

Miljøgifter og utvikling av astma og allergisk rhinitt

SAMMENDRAG

Miljøgifter er stoffer eller kjemiske forbindelser som er lite nedbrytbare (persistente), kan hobe seg opp i levende organismer (bioakkumulere) og er giftige. Noen miljøgifter, som tungmetaller og dioksiner, kommer fra naturen og har alltid eksistert. Andre miljøgifter, som polyklorerte bifenyler (PCB) og bromerte flammehemmere, er menneskeskapt og finnes ikke naturlig. Det fryktes at miljøgiftene medvirker til helseproblemer som nedsatt fruktbarhet, økning i astma og allergi, diabetes, kreft og til nevrologiske skader som blant annet kan føre til lærevansker og hyperaktivitet.

Felles for de fleste miljøgifter er at skadeeffektene har blitt oppdaget lenge etter at stoffet er tatt i bruk. Det skyldes til dels at det tar tid å utvikle metoder for å måle graden av eksponering – for eksempel som biomarkører i urin eller blod. Graden av eksponering kan så relateres til helseutfall, men kan ikke fortelle oss noe om årsaks-mekanismene, til det trengs andre typer studier. I denne artikkelen presenteres et lite utvalg av organiske miljøgifter som mistenkes å kunne bidra til utviklingen av astma og allergisk rhinitt.

Randi J Bertelsen, PhD, er forsker ved Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.

KONTAKTADRESSE:

Randi Jacobsen Bertelsen
Yrkesmedisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
Postboks 1400
NO-5021 Bergen
rjbe@helse-bergen.no

RANDI J BERTELSEN, *Haukeland universitetssykehus, Bergen*

Miljøgiftene deles vanligvis inn i to grupper: uorganiske og organiske. Uorganiske miljøgifter er tungmetaller som for eksempel bly og kvikksølv. Eksempler på organiske miljøgifter er dioksin, bromerte flammehemmere og PCB-er. Noen tungmetaller er sporelementer som er essensielle for oss, men som i større konsentrasjoner kan bli helseskadelige. Stoffer som er svært lite nedbrytbare og har en høy grad av bioakkumulering, regnes som miljøgifter – selv om de ikke har kjente giftvirkninger. Videre er det noen stoffer som har vist seg å ha negative helseeffekter som omtales som miljøgifter – til tross for at de er lite persistente. Eksempler på dette er kjemikalier som bisfenol A (BPA) og plastmyknere (ftalater) som i liten grad bioakkumuleres, men hvor svært mange kilder til eksponering fører til et mer eller mindre konstant nivå av disse kjemikalierne i miljøet og i kroppen. Uorganiske miljøgifter har blitt satt i sammenheng med skader på blant annet sentralnervesystemet og hjerte- og karsykdommer (f. eks bly). Uorganiske miljøgifter er i liten grad relatert til astma og allergi, men partikler fra forurensning som f.eks dieseleksos kan absorbere uorganiske miljøgifter som bidrar til å forsterke utviklingen av allergi og utløse astma (1, 2). Tungmetallene skiller seg også fra andre miljøgifter ved at de ikke produseres eller brytes ned gjennom menneskeskapt prosesser.

Denne artikkelen vil ta for seg et utvalg av de mest kjente organiske miljøgiftene (SE TABELL 1 SIDE 26).

Triklosan

Triklosan (5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol) er et kommersielt fremstilt kjemikale med antibakterielle egenskaper som brukes som konserverings- og bakteriedrepende middel for å hindre vekst av bakterier i produkter på hud og i munnslimhinnen (for å forebygge karies). Triklosan har vært i produksjon i over 40 år, men metoder for å måle biomarkører av triklosan i urin ble først kommersielt tilgjengelig 30 år senere (3).

