-term monitoring of trace metals in PM10 and total gaseous mercury in atmosphere of Porto, Portugal. *Atmos. Pollut. Res.*, vol. 8, 2017, pp. 535–544.
379. Hsu, C.Y., Chiang, H.C., Lin, S.L., Chen, M.J., Lin, T.Y., Chen, Y.C., Elemental characterization and source apportionment of PM10 and PM2.5 in the western coastal of central Taiwan. *Sci. Total Environ.*, vol. 541, 2016, pp. 1139–1150.
380. Gao, Y., Nelson, E.D., Field, M.P., Ding, Q., Li, H., Sherrell, R.M., Gigliotti, C.L., Van Ry, D.A., Glenn, T.R., Eisenreich, S.J., 2002. Characterization of atmospheric trace elements on PM2.5 particulate matter over the New York–New Jersey harbor estuary. *Atmos. Environ.*, vol. 36, 2002, pp. 1077–1086.
381. Lopez, J.M., Callen, M.S., Murillo, R., Garcia, T., Navarro, M.V., de la Cruz, M.T., Mastral, A.M., 2005. Levels of selected metals in ambient air PM10 in an urban site of Saragosa (Spain). *Environ. Res.*, vol. 99, 2005, pp. 58–67.
382. Artífano, B., Gómez-Moreno, F.J., Díaz, E., Amato, F., Pandolfi, M., Alonso-Blanco, E., Coz, E., García-Alonso, S., Becerril-Valle, M., Querol, X., Alastuey, A., van Drooge, B.L., Outdoor and indoor particle characterization from a large and uncontrolled combustion of a tire landfill. *Sci. Total Environ.*, vol. 593–594, 2017, pp. 543–551.
383. Saraga, D., Maggos, Th, Sadoun, E., Fthenou, E., Hassan, H., Tsiouri, V., Karavoltos, S., Sakellari, A., Vasilakos, C., Kakosimos, K., Chemical characterization of indoor and outdoor particulate matter (PM2.5, PM10) in Doha, Qatar. *Aerosol Air Qual. Res.*, vol.17, 2017, pp. 1156–1168.
384. Zhou, S., Yuan, Q., Li, W., Lu, Y., Zhang, Y., Wang, W., Trace metals in atmospheric fine particles in one industrial urban city: Spatial variations, sources, and health implications. *J. Environ. Sci.*, vol. 26, 2014, pp. 205–213.
385. Das, R., Khezri, B., Srivastava, B., Datta, S., Sikdar, P.K., Webster, R.D., Wang, X., 2015. Trace element composition of PM2.5 and PM10 from Kolkata- a heavily polluted Indian metropolis *Atmos. Pollut. Res.*, vol. 6, 2015, pp. 742–750.
386. Hans Wedepohl, K., The composition of the continental crust. *Geochem. Cosmochim. Acta*, vol. 59, 1995, pp. 1217–1232.
387. Cancio, J.L., Castellano, A.V., Hernández, M.C., Bethencourt, R.G., Ortega, E.M., Metallic species in atmospheric particulate matter in Las Palmas de Gran Canaria. *J. Hazard Mater.*, vol. 160, 2008, pp. 521–528.
388. Hieu, N.T., Lee, B.K., Characteristics of particulate matter and metals in the ambient air from residential area in the largest city in Korea. *Atmos. Environ.*, vol. 98, 2010, pp. 526–537
389. Gharib, L.S., Al Sarawi, M., Sulfur dioxide (SO2) and heavy metals accumulation in soils around oil refineries: case study from three southern oil refineries in the state of Kuwait. *Am. J. Environ. Sci.*, vol. 14, no. 1, 2018, pp. 12–43.
390. APTD, 1969. *Air Pollution Aspects of Barium and its Compounds*. National Air Pollution Control Administration, Maryland, USA.
391. Chadwick, O.A., Derry, L.A., Bern, C.R., Vitousek, P.M., Changing sources of strontium to soils and ecosystems across the Hawaiian Islands. *Chem. Geol.*, vol. 267, 2009, pp. 64–76.
