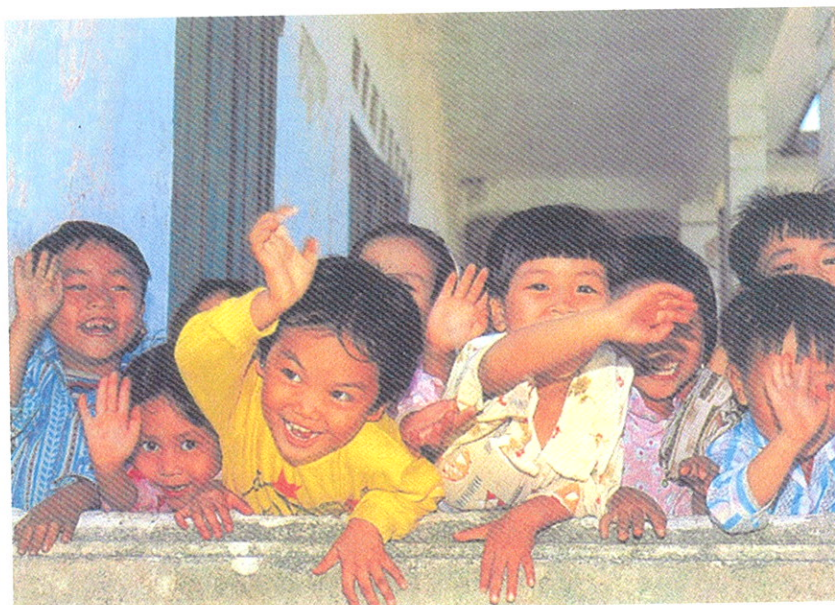


Miljøgifter og svangerskapsutfall i Vietnam



5. årsoppgave i Stadium IV – Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

**Marit Gansmo og Silje Udjus Johansen
Kull 2000**

**Veileder: Jon Øyvind Odland, ISM
Tromsø, september 2005**

Innhold

Resymé.....	3
Innledning.....	5
Metode.....	11
Generelt om miljøgifter.....	14
DDT.....	15
HCH.....	17
HCB.....	17
Cyclodiene plantevernmidler.....	18
PCB.....	19
"Yu Cheng".....	22
Dioxiner/furaner.....	22
Agent Orange.....	24
Helseeffekter og miljøgifter.....	28
Plantevernmidler i bruk i Vietnam i dag.....	34
Diettens betydning for helse.....	38
Forandring i diett.....	38
Miljøgifter i matvarer i Vietnam.....	39
Helsesystemet i Vietnam.....	
Helsesituasjonen.....	41
Systemet i forandring.....	43
Resultater.....	45
Diskusjon.....	46
Avsluttende betraktninger.....	51
Tabeller.....	52
Kilder.....	57

Resymé

Det rapporteres om høye forekomster av nyere miljøgifter i Vietnam. I tillegg til stoffer som er i bruk innen jordbruk i dag, er en stor del av Vietnams befolkning trolig fortsatt eksponert for dioksin, etter spraying med Agent Orange fra amerikanske fly under Vietnamkrigen.

En epidemiologisk studie pågår blant kvinner i Nha Trang, Vietnam, hvor man samler inn data fra to grupper fødende kvinner, 100 tilhørende i distriktet, og 100 fra byen. Ved hjelp av spørreskjema angående diett og helsetilstand, analyser av miljøgifter i blodprøver og klinisk undersøkelse av de nyfødte barna, er man i ferd med å bygge opp en database som kan brukes til å undersøke miljøgifter og helseutfall. Oppgaven vår er basert på deler av resultater fra dette.

Ved frist for innlevering av denne 5.-årsoppgaven, har man hittil kun fått resultater fra 60 kvinner, med fokus på vekt hos mor og barn. De kjemiske analyseresultater foreligger ikke, slik man i utgangspunktet hadde forventet.

Vi har i oppgaven fokusert på miljøgifter og potensielle helseeffekter ut i fra det tidligere forskning har vist, samt belyst sider av det vietnamesiske samfunnet som i generelle trekk kan ha innvirkning på dette.

Av resultater så vi en signifikant mindre vektøkning i svangerskapet hos mor, i gruppen fra det rurale området. BMI på fødselstidspunkt var også signifikant lavere her. Disse tallene er imidlertid basert på få observasjoner, og må tolkes med forsiktighet. Man gjenfinner heller ikke disse forskjellene i kliniske parametre hos barna i de to gruppene. Vi har imidlertid diskutert

forhold i disse to grupper, som på generelt grunnlag kan tenkes til å bidra til en slik forskjell, hvis den skulle vise seg å være reell.

Innledning

I den senere tid er det i økende grad rapportert om miljøgifter i Vietnam, noe som har ført til en bekymring i den generelle befolkningen, så vel som hos myndighetene i landet, med tanke på disse stoffenes potensielle helseeffekter. Miljøgifter er stoffer som i liten grad brytes ned i naturen, og dermed kan utøve en virkning over lang tid. Studier som tar for seg denne problemstillingen har vært gjort i arktiske områder, og man har funnet at urbefolkningen i disse områdene er høyeksponert for miljøgifter, som har sitt opphav i andre deler av verden. Stoffene føres med luftstrømmer over lange distanser, før de deponeres. I sentral- Vietnam rapporteres det nå om økte forekomster, og landet frambyr et befolkningsgrunnlag som er stort nok til å gi epidemiologiske studier nødvendig tyngde.

Under Vietnamkrigen ble det fra amerikanske fly sluppet 19 gallons med herbicider over store deler av Vietnam, som del i krigføringen mot kommuniststaten. På bakgrunn av viten om stoffenes lave grad av nedbryting, samt akkumulering i næringskjeder, vet man at Vietnams befolkning fortsatt er eksponert. Mange av stoffene brukes også i dag, i helse- og jordbrukssammenheng, og man har indikasjoner på at også stoffer som er forbudt internasjonalt, fortsatt er i bruk.

Vietnam står ovenfor store utfordringer både miljø- og helsemessig, de fleste knyttet til introduksjonen av markedsøkonomi i landet. Helsesystemet har gjennomgått store forandringer i den forbindelse, og oppgaven belyser noen av reformenes konsekvenser for den gjennomsnittlige vietnameser.

I 2003 startet man et samarbeidsprosjekt mellom UITØ, NILU, Polarmiljøsenteret i Tromsø og Nha Trang Pasteur Institute i Vietnam, hvor hovedmålet er å vurdere risiko ved eksposisjon for miljøgifter. Blant annet fra tidligere studier vet man at dietten er den viktigste eksposisjonsmåten for mennesket, og dermed blir det viktig å kartlegge diett i områdene, samt kunnskap om de forskjellige matvarers innhold av miljøgifter. Resultatene skal baseres på undersøkelse av to grupper gravide kvinner, den ene gruppa fra landsbygda, den andre tilhørende i urbane områder. Forskjeller i diett vil trolig gi forskjell i eksposisjon for miljøgifter, og dermed kliniske helseeffekter. For å vurdere dette vil man se på svangerskapsutfall i de to gruppene, med fokus på vekt, lengde, misdannelser, kreftforekomst, endokrine forstyrrelser med mer. Det finnes imidlertid utallige konfunderende faktorer, som vanskeliggjør en slik vurdering.

Stoffene det her er snakk om gjenfinnes ofte i så lave konsentrasjoner at effektene sjelden er akutte, men tidligere studier indikerer at stoffene kan ha alvorlige konsekvenser på lengre sikt, muligens også gjennom flere generasjoner. Det er spesielt viktig å få kunnskap om de reproduktive følgene, idet man vet at den mest sårbare perioden for menneskets utvikling er embryonalperioden.

I forbindelse med at en del miljøgifter er identifisert som mulige endokrine forstyrrelser, regner man med at de også har potensiale til å påvirke den normale homeostasen i kroppen. Fra eksperimentelle studier vet man at mange av de stoffene som er i utstrakt bruk i miljøet i dag, har egenskaper som kan binde og aktivere østrogenreseptorer. Selv om disse stoffenes bindingsevne er mye svakere enn de naturlige østrogenene i kroppen, mener man likevel at dette kan ha alvorlige konsekvenser for menneskers reproduksjonsevne, fordi stoffene kan interferere med

kjønns-hormonene.

Det er i stor grad steroidhormonene som regulerer utvikling og opprettholdelse av reproduksjonsvevet. Allerede i 1970 viste Bitman og Cecil at DDT hadde en svak østrogeneffekt på rotter, og var i stand til å øke uterinvekt hos umodne hunn-rotter (1). Unormal kjønnsutvikling hos bl. a. krypdyr, fugler og fisk er også rapportert (2,3,4). Hos menn kan reproduktive dysfunksjoner stamme fra østrogenreseptoren, men dette kan også skrive seg fra en anti-androgen effekt. DDE er vist å ha en slik effekt hos hann-rotter, med bl. a. forsinket kjønnsmodning, redusert vekt på deler av prostatakjertel, og mindre sædblærer (5).

Flere studier har konsentrert seg om kjønnsratioet hos avkom, når enten mor eller far er eksponert. Det er imidlertid en del uenighet omkring dette. Karmaus og kolleger rapporterte i 2002 at deres studie blant kvinner og menn i Michigan indikerte at fedre med PCB-konsentrasjon over 8,1 mikrogram/L hadde større sjanse for å få gutter, enn de som hadde nivåer under dette. For eksponerte mødre så man ikke denne sammenhengen (6).

