

A NÖVÉNYVÉDŐSZER FELHASZNÁLÁS HIGIÉNÉS KÉRDÉSEI*

TIMÁR MIKLÓS
az orvostudományok kandidátusa

Országos Munka- és Üzemegészségügyi Intézet, Budapest

A növényvédőszer alkalmazása fokozza a terméseket, csökkenti a fizikai munkát és ezáltal az emberiség számára óriási — és még kellőképpen fel sem használt — előnyöket, jobb és egészségesebb életet teremt.

Ugyanakkor a sokféle és mindig újabb és újabb vegyszerek nagymennyiségű és széleskörű felhasználása, a növényvédőszerrel dolgozókon kívül a lakosság számára is komoly veszélyt jelenthet.

A növényvédőszer felhasználásának növekedése rendkívül gyors volt. 1960—70 között négyszeresre nőtt (kb. 3 000 tonnáról 11 000 tonnára) a hatóanyag felhasználás. 1972-ben kb. 24 000 tonna hatóanyag (az 1970 évi kétszerese) került forgalomba. 1980-ig a tervezett felhasználás újból megkétszereződik és kb. 45 000 tonna lesz.

Ilyen mennyiségű vegyi anyag veszélyességét felesleges hangsúlyozni, különösen mivel a felhasználható anyagoknak több, mint egy negyede erős mérég, melynek szakszerűtlen és gondatlan alkalmazása tömeges halálos mérgezést okozhat.

Ezért indokolt a növényvédőszer engedélyezésének és felhasználásának alakulását a higiéné szempontjából is felmérni és értékelni.

A növényvédőszer engedélyezésével és felhasználásával kapcsolatos higiénés kívánalmakat vázlatosan az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. engedélyezés előtt a növényvédőszereket állatkísérletben toxikológiai szempontból minősíteni kell;

2. a lehetőség szerint arra kell törekedni, hogy az emberre kevésbé veszélyes növényvédőszereket alkalmazzunk;

3. a heveny hatáson kívül ismernünk kell a növényvédőszer emberre gyakorolt idült hatását, a hatóanyag, a metabolitok, a szennyeződések, a vivő és oldószerek figyelembevételével;

4. a veszélyességnak megfelelően kell szabályozni a forgalomba hozatal és raktározás módját és az alkalmazás körét, körülményeit és technológiáját;

5. a növényvédőszer előállításával egyidőben ki kell dolgozni a károsító hatás megelőzésének módját és a mérgezés kezelését.

*A mezőgazdaság higiénéje c. ankéton elhangzott előadás. Budapest, 1974. november 20.

Vizsgáljuk meg legelőször is azt, hogy érvényesül-e Magyarországon a növényvédőszergyártás és felhasználás óriási növekedésével egyidejűleg az a higiénés követelmény, hogy az emberre minél kevésbé veszélyes hatóanyagokat és készítményeket használjanak.

Az ember veszélyeztetettsége — nagyon általánosítva — két formában jelentkezik:

1. a heveny hatásban — heveny mérgezés formájában,
2. idült hatásokban, melyek akkor keletkeznek, ha a vegyi anyag kisebb mennyiségben, de hosszú időn keresztül, rendszeresen bejut a szervezetbe. Ilyenkor a kóros elváltozások, csak hónapok, évek, vagy több évtized után okoznak működési rendellenességet, vagy betegséget. Az e csoportba sorolható hatások között különösen nagy jelentősége van a blasztomogén, ezenbelül a karcinogén, továbbá a teratogén és mutagén hatásoknak.

Valamely növényvédőszer heveny hatása toxicitásától függ. A toxicitást az ún. LD_{50} értékben adják meg. Az LD_{50} az a mennyiség, — mg/kg-ban — melynek hatására a kísérleti állatoknak 50 százaléka elpusztul. Az LD_{50} tehát a hatóanyag, vagy készítmény halált okozó akut toxicitásáról tájékoztat. A növényvédőszer veszélyesség szerinti kategorizálása általában a heveny toxikus hatás; az LD_{50} érték alapján történik.

Megjegyzem, hogy nem mindig elegendő a heveny toxicitás megállapításához a per os és a percutan LD_{50} érték meghatározása. Példa erre a 25%-os paraquat, melynek a heveny aproximatív per os LD_{50} értéke 40–200 mg/kg és eszerint a nagyon veszélyes, vagy mérsékelten veszélyes kategóriába sorolható. Ugyanakkor belélegeztetve az ún. LC_{50} érték patkányban 1 órás expozícióban 6 mg/m³ vagyis a belélegeztetés alapján a 25%-os paraquatot a rendkívül veszélyes I/a kategóriába kell sorolni. Közvetlenül a tüdőre ható vegyi anyagok esetében feltétlenül meg kell határozni az LC_{50} értéket. De érdemes elvégezni ezt a vizsgálatot azért is, mert a vegyszerek gyakran a légutakon át jutnak a szervezetbe és kevés tapasztalatunk van arról, hogy van-e különbség a per os és az inhalatio útján bevitt vegyi anyagok toxicitása között.