392. U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency, 2004. Region 9, Preliminary Remediation Goals, Air–Water Calculations.
393. Park, E., Kim, D., Park, K., Monitoring of ambient particles and heavy metals in a residential area of Seoul, Korea. *Environ. Monit. Assess.*, vol. 137, 2008, pp. 441–449.
394. Sinnnet, D., Krajinovic, M., Labuda, D., Genetic Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, vol. 38, no. 5-6, 2000, pp. 447-462.
395. Lee, Kyoung Mu, et al. “Paternal Smoking, Genetic Polymorphisms in CYP1A1 and Childhood Leukemia Risk.” *Leukemia Research*, vol. 33, no. 2, 2009, pp. 250–58, doi:10.1016/j.leukres.2008.06.031.
396. Canalle, R., et al. “Genetic Polymorphisms and Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.” *Environmental and Molecular Mutagenesis*, vol. 43, no. 2, 2004, pp. 100–09, doi:10.1002/em.20003.

397. Bolufer, P., et al. "Influence of Genetic Polymorphisms on the Risk of Developing Leukemia and on Disease Progression." *Leukemia Research*, vol. 30, no. 12, 2006, pp. 1471–91, doi:10.1016/j.leukres.2006.01.016.
398. Brownson, R.C. "Cigarette Smoking and Risk of Myeloma." *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 83, no. 14, 1991, pp. 1036–37, doi:10.1093/jnci/83.14.1036.
399. Keir, J. L.A., et al. "The Influence of Demographic and Lifestyle Factors on Urinary Levels of PAH Metabolites—Empirical Analyses of Cycle 2 (2009–2011) CHMS Data." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, vol. 2, Springer US, 2020, doi:10.1038/s41370-020-0208-4.
400. Kroll, M.E., et al. "Alcohol Drinking, Tobacco Smoking and Subtypes of Haematological Malignancy in the UK Million Women Study." *British Journal of Cancer*, vol. 107, no. 5, Nature Publishing Group, 2012, pp. 879–87, doi:10.1038/bjc.2012.333.
401. Strom, S.S., et al. "De Novo Acute Myeloid Leukemia Risk Factors: A Texas Case-Control Study." *Cancer*, vol. 118, no. 18, 2012, pp. 4589–96, doi:10.1002/cncr.27442.
402. Wong, O., et al. "A Hospital-Based Case-Control Study of Acute Myeloid Leukemia in Shanghai: Analysis of Personal Characteristics, Lifestyle and Environmental Risk Factors by Subtypes of the WHO Classification." *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 55, no. 3, Elsevier Inc., 2009, pp. 340–52, doi:10.1016/j.yrtph.2009.08.007.
403. Centers for Disease Control and Prevention [website]. 2010 Surgeon Generals' Report—Chemicals in Tobacco Smoke. Available at:http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/chemicals_smoke. (Ιούλιος 2020).
404. Paffenbarger, R.S.Jr., Brand, R.J., Sholtz, R.I., Jung, D.L., Energy expenditure, cigarette smoking, and blood pressure level as related to death from specific diseases. *Am J Epidemiol.*, vol. 108, no. 1, 1978, pp. 12–8.
405. Kinlen, L. J., and E. Rogot. "Leukaemia and Smoking Habits among United States Veterans." *British Medical Journal*, vol. 297, no. 6649, 1988, pp. 657–59, doi:10.1136/bmj.297.6649.657.
406. Garfinkel, L., and Paolo Boffetta. "Association between Smoking and Leukemia in Two American Cancer Society Prospective Studies." *Cancer*, vol. 65, no. 10, 1990, pp. 2356–60.
407. Tulinius, H., Sigfússon, N., Sigvaldason, H., Bjarnadóttir, K., Tryggvadóttir, L., 1997. Risk Factors for Malignant Diseases: A Cohort Study on a Population of 22,946 Icelanders *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, vol. 6, 1997, pp. 863-873.