Endokrine modulatorer kan forekomme naturlig i miljøet eller fremstilles syntetisk. Med unntak av medisiner kjenner vi per i dag rundt 50 stoffer eller grupper av stoffer med hormonhermende egenskaper. Omtrent tre firedeler av disse er plantevernmidler. Kjente endokrine modulatorer er visse plantevernmidler og tungmetaller, dioksiner, klorerte og bromerte bifenyler, pentaklorfenol, en del alkyl-fenoler og ftalater og styrener. Tungmetallene og dioksinene er utilsiktet forurensning i miljøet, mens de øvrige stoffene fremstilles med hensikt. En rekke studier har rettet søkelyset på stoffer med hormonhermende effekt, og først og fremst virkningen på kjønns-hormonene har blitt viet interesse. Av helseeffekter er det observert synkende sædkvalitet hos menn og økende forekomst av visse hormonavhengige misdannelser og sykdommer.

Gjennom dyreforsøk har man sett endret seksuell funksjon og legning, hos menn har man registrert deformerte kjønnsorganer og hos kvinner reproduktive forstyrrelser som skyldes hormonhermere (7).

Hormonhermerne kan påvirke kroppens hormonbalanse på ulike måter. De kan virke på cellenes hormonreseptorer og gi direkte hormonell effekt, de kan virke på hormonreseptorer uten å gi effekt og på denne måten blokkere virkningen på kroppens "naturlige" hormoner, eller de kan utøve sin virkning ved å påvirke hormonenes styringssløyfer (7).

Sammenhengen mellom medfødte misdannelser og miljøgifter er et tema som har vakt bekymring, spesielt i USA. Utallige studier har vært gjennomført, de fleste blant mannlige soldater som tjenestegjorde i Vietnam. Årsakene til misdannelser hos mennesker har man foreløpig ikke full oversikt over, men en kombinasjon av genetiske og miljømessige faktorer er antatt å stå for 20-25 % (8).

Medfødte misdannelser/ anomalier/ fødselsdefekter er begreper som brukes om hverandre, og som refererer til strukturelle, funksjonelle, metabolske og adferdsmessige dysfunksjoner hos barnet ved fødselen. Malformasjoner oppstår når strukturer hos fosteret dannes, i organogesen. De kan bestå i helt eller delvis bortfall av strukturer, eller forandringer i den normale formen. Miljømessige og genetiske faktorer kan enten virke hver for seg, eller sammen. Mange stoffer er i dag identifisert som teratogene, bl. a Thalidomid. Dette var et legemiddel som ble utviklet på 1950-tallet, og som ble brukt av gravide som sovemedisin og kvalmedempende middel. Man oppdaget imidlertid etter hvert at legemiddelet kunne krysse placenta og føre til alvorlige malformasjoner, som manglende utvikling av ekstremiteter. (9).

Hvor sårbart et befruktet egg er for teratogenese, kommer an på dets egen genotype og hvordan denne interagerer med miljøet. Mors genetiske utrustning er også viktig, med tanke på evne til å metabolisere stoffer, og andre biokjemiske prosesser som kan påvirke egget. Tidspunktet for eksposisjon er svært viktig, og flere studier har vist at den mest sensitive perioden for fødselsdefekter er mellom 3. og 8. svangerskapsuke. Hvert organsystem har sin periode hvor det er mest sårbart, og alvorligheten av oppståtte defekter avhenger av dose og varighet av eksposisjon for stoff (9).

Studien med utgangspunkt i Nha Trang har til hensikt å vurdere helserisiko relatert til eksposisjon for miljøgifter. Et bredt spekter av helseutfall skal undersøkes, men i denne 5 års oppgaven har vi valgt å fokusere på fødselsvekt som indikator på miljømessig påvirkning.

Lav fødselsvekt defineres som vekt mindre enn 2500 g. Det kan være mange årsaker til at barn fødes med lav vekt, eksempelvis at svangerskapet har kortere varighet enn normalt, dårlig ernæringstilstand hos mor, alkohol- og tobakksbruk hos mor, komplikasjoner i svangerskapet, samt infeksjoner hos mor eller barn (10).

Man vet at vekt ved fødselen er viktig for barnets fremtidige helse. Barker og kolleger har kommet med studier hvor en har vist sammenhengen mellom lav fødselsvekt og økt risiko for mange typer sykdommer i voksenalder, eksempelvis hjerte-karsykdommer og type 2 diabetes. Barker og kolleger har foreslått at mekanismen for dette kan være at en inadekvat tilførsel av næringsstoffer og oksygen in utero forandrer organstruktur og funksjon hos fosteret, slik at kroppen er dårligere utrustet til å takle vårt kosthold seinere, med mye fett og karbohydrater (11).

Andre negative effekter man har sett som følge av lav fødselsvekt, er økt risiko for at barna gjør det dårligere i skolesituasjonen, samt overvekt av depresjon (12,13).

I lys av dette er det av stor betydning å redusere antallet barn som fødes med lav vekt. Mange vinklinger vil være viktig i så måte, eksempelvis å forbedre de sosioøkonomiske forholdene for kvinner i fertil alder, og et godt utbygd helsesystem og svangerskapsomsorg. Miljøgifter er også identifisert som en mulig årsak til lav fødselsvekt, og videre undersøkelser med fokus på dette vil derfor være av stor betydning (10).

Oppgaven består av en initial beskrivelse av ulike miljøgifter samt et avsnitt om Agent Orange. Videre har vi nevnt ulike studier som omhandler eksposisjon for miljøgifter og helseutfall. Vi har deretter greid ut om plantevernmidler i bruk i Vietnam i dag, samt innhold av disse i matvarer. Avslutningsvis en oppsummering av foreløpige resultater og diskusjon omkring disse.

Metode

En epidemiologisk studie pågår blant fødende kvinner i Nha-Trang-provinsen, Sentral-Vietnam.

To populasjoner er valgt ut, 100 kvinner fra selve byen Nha Trang, og 100 fra landsbygda.

Kvinnene rekrutteres på poliklinisk svangerskapskontroll, og inkluderes basert på skriftlig, informert samtykke.

Via intervjuer, journaler, analytisk arbeid og klinisk oppfølging, får man blant annet informasjon om mors alder og helsetilstand, tidligere svangerskap og utfall av disse, og hennes diettvaner før og under svangerskapet. Den nyfødte veies, måles lengde og hodeomkrets på, kjønn og gestasjonsalder, samt eventuelle synlige, medfødte malformasjoner noteres.

Videre i studien planlegges analyser av blodprøver fra mor og barn, hvor man ser etter persisterende toksiske substanser, i tillegg til en rekke andre kliniske parametre. Det skal også gjennomføres analyser av miljøgifter i matvarer, basert på informasjonen fremkommet i intervju.

Informasjon om mor:

- Alder
- Vekt og høyde
- Antall tidligere fødsler
- Tidligere spontanaborter i 1. trimester
- Tidligere spontanaborter 2. trimester
- Tidligere seinaborter
- Tidligere fødsler: barnets vekt, lengde, gestasjonsalder, evt. spesielle utfall (under fødsel,

malformasjoner osv.)

- Tidligere ammeperioder
- Mors arbeid/yrke (fars hvis mulig)
- Mors daglige diett (ris, kjøtt, fisk) før og under svangerskap. Selvprodusert mat, eller innkjøpt fra supermarked, importert?
- Røykevaner

Informasjon om det nyfødte barnet:

- Vekt
- Lengde
- Hodeomkrets
- Gestasjonsalder (Naegele)
- Kjønn
- Synlige malformasjoner ved fødsel

Analytiske endepunkter:

- Nivåer av utvalgte miljøgifter i mors plasma
- Nivåer av grunnstoffer i mors plasma
- Nivåer av utvalgte toksiske metaller i mors blod
- Lipidprofil i mors plasma
- Hormonstatus i mors plasma
- Serologisk screening for utvalgte infeksiose agens i mors serum
- Analyser av miljøgifter i utvalgte matvarer, basert på informasjon fra intervjuer

Seinere utvikling hos barnet skal også undersøkes, ved 6, 12 og 24 måneders alder, med tanke på vekst, malformasjoner, kognitiv utvikling, tyroidstatus, hematopoietisk status og infeksjoner innen første 24 levemåneder.

Denne 5.-årsoppgaven består av en litteraturred basert på tidligere artikler vedrørende emnet. Statistisk analyse er utført omkring foreløpige resultater om mors vekt før svangerskap samt vektoppgang under svangerskapet og BMI ved fødsel, mors alder og høyde. Barnets fødselsvekt, BMI, lengde, hodeomkrets og gestasjonsalder er også analysert. Man har også registrert mors paritetet, eventuelle sykdommer under svangerskapet og tidligere spontanaborter, samt kjønnsfordeling, APGAR score og misdannelser hos de nyfødte barna. De statistiske analyser er gjort ved hjelp av EPI 6, med enkel student's t-test.

Generelt om miljøgifter

Med begrepet miljøgifter menes det giftige stoffer som ikke, eller som i liten grad, lar seg bryte ned av naturlige prosesser. De kjennetegnes ved at de kan skade levende organismer og naturmiljøet selv ved små konsentrasjoner, de er persistente, det vil si at de brytes ned med en halveringstid fra måneder til år, og hopper seg på denne måten opp i næringskjedene og gir uønskede endringer i økosystemet (14).

