

Barn i Vietnam. Har miljøgifter betydning for utviklingen i første leveår?



5.årsoppgave i Stadium IV- medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Veileder: Jon Øyvind Odland, ISM

Ingvild Strand og Sigrid Bjørndal, MK-03

Tromsø, september 2008.

Innhold

Sammendrag.....	4
1 Innledning og formål.....	5
2 Bakgrunn.....	7
2.1 Generelt om miljøgifter.....	7
2.2 Relevante miljøgifter.....	8
2.2.1 DDT.....	8
2.2.1.1 Helseeffekter av DDT.....	8
2.2.2 HCH.....	9
2.2.2.1 Helseeffekter av HCH.....	9
2.2.3 HCB.....	9
2.2.3.1 Helseeffekter av HCB.....	10
2.2.4 Toxaphene.....	10
2.2.4.1 Helseeffekter av toxaphene.....	11
2.2.5 Dioksiner.....	11
2.2.5.1 Helseeffekter av dioksiner.....	12
2.2.6 PCB.....	12
2.2.6.1 Helseeffekter av PCB.....	13
2.3 Toksiske metaller.....	13
2.3.1 Bly (Pb).....	13
2.3.1.1 Helseeffekter av bly.....	14
2.3.2 Kadmium (Cd).....	14
2.3.2.1 Helseeffekter av kadmium.....	14
2.3.3 Kvikksølv (Hg).....	15
2.3.3.1 Helseeffekter av kvikksølv.....	16
3 Metode.....	17
3.1 Studiedesign.....	17
3.2 Valg av prøvetakingsmateriale.....	18
3.3 Statistisk metode.....	19
4 Resultater.....	19
4.1 Populasjonskarakteristika.....	19

4.2 Deskriptiv statistikk for barna	19
4.3 Analyser av maternalt plasma for miljøgifter.....	20
4.4 Miljøgifters innvirkning på høyde og vekt.....	20
4.5 Andre variabler med innvirkning på høyde og vekt.....	21
5 Diskusjon og konklusjon.....	21
5.1 DDT og DDE	21
5.2 PCB-153	22
5.3 Konklusjon	22
6 Tabeller.....	24
Tabell 1: Utvalgte karakteristika for deltakerne i studien.....	24
Tabell 2: Fødselsvekt for barna i Nha Trang og Dien Khanh.....	25
Tabell 3: Lengde ved fødsel for barna i Nha Trang og Dien Khanh.....	26
Tabell 4: Vekt ved 12 mnd for barna i Nha Trang og Dien Khanh.....	27
Tabell 5: Lengde 12 mnd for barna i Nha Trang og Dien Khanh.....	28
Tabell 6: Gjennomsnittsverdier for vekt og høyde ved fødsel og 12 måneder for barna i studien. P-verdi for forskjeller mellom gruppene.....	29
Tabell 7: Nivåer av polyklorinerte bifenyler (PCBer), <i>p,p'</i> -DDE og <i>p,p'</i> -DDT i maternelt plasma Nha Trang og Dien Khanh, Vietnam.....	30
Tabell 8: Univariate regresjonsanalyse av barnas vekt ved 12 mnd og miljøgifter.....	31
Tabell 9: Univariate regresjonsanalyse av barnas høyde 12 mnd og miljøgifter.....	32
Tabell 10: Univariate regresjonsanalyse av barnas vekt ved 12 mnd og ulike variabler.....	33
Tabell 11:Univariate regresjonsanalyse av barnas høyde ved 12 mnd med ulike variabler.....	34
7 Figurer	35
Figur 1: Kart over Vietnam	35
8 Liste over forkortelser	36
9 Referanser.....	37

Sammendrag

Den mest sårbare tiden i et menneskes liv er fosterstadiets første trimester. For å sikre oss mot helsefarlig påvirkning er det derfor viktig å kartlegge nivåer av miljøgifter i blodet hos gravide kvinner, og å undersøke om høye nivåer av disse giftene kan settes i sammenheng med deres barns utvikling og helse. Flere internasjonale prosjekter arbeider nå med persisterende, toksiske substanser (PTS), hos mennesker i forskjellige geografiske regioner. Det viktigste prosjektet er Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), startet i 1991. Innen nettverket er det etablert sammenlignbare prosjekter i blant annet Vietnam. Dette ble til gjennom et samarbeid mellom NILU (Norsk Institutt for Luftforskning) ved Polarsenteret i Tromsø, Pasteurinstituttet i Nha Trang, Vietnam, og Institutt for Samfunnsmedisin ved Universitetet i Tromsø. Prosjektet inkluderte en tverrsnittsstudie av 240 fødende kvinner fra to ulike regioner i et område av det sentrale Vietnam. Vi har undersøkt om det er forskjeller i utvikling mellom de to studiegruppene med tanke på barnas høyde og vekt ved 12 måneders alder. Vi undersøkte også om eventuelle forskjeller kunne knyttes til registrerte miljøgiftnivåer hos mødrene. Vi fant ingen signifikant forskjell i vekt og høyde mellom de to studiegruppene. Bare for PCB153, p,p'-DDE og p,p'-DDT lå nivået i et tilstrekkelig antall prøver over deteksjonsgrensen. Det var signifikant høyere nivå av PCB153 i Nha Trang enn i Dien Khanh, men vi kunne ikke påvise noen effekter av dette på barnas høyde eller vekt.

1 Innledning og formål

Den mest sårbare tiden i et menneskes liv er fosterstadiets første trimester. For å sikre oss mot helsefarlig påvirkning er det derfor viktig å kartlegge nivåer av miljøgifter i blodet hos gravide kvinner, og å undersøke om høye nivåer av disse giftene kan settes i sammenheng med deres barns utvikling og helse. Flere internasjonale prosjekter arbeider nå med dette, og undersøker nivåer av miljøgifter, kalt persisterende, toksiske substanser (PTS), hos mennesker i forskjellige geografiske regioner. Det viktigste prosjektet er Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), startet i 1991. Innen nettverket er det etablert sammenlignbare prosjekter i alle arktiske land, samt i Vietnam, Sør-Afrika, Brasil og Australia. I motsetning til arktiske strøk, hvor befolkningstettheten er liten, har land som Vietnam en befolkningsmasse tilstrekkelig til å gi epidemiologiske studier styrke nok til å oppdage mulige skadelige effekter.

Prosjektet i Vietnam ble til gjennom et samarbeid mellom NILU (Norsk Institutt for Luftforskning) ved Polarsenteret i Tromsø, Pasteurinstituttet i Nha Trang, Vietnam, og Institutt for Samfunnsmedisin ved Universitetet i Tromsø. Prosjektet ble etablert med hovedmål å vurdere helserisiko relatert til eksponering for PTS, samt å forbedre svangerskapsomsorg og mor-barn helsetjenesten i det sentrale Vietnam. Dette inkluderte en tverrsnittsstudie av 240 fødende kvinner fra to ulike regioner i området. Vi ville undersøke om det er forskjeller mellom studiens to populasjoner og om forskjellene eventuelt kan knyttes til registrerte miljøgiftnivåer hos mødrene. Vi har i bakgrunnsdelen tatt med en generell oversikt over aktuelle miljøgifter, men ikke alle blir berørt i analysedelen. Dette med bakgrunn i at det ikke ble funnet høye nok nivåer i et tilstrekkelig antall prøver til å gå videre med statistiske analyser for mange av miljøgiftene. Vi har likevel valgt å inkludere dette i oppgaven. Det fordi det finnes svært mye litteratur på området, og vi har ønsket å gi en kortfattet og oppdatert oversikt over hva man vet om miljøgifters innvirkning på menneskers, og spesielt barns helse.

Vårt bidrag i selve prosjektet har vært et lengre opphold i Vietnam høsten 2006 hvor vår oppgave skulle være å samle inn og systematisere data fra foretatte kontroller av gravide og deres barn. Det viste seg da vi ankom at disse data allerede var samlet inn. Vår jobb ble da sammenstilling av hovedfila for statistisk bearbeiding. Denne har vært vårt utgangspunkt for videre analyser i SPSS.