408. Xu, X., et al. "Cigarette Smoking and the Risk of Adult Leukemia: Results from the Three Mile Island Cohort Study." *Archives of Environmental and Occupational Health*, vol. 62, no. 3, 2007, pp. 131–37, doi:10.3200/AEOH.62.3.131-137.
409. Wakabayashi, I., Sakamoto, K., Masui, H., Yoshimoto, S., Kanamaru, A., Kakishita, E., Hara, H., Shimo-Oka, M., Nagai, K., A case-control study on Risk Factors for Leukemia in a District of Japan *Inter Med* 33:198-203
410. Björk, J., Albin, M., Mauritzson, N., Strömberg, U., Johansson, B., Hagmar, L., 2001. Smoking and acute myeloid leukemia: Associations with morphology and karyotypic patterns and evaluation of dose-response relations. *Leuk Res.* 25(10):865-872. doi:10.1016/S0145-2126(01)00048-0
411. Björk, J., Johansson, B., Broberg, K., Albin, M., 2009. Smoking as a risk factor for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and its relation to cytogenetic findings: A case-control study. *Leuk Res.* 33(6):788-791. doi:10.1016/j.leukres.2008.10.009
412. Kane, E. V., et al. "Tobacco and the Risk of Acute Leukaemia in Adults." *British Journal of Cancer*, vol. 81, no. 7, 1999, pp. 1228–33, doi:10.1038/sj.bjc.6690833.
413. Mucci, Lorelei A., et al. "Maternal Smoking and Childhood Leukemia and Lymphoma Risk among 1,440,542 Swedish Children." *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 13, no. 9, 2004, pp. 1528–33, doi:10.1016/s0084-3954(07)70260-9.

414. Chang, Jeffrey S., et al. "Parental Smoking and the Risk of Childhood Leukemia." *American Journal of Epidemiology*, vol. 163, no. 12, 2006, pp. 1091–100, doi:10.1093/aje/kwj143.
415. Fernberg, Pia, et al. "Tobacco Use, Body Mass Index, and the Risk of Leukemia and Multiple Myeloma: A Nationwide Cohort Study in Sweden." *Cancer Research*, vol. 67, no. 12, 2007, pp. 5983–86, doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-0274.
416. Musselman, J.R.B., Blair, C.K., Cerhan, J.R., Nguyen, P., Hirsch, B., Ross, J.A., 2013. Risk of adult acute and chronic myeloid leukemia with cigarette smoking and cessation. *Cancer Epidemiol* 37(4):410-6 doi: 10.1016/j.canep.2013.03.012
417. Neal, Michael S., et al. "Quantification of Benzo[a]Pyrene and Other PAHs in the Serum and Follicular Fluid of Smokers versus Non-Smokers." *Reproductive Toxicology*, vol. 25, no. 1, 2008, pp. 100–06, doi:10.1016/j.reprotox.2007.10.012.
418. Jedrychowski, W.A., et al. "The Relationship between Prenatal Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and PAH-DNA Adducts in Cord Blood." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, vol. 23, no. 4, Nature Publishing Group, 2013, pp. 371–77, doi:10.1038/jes.2012.117.
419. Xia, Z., et al. "Pollution Level, Inhalation Exposure and Lung Cancer Risk of Ambient Atmospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Taiyuan, China." *Environmental Pollution*, vol. 173, Elsevier Ltd, 2013, pp. 150–56, doi:10.1016/j.envpol.2012.10.009.
420. Armstrong, Ben G., and G. Gibbs. "Exposure-Response Relationship between Lung Cancer and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)." *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 66, no. 11, 2009, pp. 740–46, doi:10.1136/oem.2008.043711.
421. Metayer, C., et al. "A Task-Based Assessment of Parental Occupational Exposure to Organic Solvents and Other Compounds and the Risk of Childhood Leukemia in California." *Environmental Research*, 2016, doi:10.1016/j.envres.2016.06.047.