A veszélyesség szerinti kategorizálás előtt bemutatom a növényvédőszer hatóanyagok és készítmények számszerű alakulását 1962–74 között (I. táblázat). A csávázószer szám a 12 év alatt alig változott. A gombaölőszer és rovarölőszer megkétszereződtek. A rovarölőszeren belül a nagyon toxikus szerves foszforsavészter hatóanyagok és készítmények megnégyszereződtek. 1962-ben hat hatóanyag és tizenöt készítmény, 1974-ben 25 hatóanyag és 61 készítmény volt forgalomban. A gyomirtószer hasonlóképpen megnégyszereződtek. Általánosságban azt mondhatjuk, hogy a hatóanyagok és készítmények száma a 12 év alatt megkétszereződött. Ez a gyors növekedés, mint majd az idült hatások tárgyalásakor látni fogjuk, toxikológiai megítélés szempontjából egyenlőre megoldatlan nehézségeket jelent.

A Magyarországon használatos növényvédőszereket a WHO javaslata

I. táblázat

Növényvédőszer hatóanyagok és készítmények 1962–1974

Megnevezés	1962		1968		1970		1972		1974	
	H	K	H	K	H	K	H	K	H	K
Csávázó szerek	9	12	10	15	10	15	10	15	10	15
Gombaölő szerek	14	29	21	45	25	49	31	61	33	71
Rovarölő szerek	27	66	29	58	35	67	37	79	41	91
ebből a szerves foszforsav- észterek	6	15	15	30	21	43	23	51	25	61
Gyomirtó szerek	12	21	22	31	27	40	33	45	43	70
Összesen	62	128	82	149	97	171	111	200	127	247

H = hatóanyag
K = készítmény

szerint kategorizáltuk. Ez a kategorizálás az LD₅₀ értéket nemcsak hatóanyagra, hanem a készítményre is megadja. Ezenkívül különbséget tesz szilárd és folyékony halmazállapotú készítmények között és figyelembe veszi a per os LD₅₀-en kívül a percutan LD₅₀-t is. 4 kategóriát különböztet meg: I/a rendkívül veszélyes, I/b nagyon veszélyes, II mérsékeltén veszélyes, és III kismértékben veszélyes.

A II. táblázatban mutatjuk be a Magyarországon 1974-ben engedélyezett fontosabb növényvédőszereket veszélyességi kategóriák szerint.

A táblázatból látható, hogy az összes 1974-ben alkalmazott növényvédőszer 69%-a a III. csoportba sorolható.

A szerves foszforsavészterek 30%-a az I/a.—I/b. kategóriába és 76%-a az I. és II. kategóriába tartozik és csak 24% a kismértékben veszélyes III. kategóriába.

Figyelemreméltó, hogy az I/b kategóriába sorolt anyagok 26,6%-a és a II. kategóriába sorolt anyagok 68,1%-a szabadon forgalmazható. Ez annál inkább figyelemreméltó, mivel az I/b kategóriában a 40%-os készítményekből 4–10 ml, a II. kategóriában 50–100 ml, az emberre halálos adag.

A III. és IV. táblázat az 1965 és 1971 években az I. és II. veszélyesség kategóriába tartozó gyomirtószerek és szerves foszforvasészter rovarölő készítmények értékesített mennyiségét és a hatóanyagok számát szemlélteti.

A bemutatott adatok szerint az a követelmény, hogy a veszélyes szerek helyett kevésbé veszélyeseket alkalmazzunk, nem valósult meg. Éppen ellenkezőleg, a rendkívül és nagyon veszélyes hatóanyagú készítmények száma és értékesített mennyisége jelentősen nőtt.

Miután az erősen toxikus anyagok elsősorban a heveny mérgezés miatt veszélyesek, nézzük meg, hogy jelentősen növekvő felhasználásuk mennyiben befolyásolta a heveny mérgezések előfordulását (1. ábra).

II. táblázat

Növényvédőszer hatóanyagok a WHO veszélyességi kategóriák szerint, 1974

Veszélyességi kategória	Gombaölő szerek			Csávázó szerek			Rovarölő szerek			Gyomirtó szerek			Összesen		Szabadforgalmú	
	H	%	SZ	H	%	SZ	H	%	SZ	H	%	SZ	H	%	H	%
I.a	—	—	—	—	—	—	1	3,4	—	—	—	—	1	0,9	—	—
I.b	1	2,7	—	1	9,1	—	9	31,0	1	4	9,8	3	15	12,7	4	26,7
II.	3	8,1	2	1	9,1	1	13	44,8	9	6	14,6	3	23	19,5	15	65,2
III.	33	89,2	32	9	81,8	9	6	20,7	6	31	75,6	18	79	67,0	65	82,3
Összesen	37	100		11	100		29	100		41	100		118	100	84	71,7

H = hatóanyag SZ = szabadforgalmú

III. táblázat

*Gyomirtószerek értékesített mennyisége
veszélyességi kategóriák szerint*

Veszélyességi kategória	1965. év q	Hatóanyagok száma	1971. év q	Hatóanyagok száma
I.a	—	—	—	—
I.b	7 340	2	12 216	4
II.	1 619	2	10 400	2
Összesen	8 959	4	22 616	6

IV. táblázat

*Szerves foszforsavészter rovarölő készítmények
értékesített mennyisége veszélyességi kategóriák szerint*

Veszélyességi kategória	1965. év q	Hatóanyagok száma	1971. év q	Hatóanyagok száma
I.a	300	1	1 327	1
I.b	26 496	3	31 775	7
II.	771	3	9 212	9
II./III.	111	1	8 450	3
Összesen	27 678	8	50 764	20

Látható, hogy a növényvédőszer mérgezések száma 1967-től ugrásszerűen megnőtt és ugyanezen időtől fogva két év kivételével minden évben 2—3 halálos mérgezés is előfordult.