Under vårt opphold i Vietnam besøkte vi de ulike fødeenhetene og poliklinikkene hvor kontrollene ble foretatt. Vi hadde samtaler med faglig ansvarlig og fikk innblikk i hvordan kontrollene var utført. Vi var med på graviditetskontroller, fødsler og kontroller av barn. Vi opplevde fødeenhetene som effektive og ryddige, men uten samme teknologiske utstyrsnivå som ved norske fødestuer. Det var færre ansatte per fødende. Vi merket tydelig en kulturforskjell i en del forhold rundt fødesituasjonen. Blant annet lå de fødende kvinnene ved siden av hverandre uten skillevegger, og far fikk ikke være tilstede. Det var ikke akseptabelt å uttrykke smerte. Barnet ble tatt med til et annet rom straks det var født, uten at mor fikk se det først. På poliklinikkene var det enklere standard, men muligheter for ultralydundersøkelse. På disse klinikkene ble det foretatt graviditetskontroller samt kontroller av barna.

Vietnam mangler et sentralt fødselsregister. Vår rolle i prosjektet var dermed også å bidra til etableringen av dette ved å utveksle kunnskap og praktisk erfaring mellom Norge og Vietnam. Vi erfarte selv at forhold som språk, avstand og kultur gjorde et godt samarbeid krevende og tidskonsumerende. Samtidig er det oppløftende å se at man nå er i gang med å opprette et fødselsregister for Nha Trang-regionen, og at dette om noen år kan komme til å omfatte hele Vietnam.

2 Bakgrunn

2.1 Generelt om miljøgifter

PTS, persisterende toksiske substanser, klassifiseres vanligvis i organiske (POPs; Persistent Organic Pollutants) og uorganiske miljøgifter. Uorganiske miljøgifter er hovedsakelig tungmetaller. PTS brytes svært langsomt ned i miljøet, spres over store geografiske avstander med vind- og havstrømmer og er skadelige for mennesker og dyreliv. Stoffene akkumuleres i fettvev hos mennesker, de kan krysse morkakebarrieren og skilles ut med morsmelken. Slik eksponeres barnet for miljøgifter både i mors mage og ved amming.

Man har beregnet at 59 % av fettstoffene i morsmelk skrives seg fra fettlagre i kroppen, 12 % blir nysyntetisert i bl.a. brystets melkekjertler, og 29 % kommer direkte fra matinntaket (1). Ved å avdekke særlige kostholdskilder for miljøgifter og å gi råd om å unngå disse i ammetiden kan vi altså redusere spedbarns eksponering for stoffene noe. Hovedkilden for barnas inntak er likevel lagrene i mors kropp.

Eksponering for miljøgifter skjer vanligvis ikke i doser som gir akutt toksisitet, men i små doser over lang tid. Sammen med mange konfunderende faktorer gjør dette helseeffektene vanskelige å påvise. Effektene utvikles kanskje gjennom generasjoner og kan forventes å virke på nervesystemet og reproduksjonssystemet.

Vietnam skrev under Stockholmkonvensjonen 10. august 2006. Dette er en juridisk bindende avtale som i første omgang har som mål å fase ut bruken av 12 av de giftigste organiske miljøgifter. Disse er nå forbudt i Vietnam, men en del av stoffene er fortsatt i økosystemet av ulike årsaker. De 12 stoffene er aldrin, klordane, DDT, dieldrin, dioksiner, endrin, furaner, heptaklor, HCB, Mirex (perkloropentasyklodekan), PCB og toxaphener. I vår studie har vi undersøkt for DDT, HCB, PCB, toxaphener og dioksiner.

2.2 Relevante miljøgifter

2.2.1 DDT

DDT-gruppen består hovedsakelig av *p,p'*-DDT, samt *p,p'*-DDE og *p,p'*-DDD. DDT med metabolitter lagres i fettvev og utskilles svært sakte, primært via urin og fæces. Stoffet går over i morsmelken og krysser placentabarrieren. I miljøet brytes DDT ned til DDE. DDE er en svært stabil metabolitt som ikke brytes videre ned, og er den av DDTs isomerer som gjenfinnes i humant vev i de høyeste konsentrasjonene. DDEs halveringstid er 7-11 år, DDT 4 år.

DDT er blitt brukt i stort omfang for bekjempelse av skadedyr siden det kom på markedet i 1945. I løpet av 70-tallet ble stoffet forbudt i mange land av økologiske hensyn. Behovet for et middel mot spredning av malaria gjør imidlertid at DDT fortsatt brukes mange steder. Man fant i 2007 DDT i konsentrasjoner i jordsmonnet både i Ho Chi Minh byens kanaler og i Mekongdeltaet, som indikerte pågående, men avtagende bruk av stoffet (2). Nivåene ble funnet å være høyere i urbane enn i rurale områder og overskred i enkelte prøver anbefalingene. Konsentrasjonene lå likevel 50 % lavere enn 5 år tidligere. I Hanoi ble det i 2007 stoffet målt i nivåer som ikke tydet på nylig bruk (3).

I 2004 ble det funnet at DDT var det organoklorinet som forekom i vietnamesisk morsmelk i de høyeste konsentrasjonene (4). Verdiene fra Vietnam var blant de høyeste av landene i Asia, med 2100-2300 ng/g fett. Analyser av barnas eksponering for DDT via morsmelk tydet på at det daglige inntaket av DDT for flesteparten av de undersøkte barna var under terskelverdien anbefalt av Health Canada på 20 µg/kg/dag. For noen av barna var imidlertid inntaket høyere enn anbefalt.

2.2.1.1 Helseeffekter av DDT

Svært mye forskning er utført med tanke på mulige uheldige virkninger av DDT. Forsøk har vist at DDT har hormonhermende, immunmodulerende og kreftfremkallende egenskaper hos

dyr, men man har ikke kunnet bevise kreftfremkallende egenskaper hos mennesker. Forskning på spontanabort, fødselsvekt, fysisk utvikling eller ammeperiode har ikke gitt entydige resultater. Hovedtyngden av forskning taler imidlertid for at prenatal eksponering for DDT og dets metabolitter påvirker ulike sider av barns nevrologiske utvikling på en uheldig måte (5).

2.2.2 HCH

Heksaklorosykloheksaner er en gruppe av organoklor-pesticider brukt både i jordbruk og som medikamentell behandling av lus og skabb. Stoffet finnes i 8 isomerer, hvorav bare gamma-HCH (lindane) har egenskaper som pesticid. Lindane er blitt brukt siden 40-tallet, men er nå forbudt i Vietnam samt over 50 andre land, og stoffet vurderes inkludert i Stockholmkonvensjonen. Land som USA bruker imidlertid fortsatt stoffet i sitt jordbruk. Hos mennesker akkumuleres HCH, særlig beta-HCH, i fettvev. Det krysser placenta og utskilles gjennom urin, fæces og brystmelk.

Funn gjort i 2007 tydet på tidligere bruk av HCH i området rundt Hanoi (2). Imidlertid fant man i Asia-Pacific Mussel Watch Program HCH-nivåer i kystfarvannet som antydte fortsatt bruk(6). Man har funnet høyere nivåer av HCH i morsmelk fra Hanoi enn fra Ho Chi Minh, hhv 58 og 13.5 ng/g lipid (4). Dette er intermediære nivåer i en global sammenheng.

2.2.2.1 Helseeffekter av HCH

Det er foreslått at kronisk eksponering for HCH kan forårsake lever- og nyreskade, gi forstyrrelser i nerve- og immunsystem, ha hematologiske effekter og være karsinogent. Man har ikke funnet sikre holdepunkter for dette. Det er imidlertid gjort funn som tyder på at HCH kan virke forstyrrende på tyreoidfunksjonen (7).

2.2.3 HCB

Heksaklorobenzon er en av de mest persisterende miljøgiftene. Stoffet ble mye brukt som et fungicid tidligere. På slutten av 70-tallet opphørte all kommersiell produksjon av stoffet, men ved produksjon og bruk av andre plantevernmidler dannes HCB som et biprodukt. Stoffet er nærmest uløselig i vann. Det krysser placenta og utskilles bl.a. via brystmelk.

I brystmelk hentet fra gravide kvinner i den generelle befolkningen i USA har man funnet HCB i konsentrasjoner på 11-70 ng/g fett. HCB ble i 2004 funnet i morsmelk i nivåer på 2,5 og 3,9 ng/g fett fra henholdsvis Ho Chi Minh og Hanoi (4). Nivåene i Vietnam var lave sammenliknet med globale nivåer.