422. Filippini, T., Elizabeth E.H., et al. "Association between Outdoor Air Pollution and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis." *Environmental Health Perspectives*, vol. 127, no. 4, 2019, p. 46002, doi:10.1289/EHP4381.
423. Heck, J.E., Andrew S. Park, et al. "Risk of Leukemia in Relation to Exposure to Ambient Air Toxics in Pregnancy and Early Childhood." *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, vol. 217, no. 6, Elsevier GmbH., 2014, pp. 662–68, doi:10.1016/j.ijheh.2013.12.003.
424. Alicandro, G., et al. "Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Lymphatic and Hematopoietic Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies." *Archives of Toxicology*, vol. 90, no. 11, Springer Berlin Heidelberg, 2016, pp. 2643–56, doi:10.1007/s00204-016-1822-8.
425. Bian, Q., Alharbi, B., Collett, J., Kreidenweis, S., Pasha, M.J., 2016. Measurements and source apportionment of particle-associated polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air in Riyadh, Saudi Arabia. *Atmos Environ.* 137:186-198. doi:10.1016/j.atmosenv.2016.04.025
426. Cheng, J., Yuan, T., Wu, Q., Zhao, W., Xie, H., Ma, Y., Ma, J., Wang, W., 2007. PM10-bound polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and cancer risk estimation in the atmosphere surrounding an industrial area of Shanghai, China. *Water Air Soil Pollut* 183(1-4):437-446. doi:10.1007/s11270-007-9392-2
427. Wang, W., Simonich, S.L.M., Wang, W., Giri, B., Zhao, J., Xue, M., Cao, J., Lu, X., Tao, S., 2011. Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbon concentrations and gas/particle partitioning at background, rural village and urban sites in the North China Plain. *Atmos Res.* 99(2):197-206. doi:10.1016/j.atmosres.2010.10.002
428. Song, Xiao Fei, et al. "Investigation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Level in Blood and Semen Quality for Residents in Pearl River Delta Region in China." *Environment International*, vol. 60, Elsevier Ltd, 2013, pp. 97–105, doi:10.1016/j.envint.2013.08.003.
429. Çok, I., et al. "Analysis of Human Milk to Assess Exposure to PAHs, PCBs and Organochlorine Pesticides in the Vicinity Mediterranean City Mersin, Turkey." *Environment International*, vol. 40, no. 1, Elsevier Ltd, 2012, pp. 63–69, doi:10.1016/j.envint.2011.11.012.

430. Autrup, H., Metabolic Activation of Chemical Carcinogens in Animal and Human Tissues: DNA Binding. *Ann N Y Acad Sci.*, vol. 1534, no. 1, 1988, pp. 89-94. doi:10.1111/j.1749-6632.1988.tb30097.x
431. Haritash, A. K., and C. P. Kaushik. "Biodegradation Aspects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs): A Review." *Journal of Hazardous Materials*, vol. 169, no. 1-3, 2009, pp. 1-15, doi:10.1016/j.jhazmat.2009.03.137.
432. Irigaray, P., et al. "Overweight/Obesity and Cancer Genesis: More than a Biological Link." *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 61, no. 10, 2007, pp. 665-78, doi:10.1016/j.biopha.2007.10.008.
433. Giannandrea, F., et al. "Pesticide Exposure and Serum Organochlorine Residuals among Testicular Cancer Patients and Healthy Controls." *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, vol. 46, no. 8, 2011, pp. 780-87, doi:10.1080/03601234.2012.597704.
434. Viel, Jean François, et al. "Increased Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Serum Organochlorine Concentrations among Neighbors of a Municipal Solid Waste Incinerator." *Environment International*, vol. 37, no. 2, Elsevier Ltd, 2011, pp. 449-53, doi:10.1016/j.envint.2010.11.009.