Mennesker og dyrs opptak av miljøgiftene skjer gjennom luftveiene, huden eller matinntak, og stoffene lagres i kroppens fettvev. Miljøgiftene oppkonsentreres i kroppen gjennom generasjoner. Denne oppkonsentreringen skjer gjennom morkaken eller den fettrike morsmelken hos pattedyr, mens hos fugler overføres giftstoffene gjennom fettstoffer i egget. På grunn av fosterets og unge dyrs mer uttalte sårbarhet for miljøgifter kan denne overføringen gi betydelige konsekvenser. Samme eksponering hos mor og barn kan påføre avkommet store skader selv om moren ikke er skadelidende (14).

Opphopningen av miljøgifter i næringskjeden kalles biomagnifikasjon. Når dyr spiser andre dyr på et lavere nivå i næringskjeden får det offerets miljøgifter med på kjøpet og dermed oppkonsentreres giftstoffene. Følgelig er dyr som befinner seg på toppen av næringskjeden spesielt utsatt for miljøgifter (14).

Endringer i reproduksjonsevnen som følge av miljøpåvirkning fører til bestandsendringer i en art som igjen påvirker livsvilkårene for andre arter. Dette kan ha alvorlige konsekvenser i et

økosystem. Det er også registrert forstyrrelser i immunforsvaret, næringsopptak og åndedrettsfunksjoner, samt skader på sanse- og nervesystemet og kroppens muskelfunksjoner som koples til miljøgifter (14).

Miljøgiftene klassifiseres vanligvis i to grupper basert på stoffenes kjemiske sammensetning, organiske og uorganiske miljøgifter. De organiske stoffene kjennetegnes ved at de inneholder karbon. Av millioner av slike forbindelser, både naturlig forekommende og stoffer fremstilt industrielt, er noen hundre av dem påvist å ha egenskaper som kjennetegner miljøgifter. De organiske miljøgiftene er påvist mer giftige i vannmiljø enn på land.

Uorganiske miljøgifter er hovedsakelig tungmetaller som bly, kvikksølv, kadmium, kobber, sink, arsen, krom og nikkel samt grunnstoffet fluor fra halogengruppen. Disse stoffene lar seg ikke bryte ned i naturen og enkelte er svært toksiske. Tilstedeværelse av disse stoffene i prøvemateriale fra vietnamesiske populasjoner har tidligere vist seg å være beskjedne(14).

Av eksisterende miljøgifter har mest forskningsarbeid vært sentrert rundt pesticider (eksempelvis DDT, lindane og cyclodiene analoger), industrielle forbindelsene og biprodukter (eksempelvis dioksiner og PCB) samt tungmetaller som kvikksølv, bly, kadmium og nikkel (10).

DDT

Denne gruppen av plantevernmidler består kjemisk av 1,1,1-trichloro-2,2-bis (*p*-chlorophenyl) etan (*p,p'*-DDT) og dets metabolske produkt 1,1-dichloro-2,2-bis (*p*-chlorophenyl) ethylene (*p,p'*-DDE) og 1,1-dichloro-2,2-bis (*p*-chlorophenyl) ethane(*p,p'*-DDD), samt korresponderende *o,p'*-isomer.

DDT har vært et vanlig brukt plantevernmiddel innenfor mange ulike jordbruksområder. Det ble i 1992 estimert et totalforbruk av DDT globalt på 2,6 millioner tonn. DDT brukes fortsatt i dag for å forhindre spredning av malaria samt kontrollere utbredelsen av malariabærende mygg.

Man kan finne DDT i alle deler av verdens økosystem. Stoffet lagres i fettvev og skilles langsomt ut, hovedsakelig gjennom urin og fæces. DDT og dets metabolitter har lipofile egenskaper og finnes derfor i brystmelk og kan passere placenta til fosteret.

Enkelte studier indikerer at DDT har hormonimiterende egenskaper, at det påvirker/forstyrrer immunsystemet, samt innehar mulige karsinogene effekter (10). Forhøyet innhold av organochloriner i kroppsvev har gjennom ulike case-control og kohortstudier vært positivt assosiert med brystkreft hos eksponerte kvinner. En case-control-studie utført av Schechter og kolleger i 1997 undersøkte dette i et område av Vietnam hvor insektmidler som DDT har vært mye brukt den senere tid (15). Det er tidligere rapportert om høye serumverdier av DDT og DDE hos kvinner i hele Vietnam. Etter å ha tilpasset studiet etter konfunderende faktorer som alder ved menarche, paritet, eventuell amming og kroppsvekt indikerte studien ingen sammenheng mellom nåværende og/eller tidligere eksposisjon av DDT og brystkreftetiologi, dette i et land med tropisk klima hvor bruk av insektmidler for kontroll av mygg er vanlig. Schechter og kolleger har tidligere i 1994 ikke funnet statistisk signifikant assosiasjon mellom serumnivå av DDE, DDT, total DDT eller PCB og økt risiko for brystkreft hos kvinner bosatt nord i Vietnam (16).

Man har også undersøkt hvorvidt vekst i barndom blir påvirket av eksposisjon for miljøgifter. Karmaus og kolleger fulgte mellom 1994 og 1997 343 tyske barn, og målte nivåene av DDE og PCB i blodet. Gjentatte målingsmodeller for vekst viste at gruppa med høyest DDE-nivå i blodet gjennomsnittlig var 1,8 cm lavere enn de i laveste konsentrasjons-gruppe i 10-årsalder. Dette

gjaldt kun for jenter. DDE-effekten startet ved 1,3 måneders alder, og ved 8 år var jenter med nivå over 0,44 mikrogram/L 7,3 cm kortere enn de i den lave konsentrasjonsgruppa. Man så imidlertid ikke tilsvarende effekt for PCB. Imidlertid viser analyser av høyde mot vekt at vekt ved fødsel er en prediktor for høyden, og at barn under 2500 gram ved fødsel i gjennomsnitt er 5,7 cm lavere enn de over 4000 gram(17).

HCH (hexachlorocyclohexaner)

Gruppe organochlorerte plantevernmidler som finnes i åtte isomere former inkludert isomerene alfa, beta, gamma (mer kjent som lindane), delta og epsilon HCH. Lindane er den mest toksiske forbindelsen blant disse og er fortsatt mye brukt rundt om i verden, blant annet til frukt, grønnsaker og skogsavlinger. Det er beregnet en total produksjon av HCH til 10 millioner tonn, av disse 0,7 millioner tonn lindane.

HCH akkumuleres i fettvev og skilles langsomt ut gjennom avføring, brystmelk og urin. Betydelig eksposisjon for HCH er assosiert med lever- og nyreskade samt forstyrrelser i nervesystemet og immunsystemet. HCH er i tillegg sett på som mulig karsinogent (18).

HCB (hexachlorobenzene)

Denne gruppen forbindelser brukes som soppmiddel i behandlingen av såkorn og er i tillegg et biprodukt ved industrielle prosesser som involverer dannelsen av klorerte løsninger og flere metallurgiske prosesser. Forbindelsen er et kjent bestanddel av flere pesticider i bruk i dag. HCB er forbudt eller har strenge begrensninger i bruk i flere land. Estimert total globalt utslipp er 23 tonn (19).

HCB er svært persistent og bioakkumulerer i dyr. De høyeste konsentrasjoner av HCB i mat er funnet i oljer og fett, kjøtt, fjærkre og fisk, og hovedinntaksruten for HCB hos mennesker er gjennom matvarer. Eksposisjon gjennom inhalasjon og drikkevann er lav. Eliminering av forbindelsen er liten sett i forhold til HCB lagrene i humant fettvev (20). Dyreforsøk har vist flere toksiske effekter som følge av eksposisjon for HCB, for eksempel forstyrret immunforsvar, endokrine forandringer, cancer og porfyri (10).

Cyclodiene plantevernmidler

Gruppen som betegnes cyclodiene analoger består av ulike plantevernmidler som chlordaner, heptachlor, aldrin, dieldrin og endrin. Chlordaner er bred-spektrede insekticider som brukes på avlinger for termitt- kontroll, flere land har imidlertid forsøkt å avslutte bruken av dette midlet. Et totalt globalt forbruk er beregnet til 78 000 tonn (21). På grunn av dets høye flyktighet og fettløselighet, akkumuleres chlordane lett i fettvev av marine matvarer. Chlordane innehar en mulig karsinogen effekt og påvirker trolig immunsystemet (22). Bruken av heptachlor, et annet stoff innenfor cyclodienegruppen, er forbudt og svært innskrenket i mange land. Stoffet brukes som insekticid mot termitter, gresshopper og malariamygge. Stoffet er svært flyktig, lipidløselig og bioakkumulerer og det anses i likhet med sine metabolitter som karsinogent (22).

Plantevernmidlet aldrin brukes for å beskytte blant annet korn- og potetavlinger mot gresshopper og orm, samt beskytte treverk fra termitter. Total global produksjon er estimert til omtrent 500 000 tonn (21). Aldrin metaboliseres i planter og dyr til dieldrin, dette stoffet brukes i dag også innenfor kontroll av termitt og tremark, og i tekstilproduksjon. Endrin, nok et stoff innenfor denne hovedgruppen har vært brukt som insekticid på bomull og kornsorter, samt middel for kontroll av gnagere og jordrotter. Begge to sistnevnte stoffer er forbudt eller svært innskrenket

brukt, og dieldrin er også forsøkt illegalisert.