Ennek a változásnak az oka, hogy erre az időszakra esett a klórozott szénhidrogén készítmények (DDT stb.) használatának korlátozása, ill. betiltása és a nagyon veszélyes szerves foszforsav-észter hatóanyagok alkalmazása.

A halálos foglalkozási mérgezéseket egy kivétellel a rendkívül veszélyes kategóriába sorolt foszdrin és paraquat okozta. A nem halálos foglalkozási mérgezések 49,7%-át a szerves foszforsavészter típusú insecticidek, 8,2%-át a ditiokarbamátok, 7%-át a propaklór, 5,7%-át dinitrofenolok és 3,6%-át fenoxi-ecetsav peszticidek okozták.

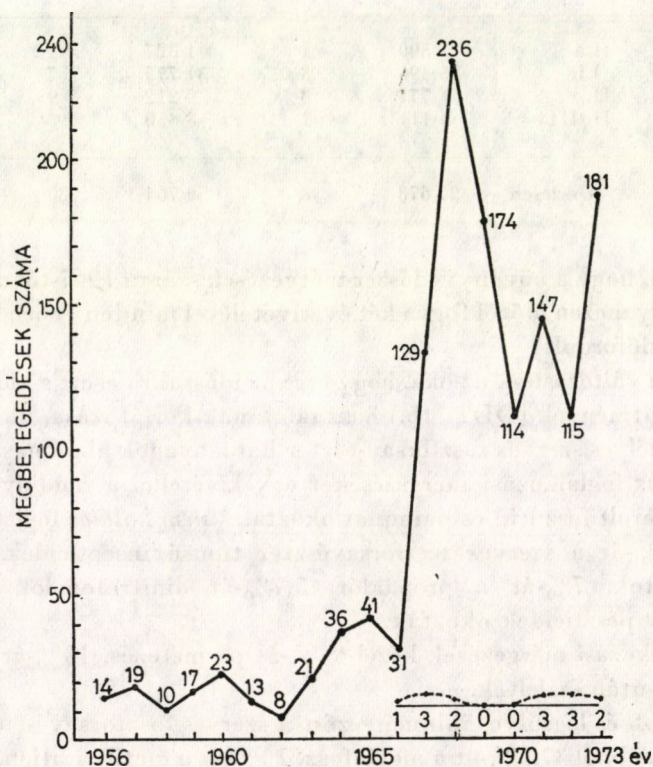
A foglalkozási mérgezések közel 60%-át permetezés, 13%-át szerkeverés közben, vagy után észlelték.

A legtöbb és legsúlyosabb mérgezést a szerves foszforsavészter készítmények okozták, ebből 37,3%-ot a mevinfosz, 16%-ot a metilparation, 15,5%-ot a triklórfon, 5%-ot a metidation, a diklórfosz és a paration. Mennyiségileg és minőségileg is feltűnő a mevinfosz (foszdrin) kirívó helyzete. Direkt jellegű

V. táblázat

Az OMI-ba bejelentett mérgezések 1971. márc.—1973. dec. között

Összes bejelentett mérgezés	19 009	
ebből halálos	899	4,7%
Suicidium (növényvédőszer nélkül)	14 038	
ebből halálos	544	3,9%
Véletlen (növényvédőszer nélkül)	3 767	
ebből halálos	79	2,1%
Suicidium (növényvédőszerrel)	491	
ebből halálos	258	52,5%
Véletlen (növényvédőszerrel)	263	
ebből halálos	10	3,8%
Foglalkozási mérgezés (növényvédőszerrel)	449	
ebből halálos	8	1,8%
Az összes bejelentett halálos mérgezés	899	
ebből halálos növényvédőszer mérgezés	276	30,7%
ebből halálos szervesfoszforsav mérgezés	173	62,6%



1. ábra. A növényvédőszerrel okozott foglalkozási és halálos mérgezések, 1956—1973 közötti időszakban

kolineszteráz-bénító, a szervezetben gyorsan lebomlik és kiürül, állatkísérletek alapján a toxicitása nem kumulatív jellegű. Ennek ellenére, a klinikai tapasztalatok szerint a gyógyulási periódus elhúzódik.

Jól jelzi a szerves foszforsav-észterek nagyfokú toxicitását, az összes bejelentett mérgezések elemzése.

Reprezentatív mintaként az V. táblázatban bemutatom az 1971 márciustól 1973. decemberig az Országos Munka -és Üzemegészségügyi Intézetbe bejelentett összes mérgezéseket.

Az összes mérgezések 4,7%-a volt halálos, ehhez hasonló a vegyi anyagokkal elkövetett suicidiumok (a növényvédőszer nélkül) és a véletlen mérgezések halálozási gyakorisága, valamivel kevesebb a foglalkozási mérgezéseké. A növényvédőszerrel elkövetett suicidiumok 52,5%-a halálos. Az összes bejelentett halálos mérgezések 62,6%-át szerves foszforsavészter hatóanyagú készítmények okozták.

VI. táblázat

*Szerves foszforsavmérgezések
A hatóanyagok veszélyessége és a mérgezés típusa szerint 1971. márc. — 1973. dec.*

Veszélyességi kategória	Foglalkozási mérgezések		Suicidium		Véletlen mérgezések		Hatóanyagok száma		Értékesítés 1971-ben q
	gyógyult	halálos	gyógyult	halálos	gyógyult	halálos	nagy-üzemi	szabad-forgalmi	
							felhasználás		
I.a	82	5	1	7	11	1	1	—	1 320
I.b	79	—	42	37	27	3	6	1	31 770
II.	12	—	31	82	21	1	—	4	4 000
II./III.	35	1	33	26	18	2	—	2	8 400

Végül a VI. és VII. táblázatban bemutatom a szerves foszforsavészter mérgezéseket veszélyességi kategóriák, hatóanyagok és mérgezési típusok szerint.