435. Ward, Mary H., et al. "Residential Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides and Risk of Childhood Leukemia." *Environmental Health Perspectives*, vol. 117, no. 6, 2009, pp. 1007-13, doi:10.1289/ehp.0900583.
436. Wigle, Donald T., et al. "A Systematic Review and Meta-Analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure." *Environmental Health Perspectives*, vol. 117, no. 10, 2009, pp. 1505-13, doi:10.1289/ehp.0900582.
437. Bassig, B.A., et al. "Pre-Diagnostic Serum Concentrations of Organochlorines and Risk of Acute Myeloid Leukemia: A Nested Case-Control Study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort." *Environment International*, vol. 125, no. January, Elsevier, 2019, pp. 229-35, doi:10.1016/j.envint.2019.01.066.
438. Louis, L.M., et al. "A Prospective Study of Cancer Risk among Agricultural Health Study Farm Spouses Associated with Personal Use of Organochlorine Insecticides." *Environmental Health: A Global Access Science Source*, vol. 16, no. 1, Environmental Health, 2017, pp. 1-11, doi:10.1186/s12940-017-0298-1.
439. Kim, Ki Hyun, Ehsanul Kabir, et al. "Exposure to Pesticides and the Associated Human Health Effects." *Science of the Total Environment*, vol. 575, Elsevier B.V., 2017, pp. 525-35, doi:10.1016/j.scitotenv.2016.09.009.
440. Desgrouas, C., et al. "Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology of *Stephania Rotunda* Lour." *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 154, no. 3, Elsevier, 2014, pp. 537-63, doi:10.1016/j.jep.2014.04.024.
441. Forleo, A. et al. Evaluation of the Volatile Organic Compounds Released from Peripheral Blood Mononuclear Cells and THP1 Cells Under Normal and Proinflammatory Conditions, *Sensors and Microsystems, AISEM 2017. Lecture Notes in Electrical Engineering*, vol 457. Springer, Cham, pp. 269-277. https://doi.org/10.1007/978-3-319-66802-4_34
442. Abraham, J., and S. Silambarasan. "Biodegradation of Chlorpyrifos and Its Hydrolyzing Metabolite 3,5,6-Trichloro-2-Pyridinol by *Sphingobacterium* Sp. JAS3." *Process Biochemistry*, vol. 48, no. 10, Elsevier Ltd, 2013, pp. 1559-64, doi:10.1016/j.procbio.2013.06.034.
443. Rogosnitzky, M., and R. Danks. "Therapeutic Potential of the Biscoclaurine Alkaloid, Cepharanthine, for a Range of Clinical Conditions." *Pharmacological Reports*, vol. 63, no. 2, 2011, pp. 337-47. doi:10.1016/S1734-1140(11)70500-X.
444. Huang, H., et al. "Cepharanthine, an Alkaloid from *Stephania Cepharantha* Hayata, Inhibits the Inflammatory Response in the RAW264.7 Cell and Mouse Models." *Inflammation*, vol. 37, no. 1, 2014, pp. 235-46, doi:10.1007/s10753-013-9734-8.
445. Hibasami H., Takaji S., Murata T., Nakashima K., Cepharanthine potentiates the antitumor effect of methylglyoxal bis (cyclopentylamidino)hydrazone on human leukemia cells. *Anticancer Res*, vol. 11, 1991, pp. 1543-1547.
446. Drake, E.N., and H.H. Sky-Peck. "Discriminant Analysis of Trace Element Distribution in Normal and Malignant Human Tissues." *Cancer Research*, vol. 49, no. 15, 1989, pp. 4210-15.

447. Ebrahim, A.M., et al. "Study of Selected Trace Elements in Cancerous and Non-Cancerous Human Breast Tissues from Sudanese Subjects Using Instrumental Neutron Activation Analysis." *Science of the Total Environment*, vol. 383, no. 1–3, 2007, pp. 52–58, doi:10.1016/j.scitotenv.2007.04.047.