Aldrin og dieldrin bioakkumulerer lett pga dets persistens og lipofilitet. Av helseskadelige effekter er disse stoffene toksisk, forstyrrer immunsystemet og har karsinogen effekt (22).

PCB (polychlorerte biphenyler)

PCB er en gruppe flytende klorerte hydrokarboner som ikke forekommer naturlig i miljøet.

Gruppen består av 209 ulike varianter og det estimeres en total verdensomspennende PCB produksjon på 1,3 millioner tonn (23). Giftigheten av de forskjellige stoffene avhenger av antall kloratomer, molekylær struktur og kloratomenes plassering i forhold til hverandre. Kommersiell bruk av PCB innebærer alltid en blanding av flere PCB-komponenter, dette gjør det vanskelig å forutsi toksisk effekt av de enkelte forbindelsene. PCB har isolerende egenskaper og er en ikke-brennbar olje. Den har derfor blitt brukt som kjølere og smøremiddel i transformatorer, kondensatorer og annet elektrisk utstyr. Den har også vært et viktig medium i varmevekslere, samt brukt i fugemasse og som mykgjørere i plast, gummi og maling. Disse produktene har en normal levetid på omtrent 30 år, så man kan anta at det fortsatt er mye PCB i omløp i dag (14).

PCB holdige kondensatorer ble tidligere brukt i for eksempel lysrørarmatur, veggbelysning, vaskemaskiner, tørketromler og oppvaskmaskiner. PCB vil ikke lekke ut ved normal bruk av disse apparatene, men ved uforsvarlig lagring eller dumping vil risikoen for dette øke betydelig. Frigjort PCB er en trussel for naturen, og når PCB brenner vil det i tillegg frigjøres dioksiner og furaner som er enda giftigere.

PCB frigjøres i hovedsak til miljøet gjennom brenning av PCB holdig avfall og ved avrenning fra avfallsdeponier. Luft og vann sprer stoffene videre både lokalt og globalt, 60 % av disse finner vi

igjen i havvann, i tillegg til i sedimenter, ferskvann, organismer og i lufta (14).

PCB er en organisk miljøgift, følgelig brytes den ned av bakterier og andre organismer. Denne nedbrytingen tar imidlertid svært lang tid, og PCB lagres lenge i naturen. Også sollys kan bidra i nedbrytningsprosessen ved fotolyse, men dette er tidkrevende da mesteparten av PCB i naturen er lagret i havet og bunnsedimentene. Dyr og menneskers opptak av PCB skjer gjennom inntak av forurenset mat, gjennom luft eller direkte gjennom huden. Stoffet lagres i fettvev og oppkonsentreres i næringskjeden. Det overføres mellom arter ved at dyr spiser hverandre og fra mor til avkom gjennom placenta og/eller brystmelk (14).

PCB har flere effekter på dyr og menneskers helse. I følge miljøvernorganisasjonen Bellona er seldøden i Østersjøen i 1988, samt 80 % sterile hunnseler i samme område et eksempel på mulig PCB forgiftning. I store nok doser er PCB dødelig, i mindre doser er det dokumentert hormonhermende effekter og forplantningsskader, noe som kan forklare steriliteten hos hunnselene, samt fødselsdefekter hos både mennesker og dyr. Det er også observert leverskader, hudirritasjoner, skader på immunsystemet samt økt risiko for kreft. I likhet med studiene gjort på dioksin, er det også ved PCB-eksposisjon og helseeffekter vanskelig å trekke konklusjoner fra dyreforsøk til mennesker. Dette fordi halveringstid for PCB varierer fra art til art (14).

Blant PCB-forbindelsene kjenner vi i dag syv varianter som har østrogen virkning og to som har anti-østrogen virkning. Som følge av enzym induksjon har to påfølgende doser av disse stoffene mer uttalt effekt enn en stor dose. Man ser også en sterkere effekt av en kombinasjon av flere PCB kongenerer enn av stoffene enkeltvis, og i miljøet finner vi PCB helst i blandingsform.

Dyreforsøk har vist diverse helseeffekter som skyldes eksposisjon for PCB, som tap av immunforsvar, vekttap og nevrogene skader. En antatt forklaringsmodell bak disse hendelsene er PCBs evne til å binde seg med arylhydrokarbon (Ah)-reseptorer i forsøksdyrenes hjerner. Som følge av denne bindingen vil leveren settes i konstant beredskap for avgiftning og over tid vil dette føre til skadelige effekter på individets kropp og helse. PCB-Ah forbindelsen har evnen til å skru gener av eller på, og dette kan i sin tur blant annet påvirke cellenes vekst, forbrenning og utvikling. Forsøk har vist at det hovedsakelig er de koplanare PCB forbindelsene som har disse egenskapene, det vil si PCB-strukturer som er flate og likner dioksin i oppbygning. Imidlertid er også PCB forbindelsene som ikke binder Ah-reseptorene også vist å være skadelige (14).

I følge kilder fra miljøvernorganisasjonen Bellona utføres det til dags dato fire langtidsstudier som omhandler PCB og dioksins langtids helseeffekter på mennesker. To av disse har tilholdssted i Amerika, nærmere sagt Nord Karolina og Michigan, mens et studie utføres i Nederland og et i Taiwan.

Dyreforsøk indikerer sammenheng mellom lav fødselsvekt og PCB-eksposisjon, og forsøk viser at denne effekten også kan vare lenger enn nyfødtp perioden. Eksponerte rotter la på seg i lavere tempo enn ueksponerte, i løpet av de 4 første levemåneder (24,25,26).

Birnbaum har i 1994 forsøkt å oppsummere effektene av PCB og dets relaterte stoffer:

- 1 Forandret metabolisme (endringer i enzymnivå)
- 2 Forandret homeostase (på grunn av endring i hormoner og deres reseptorer)

3 Forandret vekst og differensiering (forandring i vekstfaktorer og deres reseptorer) (27).

”Yu cheng”

Yu cheng betyr olje-sykdom. I 1979 skjedde en ulykke i Taiwan hvor risolje ble kontaminert med termisk degradert PCB, og over 2000 mennesker ble eksponert. Barn født av kvinner som ble eksponert fikk flere forskjellige plager, og i 1985 undersøkte Rogan og kolleger disse barna. Fordi PCB har svært høy halveringstid og persisterer i fettvev, vil barn født av mødre som hadde konsumert risoljen være eksponert in utero i flere år etter ulykken, selv om nivået i mors kropp synker. Også brystmelk er en mulig eksponeringskilde, idet PCB skilles ut her. De eksponerte mødrene rapporterte lavere fødselsvekt, hyperpigmentering, konjunktivitt, negleforandringer, natale tenner ved fødsel, samt etter hvert høyere rate av bronkitt, enn hos de ueksponertes barn. Etter hvert fant man også at barn som hadde vært eksponert in utero var forsinket i den kognitive og nevrologiske utviklingen. Samme typer observasjoner ble gjort i Japan i 1968, hvor en liknende hendelse skjedde 11 år tidligere (”Yu sho”) (28).

Dioksiner/furaner

Denne gruppen av miljøgifter består av polyklorerte dibenzo-p-dioksiner (PCDD) og polyklorerte dibenzofuraner (PCDF). Gruppene betegnes ofte felles som dioksiner. Disse to familiene av giftstoffer har nesten lik oppbygging, og består henholdsvis av 75 og 135 slektninger, av disse er 17 ulike stoffer kjent som svært giftige og bidrar til hovedparten av dioksiners toksisitet. De sistnevnte forbindelsene har klorsubstitusjoner i 2.,3.,7. og 8. molekyllære posisjon, og skrives

derfor som 2,3,7,8 PCDD (10).

Dioksiner er uønsket forurensning uten selvstendig nytteverdi. De kan hovedsakelig dannes gjennom to ulike prosesser; som kjemisk biprodukt ved industrielle prosesser som involverer klor eller brom, eller ved brenning eller sterk oppvarming (fra ca 400 grader) av organiske stoffer som inneholder klor. Nyere forskning har i tillegg registrert små mengder dioksin dannet ved kompostering og vedbrenning, samt i slam fra avløpsrensaneanlegg og i avgasser fra biler som bruker blyholdig bensin. I lufta finner vi dioksiner som damp eller bundet til partikler, helst det sistnevnte og da bundet til for eksempel sot eller aske. På denne måten kan dioksinene oppholde seg i lufta i lang tid og transporteres over store avstander. Vi finner dioksiner over hele verden. Dioksinene vil også binde seg til partikler i vann, disse vil etter hvert falle til bunn og lagres i bunnsedimentene. Nedbryting av dioksiner er sollysmедиert. Lyset fremmer spaltning av forbindelsene, men fordi disse ofte er knyttet til sot og skjermet for sollys, eller lagret i jord eller bunnsedimenter spaltes ikke dioksinene så lett og nedbrytingen kan ta lang tid (14).

Dioksiner tas opp gjennom mat og drikkevann, samt direkte opptak ved innånding og gjennom huden. Forbindelsene lagres i fettvev, og spesielt i leveren. Halveringstiden varierer mellom 7 og 11 år, det vil si langvarig lagring i kroppen. Kroniske effekter som redusert vekst, forstyret A-vitaminomsetning og immunforsvar, lavere testosteronnivå og hudskader er dokumenterte helseeffekter ved relativ lav dioksineksposisjon. Endringer i genfunksjon er også observert, noe som vil kunne føre til misdannelser og/eller kreft i eksempelvis GI- tractus (14).