Feltűnő hogy a halálos suicidiumok többségét, 78%-át a szabad forgalomban kapható (II. és II/III. veszélyességi kategóriába sorolt) készítményekkel (dimetoat, triklorfon, malation, diklorfosz) követték el. Ezek a készítmények 30—40% hatóanyagot tartalmaznak és halálos dózisuk kb. 100—150 ml. A szabad forgalomban kapható, II.—II/III. veszélyességi kategóriába sorolt, nagy koncentrációjú készítmények igen nagy tényleges és potenciális mérgezési veszélyt jelentenek.

A heveny mérgezések tapasztalatait összefoglalva megállapítható, hogy a rendkívül mérgező és nagyon mérgező szerves foszforsavészter hatóanyag-tartalmú készítmények számának és felhasznált mennyiségének növelése általánosan jelentősen növelte a heveny mérgezések számát.

A foglalkozási és véletlen mérgezések száma, a nagyon veszélyes készítmények felhasznált mennyiségéhez viszonyítva nem nagy.

VII. táblázat

*Szerves foszforsav mérgeзések
a hatóanyagok veszélyessége és a mérgeзés típusa szerint
1971. március—1973. december*

Hatóanyag		Foglalkozási mérgeзés		Suicidium		Véletlen mérgeзés		Értékesítés 1971-ben q
		GY	H	GY	H	GY	H	
I.a	Mevinfosz	82	5	1	7	11	1	1 320
I.b	Metilparation	35	—	24	19	8	2	28 000
I.b	Diklorfosz (sz)	11	—	14	11	11	—	760
I.b	Dimeton-o-metil	6	—	1	4	—	—	300
I.b	Foszfamidon	7	—	2	1	4	1	1 000
I.b	Klorfenvinfosz	—	—	—	1	1	—	600
I.b	Paration	9	—	1	1	3	—	—
I.b	Metidation	11	—	—	—	—	—	960
II.	Dimetoat (sz)	7	—	24	53	9	1	1 160
II.	Malation (sz)	4	—	4	26	8	—	1 380
II./III.	Triklorfon (sz)	34	1	33	25	16	2	8 300
II.	Fenitrothion (sz)	—	—	1	3	—	—	500
II./III.	Prolate (sz)	1	—	—	1	2	—	72
II.	Fention (sz)	1	—	2	—	4	—	800

Gy = gyógyult. H = halálos. Sz = szabadforgalmú.

A növényvédőszerrel elkövetett suicidiumok sok halálos mérgeзést okozott. Ezért lenne fontos a mevinfosz és az I/b (nagyon mérgeзő) kategóriába tartozó szerves foszforsavészter tartalmú készítmények felhasználását csak ott engedélyezni, ahol a mérgeзések megelőzésének feltételei minden vonatkozásban megoldottak.

A szabadforgalmú szerves foszforsavészter készítmények engedélyezési feltételeit indokolt volna felülvizsgálni. Általános elvként az alábbiakat javasolom:

1. Az összes I/a és I/b kategóriába tartozó készítmények szabad forgalmát meg kellene tiltani.

2. A II. kategóriába tartozó nagy koncentrációjú szerves foszforsavészter készítmények szabad forgalmát helyes volna korlátozni, a 40%-os oldat már 50—100 ml mennyiségben halálos mérgeзést okozhat. A szabad forgalomban célszerű volna 1—5% hatóanyagot tartalmazó készítményeket engedélyezni. A kismértékben veszélyes kategóriában is kívánatos volna a 10%-nál nagyobb hatóanyagtartalmú készítmények szabad forgalomba hozatalát korlátozni.

3. Elő kellene mozdítani, hogy a szabadforgalmú készítményeket, a lehetőség szerint, granulált formában állítsák elő.

A heveny mérgeзések után, vizsgáljuk meg, hogy milyen veszélyt jelent az idült expozíció.

A növényvédőszerek forgalomba hozatalát és felhasználását engedélyező eljárás előzi meg.

Az engedélykérés elbírálásához többek között az alábbi állatkísérleti adatok szükségesek: a készítmény heveny és idült toxicitása, kumulálódása, mutagén, teratogén és blasztomogén hatása.

Az engedélyező eljárásban kizáró tényezők:

1. A blasztomogén, teratogén és mutagén hatás;
2. feldúsulás a táplálékban;
3. ha egy termelési ciklusban a növényvédőszer nem bomlik el (kivéve a monokultúras gyomirtószereket).

A *heveny toxicitás* megállapítása, ha a kísérleti állatok minősége és az állattartási feltételek kielégítőek, különösebb nehézséget általában nem jelent. A vizsgálatokat általában egéren és patkányon célszerű elvégezni és a per os, a percutan és az inhalációs toxicitást megállapítani.

Az *idült hatás*, és különösen a blasztomogén karcinogén, teratogén, mutagén hatások megítélése már sokkal nehezebb.

Az idült hatás hosszú ideig latens marad, csak hónapok, évek után manifesztálódik. Ezért a környezeti tényezők és az általuk okozott elváltozások oki összefüggésének tisztázása hosszantartó vizsgálatokat igényel, melyek az állatkísérletben is, de méginkább az embervizsgálatokban nagy nehézséget jelentenek.