2.2.3.1 Helseeffekter av HCB

Selv om HCB er et av de hyppigst forekommende organoklorinene i mennesker, er det gjort lite forskning på helsemessige effekter av stoffet. HCB kan synes å ha systemiske, nevrologiske, utviklingsmessige, endokrinologiske og immunologiske toksiske egenskaper. Vi fikk demonstrert HCBs toksiske effekter da sykdom brøt ut i Anatolia, Tyrkia på 1950-tallet etter utbredt inntak av brød som var laget av HCB-behandlet korn (8, 9). Små barn som ble eksponert via morsmelk utviklet annulært erythem med 95 % mortalitet. Andre symptomer var svakhet og kramper. Eldre barn utviklet et symptom bilde diagnostisert som porphyria cutanea tarda rundt 6 måneder etter eksponering, med 10 % mortalitet. 20- 30 år etter eksponering bestod fortsatt plager i form av nevrologiske, dermatologiske og ortopediske abnormaliteter.

Flere dyrestudier har demonstrert HCBs sammenheng med tumordannelse. Hos menn som har arbeidet med fremstilling av organokloriner i Flix i Spania har man funnet en svakt signifikant økt forekomst av kreft i lever, skjoldbruskkjertel og hjerne (10). Nivået av HCB hos disse var den høyeste målt hos mennesker noen gang, med gjennomsnitt 36,7 ng/ml. Man fant ellers ingen endring i denne befolkningens generelle helse. IARC klassifiserer HCB som mulig menneskelig karsinogen, gruppe 2B.

HCB-nivåer i navlestrengsblod er funnet å være negativt korrelert med barnets kroppslengde ved fødselen (11). Oppfølgingsstudier av jenter som ble eksponert for høye konsentrasjoner av HCB i Tyrkia gjort 25-30 år etter eksponering, har vist signifikant økt hyppighet av spontanaborter med økende HCB-nivåer i blodet (12).

2.2.4 Toxaphene

Toxaphene er et insekticid som består av 670 forskjellige kjemikalier kalt polyklorinerte terpenener,- bornanener, bornener, bornadiener og camphener. Toxaphene var det mest brukte

pesticidet i mange deler av verden inntil det ble forbudt i 1982. Det er nå forbudt gjennom Stockholmkonvensjonen. Stoffene gjenfinnes hyppig i humant vev, men å sammenligne publiserte data om stoffene er vanskelig. Dette skyldes tidligere problemer med analyser og kvantifisering av de forskjellige kjemikaliene som utgjør gruppen. I miljøet er toxaphener persisterende og kan gjenfinnes i jordsmonnet i opptil 12 år etter bruk. Toxaphene absorberes lett i kroppen, men metaboliseres og utskilles raskt (90 % i løpet av 24-36 timer). Enkelte bestanddeler lagres dog i fettvev over lengre tid. Eksponering skjer via maten, hvor de høyeste konsentrasjonene finnes i seal blubber, beluga blubber og fiskefett.

Bruk og forekomst av toxaphener i Vietnam er ikke rapportert i litteraturen.

2.2.4.1 Helseeffekter av toxaphene

Toxaphener anses for å ha svært toksiske egenskaper. Fra dyrestudier vet man at store doser påvirker lever, nyre og nervesystem. Eksponering over noe lengre tid kan påvirke binyrene, immunsystemet og fosterutvikling. Det er imidlertid ingen studier som bekrefter effekter av toxaphene hos mennesker.

2.2.5 Dioksiner

Dioksiner er navnet på en klasse organiske miljøgifter av klassen polyklorete dibenzo-p-dioksiner, PCDD, og polyklorete dibenzofuraner, PCDF. Det finnes 210 ulike forbindelser som alle varierer i toksisitet. 17 av forbindelsene er meget toksiske, og bidrar i stor grad til toksisiteten av dioksiner og furaner. Disse har substituert klor i 2, 3, 7 og 8 posisjon. Forbindelsene er biprodukter i en del kjemiske prosesser, og er aldri produsert kommersielt. De kan også dannes naturlig i for eksempel skogbranner. Alle forbrenningssituasjoner hvor klor og karbon er tilstede, er potensielle dioksinkilder.

Dioksiner og PCB med dioksineffekt virker begge ved binding til og aktivering av dioksinreseptor, som også kalles akryl hydrokarbonreseptor. Dette er en transkripsjonsfaktor som aktiverer en rekke cellulære prosesser. TCDD (2,3,7,8) er den mest potente aktivator av dioksinreseptorene, og danner referanseverdi for toksisitet av de andre dioksinene. TCDD har TEF verdi 1. Ettersom man regner med at PCB med dioksineffekt og dioksiner har samme virkningsmekanisme, regner man med at dosene er additive.

Mennesker eksponeres for dioksiner i hovedsak via maten, og særlig via meieriprodukter og fisk. Spesielle anbefalinger gjelder for gravide med tanke på inntak av fet fisk i enkelte områder. I Sør-Vietnam ble det spredt mye dioksiner under Vietnamkrigen i forbindelse med Agent Orange.

2.2.5.1 Helseeffekter av dioksiner

Det har vært to store ulykker hvor mennesker har blitt eksponert for dioksiner. Disse to refereres til som Yusho som skjedde i Japan i 1968 og Yucheng i Taiwan i 1978-79. I begge disse ulykkene ble risolje forurenset med dioksiner og PCB. Det har i etterkant av disse ulykkene vært en rekke studier som har sett på effekter av eksponeringen.

Mennesker som har blitt utsatt for store mengder dioksiner ved ulykker har fått klorakne, en hudsykdom. Andre studier har vist at dioksiner og furaner kan gi variasjoner i nivå av serum lipider, andre dermatologiske effekter relatert til klorakne, mikrosomal enzyminduksjon og gastrointestinale forandringer (13).

Inntaket av dioksiner og furaner er ganske stabilt i befolkningen.

2.2.6 PCB

Polyklorerte bifenyler forkortes ofte PCB, og er en gruppe av syntetiske klorforbindelser som er tungt nedbrytbare i naturen. Det finnes 209 ulike kongenerer av stoffet, og disse opptrer ofte i blandinger. De er svært fettløselige, og det gjør at de kan bioakkumuleres. Stoffene overføres via placenta (14,15) og morsmelk. De deles ofte i to grupper, 12 stoffer med dioksineffekt og resten uten dioksineffekt.

Det er vanskelig å måle utslipp av PCB ettersom PCB ofte er del av et produkt som inngår i andre produkter. I Norge ble PCB forbudt i 1982, og man har laget planer for å få bort produkter med PCB. Man regner med at det fortsatt er noe utslipp av PCB i Norge. Bruksområder for PCB har vært hydraulikkoljer, kondensatorer, transformatorer, maling, lim og fugemasse. I Vietnam er PCB forbudt etter Stockholmkonvensjonen, men fortsatt regner en med at det er stor risiko for eksponering ettersom det fortsatt finnes i ulike installasjoner.

En stor del av eksponeringen for PCB skjer gjennom inntak av kontaminert mat, i hovedsak fisk og kjøtt (16, 17).

2.2.6.1 Helseeffekter av PCB

Effekter av PCB og furaner kunne observeres etter Yucheng ulykken i Taiwan 1978-79 hvor eksponerte utviklet klorakne, hyperpigmentering, perifer nevropati og andre symptomer (18). Barn av mødre utsatt for Yucheng var vekstretardert, hadde dysmorphe fysiske trekk og forsinket kognitiv utvikling, adferdsproblemer og mellomøre sykdom (19, 20, 21, 22, 23,24).

Hsu og medarbeidere fant at gutter født av mødre etter Yucheng-ulykken og som dermed var utsatt for prenatal eksponering for PCB og furaner, hadde forstyrrelser i kjønnshormon-homeostasen ved puberteten (25). Det ble ikke funnet forskjeller i tyreoidafunksjonen.

2.3 Toksiske metaller

2.3.1 Bly (Pb)

Bly kommer inn under gruppen giftige tungmetaller. De siste årene har utslippene av bly blitt redusert kraftig, blant annet ved forbud mot blyhagl og innføring av blyfri bensin. I dag finnes bly vesentlig i blybatterier og blyakkumulatorer. Menneskets viktigste eksponeringskilde for bly er via luftforurensning og næringsmidler. Bly finnes også i fiskeredskaper, maling, blåsesand, lakk, seilbåtkjøler og rundt elektriske kabler. Mange yrker gir en større eksponering slik som arbeidere i gruver, smelteverk og glassindustri. I områdene rundt slike næringer vil eksponeringen være høyere.