Agent Orange

Under Vietnamkrigen, i Vietnam kjent som Second Indochina War, tok amerikanske soldater i bruk plantevernmidler i kampen mot fiendtlige styrker. Over 19 millioner gallons herbicider, av disse mer enn 11 millioner gallons Agent Orange, ble sprayet over ca. 10 % av Vietnams sørlige og sentrale områder fra 1962 til 1971. Dette ble gjort for å avdekke fiendtlige skjulesteder og installasjoner, samt ødelegge lokalbefolkningens jordbruksavlinger. Flere ulike typer og kombinasjoner av kjemikalier ble brukt. De tre mest vanlige var Agent Orange, Agent White (triisopropanolamine salter av 2,4-D og picloram) og Agent Blue (cacodylic acid). Forbindelsene ble navngitt etter fargen på en stripe på lagringsdunkene de ble oppbevart i. Femten ulike herbicider ble brukt under Vietnamkrigen (29,30).

Agent Orange var det mest brukte herbicidet i Vietnam, og dette ble benyttet fra januar 1965 til april 1970. I tidsrommet før 1965 ble andre typer plantevernmidler brukt, og da i mye mindre grad. Sprayingen ble intensivert i tidsrommet mellom 1967 og -69. Agent Orange ble sluppet over sørlige og sentrale deler av Vietnam, og var mest uttalt over innlandsskog nær avgrensningssonen, nær grensene av Kambodsja, Laos og Sør-Vietnam, skog nord og nordvest for Saigon (Ho Chi Minh-byen) samt i mangroveskog på den sørlige halvøy av Vietnam og i mangroveskog langs hovedskipsfartkanalene sørøst for Saigon. Omtrentlig 3,6 millioner mål land i Vietnam og Laos ble rammet (29).

Agent Orange bestod av en halvt om halvt blanding av to herbicider – 2,4,-D (2,4, dichlorophenoxyacetic acid) og 2,4,5-T (2,4,5 trichlorophenoxyacetic acid). Disse ble i utgangspunktet utviklet som ugressdreperer i 1940- årene, og fjerner effektivt løvplanter og diverse avlinger. Sistnevnte var forurenset av 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksin (TCDD), den

mest toksiske dioksinforbindelsen, med et mengdeforhold på gjennomsnittlig 3 parts per million (ppm) (31).

Sprayingen av Agent Orange ble utført fra fly og helikoptre, fra båter og bakkekjøretøy og fra soldater som bar utstyret montert på ryggen. Flyene, også kjent som sortie, fløy vanligvis i tett formasjon og sprayet fra en høyde på 150 fot. Denne operasjonen ble betegnet Operation Ranch Hand. Etter en rapport publisert i 1969 fastslo at et av hovedkjemikaliene i Agent Orange kunne forårsake fødselsdefekter hos laboratoriedyr, ble bruken av dette herbicidet stoppet i 1970. All spraying ble avsluttet i 1971 (30).

Så tidlig som i 1978 startet det amerikanske flyvåpenet planleggingen av the Air Force Health Study, for å vurdere helse, overlevelse og reproduksjonsevne til de som hadde hatt arbeidsoppgaver i tilknytning til spraying med herbicider (32).

Et stort flertall av studier som omhandler helseeffekter som følge av Agent Orange-eksposisjon er altså gjort på amerikanske veteraner. Man må imidlertid anta at de tyngst eksponerte er Vietnams befolkning, både sivile og soldater som tjenestegjorde under krigen. 80 % av Vietnams befolkning bor på landsbygda, og mange er fortsatt eksponert for Agent Orange tre tiår etter endt spraying. På landsbygda går bønder vanligvis uten sko eller med tradisjonelle åpne sandaler, de spiser egen mat som er dyrket i forurenset jordsmonn og drikker vann fra kontaminerte vannkilder. Til forskjell fra dette tjenestegjorde amerikanske veteraner vanligvis kun ett år i Vietnam, og spiste i denne tiden amerikansk levert mat. Arnold Schechter og kolleger analyserte prøver fra brystmelk, fettvev og blod, til sammen vevsprøver fra 3243 personer bosatt i Vietnam. Forholdene for prøvetaking var ikke ideelle, før 1975 var landet i krig med USA og etter dette

med Kina og Kambodsja. Fra 1978 til 1994 var landet rammet av en handelsblokk pålagt av USA, men tross dette ble vevsprøvene sporadisk og opportunistisk samlet inn. Man fant signifikant forhøyede verdier hos befolkningen bosatt i eksponerte områder sør i Vietnam, og betydelig høyere nivå enn i tilsvarende prøver tatt i nord (33).

Schechter og kolleger samlet i tidsrommet mellom 1999 og 2001 inn blodprøver fra 43 mennesker bosatt i Bien Hoa i Sør Vietnam, 32 km nord for hovedstaden Ho Chi Minh. Denne byen var tungt eksponert for Agent Orange under Vietnam-krigen. Blodprøvene ble sammenlignet med 105 tilsvarende prøver fra ueksponerte Hanoi nord i landet. Forhøyede verdier for TCDD ble definert som tall over 5,0 ppt (parts per trillion).

Man fant forhøyede verdier for TCDD i 41 av de 43 (95 %) av prøvene fra Bien Hoa, med en median verdi på 67 ppt (fra 2,4 til 413 ppt). Kontrollprøvene fra Hanoi lå rundt 2 ppt. Man fant kun forhøyede nivå av TCDD mens verdiene for andre dioksiner eller dioksinlignende kjemikalier lå innenfor normalområdet (34). Det økte TCDD innholdet ble også funnet i prøver fra fisk i området, fra 18-810 ppt. Dette er tall som er betydelig høyere enn hva som er registrert i fisk fra USA (0,03-1,43 ppt) (35). Eksposisjon for TCDD skjer i dag sannsynligvis hovedsakelig gjennom inntak av animalsk føde, da hovedsakelig fisk fordi dette er den vanligste animalske matvaren i Vietnam og på grunn av dens akkumulerende egenskaper. Imidlertid hadde ikke studiemedarbeiderne anledning til å ta prøver av matvarer, derfor ble ingen konklusjoner trukket angående inntaksvei for dioksiner. Det ble også registrert økte TCDD-verdier i human brystmelk (200-1850 ppt). I tillegg til sprayingen over Bien Hoa-området under krigen fant det i 1971 også sted en lekkasje av over 5000 gallons Agent Orange fra en amerikansk lagrings base i nærheten av byen. Gjennom studien fant man her forhøyede TCDD-verdier i jordsmonn samt i bunnslam i en Bien Hoa Lake.

Blant personene hvor man fant økte verdier for TCDD var det også barn født etter Vietnamkrigen og tilflyttere som ikke har vært direkte eksponert for Agent Orange. Dette styrker sannsynligheten for eksposisjon gjennom TCDD forurenset mat i lokalområdet. I følge artikkelforfatter er Bien Hoa trolig et Agent Orange "hot spot", det vil si et område som var/er særlig eksponert for TCDD (31).

Verken utbredelsen av eksposisjon eller langsiktige helseeffekter er fullstendig klarlagt i dag, 30 år etter avsluttet spraying. Flere studier omkring emnet har ikke kunnet konkludere med noen vitenskapelig sammenheng mellom eksposisjon for Agent Orange og fødselsskader (36).

Helseeffekter og miljøgifter

Det er publisert en rekke studier som handler om potensielle helseeffekter etter eksposisjon for miljøgifter, både med utgangspunkt i Agent Orange, og stoffer som fortsatt er i bruk i dag. Gjennom dyreforsøk er det påvist karsinogen effekt av TCDD (dioksin) på rotter, mus og aper (37). Når det gjelder karsinogen effekt på mennesker har ulike studier kommet fram til forskjellige svar. Ulike krefttyper assosiert med eksposisjon for dioksin er vist i tabell 1.

Forskjellige typer studier bygger opp under sammenhengen mellom miljøgifter og negative svangerskapsutfall. Dyreforsøk hvor man utsetter dyr for pesticider viser sammenheng med mange typer negative reproduktive effekter, for eksempel embryonal og føtal død (38).

Sammenhengen er også foreslått på bakgrunn av epidemiologiske studier (39,40).

Wolfe og kolleger undersøkte i 1995 en rekke negative reproduktive effekter hos vietnamveteraner, men fant ingen sammenheng mellom serum dioksinnivå og risiko for spontanabort eller dødfødsel. De fant imidlertid økt forekomst av nevrologiske defekter, men bemerket at dette var basert på en liten mengde data (41).

For å undersøke sammenheng mellom spedbarnsdødelighet, intrauterin vekstretardasjon og for tidlig fødsel, gjorde Michalek og kolleger i 1998 en studie ved å dele barna av de tidligere soldatene i to grupper, en kontrollgruppe og en eksponert gruppe som de klassifiserte etter eksponeringsgrad - bakgrunnseksponering, lav og høy eksponeringsgrad. Dette var basert på fedrenes dioksinnivå i serum på undersøkelsestidspunktet, sammen med tilbakeregning til et estimert nivå på tidspunkt for konsepsjon. Resultatene viste at risikoen for spedbarnsdødelighet

var forhøyet i alle Ranch-Handgruppene, henholdsvis en RR på 4,5 i gruppe "høy", og 3,2 i gruppe "bakgrunn". Ut ifra disse tallene konkluderer artikkelforfatterne med at den økte risikoen for spedbarnsdødelighet ikke nødvendigvis henger sammen med paternelt dioksinnivå i kroppen (42).