Triklosan skilles raskt ut av menneskekroppen (halveringstid < 24 timer), men er blitt en utbredt miljøgift i avløpsvann (4). Triklosan brytes svært sakte ned i naturen og akkumuleres i akvatiske arter, blant annet i fisk og marine pattedyr (5). Det er beregnet at 85% av det totale volumet av triklosan som produseres, tilsettes tannkrem og andre kosmetiske produkter (f.eks deodoranter og hudkremer) (6, 7). I tillegg har triklosan blitt tilført vaske- og rengjøringsprodukter, tekstiler (blant annet treningstøy), og sko og såler. I den norske Miljø- og barneastma-studien (MBA-studien) ble det samlet inn urin fra 623 norske 10-åringer mellom 2001 og 2004. Det ble funnet målbare nivåer av triklosan i 47% av urinprøvene. Konsentrasjonen av triklosan var assosiert med rhinokonjunktivitt og allergisk sensibilisering (forhøyede nivåer av serum spesifikt IgE og positiv hudpricktest mot inhalasjonsallergener) (8). Tilsvarende sammenheng mellom triklosan og allergisk sensibilisering og høysnesesyntomer ble rapportert i den



Eksposering for en rekke organiske miljøgifter kan påvirke immunsystemet og mistenkes å kunne bidra til utvikling av astma og allergi. Organiske miljøgifter kjennetegnes ved at de er lite nedbrytbare og bioakkumuleres i organismer. FOTO: COLOURBOX.COM

amerikanske studien National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (9, 10).

Det har ikke blitt rapportert noen sammenheng mellom triklosan-eksponering og astma i de epidemiologiske studiene (8, 10). I en musemodell for astma ble det funnet at nivåene av ovalbumin (OVA)-spesifikt IgE, Interleukin-13 (IL-13) og eosinofile granulocytter i lungene (som alle finnes i høyere konsentrasjoner ved allergiske reaksjoner) økte etter eksponering med både triklosan og OVA sammenlignet med OVA-eksponering alene (11). Triklosan kan føre til utvikling av resistente bakterier og norske helsemyndigheter ønsker av den grunn å redusere bruken av triklosan i forbrukerprodukter på det norske markedet, slik at det i dag antagelig er færre produkter som inneholder triklosan. Det finnes for øvrig ingen tilgjengelig oversikt over produkter som inneholder triklosan, men for produkter som inneholder triklosan, skal det opplyses om dette i innholdsfortegnelsen.

Ftalater

Ftalatene (plastmyknerene) er kjemiske forbindelser som hovedsakelig brukes som mykgjørere i plast, og finnes i produkter som lim, maling og kosmetikk, og særlig i polyvinylklorid (PVC) som blant annet brukes i gulvbelegg, kabler og bygningsmaterialer, klær, leketøy, innpakningsmateriale og medisinsk utstyr (12). Ftalatene i myk PVC og plastprodukter er ikke kjemisk bundet og lekker fra produktene og ut til omgivelsene. Kontaminering av mat er antatt å være den viktigste kilden til eksponering hos voksne, mens barn kan få i seg ftalater fra plastleker og støv (12). Ftalater brytes forholdsvis lett ned i vann, men brytes saktere ned i sedimenter og jord. Graden av bioakkumulering påvirkes av organismenes evne til å bryte ned stoffene. Hos mennesker skilles ftalatene raskt ut av kroppen i urin (<24 timer) men bioakkumuleres noe i laverestående organismer som krepsdyr.

Ftalater ble introdusert allerede i

på 1920-tallet, og di-2-ethylhexylftalat (DEHP) ble tatt i bruk i PVC i 1931. Noen ftalater er klassifisert som reproduksjonsskadelige og skadelige for fosteret, og noen er også klassifisert som miljøskadelige. I 1999 innførte EU forbud mot å bruke ftalatene DEHP, di-n-butylftalat (DBP), butyl benzylftalat (BBP/BBzP) i alle leker og småbarnsprodukter og diisodecylftalat (DIDP), diisononylftalat (DINP) og di-n-octylftalat (DNOP) er forbudt i leker som barn kan ta i munnen. DEHP, DBP og BBzP er i tillegg forbudt i kosmetikk.

En av de første observasjonene som førte til hypotesen om at plastmykere kan påvirke respiratoriske utfall, er fra den norske Miljø- og barneastmastudien og rapporterte om økte risiko for bronkial obstruksjon de to første leveår dersom barna hadde PVC-gulv i hjemmet sammenlignet med dem som hadde parkett (13). Sammenhengen mellom PVC overflatematerialer i hjemmet og astma og allergi har også blitt bekreftet i meta-analyser (14).