Bly kan ikke penetrere blod-hjerne-barrieren hos voksne. Barn har en mer permeabel blod-hjerne-barriere, og bly krysser derfor lettere denne. Barn har dessuten et høyere opptak av bly sammenlignet med voksne, slik at barn er mer utsatt for blyeksponering og dertil skadelige effekter. Tetrametyl bly og tetraetyl bly kan penetrere huden, og kan også krysse blod-hjerne-barrieren hos voksne.

2.3.1.1 Helseeffekter av bly

Akutt eksponering for bly kan gi proksimal renal tubulær skade (26). Det er vist at langtidseksponering for bly kan gi nyreskade

Uorganisk bly er klassifisert som en sannsynlig human karsinogen klasse 2A av IARC i 2006 på bakgrunn av dyrestudier og humane studier (27). Organisk bly er klassifisert i gruppe 3; ikke klassifiserbar i forhold til karsinogenitet hos mennesker.

Bly akkumuleres i næringskjeden, og gir kroniske helseplager i form av nevrotoksisitet og immunologiske effekter. Bly passerer placenta (28). Ved eksponering under graviditet er det sett fosterskader. Det er også forskning som tyder på at lav eksponering av bly hos barn kan innvirke på intellektuell utvikling.

Jelliffe-Pawlowski et al. fant i 2006 en negativ korrelasjon mellom mors nivå av bly i blodet og gestasjonsalder. (29) I samme studie så man også at risikoen for fødsel før termin samt liten for gestasjonsalder (SGA) var økt hos de mødrene som hadde forhøyede nivåer av bly i blodet. Selevan et al. fant i 2003 at bakgrunnseksponering for bly kan gi redusert vekst og pubertetsutvikling hos jenter (30).

2.3.2 Kadmium (Cd)

Kadmium er et grunnstoff med atomnummer 48, og finnes naturlig i årer sammen med sink, bly og kopper. Bruksområder for kadmium er stabilisatorer i PVC produkter, fargepigment, legeringer og oppladbare nikkel-kadmium batterier. Metallisk kadmium brukes i hovedsak til antirustmiddel. Kadmium finnes også som forurensning i fosfatgjødsel. Tobakksrøyking er en stor eksponeringskilde for kadmium, og det er vist blodverdier for røykere hvor nivået av kadmium er 4-5 ganger høyere enn hos ikke-røykere (31). For ikke-røykere er maten den største eksponeringskilden (32).

2.3.2.1 Helseeffekter av kadmium

Den viktigste helseeffekten av kadmium er nyreskade med tubulær skade (31). Det internasjonale byrå for kreftforskning, IARC, klassifiserer kadmium i klasse 1, og sier med

det at kadmium har karsinogene effekter på mennesker (33). Det er en sterk assosiasjon mellom lungecancer og kadmiemeksposisjon, mens det er en svakere sammenheng med nyre- og prostatacancer (34).

Placenta fungerer som en selektiv barriere for kadmium, og reduserer nivået hos fosteret med 40-50 % (28, 35, 36). Kadmium akkumulerer i ovariene hos røykere, og kan redusere kvaliteten på humane egg (37).

Akutt intoksikasjon med kadmium kan gi skader på testes, lever og lunger (38, 39). Kadmium har en lav ekskresjonsrate, og har en halveringstid på 15-20 år (40).

I Japan i 1950 ble de første tilfellene av Itai-itai-sykdom oppdaget for første gang. Kvinner fikk plager fra ledd og ryggrad, og ble til slutt sengeliggende. Grunnen var at risåkrene ble vannet med vann som kom fra gruvene lenger oppe i dalen, og inneholdt store mengder kadmium. Kadmium ble oppkonsentrert i avlingene, og ga symptomer som beskrevet. (41, 42). Kadmium forstyrrer kalsium-metabolismen, og gir økt beinresorpsjon (43).

2.3.3 Kvikksølv (Hg)

Kvikksølv regnes til gruppen tungmetaller, og finnes i tre ulike former; selve metallet, uorganisk salt og organiske stoffer (metyl Hg, etyl Hg og fenyl Hg) med ulik tiggjengelighet og toksisitet i naturen. Kvikksølv har et lavt kokepunkt, og det kan spres over store avstander via aerosoler. Mikroorganismer omgjør kvikksølv til metylkvikksølv (44), og metylkvikksølvet oppkonsentreres i næringskjeden. Spesielt høye verdier kan vi finne i predatorfisk slik som sverdfisk, tunfisk, makrell og hai (45, 46, 47, 48). Det er i kosthold hvor fisk utgjør en stor andel at mennesker eksponeres for kvikksølv. I tillegg har noen eksperimentelle studier vist at det frigjøres kvikksølv fra amalgamfyllinger. I populasjoner med mange amalgamfyllinger er det vist at amalgamfyllingene er den største eksponeringskilden for kvikksølv (49).

Kvikksølv er i bruk i termometre, barometre, blodtrykksapparater, tannfyllinger og i klorindustri hvor kvikksølv brukes som elektrode. Det er nå forbudt å bruke kvikksølv i tannfyllinger i Norge, men det brukes i mange andre land fortsatt.

2.3.3.1 Helseeffekter av kvikksølv

Akutt forgiftning med uorganisk kvikksølv kan gi lungeskade. Kronisk forgiftning er karakterisert av nevrologiske og psykologiske symptomer slik som tremor, personlighetsendringer, rastløshet, angst, søvnforstyrrelser og depresjoner. Symptomene er reversible ved endt eksponering.

Organisk kvikksølv har en latenstid på en måned eller lengre tid etter eksponering før symptomene dukker opp, og det er i hovedsak nevrologiske symptomer som vises (50). Metylkvikksølv har toksiske effekter på hjernen under utvikling, og dette har vært kjent siden 1950-tallet. Da ble det oppdaget i Minamata i Japan at gravide som spiste fisk som inneholdt store doser metylikvikksølv, fikk barn med cerebral parese. Over 30 barn ble født med CP, mens mødrene var affisert i mindre grad (51). I Irak i 1972 så man en lignende episode hvor brød var kontaminert med metylikvikksølv der det i hovedsak spedbarn og barn ble affisert (52). Mye av dette kan forklares med at barns blod-hjerne-barriere ikke er fullstendig utviklet før ved ettårs alder, og at metylikvikksølv derfor kan krysse barrieren (53). I tillegg krysser metylikvikksølv placenta (54).

Det er gjort flere studier på in utero eksponering av metylikvikksølv, og en studie fra New Zealand fant nedsatt score på WISC intelligenstest hos barn født av mødre med høyt kvikksølvnivå i blodet (55, 56). En studie på Færøyene fant en negativ sammenheng mellom in utero eksposisjon for kvikksølv og barnas prestasjoner i et vidt spekter av hukommelses-, oppmerksomhets-, språk- og visuell persepsjonstester (57).

3 Metode

3.1 Studiedesign

I vår studie ble det inkludert 240 gravide kvinner fordelt på tre fødeenheter, to i Nha Trang og en i Dien Khanh, 200 km fra Nha Trang. Begge områdene ligger i det sentrale Vietnam. Figur 1 viser kart over Vietnam. For å bli inkludert i studien måtte kvinnene ha bodd de fem siste årene i området. Det var frivillig å delta i studien, og kvinnene som ville være med skrev under på et samtykkeskjema. Kvinner med spontanaborter ble ikke inkludert. Inklusjonen skjedde ved hjelp av medisinsk ansvarlig fra Pasteur-klinikken i Nha Trang, både på fødeavdelingene og på poliklinikkene.

Kvinnene ble inkludert i to ulike populasjoner hvor det var 120 i hver. Nha Trang er en havneby med ca 300 000 innbyggere. Det andre området, Dien Khanh, ligger på landsbygda. Man forventet at kostholdet i disse to områdene var vesentlig forskjellig, blant annet med tanke på inntaket av sjømat. Dette kan gi ulikheter i inntak av miljøgifter. Kostholdsdata ble ikke sentrale i vår del av dataanalysen, men er en del av den store databasen som er tilgjengelig for videre studier.

Det ble samlet inn informasjon fra mødrene om deres alder, vekt, høyde, paritet, tidligere spontanaborter i 1. og 2. semester, tidligere aborter, amming, økonomisk status, medisiner og tobakksrøyking. Det ble også tatt en grundig kostholdsanamnese. Opplysningene ble innhentet ved hjelp av personlig intervju. Sju ulike intervjuere utførte intervjuene etter opplæring av Dr. Phi fra Pasteur Instituttet i Nha Trang.