Maternell eksposisjon er ikke undersøkt i samme skala som paternell, men Bell og kolleger har sett på sammenhengen mellom eksposisjon for pesticider og dødfødsler som følge av medfødte misdannelser i jordbruksområder i California. Maternell eksposisjon ble definert som å bo i geografisk nærhet til områder der man visste at det var sprayet med pesticider, ut i fra en statlig database over slik bruk. Analysene viste et gjentakende mønster med hensyn til tidspunkt for eksposisjon, det ble funnet størst risiko for dødfødsler som følge av anomalier hvis eksposisjonstidspunktet var mellom 3. og 8. svangerskapsuke. Dette er i samsvar med kunnskap om fosterutviklingen (43).

Andre artikkelforfattere som har konsentert seg om maternell eksposisjon er Kang og kolleger, i 2000. Mange kvinner tjenestegjorde i Vietnam, og økt fokus på miljøgifter gjorde at det ble satt i gang tre epidemiologiske studier relatert til hverandre, hvorav den siste omhandlet reproduktiv helse. Gjennom en historisk kohort-undersøkelse undersøkte de over 8000 kvinnelige vietnamveteraner, og også i denne studien fant man at fødselsdefekter opptrådte oftere i den eksponerte gruppa. I alt 231 barn ble identifisert med fødselsdefekter i denne studien, og det peker på et generelt problem når det gjelder undersøkelser av denne typen skader – frekvensen av slike tilstander er i utgangspunktet lav (44).

Nærmere 200 000 amerikanske krigsveteraner har rapportert inn helseskader som har blitt knyttet til dioksineksponering under Vietnam- krigen. Det hersker usikkerhet omkring en rekke sykdommer som kan ha oppstått delvis som følge av Agent Orange- eksposisjon, derfor har det amerikanske Department of Veterans Affairs utformet retningslinjer over flere tilstander anerkjent hos veteraner, se tabell 2. Veteraner som har en eller flere av disse sykdommene behøver ikke dokumentere at tilstanden har sammenheng med militærtjenesten for å få uførhetserstatning (45).

The Air Force Health Study er et 20 år lang omfattende studie hvor man ser nærmere på helsen til Operation Ranch Hand veteraner. Her blir helse og mortalitet (med unntak av krigsdødsfall) sammenlignet med kontroller som ikke var involvert i herbicidsprayingen. Man registrerte lik hyppighet av rapporterte hudproblemer, samt like hepatiske, immunologiske og kardiovaskulære profiler i de to gruppene. Imidlertid fant man signifikant flere basalcellecarcinomer hos Ranch Hand veteraner enn hos sammenligningsgruppen (46). Gjennom en annen studie utført på amerikanske veteraner ble det registrert abnormaliteter i lever positivt assosiert med eksposisjon av phenoxyherbicer. Sammenhengen ble funnet å være knyttet til antall måneders eksposisjon og ikke til type jobb eller militære grad (47). Hos veteraner med hudutslett så man økt innsidens av abnormal lever, mens i gruppen med forhøyede serum transaminaser fant man økt innsidens av hudutslett. Undersøkelsen konkluderer til slutt med at de finnes bevis for at kroniske leverabnormaliteter blant Vietnam veteraner hovedsakelig skyldes virale infeksjoner eller alkoholisme, og at skylden for leverskadene ikke kan tillegges eksposisjon for herbicer og TCDD.

Som kjent inneholdt Agent Orange små mengder 2,3,7,8-TCDD (dioksin) som er toksisk for

mennesker og dyr. Forsøk har vist en reduksjon av vekst, forstyrret A-vitaminomsetning, nedsatt immunforsvar, lavere testosteronnivå og hudskader som skyldes relativt små doser av dioksiner (14).

Historien har vist tilfeller av dioksinutslipp som direkte har ført til helseskadelige effekter hos dyr og mennesker som oppholdt seg i nærheten. Et av de mest kjente utslippene fant sted i 1976 i Seveso i Italia. Under produksjon av triklorfenol løp prosessen løpsk og dette resulterte i at industrilokalet slapp ut en sky av avfallsstoffer som blant annet inneholdt dioksin. 37 000 mennesker bodde i området som ble rammet av denne skyen og mange av disse fikk plager med luftveiene og huden, mens en rekke dyr døde og over 70 000 ble slaktet (14).

Dioksin har kjemiske likheter med trijodotyronin (T3) og tyroksin (T4), og kan derfor trolig interferere med hormonenes virkemåte og metabolisme. Det er observert økte TSH verdier med økende PCB eksposisjon hos kvinner, spedbarn og barn (48,49,50) og hos PCB eksponerte mannlige arbeidere (51). Disse funnene indikerer at eksposisjon for TCDD og andre beslektede stoffer, som PCB, kan påvirke thyroidea-hypofyse-aksen og gi forhøyede TSH-verdier. Man fant imidlertid ingen endringer i total T4 og fri T4 indeks, og kohortstudien hadde begrenset muligheten til å påvise noe assosiasjon mellom TCDD eksposisjon og thyroidea- patologi.

En 15 årig kohortstudie vedrørende mortalitet hos US Air Force-veteraner som har vært eksponert for herbicider i Vietnam, viste en økning i dødsfall som skyldtes fordøyelsessykdommer i forhold til forventet. Dette skyldtes hovedsakelig kronisk leversykdom og cirrhose. Blant de mest dioksineksponerte militære yrkesgruppene observerte man også en økt dødelighet av hjerte karsykdommer, da hovedsakelig atherosclerotisk hjertesykdom (52).

Studier har observert en sammenheng mellom serumverdier av dioksin i Operation Ranch Hand-veteraner og hyppighet av diabetes mellitus, samt alvorlighetsgraden av denne tilstanden (53).

Det er også observert forstyrret immun-homeostase som følge av militærtjeneste i Vietnam og/eller Agent Orange hos koreanske krigsveteraner. Gjennom dyreforsøk er det påvist immunmodulerende effekter som skyldes 2,3,7,8-TCDD eksposisjon, som atrofi av thymus og nedregulering av differensiering og aktivering av cytotoksiske T- eller B- lymfocytter.

Undersøkelser av denne typen på mennesker er imidlertid få og utilstrekkelig dokumenterte. HA Kim og kolleger fant færre erythrocytter, lavere hematokritverdier og lavere hemoglobin hos veteraner med kroniske sykdommer som følge av Agent Orange- eksposisjon i forhold til friske, ueksponerte kontroller. Ingen forskjeller i leukocytter ble observert. Plasma IgG- verdiene var lavere hos veteranene, mens IgE verdiene derimot var høyere. Man så en reduksjon hos veteranene av cytokinet $INF\gamma$, en faktor involvert i mediering av forsvar mot infeksjoner eller tumorgenese, mens en økt andel IL-4 og IL-10, cytokiner involvert i hypersensitivitetsreaksjoner, var observerbare i den samme gruppen (54).

Eksposisjon for Agent Orange er signifikant assosiert med innsidens av benigne fett tumorer, akner hos voksne, hudutslett med blemmer og økt lysskyhet (55). Flere studier er blitt gjennomført vedrørende nevrologiske helseeffekter som følge av herbicid- eksposisjon under Vietnamkrigen. Kognitive og nevropsykiatriske effekter, motorisk- og koordinasjonsdysfunksjon og andre sentralnervøse dysfunksjoner samt perifer nevropati, er observert hos amerikanske veteraner, men tilgjengelige data er utilstrekkelig for å konkludere med en assosiasjon mellom eksposisjon og nevrologiske skader (56).

I perioden etter sprayingen av Agent Orange er det blitt hevdet at en økning av trofoblast-sykdom under svangerskapet er registrert i Vietnam, for eksempel choriocarcinom. MC Ha og kolleger utførte i 1996 en studie på dette hvor man sammenlignet risikofaktorer for kvinner med og uten trofoblastisk sykdom under svangerskapet. Det ble imidlertid ikke funnet signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt eksposisjon for Agent Orange, og heller ikke for bruk av pesticider i landbruket (57).

Av ugressmidlene som ble sluppet over Vietnam under Vietnamkrigen, var Agent White navnet på den nest mest brukte forbindelsen, etter Agent Orange. Agent White inneholder de aktive stoffene 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) og 4-amino-3,5,6-trichloropicolinicacid (piclogram). Ugressmidlet Tordon 75D inneholder de samme aktive substansene som Agent White, og brukes i jordbruk rundt om i verden. En undersøkelse utført av Oakes DJ, Webster WS, Brown-Woodman PDC og Ritchie HE i 2001 viste at relativt store doser av denne forbindelsen over ni ukers tid førte til kronisk skade på testiklene hos laboratorierotter. Denne konklusjonen er imidlertid ikke overførbar til mennesker, fordi eksposisjon av denne styrken og varighet er lite sannsynlig å ramme mennesker. Mekanismen bak toksisiteten er ikke klarlagt, imidlertid ble det ikke observert endringer i testosteronnivået noe som indikerer at skadevirkningene skjer direkte på cellenivå (58). Undersøkelser utført på amerikanske veteraner fra Vietnamkrigen har gitt varierende indikasjoner. Ett hovedstudie har ikke påvist lavere spermietall eller abnormale spermier (32), mens et annet forsøk i samme risikogruppe påviste lavere sædcellekonsentrasjoner og lavere andel normale spermier, dog ingen affeksjon av fertilitet (59).