Senere har det blitt mulig å måle biomarkører for ftalateksponering (ftalat-metabolitter) i urin, og flere studier har rapportert sammenheng mellom konsentrasjon av ftalater i urin og astma og allergiske symptomer hos barn. Dette har blant annet blitt rapportert i studier fra Sverige (15) og Bulgaria (16). Hos norske 10-åringer fant man at nivåene av metabolitter fra DINP og DIDP i urin var assosiert med astmaforekomst (17). Det var ingen sammenheng mellom de målte nivåene av ftalatmetabolitter i urin og rhinitt og allergisk sensibilisering. I den amerikanske NHANES-studien ble det funnet en positiv assosiasjon med monobenzyl-ftalat (MBzP; nedbrytingsprodukt av BBzP) og allergiske symptomer og allergisk sensibilisering hos voksne, men ikke hos barn (18).

Globalt er produksjonen og bruken av ftalater synkende, og på grunn av forbudene i Norge og EU er bruksmønsteret endret slik at det i dag brukes mindre av de mest skadelige ftalaterne som DEHP i forhold til de mindre skadelige ftalaterne som DINP og DIDP. De sistnevnte var for øvrig de ftalaterne som var assosiert med astma i den norske studien (17). Noen av utfordringene vi står overfor i forskningen er at det finnes svært

mange typer ftalater og det er sjelden at det er de samme ftalaterne som måles i hver av studiene, noe som gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner fra studiene. Vi vet også fremdeles altfor lite om eventuelle mekanismer som kan forklare sammenhengene vi ser.

Bisfenol A (BPA)

Bisfenol A brukes i blant annet polykarbonatplast, som er en type hardplast, og i ulike epoksyprodukter og finnes i mange produkter som for eksempel drikkeflasker, kassalapper, hermetikkbokser med epoksy-lakk, maling, lim og tannfyllinger. BPA brytes forholdsvis lett ned i vann og er ikke særlig bioakkumulerende. Stoffet er hormonforstyrrende og er mistenkt å kunne skade reproduksjonsevnen.

I en studie fra USA ble det nylig rapportert en sammenheng mellom BPA-eksponering etter fødsel og astma opp til sju års alder, men derimot så man ingen sammenheng mellom (mors) eksponering for BPA i svangerskapet og astma ved sju år (19). Tilsvarende er blitt rapportert fra eksperimentelle studier; kontinuerlig BPA-eksponering etter fødsel ble assosiert med økt eosinofil inflamma-

sjon i lungene, hyperreaktive luftveier og økte nivåer av spesifikt IgE i OVA-sensibiliserte mus, mens BPA-eksponering før fødsel ikke viste noen påvirkning på de respiratoriske markørene (20). Dette kan tyde på at effekten av BPA er avhengig av tidsrommet og alder ved eksponering, noe som kan forklare de lite konsistente forskningsresultatene.

I en tidligere studie ble det rapportert at nivåene av BPA hos norske gravide kvinner var mye høyere enn nivåene hos gravide kvinner fra Nederland og USA (21). Det ble spekulert i om inntaket av BPA hos norske kvinner skyldes at det ble spist mer pålegg på boks (f.eks makrell-i-tomat) og tube (f.eks kaviar) i Norge, men dette kunne ikke bekreftes. I ettertid har det imidlertid vist seg laboratorieprosedyrene kan ha påvirket de målte verdiene (22). Dette bekrefter hvor viktig det er å planlegge innsamling og håndtering av biologisk materiale nøye i forhold til hvilke analyser som skal utføres i etterkant.

Persistente organiske forbindelser (POPer)

Persistente organiske forbindelser er ikke-nedbrytbare menneskeskapte

TABELL 1. Oversikt over noen vanlige organiske miljøgifter.