Barna i studien ble født mellom mai og juni 2005. Barna ble undersøkt av lege som også var ansvarlig for registrering av data ved fødsel, 6, 12 og 24 måneder, under koordinasjon av Dr. Phi ved Pasteur instituttet. Ved fødsel og på kontrollene ble det målt kjønn, høyde, vekt, hodeomkrets, gestasjonsalder basert på Nægele og synlige malformasjoner. Ved 24 måneders kontroll ble det i tillegg tatt blodprøver med hensyn på lever-, tyreoida-, blod- og infeksjonsstatus, og kognitiv utvikling ble undersøkt. Mødrene ble også spurt om ammestatus. Kontrollene ble avsluttet juni 2006.

Ved fødsel ble det tatt serum-, plasma- og fullblodsprøver fra mor, samt prøver av navlestrengsblod. Plasma- og serumprøvene ble sentrifugert og frosset ved -20°C , fullblodsprøvene ble frosset direkte ved -20°C . Alle analysene ble utført ved Pasteur Institute i Nha Trang, bortsett fra enkelte organiske gifter som ble analysert ved NILU i Tromsø. Denne del av prosjektet inngikk ikke i vårt feltarbeid.

Blodprøvene og navlestrengsblodet er undersøkt med tanke på miljøgifter i form av DDT-gruppen, HCH-gruppen, toxaphener, HCB, PCB, dioksiner og toksiske metaller. I tillegg ble det målt essensielle elementer, tatt hormonstatus med FSH, LH, ACTH, prolaktin, TSH, ft_4 , østradiol og progesteron, lipidstatus med kolesterol og triglyserider, og serologisk profil med selekterte agens som hepatitt B og C.

3.2 Valg av prøvetakingsmateriale

Man har i studien gjort konsentrasjonsanalyser av PTS i maternalt plasma. Som materiale for å anslå foster og nyfødte barns eksponering for PTS fant Anda og medarbeidere i 2007 at maternalt plasma har den mest egnede kombinasjonen av tilgjengelighet, sensitivitet og fysiologisk relevans (58). Nivåene av organokloriner i morsmelk korrelerer med nivåene i plasma. Overføringen av lipider fra mors plasma til fosteret reguleres av den maternelle-føtale konsentrasjonsgradienten. Dette gjelder sannsynligvis også overføringen av organokloriner, slik at konsentrasjonen av organokloriner i maternalt plasma er den primære eksponeringsindeksen for fosteret. Nivåene av lipider og organokloriner i maternalt plasma er antakelig også drivkraften bak lipid- og organoklorinnivåene i morsmelk, og er slik det indirekte målet på den nyfødtes eksponering for organokloriner. Målinger i morsmelk har høyere sensitivitet, men forhold rundt innsamling av prøvematerialet og variasjon i melkas sammensetning etter tid for sist tømming, tømmingsgrad o.a. gjør maternalt plasma mer egnet.

3.3 Statistisk metode

I utgangspunktet deltok 240 kvinner i studien. 38 kvinner ble ekskludert på grunn av ukjent bosted. To barn med fødselsvekt 800 og 900 gram ble ekskludert, da disse må antas å være feilregistrert.

Det var forskjell mellom de to gruppene for nivået av PCB153, men ikke for DDE eller DDT. Vi har derfor justert for bosted i analysene med PCB153. Alle analysene er justert for alder og paritet.

Da prøvesvarene ikke var normalfordelt, har vi benyttet geometrisk mean sammen med range, aritmetisk mean og SD. I de statistiske utregningene har vi brukt logtransformerte verdier.

Vi har brukt enkel t-test og univariat regresjonsanalyse i SPSS.

4 Resultater

4.1 Populasjonskarakteristika

Populasjonskarakteristika er presentert i tabell 1. Gjennomsnittsalderen for henholdsvis Nha Trang og Dien Khanh var 28,7 og 27,6 år. Pariteten var 0,6 og 0,8 i de to gruppene. Kvinnene i Nha Trang hadde født færre barn enn kvinnene fra distriktet ($p=0,038$, enkel t-test). Kvinnene og deres ektemenn hadde høyere utdannelse, og inntekten i familien var høyere i Nha Trang enn i Dien Khanh (alle $p<0,01$). Kun en kvinne oppga at hun røykte, og alkoholforbruket var svært lavt i begge grupper.

4.2 Deskriptiv statistikk for barna

I tabell 2, 3, 4 og 5 er barnas vekt og høyde ved fødsel og ved 12 måneder registrert. Tabell 6 viser forskjellene mellom gjennomsnittsverdiene av vekt og høyde ved fødsel og ved 12 måneder. Lengde ved fødsel og ved 12 mnd var signifikant høyere i Nha Trang ($p < 0,01$, enkel t-test). Vekt ved 12 måneder var også signifikant høyere i Nha Trang enn i Dien Khanh. Det var ingen signifikant forskjell i fødselsvekt.

Bare seks av barna var SGA (small for gestational age, definert som fødselsvekt under 2500g).

4.3 Analyser av maternalt plasma for miljøgifter

Bare for PCB153, *p,p'*-DDE og *p,p'*-DDT lå nivået i et tilstrekkelig antall prøver over deteksjonsgrensen.

Tabell 7 viser aritmetiske og geometriske gjennomsnittsverdier for konsentrasjonene av PCB153, *p,p'*-DDE og *p,p'*-DDT, samt variasjonsbredde og SD. Det er signifikant høyere nivå av PCB153 i Nha Trang enn i Dien Khanh. Det er ingen signifikante forskjeller mellom nivåer av *p,p'*-DDT og *p,p'*-DDE i de to områdene.

4.4 Miljøgifters innvirkning på høyde og vekt

Tabell 8 og 9 viser univariate regresjonsanalyser for høyde og vekt ved 12 måneders alder med hensyn på PCB-153, DDE og DDT. Vi ser at ingen av miljøgiftene har signifikant innvirkning på barnas vekt eller høyde ved 12 måneders alder.

4.5 Andre variabler med innvirkning på høyde og vekt

Tabell 10 og 11 viser andre variablers betydning for høyde og vekt ved 12 måneder.

Vi ser at mange variabler har sammenheng med barnas vekt ved 12 måneders alder. Høyest forklaringskraft har høyde 12 mnd, vekt 6 mnd, kjønn og hodeomkrets 12 mnd. Tilsvarende ser vi at høyde 6 mnd, vekt 12 mnd, hodeomkrets 12 mnd og hvilket distrikt barna bor i, har høyest forklaringskraft for barnas høyde ved 12 måneders alder.

5 Diskusjon og konklusjon

5.1 DDT og DDE

Vi finner ingen signifikant sammenheng mellom nivåer av DDT og DDE i mors plasma, og vekt eller høyde ved fødsel og ved 12 måneder.

Longnecker et al. fant en relativt sterk sammenheng mellom serumnivåer av DDE i mødres blod og frekvens av fødselsvekt under 2500 gram (SGA) blant de undersøkte 2380 barna (59). Denne sammenhengen ble borte ved serumnivåer under 10 μ g/L. Khanjani et al. fant en svakt signifikant sammenheng mellom høye DDE-nivåer og lav fødselsvekt hos jentebarn (60). Farhang et al. brukte data fra Child Health and Development Studies og undersøkte sammenheng mellom DDT og DDE-nivåer, og preterm fødsel, fødselsvekt og SGA hos 420 guttebarn, uten å finne noen signifikante sammenhenger (61). Jusko et al. brukte data fra samme studie til å undersøke vekt ved fødsel og ved 5 års alder hos 399 barn, også dette uten å finne sammenheng med plasmanivåer av DDE (62). I sin kohortundersøkelse av 722 barn fant heller ikke Sagiv et al. signifikant sammenheng mellom eksponering for DDT/DDE og høyde eller vekt ved fødselen (63).

Ratioen DDE:DDT på henholdsvis 11,54 og 12,72 for Nha Trang og Dien Khanh er middels høy sammenlignet med hva man finner i andre deler av verden; 35.0 (Sverige), 26.0 (Norge)

og 16.8 (Canada) (64, 65). Kanja et al. fant en ratio på 1,5 i Kenya, hvor man kjenner til pågående bruk av DDT (66). Man vet at halveringstiden for *p,p'*-DDT (4 år) er kortere enn *p,p'*-DDE (6-13år). Man kan derfor anta at det har vært noe bruk av DDT i de studerte områdene i den senere tid.

5.2 PCB-153

Patandin et al. fant i 1998 sammenheng mellom lav fødselsvekt og in utero eksponering for PCB. I tillegg fant de en negativ assosiasjon mellom prenatal eksponering og vekstrate for vekt, høyde og hodecircumferens (67).