Plantevernmidler i bruk i Vietnam i dag

Etter at markedsøkonomi ble innført i Vietnam har landets økonomi utviklet seg med dramatisk hastighet. En rekke miljøproblemer har dukket opp i kjølvannet av denne utviklingen, blant annet reduksjon av skogsarealer og landbruksressurser, overforbruk av vann-, fiskeri og mineralressurser, tap av genetiske ressurser og miljøskader pga forurensning og krig. Landets myndigheter har etablert et nasjonalt program for å ta hånd om disse problemene, men møter vanskeligheter på grunn av manglende menneskelige ressurser, teknologi og økonomi (60).

Det er i dag økende bekymring blant Vietnams befolkning omkring landets høye forbruk av halogenerte og persisterende toksiske substanser, og mulige konsekvenser dette har for fosterutvikling og svangerskapsutfall. Mennesker eksponeres for miljøgifter i relativt små konsentrasjoner, derfor sees ingen akutte toksiske symptomer. Derimot kan det registreres helseskader som oppstår etter langvarig påvirkning, gjerne gjennom generasjoner, og disse effekter rammer ofte det nevrologiske og reproduktive system. De mest alvorlige konsekvensene sees ved eksposisjon under menneskets utvikling, da vi er mest sårbare i embryonale og føtale periode (61).

Bekymringene rundt bruk av plantevernmidler blir tatt alvorlig av landets myndigheter, og et program for å systematisk redusere bruken av disse, samt introdusere nye alternative ikke-toksiske midler har blitt presentert. En detaljert liste over delvis og helt forbudte midler er distribuert og danner basis for myndighetenes kontroll med bruken av disse. Det har vært rettet særskilt søkelys på forurensete grønnsaker på markeder, og metoder for effektivt å screene disse

for giftstoffer behøves (62).

Undersøkelser i sentrale deler av landet har avslørt lokal bruk av plantevernmidler som nylig er illegalisert av vietnamesiske myndigheter, forbud mot bruk av klorerte pesticider ble først innsatt i 1993 (63). Prøvetaking av jordsmonn fra rismarker, høyland og urbane områder i Vietnam, Thailand og Taiwan viste at verdiene for DDT og HCH var høyest i Vietnam. Tross lavere PCB nivå i vietnamesiske prøver så man forhøyede verdier i ruralt jordsmonn, da lokalisert til tidligere amerikanske baser fra krigen i Vietnam. Da industri ikke er utbygd i disse områder skyldes verdiene trolig utslipp fra våpen under Vietnamkrigen (64).

Vietnam er i all hovedsak et jordbruksland, og risproduksjon er den viktigste avlingen. Landet eksporterte i 1999 mer enn fire millioner tonn ris og er i dag verdens nest største eksportør av ris (63). Rismarkene opptar et landbruksareal på 3,5 millioner hektar, og av dette utgjør Red River Delta i Nord Vietnam 25 % (65). Over 20 000 tonn plantevernmidler brukes årlig i Vietnam (66). Ved bruk av plantevernmidlene DDT og HCH i jordbruket beskyttes avlinger fra sykdommer, og omfanget av avlinger øker også betraktelig. I tillegg bidrar midlene til beskyttelse mot vektorbårne sykdommer, blant annet malaria (64). Bruk av billigere plantevernmidler har vært økende den siste tiden, dette følger av liberaliseringen innen det agrokjemiske markedet (67). Med dette slippes det mer toksiske og persistente miljøgifter ut i naturen, og myndigheters kontroll med plantevernmiddelbruk vanskeligjøres.

Hovedparten av insektsmidlene i bruk i Vietnam benyttes innenfor jordbruk, mens ugressmidlene har bruksområder både innenfor jordbruk og malariakontroll. Bekymringene omkring pesticidbruk har hovedsakelig omhandlet insektsmidlene, da bruken av disse var uttalt. Imidlertid er

bruken av insektsmidler redusert de senere år, og i 1998 var fordelingen av pesticider 33 % insektsmidler, 29 % soppmidler og 37 % ugressmidler. Denne endringen av fordeling er fordelaktig, da insektsmidlene er mer toksiske sammenlignet med fungicider og herbicider (63).

Hung og Thiemann utførte i 2002 en studie omkring 15 insekticider som ble forbudt i Vietnam i perioden 1990 til 1998. 30 vannprøver ble analysert fra elver, innsjøer, grøftekanaler og brønner i området rundt Hanoi nord i Vietnam. Resultatene viste at forurensningen var høyest i elvene, dernest i grøftekanalene, innsjøer og brønner. Av fire HCH- forbindelser var kun lindane tilstede i tilstrekkelige konsentrasjoner i de fleste prøvene. Lindane var et svært populært insektsmiddel i Vietnam fram til 1993. Artikkelforfatterne begrunnet lindane forurensningen i grunnvannet med utslipp fra kontaminert jordsmonn og bunnsedimenter under regnesesongene. Klorerte cyclodiener inkludert aldrin og endrin, heptachlor og heptachlorpoxid var detektert i de fleste prøvene. Da det ikke er kjent betydelig bruk av disse stoffene i Vietnam antar artikkelforfatter at denne forurensningen mulig skyldes transport gjennom Red River eller atmosfæren fra andre regioner nær grensen til Kina. DDT ble detektert med høyest konsentrasjon, noe som indikerer betydelig bruk av DDT for malariakontroll i Nord- Vietnam (63).

I nordlige deler av Vietnam er det meste av industri samlet rundt hovedstaden Hanoi og Haiphong, en havneby ved Red River Delta. Det antas at direkte utslipp av PCB finner sted fra industrien lokalisert her, og ut i miljøet og kystens økosystem. Målinger i bunnfall og muslinger langs kysten av nordlige Vietnam identifiserer HCH, HCB og DDT som de viktigste organoklorerte plantevernmidlene i områdets marine miljø. Høye verdier indikerer at de aktuelle stoffene fortsatt er i bruk i dag. De høyeste verdiene ble registrert i Ca Long river, en elv som ligger i en dal med stor risproduksjon, og hvor pesticidrester altså samles (67).

Gjennom prøvetaking fra Red River delta nord i Vietnam er det påvist DDT og lindane, hvis bruk har vært forbudt siden tidlig på 70- tallet. Disse midlene er fortsatt i bruk i Vietnams høyland for å forhindre malaria og beskytte planter. Dog er ikke verdiene over WHO's toleransegrense for dette stoffet (68).

Undersøkelser har vist at cyklodienene aldrin, dieldrin og endrin er under deteksjonsnivå i vannet ved Red River, og siden disse stoffene er svært persistente i miljøet kan dette tyde på at bruken av disse i Vietnam har vært liten. Det ble også registrert lave konsentrasjoner av HCH i rismark og langs kysten i samme område. Resultatene indikerer liten bruk av også dette plantevernmidlet de siste årene i nordlige deler av Vietnam. De lave verdiene i området antas å skyldes atmosfærisk transport fra f eks Kina og India hvor bruken av HCB, teknisk HCH og lindane er uttalt. DDT-konsentrasjoner ble også undersøkt i samme forsøk, og her ble det observert markert forhøyede verdier i karpefisk fra dammer nær rismarkene. Disse fiskene kan utgjøre en signifikant eksposisjonsrisiko for mennesker ved næringsinntak. DDT verdiene i karpefisken lå høyt over maksimumsverdiene for mat etter europeiske retningslinjer. Det ble også påvist høye verdier for DDT i biota omkring Hanoi og langs nordkysten, og konkludert med at DDT er i bruk langs Red River valley i eller nær rismarkene (67).

Diettens betydning for helse

Undersøkelse av menneskers diett kan ha mange formål, eksempelvis å se på ulike gruppers valg av mat ut i fra hva som er tilgjengelig i området en lever, ernæringstilstand, samt å vurdere forskjellige typer mat som potensielle kilder for forurensing. Forskjell i etnisitet og geografisk tilhørighet kan ofte finnes igjen i dietten. Man vet at dietten er den viktigste kilden til eksposisjon for miljøgifter (10), og at stoffene akkumuleres i fettvev og persisterer i lang tid, på grunn av lav grad av metabolisme. I lys av denne viten er diettundersøkelser viktig med tanke på å kunne si noe om en befolknings eksponeringsgrad.

Når vi vet at miljøgifter oppkonsentreres i stor grad i fisk, er det interessant å se på forskjeller i diett mellom folk bosatt ved kysten, og innlandsbefolkningen. Inntaket av animalske matprodukter er lavt i Vietnam, men ved kysten er fisk og annen sjømat et viktig supplement til kosten. Miljøgifter akkumuleres i større grad i akvatiske næringskjeder fordi disse tenderer til å være lengre enn animalske, og som følge av dette kan man tenke seg at folk med høyere konsum av fisk vil ha høyere nivå av miljøgifter i blod.