FORBINDELSE	OPPHAV	BRUK/ILDER/EKSPONERING	EKSPONERINGS-VEI	BIOAKKUMULERING	MÅLBART I BIOLOGISK MATERIALE
Bisfenol A	Industrielt fremstilt	Hard plast, kontaminert mat, drikkeflasker, hermetikkbokser	Oralt	Liten grad av bioakkumulering	Urin
Bromerte flammehemmere	Industrielt fremstilt	Ulike typer polymermaterialer: elektriske produkter, bygningsmateriale, maling/lakk/lim, plastråstoffer, tekstiler.	Lunge	Kontaminerer jord og vann.	Morsmelk
Dioksin	Uønsket biprodukt fra industrielle prosesser og fra sterk oppvarming av organiske stoffer som inneholder klor	Hovedsakelig mat (fisk, meieri-produkt, kjøtt og vilt)	Oralt (mage)	Fettløselig. Menneske (halveringstid 7–11 år for TCDD som er det mest studerte dioksinet)	Blod, morsmelk
Ftalat	Industrielt fremstilt	Myk plast: kontaminert mat, kosmetikk, medisinsk utstyr (diffunderer lett fra materialer og finnes i store mengder i støv, i luft og i mat)	Oralt, hud, lunge	Til en viss grad hos laverestående organismer (krepserdyr). Kontaminerer vann	Urin
PCB-er	Industrielt fremstilt	Mat (fettholdig)	Oralt	Fettløselig. Langsom nedbryting i naturen	Blod, morsmelk
Per- og polyfluorerte organiske forbindelser (PFAS)	Industrielt fremstilt	Brukes i midler til impregnering, brannhemming eller smøring, f.eks. i Gore-Tex®, allværsjakker, brannskum, maling, Teflon®, skismøring etc.	Oralt (mat), lunge (luft og støv)	Vann- og fettavvisende egenskaper. Stoffene er påvist over store deler av verden, blant annet i polartorsk, polarmåke, sel, reinsdyr og isbjørn. Finnes i lave nivåer i blod hos mennesker	Blod
PAH-er	Uønsket biprodukt fra ufullstendig forbrenning eller oppvarming av organisk materiale	Industrielle prosesser, tobakksrøyk, grillt og røkt mat	Oralt, hud, lunge	Liten tendens til opphoping i fettvev hos mennesker	Urin, blod, hår
Triklosan	Industrielt fremstilt	Kosmetikk, tekstiler, kjøkkenredskaper	Oralt, lunge	Fisk og marine pattedyr. Kontaminerer vann	Urin

forurensninger som for eksempel stoffene PCB, pesticider som diklor-difenyl-trikloretan (DDT), og de mye omtalte dioksinene som er biprodukter av industrielle prosesser, kjemisk industri og søppelforbrenning. Her følger en kort oversikt over de mest kjente POP-ene.

Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH)

Polysykliske aromatiske hydrokarboner kalles ofte for tjærestoffer. PAH er en kompleks blanding av flere hundre kjemikalier karakterisert ved at de består av to eller flere koblede aromatiske (benzenlignende) ringer. PAH er et uønsket biprodukt som dannes ved ufullstendig forbrenning eller oppvarming av organisk materiale som olje, gass, kull og ved. Mennesker utsettes for PAH via tobakksrøyk og grillet og røkt mat. Inhalert PAH er hovedsakelig absorbert til sotpartikler. Kroppen har enzymer som er i stand til å omdanne PAH-forbindelser til vannløselige metabolitter som lett skiller ut fra kroppen i urin og avføring.

PAH bundet til partikler ser ut til å ha betydning for pro-inflammatoriske effekter og kan derfor spille en rolle i å utløse allergiske reaksjoner hos allergikere. I dyremodeller har dieselpartikler vist seg å kunne forsterke en allergireaksjon mot allergener; dieseleksospartikler og ekstrakter fra dieseleksospartikler indikerer en klar rolle for PAH i betennelsesreaksjoner så vel som i allergiforsterkende reaksjoner [23].

Klorerte hydrokarboner (dioksiner, furaner, PCB og «gamle» plantevernmidler (f.eks DDT))

Det er kjent at eksponering for sprøytevernmidler som inneholder organokloriner er assosiert med lungesykdom hos bønder [24, 25]. I dag er bruken av sprøytevernmidler med organokloriner som for eksempel DDT strengt regulert, og for de aller fleste – bortsett fra i enkelte utviklingsland – vil det i dag være svært liten grad av yrkesrelatert eksponering. Foruten yrkesrelatert eksponering, har det blitt rapportert om økt forekomst av astma hos barn som har blitt eksponert for plantevernmidler, blant annet fra Libanon



I den norske Miljø- og barneastmastudien (MBA-studien) ble det funnet målbare nivåer av triklosan i 47% av urinprøvene innsamlet fra 623 tiåringer. Konsentrasjonen av triklosan var assosiert med rhinokonjunktivitt og allergisk sensibilisering. Triklosan tilsettes ofte tannkrem. Kjemikalet skiller raskt ut av kroppen, men brytes sakte ned i naturen og bioakkumuleres i fisk og marine pattedyr. FOTO: COLOURBOX.COM

og fra USA [26, 27]. Eksponering for organokloriner antas å trigge respiratoriske symptomer ved cholinesterase inhibering som igjen fører til bronkial obstruksjon [28].