448. Tamano, Haruna, et al. "Preferential Uptake of Zinc, Manganese, and Rubidium in Rat Brain Tumor." *Nuclear Medicine and Biology*, vol. 29, no. 4, 2002, pp. 505–08, doi:10.1016/S0969-8051(02)00289-5.
449. Garg, A. N., et al. "An Elemental Correlation Study in Cancerous and Normal Breast Tissue with Successive Clinical Stages by Neutron Activation Analysis." *Biological Trace Element Research*, vol. 46, no. 3, 1994, pp. 185–202, doi:10.1007/BF02789296.
450. Koedrith, Pr., et al. "Toxicogenomic Approaches for Understanding Molecular Mechanisms of Heavy Metal Mutagenicity and Carcinogenicity." *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, vol. 216, no. 5, Elsevier GmbH., 2013, pp. 587–98, doi:10.1016/j.ijheh.2013.02.010.
451. Dai, Y., et al. "Elevated Lead Levels and Changes in Blood Morphology and Erythrocyte CR1 in Preschool Children from an E-Waste Area." *Science of the Total Environment*, vol. 592, Elsevier B.V., 2017, pp. 51–59, doi:10.1016/j.scitotenv.2017.03.080.
452. Luckett, B.G., et al. "Cadmium Exposure and Pancreatic Cancer in South Louisiana." *Journal of Environmental and Public Health*, vol. 2012, 2012, doi:10.1155/2012/180186.
453. Choi, W.J., and S.H. Han. "Blood Cadmium Is Associated with Osteoporosis in Obese Males but Not in Non-Obese Males: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011." *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 12, no. 10, 2015, pp. 12144–57, doi:10.3390/ijerph121012144.
454. Lane S.W., Bad to the bone. *Blood*, vol. 119, no. 2, 2012, pp. 323-324.
455. Zhang, Y., et al. "Elevated Lead Levels and Adverse Effects on Natural Killer Cells in Children from an Electronic Waste Recycling Area." *Environmental Pollution*, vol. 213, Elsevier Ltd, 2016, pp. 143–50, doi:10.1016/j.envpol.2016.02.004.
456. Blakley B.R., The effect of cadmium on chemical- and viral-induced tumor production in mice. *J Appl Toxicol*, vol. 6, no. 6, 1986, pp. 425-429.
457. Blakley B.R., The effect of lead on chemical- and viral-induced tumor production in mice. *J Appl Toxicol*, vol. 7, no. 3, 1987, pp. 167-172.
458. Sun, N.N., et al. "Dose-Dependent Transcriptome Changes by Metal Ores on a Human Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line." *Toxicology and Industrial Health*, vol. 19, no. 10, 2003, pp. 157–63, doi:10.1191/0748233703th185oa.
459. Kelly, R.S., et al. "Blood Erythrocyte Concentrations of Cadmium and Lead and the Risk of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma: A Nested Case-Control Study." *PLoS ONE*, vol. 8, no. 11, 2013, doi:10.1371/journal.pone.0081892.
460. Bao, Y., et al. "Combination Effects of Chronic Cadmium Exposure and Gamma-Irradiation on the Genotoxicity and Cytotoxicity of Peripheral Blood Lymphocytes and Bone Marrow Cells in Rats." *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 743, no. 1–2, Elsevier B.V., 2012, pp. 67–74.
461. Tapisso, Joaquim Torres, et al. "Induction of Micronuclei and Sister Chromatid Exchange in Bone-Marrow Cells and Abnormalities in Sperm of Algerian Mice (*Mus Spretus*) Exposed to Cadmium, Lead and Zinc." *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 678, no. 1, 2009, pp. 59–64, doi:10.1016/j.mrgentox.2009.07.001.
462. Çelik, A., et al. "A Study on the Investigation of Cadmium Chloride Genotoxicity in Rat Bone Marrow Using Micronucleus Test and Chromosome Aberration Analysis." *Toxicology and Industrial Health*, vol. 21, no. 9, 2005, pp. 243–48, doi:10.1191/0748233705th237oa.