Jacobson, Jacobson et al. fant at in utero eksponering for PCB var assosiert med lavere fødselsvekt og mindre hodecircumferens, kortere gestasjonsalder og andre alvorlige utfall i Brazelton Neonatal Assessment Battery (68). De rapporterte senere at vekstretardasjonen fremdeles var tilstede ved 5 mnd og ved 4 års alder. Det er i ettertid blitt reist spørsmål om den metodologiske framgangsmåten til Jacobson, Jacobson et al.

Rogan, Gladen et al. fant ingen holdepunkter for sammenheng mellom eksponering for PCB og redusert fødselsvekt og hodecircumferens (69). Baibergenova et al. fant i 2003 at innbyggere i et område med høy PCB-eksponering hadde større risiko for å føde et guttebarn med lav fødselsvekt i forhold til innbyggere i områder med mindre eksponering (70). Dette støtter funnet til Fein et al. i 1984 som fant at barn av mødre som spiste forurenset fisk fra Lake Michigan fødte barn med lavere fødselsvekt enn kontrollene (71). En annen studie viste at kvinner utsatt for PCB-eksponering på jobben fikk barn med lavere fødselsvekt enn de ueksponerte (72).

5.3 Konklusjon

Vi har i denne studien ikke funnet holdepunkter for at de undersøkte miljøgiftene PCB-153, DDE og DDT har innvirkning på barns høyde eller vekt ved fødsel eller 12 måneders alder.

For å komme med sikrere konklusjoner er det nødvendig å gjøre større, populasjonsbaserte studier med tyngre statistisk vekt. Det bør da opprettes et fødselsregister for området, med registrering av alle fødsler og svangerskapsutfall i området, med tilhørende blodprøveanalyser av PTS hos mødrene. Det er håp om at dette arbeidet settes i gang i nær framtid.

6 Tabeller

Tabell 1: Utvalgte karakteristika for deltakerne i studien.

	Nha Trang	Dien Khanh	p-verdi
Alder; mean	28,7 (19-49)* (N=105)	27,6 (18-42)* (N=97)	0,176
Vekt før svangerskap; mean kg	47,1 (38-63)* (N=83)	45,7 (36-75)* (N=85)	0,125
Høyde; mean cm	155,3 (144-167)* (N=104)	154,5 (145-167)* (N=96)	0,154
Kvinnens utdannelse; mean antall år	2,3 (1-4)* (N=105)	1,7 (0-4)* (N=97)	<0,001
Ektemannens utdannelse; mean antall år	2,50 (0-4)* (N=105)	1,86 (0-4)* (N=96)	<0,001
Inntekt	2,11 (1-5)* (N=105)	1,26 (0-6) (N=95)	<0,001
Amming; mean antall mnd	10,9 (N=98)	12,2 (N=90)	<0,001
Paritet mean	0,6 (0-2)* (N=105)	0,8 (0-3)* (N=97)	0,038

*variasjonsbredde

Tabell 2: Fødselsvekt for barna i Nha Trang og Dien Khanh.

Vekt (g)	Nha Trang		Dien Khanh	
	Frekvens	Prosent	Frekvens	Prosent
2000-2499	4	4	2	2,2
2500-2999	17	17	23	24,7
3000-3499	47	47	52	55,9
3500-3999	31	31	14	15
4000-4500	1	1	2	2,2
Sum	100	100	93	100

Tabell 3: Lengde ved fødsel for barna i Nha Trang og Dien Khanh.

Lengde (cm)	Nha Trang		Dien Khanh	
	Frekvens	Prosent	Frekvens	Prosent
40-44	1	1,0	9	9,6
45-49	31	31,0	60	63,8
50-54	67	67,0	24	25,5
> 54	1	1,0	1	1,1
Sum	100	100	94	100

Tabell 4: Vekt ved 12 mnd for barna i Nha Trang og Dien Khanh.

Vekt (g)	Nha Trang		Dien Khanh	
	Frekvens	Prosent	Frekvens	Prosent
<7000	0	0	2	2,1
7000-7999	12	11,9	13	13,9
8000-8999	23	22,8	34	36,1
9000-9999	32	31,6	31	33,0
10000-10999	21	20,8	11	11,7
11000-11999	5	5	3	3,2
12000-12999	6	5,9	0	0
13000-14999	2	2	0	0
Sum	101	100	94	100

Tabell 5: Lengde 12 mnd for barna i Nha Trang og Dien Khanh.

Lengde (cm)	Nha Trang		Dien Khanh	
	Frekvens	Prosent	Frekvens	Prosent
65-69	2	2,0	16	17,2
70-74	31	30,7	46	49,5
75-79	45	44,5	20	21,5
80-84	15	14,9	7	7,5
85-89	7	6,9	3	3,2
> 90	1	1,0	1	1,1
Sum	101	100	93	100

Tabell 6: Gjennomsnittsverdier for vekt og høyde ved fødsel og 12 måneder for barna i studien. P-verdi for forskjeller mellom gruppene.

	Nha Trang 1	Dien Khanh 2	p-verdi
Lengde ved fødsel, mean (cm)	49,4 (44-55)* (N=103)	47,1 (40-55)* (N=96)	<0,001
Vekt ved fødsel, mean (g)	3210,7 (2000-4000)* (N=103)	3156,3 (2000-4200)* (N=97)	0,311
Lengde ved 12 mnd, mean (cm)	76,5 (69-95)* (N=103)	73,8 (65-95)* (N=94)	<0,001
Vekt ved 12 mnd, mean (g)	9288,4 (7000-14000)* (N=103)	8803,2 (5800-11400)* (N=93)	0,024

*variasjonsbredde

Tabell 7: Nivåer av polyklorinerte bifenyler (PCBer), *p,p'*-DDE og *p,p'*-DDT i maternelt plasma Nha Trang og Dien Khanh, Vietnam.

Stoff	Nha Trang N=94		Dien Khanh N=95		P-verdi	
	Aritmetisk mean (µg/l)	Geometrisk mean (µg/l)	Aritmetisk mean (µg/l)	Geometrisk mean (µg/l)	P-verdi aritmetisk	P-verdi geometrisk
PCB 153 (Justert*) Range SD	0,17 (0,16) ,02- ,90 0,113	0,15 (0,14)	0,11 (0,12) ,02- ,38 0,059	0,10 (0,10)	<0,001 (0,001)	<0,001 (<0,001)
<i>P,p'</i> - DDE (Justert*) Range SD	15,67 (14,49) 02,30-46,89 10,384	12,22 (11,09)	14,63 (15,79) 1,50-79,66 10,850	11,36 (12,50)	0,501 (0,386)	0,511 (0,242)
<i>P,p'</i> - DDT (Justert*) Range SD	1,64 (1,53) 0,23-6,63 1,366	1,24 (1,18)	1,77 (1,89) 0,11-38,28 4,014	1,06 (1,11)	0,782 (0,444)	0,163 (0,636)
Ratio DDE/ DDT Range ratio SD	11,54 1,17-34,87 6,221		12,72 2,08-31,96 7,375		0,233	

*Justert for alder (27,61) og paritet (0,69).

Tabell 8: Univariante regresjonsanalyse av barnas vekt ved 12 mnd og miljøgifter.

Vekt 12 mnd				
Variabler	P-verdi	F	B	R2
LogPCB-153*	0,847	2,113	-95,581	0,023
LogDDE	0,671	0,181	-149,613	0,001
LogDDT	0,188	1,748	436,153	0,010

*Justert for bosted

Tabell 9: Univariante regresjonsanalyse av barnas høyde 12 mnd og miljøgifter.

Høyde 12 mnd				
Variabler	P-verdi	F	B	R2
LogPCB-153*	0,919	7,165	-0,162	0,074
LogDDE	0,809	0,058	0,280	0,000
LogDDT	0,460	0,547	0,809	0,003

*Justert for bosted.

Tabell 10: Univarierte regresjonsanalyse av barnas vekt ved 12 mnd og ulike variabler.