A károsodás létrejöttét *sok tényező* — exogén és endogén körülmény — befolyásolhatja, ez a kórok megítélésében további nehézséget okoz. Ezért hangsúlyozza, a toxikológia egyik kiváló művelője „kevésbé nehéz egy anyag teratogén hatását kimutatni, mint azokat a körülményeket meghatározni, melyekben a teratogén hatás jelentkezik”. Ezért az állattartás és a kísérleti körülmények standardizálását, annak folyamatosságát feltétlenül biztosítani kell.

Mivel a különböző állatfajták — most nem tárgyalható okok miatt — egy-egy vegyszerre különböző módon reagálnak, a toxikológiai vizsgálatokat lehetőség szerint többfajta emlős állaton célszerű elvégezni. Egy példa. A 2, 4, 5-T teratogén hatását eddig csak patkányban és hörcsögben lehetett kimutatni. Nyúlban, birkában, rénszarvasban, majomban és emberben nem teratogén hatású.

Higiénés szempontból feltétlenül szükséges, hogy meghatározzuk a vegyi anyag hatására jelentkező biológiai változások, károsodások dózis összefüggését, és megállapítsuk azt a dózist, mely az adott kísérleti körülmények között hatástalan.

Az utóbbi években — állatkísérletben — megállapították, hogy a mutagén és teratogén hatások is dóziszfüggőek. Megfelelő módszerekkel meghatározható az a dózis, mely — adott kísérleti körülmények között — már nem rendelkezik mutagén vagy teratogén hatással. Az említett elváltozások dózisfüggőségének meghatározása a higiénés előírások szempontjából rendkívül jelentős, mert elvileg lehetővé teszi olyan vegyi anyagok alkalmazását, melyek csak nagy dózisban mutagén vagy teratogén hatásúak. Ha biztosítani lehet, hogy a

növényvédőszerekből csak hatástalan dózis kerüljön az emberi szervezetbe, akkor feltehetően — és ezt humán epidemiológiai vizsgálatok már néhány esetben megerősítették — a vegyszer veszély nélkül alkalmazható. Elméleti megfontolások alapján feltehető — ezt természetesen vizsgálatokkal kell igazolni —, hogy vannak olyan vegyi anyagok is, melyeknek karcinogén hatása a dózistól függ.

Az idült hatás vizsgálatokban további nehézséget okoz, hogy nemcsak a tiszta hatóanyagot, hanem a metabolitokat, a hatóanyag szennyeződésekét, a vívő és oldószereket is tanulmányozni kell a készítmény elbírálásakor. Több készítmény esetében kimutatták, hogy nem a tiszta hatóanyag, hanem a szennyeződés (pl. a dioxin) okozza a károsodást.

Bizonyos vívő és oldószerek például az azbeszt, a benzol és a kőolaj károsító hatása közismert.

Az elmondott és még számos el nem mondott nehézség ellenére, ma már *elengedhetetlen követelmény, hogy minden vegyi anyagot, növényvédőszert, mely bejuthat az ember szervezetébe, engedélyezés előtt az idült expozíció szempontjából is megvizsgáljanak.*

Az előzetes állatkísérletek feltétlen szükségességét indokolja az is, hogy a ma legismertebb karcinogén hatású anyagokat klinikai megfigyelések, epidemiológiai tanulmányok segítségével derítették fel, és csak utólag vált nyilvánvalóvá, hogy a karcinomaveszélyt állatkísérletes vizsgálatok segítségével előre meg lehetett volna jósolni. Ilyen eset még a legutóbbi időben is előfordult, a vinilklorid blasztomogén hatására klinikai megfigyelések hívták fel a figyelmet.

Természetesen ezeket az előzetes állatkísérleteket, csak akkor lehet megfelelő színvonalon elvégezni, ha az egyes országok jól felszerelt toxikológiai laboratóriumokkal rendelkeznek és ezek között az együttműködés, a kölcsönös tájékoztatás, és nem utolsósorban a toxikológiai vizsgálatok és módszerek bizonyos fokú koordináltsága is megvalósítható.

De még a legjobban felszerelt laboratórium és a jól kiépített koordináció is csak bizonyos számú vizsgálat elvégzését teszi lehetővé. A megfelelő színvonalú vizsgálatok elvégzése csak akkor lehetséges, ha nem alkalmazunk feleslegesen, csak az újdonság kedvéért évenként új hatóanyagokat és készítményeket. Jelenleg az új vegyi anyagok száma, lényegesen nagyobb ütemben növekszik, mint a toxikológiai és higiénés ellenőrzést végző laboratóriumi kapacitás. Ezt az aránytalanságot feltétlenül meg kell szüntetni és ezzel párhuzamosan a kutatási kapacitást is fejleszteni.

Konkrétan a talidomiddal kapcsolatban vetették fel, hogy amikor sok száz nyugtató hatású gyógyszer áll rendelkezésre, melyeknek humán hatása többé vagy kevésbé ismert, érdemes volt-e még egy újabb, kellőképpen nem ismert nyugtatószert forgalomba hozni. Érdemes ezt minden új növényvédőszert bevezetésekor is figyelembe venni, sőt bizonyos — már engedélyezett — növényvédőszerek esetében is mérlegelni.