463. Fahmy, M.A., and F.A.E. Aly. "In Vivo and in Vitro Studies on the Genotoxicity of Cadmium Chloride in Mice." *Journal of Applied Toxicology*, vol. 20, no. 3, 2000, pp. 231–38.

464. Choiniere, J., and L. Wang. "Exposure to Inorganic Arsenic Can Lead to Gut Microbe Perturbations and Hepatocellular Carcinoma." *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 6, no. 5, Elsevier, 2016, pp. 426–29, doi:10.1016/j.apsb.2016.07.011.
465. Hodgkin D.C., FRS., Kamper J, Mackay M, Pickworth J., Trueblood K.N., White J.G., Structure of vitamin B12, *Nature*, vol. 158, 1956, pp. 64-66.
466. Mertz W., Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol Rev*, vol. 49, no. 2, 1969, pp. 163-239. doi:10.1152/physrev.1969.49.2.163
467. Scharf, B., et al. "Molecular Analysis of Chromium and Cobalt-Related Toxicity." *Scientific Reports*, vol. 4, 2014, doi:10.1038/srep05729.
468. Elradi M.M.M., Investigation of Selected Trace Elements in Sudanese Patients with Leukemia using NAA, 2010.
469. Ilicin G., Serum copper and magnesium levels in leukemia and malignant lymphoma. *The Lancet*, 1971, pp. 1036-1037.
470. Carpentieri U, Myers J, Thorpe L, Daeschner CW 3rd, Haggard ME. Copper, zinc, and iron in normal and leukemic lymphocytes from children. *Cancer Res*, vol. 46, 1986, pp. 981-4.
471. Zuo, X.L., et al. "Levels of Selenium, Zinc, Copper, and Antioxidant Enzyme Activity in Patients with Leukemia." *Biological Trace Element Research*, vol. 114, no. 1–3, 2006, pp. 41–53, doi:10.1385/BTER:114:1:41.
472. Olaniyi JA, Anifowose A, Akinloye O, Awosika EO, Rahamon SK, Arinola GO, Antioxidant Levels of Acute Leukaemia Patients in Nigeria. *Sierra Leone J Biomed Res*, vol. 3, no. 3, 2011, pp.133-137.
473. Demir, C., et al. "Altered Serum Levels of Elements in Acute Leukemia Cases in Turkey." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 12, no. 12, 2011, pp. 3471–74.
474. Modaresi, A., et al. "Trace Elements (Se, Zn, and Cu) Levels in Patients with Newly Diagnosed Acute Leukemia." *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, vol. 6, no. 4, 2012, pp. 5–10.
475. Akhgarjand, C., et al. "Comparing Serum Levels of Zinc, Copper, Certain Antioxidant Vitamins and Dietary Intakes in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients before and after Chemotherapy." *American Journal of Blood Research*, vol. 8, no. 3, 2018, pp. 21–28.
476. Ra'id M., Al-Taei W., Al-Jeboori M.E., Oxidant and anti-oxidant activities of copper and selenium in leukaemic patients. *J of Univ. of Babylon.*, vol. 22, 2012 , pp. 1–6.
477. Ismaeel, A.A., "Biological Markers Study of Acute and Chronic Myeloid Leukemia." *Middle East Journal of Internal Medicine*, vol. 7, no. 2, 2014, pp. 3–8, doi:10.5742/meim.2014.92495.
478. Alkufi, H.K. "Determination the Levels of Zinc and Copper in Patients with Leukemia." *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*, vol. 4, no. 8, 2015, pp. 812–16.
479. Mohamed R.M.A., Determination of copper and lead in serum of patients with acute leukemia, *Int J Curr. Res. Acad. Rev.*, vol. 3, 2015, pp. 380-387.
480. Chiba, M., and R. Masironi. "Toxic and Trace Elements in Tobacco and Tobacco Smoke." *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 70, no. 2, 1992, pp. 269–75.