Vekt 12 mnd				
Variabler	P-verdi	F	B	R2
Mors vekt ved fødsel	<0,001	19,756	54,460	0,083
Mors vekt før svangerskap	0,004	8,684	48,892	0,045
Mors høyde	0,001	10,961	64,583	0,048
Paritet	0,472	0,519	-86,996	0,002
Fødselsvekt	0,010	6,671	0,579	0,030
Fødselslengde	0,005	8,148	90,710	0,036
Hodeomkrets	0,991	0,000	0,465	0,000
Gestasjonsalder	0,007	7,448	246,113	0,033
Kjønn	<0,001	28,554	849,149	0,116
Vekt 6 mnd	<0,001	43,892	0,520	0,168
Høyde 6 mnd	0,001	10,688	60,452	0,050
Alder 12 mnd	0,001	11,820	16,993	0,051
Høyde 12 mnd	<0,001	52,555	105,873	0,194
Hodeomkrets 12 mnd	<0,001	27,987	203,904	0,115
Sivilstatus	0,136	2,239	184,517	0,011
Økonomi	<0,001	12,594	298.666	0,060
Utdannelse	0,011	6,657	234,196	0,033
Amming	0,002	9,615	-111,181	0,044
Distrikt	<0,001	13,886	-652,254	0,067

Tabell 11:Univariate regresjonsanalyse av barnas høyde ved 12 mnd med ulike variabler.

Høyde 12 mnd				
Variabler	P-verdi	F	B	R2
Mors vekt før svangerskap	0,002	10,332	0,213	0,060
Mors høyde	0,028	4,896	0,180	0,025
Paritet	0,308	1,044	-0,521	0,005
Fødselsvekt	0,097	2,779	0,002	0,014
Fødselslengde	0,004	8,470	0,403	0,042
Hodeomkrets	0,207	1,603	0,140	0,009
Gestasjonsalder	0,019	5,560	0,906	0,028
Kjønn	0,024	5,160	1,618	0,026
Vekt 6 mnd	<0,001	14,720	0,191	0,071
Høyde 6 mnd	<0,001	34,679	0,426	0,159
Alder 12 mnd	<0,001	14,080	0,080	0,068
Vekt 12 mnd	<0,001	29,082	0,001	0,130
Hodeomkrets 12 mnd	<0,001	18,642	0,718	0,088
Sivilstatus	0,616	0,252	-0,246	0,001
Økonomi	0,092	2,872	0,589	0,015
Utdannelse	0,027	4,941	0,813	0,025
Amming	0,051	3,866	2,205	0,020
Distrikt	<0,001	15,742	-2,730	0,075

7 Figurer

Figur 1: Kart over Vietnam



Figur 1: Nha Trang er en kystby som ligger ved Sør-Kina havet i Sentral Vietnam. Dien Khanh er en landsby i innlandet 200 km fra Nha Trang, også i Sentral Vietnam.

8 Liste over forkortelser

- ACTH: Adrenocortikotropt hormon
- DDE: Diklorodifenyldikloroetylen
- DDT,: Diklorodifenyltrikloroetan
- FSH: Follikelstimulerende hormon
- fT4: Fritt tyroksin
- HCB: Heksaklorobenzen
- HCH: Heksaklorosykloheksan
- IARC: International Agency for Research on Cancer
- LH: Luteiniserende hormon
- NILU: Norsk Institutt for Luftforskning
- PCB: Polyklorinerte bifenyler
- PCB153: En spesifikk kongener av polyklorinerte bifenyler
- PCDD: Polyklorinerte dibenzodioksin
- PCDF: Polyklorinerte dibenzofuraner
- POP: Persistent Organic Pollutant
- *p,p'*-DDD: 1,1-dikloro-2,2-bis (*p*-klorofenyl) etan
- *p,p'*-DDE: 1,1-dikloro-2,2-bis (*p*-klorofenyl) etylen
- *p,p'*-DDT: 1,1,1-trikloro-2,2-bis (*p*-klorofenyl) etan
- PTS: Persisterende toksiske substanser
- SGA: Small for Gestational Age, fødselsvekt under 2500 gram.
- SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
- TCDD: 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-*p*-dioksin
- TEF: Toksisitetsekvivalent faktorer
- TSH: Tyreoideastimulerende hormon

9 Referanser

1. Hachey DL, Thomas MR, Emken EA, Garza C, Brown-Booth L, Adlof RO, Klein PD. Human lactation: maternal transfer of dietary triglycerides labeled with stable isotopes. *J Lipid Res.* 1987; 28: 1185-92.
2. Minh NH, Minh TB, Kajiwara N, Kunisue T, Iwata H, Viet PH, Cam Tu NP, Tuyen BC, Tanabe S. Pollution sources and occurrences of selected persistent organic pollutants (POPs) in sediments of the Mekong River delta, South Vietnam. *Chemosphere* 2007; 67: 1794-801.
3. Toan VD, Thao VD, Walder J, Schmutz HR, Ha CT. Contamination by selected organochlorine pesticides (OCPs) in surface soils in Hanoi, Vietnam. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2007; 78: 195-200.
4. Minh NH, Someya M, Minh TB, Kunisue T, Iwata H, Watanabe M, Tanabe S, Viet PH, Tuyen BC. Persistent organochlorine residues in human breast milk from Hanoi and Hochiminh city, Vietnam: contamination, accumulation kinetics and risk assessment for infants. *Environ Pollut* 2004; 129: 431-41.
5. Rosas LG, Eskenazi B. Pesticides and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 191-7
6. Monirith I, Ueno D, Takahashi S, Nakata H, Sudaryanto A, Subramanian A, Karuppiyah S, Ismail A, Muchtar M, Zheng J, Richardson BJ, Prudente M, Hue ND, Tana TS, Tkalin AV, Tanabe S. Asia-Pacific mussel watch: monitoring contamination of persistent organochlorine compounds in coastal waters of Asian countries. *Mar Pollut Bull.* 2003; 46: 281-300.
7. Alvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Garcia-Esteban R, Grimalt JO, Sunyer J. Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane. *Environ Int.* 2008; 34: 737-40.
8. Cripps DJ, Peters HA, Gocmen A, Dogramaci I. Porphyria turcica due to hexachlorobenzene: a 20 to 30 year follow-up study on 204 patients. *Br J Dermatol.* 1984; 111: 413-22.
9. Peters HA, Gocmen A, Cripps DJ, Bryan GT, Dogramaci I. Epidemiology of hexachlorobenzene-induced porphyria in Turkey: clinical and laboratory follow-up after 25 years. *Arch Neurol* 1982; 39: 744-9.

10. Sala M, Sunyer J, Otero R, Santiago-Silva M, Ozalla D, Herrero C, To-Figueras J, Kogevinas M, Anto JM, Camps C, Grimalt J. Health effects of chronic high exposure to hexachlorobenzene in a general population sample. *Arch Environ Health*. 1999; 54: 102-9.
11. Ribas-Fitó N, Sala M, Cardo E, Mazón C, De Muga ME, Verdú A, Marco E, Grimalt JO, Sunyer J. Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res*. 2002; 52:163-7.
12. Jarrell J, Gocmen A, Foster W, Brant R, Chan S, Sevcik M. Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. *Reprod Toxicol*. 1998; 12: 469-76.
13. Schulz CO, Characterization of human health risks. *Environ. Toxin Series* 1990; 3:93-139.
14. Kodama H, Ota H. Transfer of polychlorinated biphenyls to infants from their mothers. *Arch Environ Health* 1980; 35: 95-100.
15. Masuda Y, Kagawa R, Kuroki H, Kuratsune M, Yoshimura T, Taki I, Kasuda M, Yamashida F, Hayashi M. Transfer of polychlorinated biphenyls from mothers to foetuses and infants. *Food Cosmet Toxicol* 1978; 16: 543-546.
16. Schwartz PM, Jacobsen SW, Fein G, Jacobsen JL, Price HA Lake Michigan fish consumption as a source of polychlorinated biphenyls in human cord serum, maternal serum and milk. *Am J Public Health* 1983; 73:293-296.
17. Chen HL, Lee CC, Liao PC, Guo YL, Chen CH, Su HJ. Association between dietary intake and serum polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofuraner (PCDD/F) levels in Taiwanese. *Environ Res* 2003; 91:172-178.
18. Hsu ST, Mai CI, Hsu SKH, Wu SS, Hsu NHM, Yeh CC, Wu SB. Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: a four-year followup. *Environ Health Perspect* 1985; 59:5-10.
19. Guo YL, Chen YC, Yu ML, Hsu CC. Early development of Yu-Cheng children born seven to twelve years after the Taiwan PCB outbreak. *Chemosphere* 1994; 29: 2395–2404.
20. Guo YL, Lambert GH, and Hsu CC. Growth abnormalities in the population exposed in utero and early postnatally to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ. Health Perspect*. 1995; 103: 117–122.
21. Lai TJ, Guo YL, Yu ML, Ko HC, Hsu, CC. Cognitive development in Yucheng children. *Chemosphere* 1994; 29: 2405–2411.