Ha az állatkísérletek eredményeinek figyelembevételével a növényvédőszer felhasználását engedélyezték, az emberre gyakorolt hatás az alkalmazás során figyelhető meg. Ellenőrizni kell az expozíciót (elsősorban a vegyszert előállító és felhasználó dolgozók expozícióját, ritkábban a lakosságét) és azt is, hogy az állatkísérletben hatástalan mennyiség hatástalan-e az emberi expozícióban is. Így például a szerves foszforsavészter és karbamát expozíció jól ellenőrizhető a vér vagy a vörösvérsejtek kolineszteráz értékének meghatározásával, a DNOC vagy a higany-expozíció, a hatóanyagok vérben vagy vizeletben történő meghatározásával.

A tartós expozícióval egyidejűleg elvégzett időszakos orvosi vizsgálatok lehetővé teszik a latens kóros állapotok vagy a betegségek korai tüneteinek felismerését.

Az emberre vonatkozó idült hatásokat illetően még sok a tisztázásra váró kérdés. Így például általában kevés tapasztalatunk van a dózis — hatás összefüggésről, a kórtani szempontból már nem hatásos dózisiról. Kevésbé ismert a vegyi anyagok mutagén, teratogén, blasztomogén hatása; szerepük az arteriosclerosis vagy coronariascclerosis kialakulásában; hatásuk az endokrin rendszerre, a vegetatív idegrendszerre és a pszichés funkciókra. Mindezek a kérdések kizárólag epidemiológiai vizsgálatok segítségével tanulmányozhatók.

Az elmondottak után nézzük meg, hogy néhány hatóanyag, ill. hatóanyagcsoport idült toxikus hatásáról rendelkezésre álló állatkísérleti és emberre vonatkozó adatokat mennyiben használhatjuk fel a növényvédőszerek higiénés elbírálásában.

Kísérleti és klinikai tapasztalatok egyformán bizonyítják, hogy az idült toxikus hatások megelőzése érdekében kívánatos az ún. persistens, a szervezetben kumulálódó vegyi anyagok felhasználását korlátozni. Ezek a vegyületek hatásukat az expozíció megszűnése után is hosszú ideig kifejtik és a magzatra is károsak lehetnek.

Humán toxikológiai szempontból tehát feltétlenül előnyös volt — a bár hevenyen kevésbé toxikus — de persistens és kumulálódó, klórozott szénhidrogének (a DDT, a HCH, az Aldrin, a Dieldrin) felhasználását csökkenteni, majd megszüntetni.

A továbbiakban helyes volna a még használatban levő persistens anyagok közül a Lindan, a szerves higanyvegyületek és a dinitrofenol-származékok alkalmazását csökkenteni, majd megszüntetni.

Az előzőekben említett vegyületek idült hatása, az állatkísérletek és a vegyszerek előállításával kapcsolatos emberi megfigyelések alapján, ismertek. Csupán kiegészítésképpen említtem meg, hogy a DDT, Aldrin, Klordan — állatkísérletben — embriotoxikus hatásúak, az intrauterin magzati fejlődésben zavarokat okoznak, a reprodukciós képességet csökkentik és növelik az újszülött-elhalálózást.

Kisebbercsoportban, akik a lakosságot általában érő DDT expozíció-

nak voltak kitéve, gyakoribb abortus-előfordulást nem észleltek. Nagyobb expozíció azonban fokozott abortusveszélyt jelenthet.

A klórozott szénhidrogének helyett bevezetett — akutan nagyon toxikus — szerves foszforsavészterek a szervezetben gyorsan elbomlanak és kiürülnek. Az eddigi megfigyelések szerint az idült károsító hatás szempontjából kevésbé veszélyesek.

Bár állatkísérletek alapján feltételezik, hogy a szerves foszforsavészterek a kolineszteráz-gátlástól függetlenül direkt — idegrendszeri és pszichés — hatásokat, esetleg károsodást okozhatnak.

Emberben, ha az expozíció kizárólag szerves foszforsavészter volt, a kolineszteráz-gátláson kívül egyéb idült hatást — a vitatott EMG változásokon és a bizonytalan pszichés magatartásváltozáson kívül — eddig nem észleltek.

Az emberen végzett megfigyelések közül megemlítem a diklórfosszal (DDVP) dolgozók egyéves expozíciós vizsgálatát. Az átlagexpozíció $0,7 \text{ mg/m}^3$ volt, (a legmagasabb érték 3 mg/m^3). A vörösvérsejt acetilkolineszteráz maximumán 35%-kal csökkent. A csökkenés az expozíció megszűnése után 1 hónap alatt normalizálódott. A dolgozók rendszeres klinikai vizsgálata az egész időszak alatt negatív volt, a laboratóriumi vizsgálatok — melyek közül megemlítem a vérképet, a koleszterin-értéket, a különböző enzimvizsgálatokat — a kontrollesoporttal összehasonlítva az egész időszak alatt különbséget nem mutattak. Megfigyeléseik szerint a kolineszteráz-szint érzékenyen és jól jelzi az expozíciót. 1 mg DDVP átlagexpozíciót megengedhetőnek tartanak, úgyszintén az acetilkolineszteráz 30%-os csökkenését. Ez utóbbi kb. megegyezik a hazai előírással, mely az alapszinthez viszonyítva 25%-ot meg nem haladó csökkenést enged meg.

Több országban végzett vizsgálatok tapasztalata alapján megállapították, hogy ezideig nincs bizonyíték, arra, hogy a szerves foszforsavészterek a lakosság körében — a foglalkozási expozíció kivételével — bármiféle biológiai változást előidézhettek volna.