Dioksiner er betegnelsen på en gruppe klorholdige stoffer med høy fettløselighet og lang nedbrytningstid i naturen. Det finnes over 200 ulike dioksinforbindelse i naturen, i tillegg til 12 dioksinlignende PCB-forbindelser (dl-PCB) som har samme helseskadelige egenskaper som dioksiner. Mat er hovedkilden til eksponering av dioksiner og dl-PCB. Halveringstiden for det mest skadelige og mest studerte dioksinet, 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCPP), er sju år, slik at selv svært

lave doser vil over tid kunne gi store konsentrasjoner i kroppen. TCPP er også kjent som stoffet som forgiftet Ukrainas opposisjonskandidat Viktor Jusjtsjenko. I en studie fra Danmark ble det funnet at konsentrasjonen av dl-PCB hos mor under svangerskapet var assosiert med økt risiko for astma hos barna (etter 20 års oppfølging) [29].

I en delstudie av den Norske Mor- og barnundersøkelsen (MoBa) ble inntaket av dioksin og PCB beregnet utfra et spørreskjema om kosthold som mor svarte på under svangerskapet. Det var ingen sammenheng mellom det beregnede inntaket av PCB og dioksin i svangerskapet og astma og allergi hos barna, men





Flere studier har rapportert om sammenheng mellom konsentrasjoner av ftlater i urin og astma og allergiske symptomer hos barn. Den norske MBA-studien fant økt risiko for bronkial konstriksjon de to første leveårene dersom barna hadde PVC-gulv hjemme.

FOTO: COLOURBOX.COM

høyeste inntaksnivå hos mor viste sammenheng med risiko for luftveisinfeksjoner og episoder med pipelyder i brystet (wheezing) (30, 31). Det ble også funnet en dårligere vaksine-respons mot røde hunder (32). Til sammen tyder dette på at dioksiner og PCB-er kan gi et redusert immunforsvar. I en systematisk oversiktsartikkel ble det konkludert med at det ikke var noen assosiasjon mellom PCB-er og astmarelaterte symptomer, men at det totalt sett syntes å være en sammenheng mellom eksponering for diklor-difenyl-dikloroetylen (DDE) (et nedbrytningsprodukt av DDT), PCB-er og dioksiner tidlig i livet og risiko for luftveisinfeksjoner (33)

Per- og polyfluorerte alkylstoffer (PFAS)

De per- og polyfluorerte organiske forbindelsene omfatter en stor (>100) gruppe kjemikalier. Langkjedete perfluorerte karboksylsyrer har vann- og fettavvisende egenskaper, og brukes blant annet i maling og overflatebelegg. Stoffene kan også finnes i tekstiler, impregneringsmiddel, gulvoks, skismøring, behandlet matkontaktpapir og slippbelegg i kokekar (Teflon®). De viktigste er perfluoroktanylsulfonat (PFOS) og perfluoroktylsyre (PFOA).

I en delstudie fra MoBa ble PFAS

målt i blodprøver fra mor under svangerskapet og barna ble fulgt opp til tre års alder. Konsentrasjonen av PFAS i svangerskapet var assosiert med øvre luftveis- og mage- og tarminfeksjoner hos barna (32). Det ble derimot ikke funnet noen sammenheng mellom PFAS og allergi og astma hos de norske barna, som også samsvarer med funn rapportert fra en japansk prospektiv mor og barn kohort (34).