22. Yu, M. L., Hsu, C. C., Guo, Y. L., Lai, T. J., Chen, S. J., and Luo, J. M. Disordered behavior in the early-born Taiwan Yucheng children. *Chemosphere* 1994; 29:2413–2422.
23. Yu ML, Hsin JW, Hsu CC, Chan WC, Guo YL. The immunologic evaluation of the Yucheng children. *Chemosphere* 1998; 37:1855–1865.
24. Chao W Y, Hsu C C, Guo Y L. Middle-ear disease in children exposed prenatally to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans. *Arch. Environ. Health.* 1997; 52: 257–262.
25. Hsu PC, Lai TJ, Guo NW, Lambert GH. and Guo YL. Serum Hormones in Boys Prenatally Exposed to Polychlorinated Biphenyls and Dibenzofurans. *Journal of Toxicology and Environmental*
26. WHO. Lead. *Environmental Health Criteria*, vol. 165. Geneva: World Health Organization 1995.
27. IARC, Volume 87: Inorganic and Organic Lead Compounds. International agency for research on cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.* 2006.
28. Baranowska I. Lead and cadmium in human placentas and maternal and neonatal blood (in a heavily polluted area) measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Occupational and Environmental Medicine* 1995; 52: 229-32.
29. Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *Journal of Perinatology* 2006; 26: 154–162.
30. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med* 2003;348:1527-36.
31. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M, (1998) Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24 (suppl 1): 1-51.
32. WHO. Cadmium. *Environmental Health Criteria*, vol. 134. Geneva: World Health Organization, 1992.
33. IARC.1993. Cadmium and cadmium compounds (Group1). International Agency for Research on Cancer, Lyon. *IARC monographs Vol. 58:1993.*
34. Waalkes MP, Cadmium carcinogenesis, *Mutat Res* 2003; 533: 107–120.

35. Lauwerys R, Buchet JP, Roels H, Hubermont G. Placental transfer of lead, mercury, cadmium and carbon monoxide in women. *Environmental Research* 1978; 15:278–289.
36. Roels, H., G. Hubermont, J.P. Buchet and R. Lauwerys. Placental transfer of lead, mercury, cadmium and carbon monoxide in women, Part III. *Environmental Research* 1978; 16:236–247.
37. Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, Zg H and Casper RF, (1995) Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertility and Sterility* 1995; 64:599–603.
38. Friberg L, Kjellstrom T, Nordberg GF, Cadmium, in: L. Friberg, G.F. Nordberg, V.B. Vouk (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals*, second ed, Elsevier 1986; 130–184.
39. Kasuya M, Teranishi H, Aoshima K, Katoh T, Horiguchi H, Morikawa Y, Nishijo M, Iwata K. Water pollution by cadmium and the onset of Itai–itai disease, *Water Sci. Technol.* 2000; 25: 149–156.
40. Yang PM, Chiu SJ, Lin KA, Lin LY, Effect of cadmium on cell cycle progression in Chinese hamster ovary cells, *Chem. Biol. Interact.* 2004; 149: 125–136.
41. Hammons AS, Huff J, Braunstein HM, et al. Review of the environmental effects of pollutants: IV. Cadmium. ORNL/EIS-106 and EPA-600/1-78-026. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory, 1978: 274.
42. Kagawa J. Atmospheric pollution due to mobile sources and effects on human health in Japan. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 suppl: 93-9.
43. Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, Van Hecke E, Roels HA, Staessen JA. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: A population study. *Environ Health Perspect* 2008; 116:777–783.
44. Guimaraes JRD, Ikingura J, Akagi H. Methyl mercury production and distribution in river water-sediment systems investigated through radiochemical techniques. *Water Air Soil Pollut* 2000; 124 (1-2): 113-124.
45. Dietz R, Riget F, Cleemann M, Aarkrog A, Johansen P, Hansen JC. Comparison of contaminants from different trophic concentrations and ecosystem. *Sci Total Environ* 2000; 245: (1-3) 221-223.
46. Gilmouer CC, Riedel GS. A survey of size-specific mercury concentrations in game fish from Maryland fresh and estuarine waters. *Arch Environ Contam Toxicol* 2000; 39(1): 53-59.

47. Mason RP, Reinfelder JR, Morel FMM. Bioaccumulation of mercury and methylmercury. *Water Air Soil Pollut* 1995; 80: 915-921.
48. Neumann RM, Ward SM, Bioaccumulation and biomagnification of mercury in two warmwater fish communities. *J Freshwater Ecol* 1999; 14(4): 487-498.
49. WHO. Environmental health criteria 118. Inorganic mercury. Geneva: World Health Organization 1991.
50. Weiss B, Clarkson TW, Simon W. Silent latency periods in methylmercury poisoning and in neurodegenerative disease. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl 5): 851–4.
51. Harada Y. Congenital (or fetal) Minamata disease. In: *Minamata Disease (Study Group of Minamata Disease)*. Kumamoto, Japan: Kumamoto University 1968; 93–118.
52. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, al-Rawi NY, et al. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973; 181: 230–41.
53. Rodier PM. Developing brain as a target of toxicity. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (suppl 6) : 107-115.
54. Campbell D, Gonzales M, Sullivan JB Jr. Mercury. *Hazardous Materials Toxicology-Clinical Principles of Environmental Health* 1992; 824–833.
55. Kjellstrom T, Kennedy P, Wallis S, Mantell C. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage I: Preliminary Tests at Age 4. Report 3080. Solna, Sweden: National Swedish Environmental Protection Board 1986.
56. Kjellstrom T, Kennedy P, Wallis S, Stewart A, Friberg L, Lind B, et al. 1989. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage II: Interviews and Psychological Tests at Age 6. Report 3642. Solna, Sweden: National Swedish Environmental Protection Board 1989.
57. Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, White RF, Jorgensen PJ, Weihe P, Debes F, et al. Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children age 7 years. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 301–305.
58. Anda E, Nieboer E, Dudarev AA, Sandanger TM, Odland JØ. Intra- and intercompartmental associations between levels of organochlorines in maternal plasma, cord plasma and breast milk, and lead and cadmium in whole blood, for indigenous peoples of Chukotka, Russia. *J Environ Monit* 2007; 9: 884-893.

59. Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001; 358: 110-4.
60. Khanjani N, Sim MR. Maternal contamination with dichlorodiphenyltrichloroethane and reproductive outcomes in an Australian population. *Environ Res.* 2006; 101: 373-9.
61. Farhang L, Weintraub JM, Petreas M, Eskenazi B, Bhatia R. Association of DDT and DDE with birth weight and length of gestation in the Child Health and Development Studies, 1959-1967. *Am J Epidemiol.* 2005; 162: 717-25.
62. Jusko TA, Koepsell TD, Baker RJ, Greenfield TA, Willman EJ, Charles MJ, Teplin SW, Checkoway H, Hertz-Picciotto I. Maternal DDT exposures in relation to fetal and 5-year growth. *Epidemiology* 2006; 17: 692-700.
63. Sagiv SK, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Organochlorine exposures during pregnancy and infant size at birth. *Epidemiology.* 2007; 18: 120-9.
64. Sandanger TM, Odland JØ, Tkachev A, Burkow IC. Persistent organic pollutants in plasma of delivering women from Arkhangelsk. *Sci Total Environ.* 2003; 306: 171-8.
65. AMAP Assessment Report: Arctic Pollution Issues, Arctic Monitoring and Assessment Programme, Oslo. Norway. 1998.
66. Kanja LW, Skaare JU, Ojwang SB, Maitai CK. A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood, and human milk from mother/infant pairs. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1992; 22: 21-4.
67. Patandin S, Koopman-Essenboom C, De Ridder MAJ, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ. Effects of Environmental Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Birth Size and Growth in Dutch Children. *Pediatric Research* 1998; 44: 538-545.
68. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE, 1990, Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicol. Teratol* 1990; 12(4): 319-26.
69. Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J. Pediatr.* 1986; 109(2):335-41.
70. Baibergenova A, Kudryakov R, Zdeb M, Carpenter DO, *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1352–1357.

71. Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984; 105: 315-20.
72. Taylor PR, Lawrence CE, Hwang HL, Paulson AS. Polychlorinated biphenyls: influence on birthweight and gestation. *Am J Public Health* 1989; 74:1153-1154.