481. Pelch, K.E., et al. "Differential DNA Methylation Profile of Key Genes in Malignant Prostate Epithelial Cells Transformed by Inorganic Arsenic or Cadmium." *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 286, no. 3, Elsevier B.V., 2015, pp. 159–67, doi:10.1016/j.taap.2015.04.011.
482. Venza, M., et al. "Epigenetic Effects of Cadmium in Cancer: Focus on Melanoma." *Current Genomics*, vol. 15, no. 6, 2015, pp. 420–35, doi:10.2174/138920291506150106145932.
483. Huang, D., et al. "Global DNA Hypomethylation, Rather than Reactive Oxygen Species (ROS), a Potential Facilitator of Cadmium-Stimulated K562 Cell Proliferation." *Toxicology Letters*, vol. 179, no. 1, 2008, pp. 43–47, doi:10.1016/j.toxlet.2008.03.018.
484. Wu, H., et al. "Heavy Metal(Loids) in Typical Chinese Tobacco-Growing Soils: Concentrations, Influence Factors and Potential Health Risks." *Chemosphere*, vol. 245, Elsevier Ltd, 2020, p. 125591, doi:10.1016/j.chemosphere.2019.125591.

485. Kazi, T.G., et al. "Toxic Metals Distribution in Different Components of Pakistani and Imported Cigarettes by Electrothermal Atomic Absorption Spectrometer." *Journal of Hazardous Materials*, vol. 163, no. 1, 2009, pp. 302–07, doi:10.1016/j.jhazmat.2008.06.088.
486. Bernhard, David, et al. "Metals in Cigarette Smoke." *IUBMB Life*, vol. 57, no. 12, 2005, pp. 805–09, doi:10.1080/15216540500459667.
487. Drago, G., et al. "Relationship between Domestic Smoking and Metals and Rare Earth Elements Concentration in Indoor PM 2.5." *Environmental Research*, vol. 165, no. November 2017, 2018, pp. 71–80, doi:10.1016/j.envres.2018.03.026.
488. Alrobaian, M., and H. Arida. "Assessment of Heavy and Toxic Metals in the Blood and Hair of Saudi Arabia Smokers Using Modern Analytical Techniques." *International Journal of Analytical Chemistry*, vol. 2019, Hindawi, 2019, doi:10.1155/2019/7125210.
489. Badea, M., et al. "Body Burden of Toxic Metals and Rare Earth Elements in Non-Smokers, Cigarette Smokers and Electronic Cigarette Users." *Environmental Research*, vol. 166, no. May, Elsevier Inc., 2018, pp. 269–75, doi:10.1016/j.envres.2018.06.007.
490. Castaño, A., et al. "Mercury, Lead and Cadmium Levels in the Urine of 170 Spanish Adults: A Pilot Human Biomonitoring Study." *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, vol. 215, no. 2, 2012, pp. 191–95, doi:10.1016/j.ijheh.2011.09.001.
491. Leem, A.Y., et al. "Relationship between Blood Levels of Heavy Metals and Lung Function Based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV–V." *International Journal of COPD*, vol. 10, no. 1, 2015, pp. 1559–70, doi:10.2147/COPD.S86182.
492. Abdelgawad T.T., Suliman L.A.E.M., Helaly A.M.N., Motawei S.M., Abdelghany D.A., Heavy metals assessment in Egyptian smokers with lung cancer, *Egyptian J Chest Dis Tuberc*, vol. 67, 2018, pp. 56-61. doi: 10.4103/ejcdt.ejcdt_10_17
493. Kaba, M., et al. "Serum Levels of Trace Elements in Patients with Testicular Cancers." *International Braz J Urol*, vol. 41, no. 6, 2015, pp. 1101–07, doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0460.
494. Samara C., Voutsas D., Size distribution of airborne particulate matter and associated heavy metals in the roadside environment. *Chemosphere*, vol. 59, no. 8, 2005, pp. 1197-1206. doi:10.1016/j.chemosphere.2004.11.061