A szerves foszforsavészterrel dolgozók orvosi megfigyelését megkönnyíti, hogy az expozíció a kolineszteráz-gátlás meghatározásával jól ellenőrizhető és szükség esetén szabályozható.

A klinikai tapasztalatok még nem elegendőek ahhoz, hogy a szerves foszforsavészter hatóanyagú növényvédőszernek idült károsító hatását biztonsággal kizárhassuk. Az eddigi tapasztalatok mégis arra utalnak, hogy idült károsodás az alacsony expozícióban feltehetően nem jön létre. Ennek biztos kizárása csak további, érzékenyebb vizsgálómódszerrel végzett epidemiológiai megfigyelések segítségével lehetséges.

A többi, jelenleg használt növényvédőszerről csak néhány megfigyelést említék.

A fenoxiecetsav hatóanyagcsoportba tartozó növényvédőszernek higiénés szempontból fokozott figyelmet érdemelnek. Állatkísérletben, már kisebb

expozícióban is, idegrendszeri elváltozásokat, a hormonreguláció zavarát és májrákosító hatást figyeltek meg. Patkánykísérletben 125 mg/kg 2,4-D napi expozíció, 2 évi megfigyelés alatt rosszindulatú daganatképződést okozott.

A legtöbb növényvédőszer, így pl. a paraquat, a DCPA (3,4-diklór-propion anilid) *idült hatása* még kellőképpen nem ismert.

Befejezésül még röviden foglalkozom az ún. különleges toxikus hatásokkal, a balsztomogén, a teratogén és a mutagén hatásokkal.

A *karcinogén hatás* megállapítása állatkísérletben igen nehéz és az eredmények többször ellentmondóak. Példa erre többek között az Aldrin, Dieldrin és DDT-vel végzett vizsgálatok és a közismerten ellentmondó eredmények. Ugyanakkor, mint már említettem, az emberben klinikailag megfigyelt foglalkozási karcinómákat utólag elő lehetett idézni állatkísérletben is. Miután fordított kísérlet, éspedig olyan vizsgálat, hogy az állatkísérletben karcinogén hatású vegyi anyag emberre is érvényes karcinogén hatását, utólagos emberi megfigyeléssel igazoljuk, preventív okból nem lehetséges, a karcinogén hatással kapcsolatos megelőző intézkedésekben elsősorban az állatkísérletek eredményeire támaszkodhatunk.

Néhány növényvédőszer daganatképző hatását állatkísérletekben kimutatták.

Az aminotriazol állatkísérletben pajzsmirigykarcinómát és májdaganatot okoz. Vasúti munkások között, akik kb. 15 évig amitrollal gyomirtást végeztek (Svédországban), gyakoribb tüdőrák előfordulást találtak és ebben a megfigyelést végző kutató szerint az amitrol-expozíció és a dohányzás együttes hatása nem zárható ki.

A cink és mangántartalmú ditiokarbamátok, melyek kis mennyiségben (0,02—2,7%) etiléntiureát tartalmazhatnak, állatkísérletben pajzsmirigykarcinómát okoznak.

A megfelelően elvégzett állatkísérletben karcinogén hatásúnak bizonyult növényvédőszert forgalomba hozni nem szabad, ill. a forgalomból ki kell vonni. Ilyen esetben a nem hatásos dózis expozíciója, ill. felvétele sem engedélyezhető. A teljes eltiltást az is indokolja, hogy a kokarcinogén tényezőket kevésbé ismerjük és hatásuk érvényesülésének körülményeit általában nem tudjuk előre megítélni.

Az állatkísérletben igazolt karcinogén vagy rosszindulatú daganatképző hatás az alkalmazás szempontjából abszolút kontraindikációt jelent.

Hasonló problémával állunk szemben a teratogén hatást illetően is. Amióta 1962-ben a talidomid hatására súlyos teratogén károsodások jelentkeztek, nagyszámú vizsgálatot végeztek a gyógyszerek és újabban a növényvédőszerek esetleges teratogén hatásának felderítésére.

A növényvédőszerek emberi magzatra kifejtett toxikus hatásáról nagyon kevés információval rendelkezünk.

Japánban észleltek néhány olyan magzatelhalálózást, melyet feltehetően

a szerves foszforsavészter intoxikációval hoznak összefüggésbe. Suicidiumban meghalt nő magzatában a parationt ki lehetett mutatni.

Állatkísérletben többen kimutatták, patkányon és macskán, — akut kísérletben — hogy a paration és a metilparation csak toxikus dózisban okoz enyhe embriotoxikus hatást. Teratogén hatást nem észleltek. A metilparation nagy dózisban (20—60 mg/kg) egérben teratogén hatású.

A diklórfosz hasonlóan a parationhoz olyan dózisban, mely már toxikus tüneteket okoz, embriotoxikus és gyengén teratogén hatású.

A malation, fention, diometon, klórvenvinfosz (utóbbi háromgenerációs kísérletben) patkányban nem teratogén.

A karbaril háromgenerációs patkánykísérletben és hörcsögben 200 mg/kg mennyiségben sem teratogén. Tengerimalacban azonban 300 mg/kg dózis fejlődési rendellenességeket okozott.

A kaptán és a paraquat kis dózisban nem teratogén.

A 2,4-D patkányban 20 mg/kg alatt nem, 50 mg/kg felett teratogén hatású.