Bromerte flammehemmere

Flammehemmere har økt i anvendelse i de senere år og benyttes i stor utstrekning i ulike typer polymermaterialer for å hindre og begrense omfanget av brann. De tilfeller hvor sannsynligheten for eksponering er størst, er når flammehemmeren påføres overflaten av det ferdige produktet og ikke er kjemisk eller mekanisk bundet til materialet, som for eksempel ved overflatebehandling av tekstiler. Bromerte flammehemmere er påvist i blodprøver fra den norske befolkningen siden 1980-tallet. Også målinger i norsk morsmelk viser tilstedeværelse av bromerte flammehemmere. Tetrabrombisfenol A (TBBPA) er den mest anvendte bromerte flammehemmeren på verdensbasis. TBBPA er giftig for vannlevende organismer og er veldig

persistent. TBBPA er påvist i blod hos den allmenne befolkningen i Norge, og lekker fra elektrisk og elektronisk (EE)-avfall og deponier. Det undersøkes også om – og i hvilken grad – TBBPA brytes ned til BPA. Flammehemmere kan utløse en rekke toksiske effekter i forsøksdyr. Slike effekter inkluderer kreft, redusert fertilitet, misdannelser, skader på nervesystemet, lever- og nyreskader osv. Imidlertid er kunnskapen om stoffenes langtidseffekter på helse fortsatt generelt mangelfull. Det synes ikke å være noen sammenheng mellom eksponering for bromerte flammehemmere og respiratorisk sykdom (35).

I en systematisk oversiktsartikkel som tok for seg POP-er og respiratorisk helseeffekter (33) konkluderte de med at man fremdeles vet altfor lite om mekanismene som kan forklare sammenhengene som er beskrevet. Det ble videre anbefalt en harmonisering av eksponering og utfall mellom studiene som vil gjøre det lettere å konkludere i forhold til mulige helseeffekter.

Konklusjon

Mye tyder på at eksponering for en rekke miljøgifter kan påvirke immunsystemet og blant annet forårs-

sake respiratorisk og allergisk sykdom, men fortsatt gjenstår en del før man kan konkludere med sikkerhet. Store forskjeller mellom studier i forhold til metoder og kategorisering av eksponering og helseutfall kan gjøre det vanskelig å konkludere og sammenligne studier. I tillegg vet man fremdeles lite om mekanismer som kan forklare de sammenhengene man ser. Det er også uvisst hvordan kombinasjon av eksponering for mange ulike miljøgifter på samme tid påvirker oss.

Kunnskap om helseeffekter forårsaket av eksponering for miljøgifter er blant annet basert på resultater fra undersøkelser etter uhell og ulykker. Men slike data kan være vanskelige å tolke ettersom de samme personene kan ha blitt eksponert for flere miljøgifter samtidig, slik at det blir vanskelig å skille effekten av én miljøforurensning fra en annen. For mange av studiene er det dessuten usikkert hvor høy konsentrasjon av kjemikalier personene har blitt utsatt for. Når det gjelder forskning basert på dyreforsøk, har man også utfordringer med å gjøre resultatene overførbare til mennesker. På grunn av høyst ulik forbrenningsfart vil nemlig halveringstiden for miljøgifter i kroppen variere mye fra art til art. Dette gir særlig problemer for forskningen på langtidseffekter.

REFERANSER

1. Carlsten C, Georas SN. Update in environmental and occupational lung diseases 2013. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(9): 1037-43.
2. Kagawa J. Health effects of diesel exhaust emissions--a mixture of air pollutants of worldwide concern. *Toxicology* 2002; 181-182: 349-53.
3. Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for the determination of nine environmental phenols in urine. *Anal Chem* 2005; 77(116): 5407-13.
4. Aquateam på oppdrag fra Klima og forurensningsdirektoratet. Undersøkelse av miljøgifter ved fire norske renseanlegg PFOA, Bisfenol A, Triklosan, Siloksan (D5), Dodecylfenol og 2,4,6-Tri-tert.betulfenol. 2010.
5. Dann AB, Hontela A. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol* 2011; 31(4): 285-311.
6. Mattilsynet v/Eide AM. Analyse av triklosan i kosmetiske produkter. 2003. Available from: http://www.mattilsynet.no/mattilsynet/multimedia/archive/00015/SNT_2003_01_-_Analys_15935a.pdf
7. SCCS. Opinion on triclosan antimicrobial Resistance: The European Commission; 2010. Available from: <http://ec.europa.eu/health/>

scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_023.pdf.