A 2, 4, 5-T patkányban és hörcsögben 50—100 mg dózisban (0,1 mg dioxintartalommal) teratogén hatású. Majomban 5—20 mg nem okozott fejlődési rendellenességet (2, 17, 18). Emberben eddig teratogén hatást nem észleltek. 52 dolgozóban, akik 3 éven át a 2, 4, 5-T előállító üzemben dolgoztak és napi 1,6—8,1 mg expozíciónak voltak kitéve, kromoszóma rendellenességet a lymphocytákban nem észleltek.

Az elmondottak szerint az állatkísérletben megvizsgált növényvédőszerek nagyrésze csak nagy, vagy toxikus dózisban embriotoxikus, vagy teratogén hatású. A kísérleti eredmények ellentmondó volta miatt azonban az a kíváncsiság, hogy *olyan növényvédőszerrel, mely állatkísérletben embriotoxikus vagy teratogén-hatású, fogamzóképes korban levő nők ne dolgozzanak*. Egyébként a lakosság részére legfeljebb a nem hatásos dózissal lényegesen kisebb expozíciót szabad megengedni, ill. arra kell törekedni, hogy a fogyasztásra szánt termékek állatkísérletben teratogén hatású növényvédőszert a lehetőség szerint ne tartalmazzanak. A felhasználás megszorítását itt is az indokolja, hogy nem ismerjük kellőképpen és főleg nem tudjuk előre megállapítani a koteratogén tényezőket.

Végül, az engedélyezés szempontjából hogyan értékelhetők a növényvédőszerekkel kapcsolatban leírt *mutagén hatások*, kromoszóma rendellenességek.

Több peszticidről kimutatták, főleg in vitro vizsgálatokban, hogy kromoszóma rendellenességeket okoznak. Az emlős állatokon végzett vizsgálatok ellentmondóak, de rendkívül ritkán határozták meg a növényvédőszerek vizsgálatában a dózis-hatás összefüggést. A már említett cink-dimetil-ditiokarbamat, mely állatkísérletben pajzsmirigy karcinómát idéz elő, emberben kromoszóma rendellenességet okozott. Heveny szerves foszforsavészter mérgezésben kromoszóma károsodásokat mutattak ki.

Ugyanakkor ma már tudjuk, hogy a mutagén hatás dóziszfüggő. Külön-

bőző vegyi anyagokkal végzett vizsgálatok egyértelműen bizonyítják, a dózis-hatás összefüggést. Meghatározható a már nem hatásos, genetikai rendellenességet nem okozó dózis is. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy az expozíció megszűnése után a kromoszóma rendellenességek elmúlhatnak. Ólommérgezésben a vér lymphocytákban észlelt kromoszóma rendellenességek a mérgezés meggyógyulása után 9—18 hónappal már nem voltak kimutathatók.

Ha egy növényvédőszer mutagén hatását állatkísérletben kimutatták, feltétlenül meg kell határozni a nem-hatásos dózist. *A növényvédőszerrel dolgozók és a lakosság expozíciója csak a nem hatásos dózisonál kisebb mennyiségben engedhető meg.*

A fontosabb tennivalókat az alábbiakban foglalom össze:

1. A persistens és kumulálódó hatóanyagok, készítmények alkalmazását ajánlatos fokozatosan csökkenteni, ill. megszüntetni.

2. Hasonlóképpen kívánatos, a rendkívül és nagyon veszélyes kategóriába tartozó növényvédőszerek szabad forgalmát megszüntetni.

3. A szabad forgalomban engedélyezett, 30—40% hatóanyagtartalmú növényvédőszereket célszerű volna lényegesen kisebb koncentrációban forgalomba hozni.

4. A jelenleg használt sokféle hatóanyag és készítmény számát a lehetőség szerint csökkenteni kellene;

5. Új hatóanyag, oldó- és vívőszer bevezetésére csak feltétlenül indokolt esetben kerüljön sor, mert csak így lehet biztosítani, a tudomány mai ismereteinek megfelelő színvonalon, az előzetes toxikológiai vizsgálatokat, az ellenőrző vizsgálatokat és a humán epidemiológiai vizsgálatokat.

6. A növényvédőszerek engedélyezési eljárásában pontosabban meg kell határozni az alkalmazást kizáró okokat, gondolok itt elsősorban a blasztomogén, a teratogén és a mutagén hatásokra.

7. Ki kell dolgozni a növényvédőszer engedélyezéséhez szükséges toxikológiai vizsgálatok egységes módszertanát és értékelését.

8. Ha külföldről szerzünk be növényvédőszert, akkor annak toxikológiai dokumentációja feleljen meg a hazai engedélyezési eljárás követelményeinek.

9. A jelenleg működő toxikológiai laboratóriumok és higiénés ellenőrző laboratóriumok kapacitása nem elegendő a szer engedélyezésében előírt, vagy méginkább a jövőben megkívánt vizsgálatok elvégzésére. A toxikológiai rutin-vizsgálatokat és ellenőrző vizsgálatokat végző laboratóriumok felkészültségét, kapacitását növelni kell és ezzel párhuzamosan fejleszteni a kutatási kapacitást.

10. Végül célszerű volna, ha a növényvédőszer kutatást, gyártást és importálást, valamint az ezzel összefüggő humán ártalmak és környezetvédelmi kérdések kutatását és megelőzését — a feladat komplex volta miatt a Magyar Tudományos Akadémia érdekelt osztályai, a három illetékes szakminisztérium (Eü. M, MÉM, NIM) és az irányításuk alatt álló kutatóintézetek szakembereiből létrehozott állandó bizottság irányítsa és koordinálja.