8. Bertelsen RJ, Longnecker MP, Lovik M, Calafat AM, Carlsen KH, London SJ, et al. Triclosan exposure and allergic sensitization in Norwegian children. *Allergy* 2013; 68(1): 84-91.
9. Clayton EM, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003-2006. *Environ Health Perspect* 2011; 119(3): 390-6.
10. Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(2): 453-60.
11. Anderson SE, Franko J, Kashon ML, Anderson KL, Hubbs AF, Lukomska E, et al. Exposure to triclosan augments the allergic response to ovalbumin in a mouse model of asthma. *Toxicol Sci* 2013; 132(1): 96-106.
12. Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. *Int J Androl* 2006; 29(1): 134-9.
13. Jaakkola JJ, Oie L, Nafstad P, Botten G, Samuelsen SO, Magnus P. Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health*. 1999; 89(2):188-92.
14. Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Persp* 2008; 116(7): 845-53.
15. Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: A nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2004; 112(14): 1393-7.
16. Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008; 116(1): 98-103.
17. Bertelsen RJ, Carlsen KC, Calafat AM, Hoppin JA, Haland G, Mowinckel P, et al. Urinary Biomarkers for Phthalates Associated with Asthma in Norwegian Children. *Environ Health Perspect* 2013; 121(2): 251-6.
18. Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Sandler DP, Salo P, et al. Phthalate Exposure and Allergy in the US Population: Results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect* 2013; 121(10): 1129-1134
19. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(3): 736-42.
20. Petzold S, Averbek M, Simon JC, Lehmann I, Polte T. Lifetime-dependent effects of bisphenol A on asthma development in an experimental mouse model. *PLoS one* 2014; 9(6): e100468.
21. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*. 2009 212(5): 481-91.
22. Longnecker MP, Harbak K, Kissling GE, Hoppin JA, Eggesbo M, Jusko TA, et al. The concentration of bisphenol A in urine is affected by specimen collection, a preservative, and handling. *Environ Health Perspect* 2013; 126: 211-4.
23. van Voorhis M, Knopp S, Julliard W, Fechner JH, Zhang X, Schauer JJ, et al. Exposure to atmospheric particulate matter enhances

Th17 polarization through the aryl hydrocarbon receptor. *PLoS one* 2013; 8(12): e82545.

24. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Henneberger PK, Kullman GJ, Coble J, et al. Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study. *Eur Respir J* 2009; 34(6):1 296-303.
25. Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A. Occupational pesticide exposures and respiratory health. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(12): 6442-71.
26. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 2004; 112(6): 760-5.
27. Salameh PR, Baldi I, Brochard P, Raheison C, Abi Saleh B, Salamon R. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. *Eur Respir J* 2003; 22(3): 507-12.
28. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP. Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 683-9.
29. Hansen S, Strom M, Olsen SF, Maslova E, Rantakokko P, Kiviranta H, et al. Maternal concentrations of persistent organochlorine pollutants and the risk of asthma in offspring: results from a prospective cohort with 20 years of follow-up. *Environ Health Perspect* 2014; 122(1): 93-9.
30. Stolevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Kvale HE, Meltzer HM, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins is associated with increased risk of wheeze and infections in infants. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(8): 1843-8.
31. Stolevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from the maternal diet may be associated with immunosuppressive effects that persist into early childhood. *Food Chem Toxicol* 2013; 51: 165-72.
32. Granum B, Haug LS, Namork E, Stolevik SB, Thomsen C, Aberge IS, et al. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol* 2013; 10(4): 373-9.
33. Gascon M, Morales E, Sunyer J, Vrijheid M. Effects of persistent organic pollutants on the developing respiratory and immune systems: a systematic review. *Environ Int* 2013; 52: 51-65.
34. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S, et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012; 112: 118-25.
35. Hulin M, Simoni M, Viegi G, Annesi-Maesano I. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 1033-45.

KILDER OG NYTTIGE LINKER:

- Nasjonalt folkehelseinstitutt (www.fhi.no)
- Miljødirektoratet (www.miljodirektoratet.no og miljostatus.no)
- Norges geologiske undersøkelse (www.ngu.no)
- Mattilsynet (www.mattilsynet.no og matportalen.no)
- Arbeidstilsynet (www.arbeidstilsynet.no)
- Norsk institutt for vannforskning (www.niva.no)