Forandringer i diett

Siden starten av 1980 har landet gjennomgått en rekke liberaliserende reformer, i første rekke på det økonomiske området, og man har fått en dreining fra tidligere sosialistisk planøkonomi til markedsøkonomi. Dette har ført til en årlig økonomisk vekstrate på 7,5% de siste ti år. De fleste vietnamesere har fått økte lønninger, og på mange områder har den sosioøkonomiske situasjonen bedret seg betydelig (69) Underernæring er likevel et stort problem i Vietnam, og mange barn har

vekstretardasjon. Årsaker kan være både at barna tidlig blir introdusert for mat av lav nutrisjonsmessig kvalitet til fordel for brystmelk, og forskjellige sykdommer i barndom, spesielt infeksjoner (70). Allerede i 85 kartla man matinntaket i Vietnam, og undersøkelsene viste at energiinntaket generelt var inadekvat hos 15% av befolkningen (71). Det meste av konsumert protein kom fra ris, mens inntaket av kjøtt, fisk og bønner hadde minimal betydning. I perioden 1995 til 2000 startet myndighetene i Vietnam flere programmer for å høyne matinntak og produksjon, blant annet NPAN (National Plan of Action for Nutrition) med spesiell vekt på å øke/bedre produksjonen av animalske matvarer i Vietnam. Dette for å forbedre ernæringstilstanden i befolkningen. Avl av svin og fjærkre ble viet stor oppmerksomhet, men alle typer animalsk mat økte i produksjon. National Institute of Nutrition i Vietnam har utviklet et system som integrerer jordbruk, akvakultur og husdyrhold (VAC), for å fremme et variert produkttilbud innen mat. Økt fokus på tema hevdes å ha gode resultater, bl. har folks inntekt økt, miljøet ivaretas på en bedre måte enn tidligere, samt at helse- og ernæringstilstanden i befolkningen er bedret. (70).

Miljøgifter i matvarer i Vietnam

I 1992 undersøkte Kannan og kolleger konsentrasjonen av forskjellige miljøgifter i matvarer fra Vietnam. Man estimerte inntaket hos folk ved å multiplisere nivået av giftstoffet med mengden matvare. Det ble funnet at maten inneholdt nivåer av stoffene i synkende mengder: DDT – HCH—PCB—aldrin og dieldrin—heptaklor og dets epoxide—HCB. DDT ble funnet i alle gruppene av matvarer som ble undersøkt, men animalsk fett inneholdt høyeste mengde. Sjømat og kjøtt inneholdt også endel DDT. Høye forekomster av DDT funnet i kjøtt fra husdyr og fisk ble satt i mulig sammenheng med at stoffet er brukt i nærheten av områder hvor det holdes dyr, samt nær stillestående vann. Dette er områder som man vet at malariamygg klekkes i. HCH

hadde også høyest konsentrasjon i animalsk fett. Fisk og sjødyr inneholdt lavere mengder HCH, selv om man vet at stoffet fortsatt er i bruk som insekticid (72). Dette kan ha sin forklaring i at HCH er mindre persisterende i et tropisk akvamiljø, pga den høye temperaturen (73). Ellers ble det funnet signifikante mengder av aldrin og dieldrin i kaviar, peanøttolje og dyrefett. PCB ble funnet i konsentrasjoner som stor sett var lik over hele landet, det ble ikke funnet store forskjeller ved sammenlikning mellom nord og sør (72). Analyser av jordsmonnet har vist konsentrasjoner av PCB som er signifikante (64), og på bakgrunn av dette foreslår man at nivået av PCB stammer fra ulike remedier brukt under Vietnamkrigen, som våpen, fly og eksplosiver (72).

Selv om mat som stammer fra animalske kilder, som kjøtt og fett, ble funnet å inneholde høyest nivå av miljøgifter, er det inntak av kornprodukter og grønnsaker som i hovedsak står for av eksposisjonen for disse stoffene, idet vietnamesisk kost for det meste består av dette. Kun når det gjelder DDT, er det fisk som står for halvparten av totalt inntak (72). Når man tar i betraktning de endringer som sees i de tradisjonelle matvanene, med økt produksjon av animalske varer innad i landet, kan en tenke seg at graden av eksponering for miljøgifter er økende.

Helsesystemet i Vietnam

Helsesituasjonen

Til tross for at Vietnam regnes som et av verdens fattigste land, er vitale helseindikatorer, for eksempel forventet levetid høye, og sammenliknbare med land i middel-klassen. Se tabell 3.

Tallene i tabellen er hentet fra WHO's statistikk for 2002 (74).

Vietnam har hatt fokus på forebyggende arbeid og kontroll av smittsomme sykdommer, og har hatt suksess når det gjelder å bevare befolkningens gode helse (75). Under ledelse av den nye regjeringa i Nord-Vietnam i 1954 ble det etablert et nettverk av primærhelsetjeneste i hele landet. Etter gjenforening mellom sør og nord i 1975 ekspanderte dette nettverket, som var basert på Sovjet sin helsemodell. Den vektla likhetsprinsippet, gjennom lik tilgjengelighet av helsetjenester for hele befolkningen. Tjenestene var gratis, både diagnostikk, behandling og i stor grad også medisiner. Dette var finansiert via jordbrukskooperativene på landsbygda, samt økonomisk støtte fra tidligere Sovjet og andre østblokkland. Systemet bestod av kommunale helsesentra som var lette å nå for hele befolkningen, samt utstrakt bruk av distriktssykehus, mange helsearbeidere, og utarbeiding av nasjonale helseprogrammer (75). Etter 1975 har også internasjonale organisasjoner som FN bidratt med programmer, og i samarbeid med landets egne myndigheter har dette ført til en forbedring i helse- og utviklingsindikatorer (76).

Helsesystemet i Vietnam har i dag form som en pyramide. Øverste nivå er provinsene.

Helsetjenesten i provinsen koordinerer behandling og forebygging av sykdom, og utdanner assistentleger, sykepleiere og jordmødre. Nivået er finansiert av sentrale myndigheter. I hver

provins er det minst ett generelt sykehus, rundt 500 senger. I tillegg er det minst ett spesialisert sykehus eller senter, eksempelvis tuberkulosepsykehus, senter for seksuelt overførbare sykdommer, obstetrisk kirurgi, pediatri, mor/barn-senter og så videre. Forskjellige provinser har noe forskjellige spesialiteter (76).

Distriksnivået har ansvaret for diagnostikk og behandling i distriktet. Et generelt sykehus server ca. 125 000 mennesker, og der arbeider leger, assistentleger, sykepleiere og jordmødre (76).

Laveste nivå er Community health units på landsbygda. Dette nivået har ansvar for forebyggende arbeid samt enkel medisinsk behandling. Mer kompliserte problemstillinger henvises til provins- eller distriksnivå. Community-nivået har tilsyn med helsepersonell ute i kommunene, som består av 1-2 assistentleger, en sykepleier, en jordmor, en farmasøyt og eventuelt en tradisjonell medisiner. Det finnes mer enn 15 sidestilte organiserte helseprogrammer i regi av myndighetene, blant annet tuberkulose, lepra, HIV/AIDS, mor-barn, familieplanlegging, vaksinasjonsprogrammer, og mental helse. Helsearbeidere på Community-nivå står ofte for den praktiske gjennomføringen av disse programmene, og tvinges til å prioritere mellom mange arbeidsoppgaver. Den lave lønna står i sterk kontrast til arbeidsoppgavene, og det er en jevn turnover av personell. Myndighetene betaler ikke lønn til flere enn 3-5 kommunale helsearbeidere ved hver helsestasjon (76).

Distriktene og kommunene har kontroll over sine individuelle budsjett, og bidrar i ulik grad med økonomiske midler til helsetjenestene. Dette har ført til skjevhet i helseressursene mellom de ulike nivåene, og områder i mellom (76).

Systemet i forandring

Begrepet Doi Moi refererer til reformene som mer eller mindre ble innført i løpet av 1980-tallet. Den mest åpenbare forandringen var det økonomiske skifte fra statlig planøkonomi til det som betegnes som "sosialistorientert markedsøkonomi under statlig styring". Det ble i løpet av perioden åpnet for privatisering av industri og handel, skifte fra kooperativer til husholdningsbasert jordbruk, og rasjonalisering av de statlig eide foretakene. Handelsforbudet er opphevet, og dette har ført til at utenlandske initiativtakere har kommet på banen i Vietnam. Finansieringsreformene er i tråd med Verdensbankens programmer, og består i kontroll av vietnamesisk valuta, nedskjæring i offentlige utgifter gjennom privatisering og reduksjon av subsidier til statlige foretak, og mulighet for offentlig inntekt gjennom å innføre egenandel for offentlige tjenester (75).

Det er bred enighet om at disse prosessene stort sett har ført til at den vanlige vietnameser har fått høynet sin levestandard, sammen med landets økte økonomiske vekst. Helsesystemet generelt har imidlertid blitt påvirket i stor grad, og ikke nødvendigvis til det beste for brukerne. Etter Sovjetunionens fall forsvant de økonomiske støtteordningene som helsesystemet i stor grad var basert på, og reduksjonen i ressursene førte til en hurtig reformering av helsesystemets finansiering. I første omgang ble løsninga å innføre egenandeler på tjenester og medisiner. I tillegg ble det åpnet for private tjenesteytere også innen helse (76). Private instanser som tilbød helsetjenester økte raskt, uten at myndighetene var forberedt på utviklinga. Regulering og kvalitetssikring av tjenestene var derfor mangelfull (75).

Rifkin (1995) har sett på de negative konsekvensene for likhetsprinsippet i helsetjenesten, som følge av liberaliseringsreformene. Det private helsetilbudet krever god økonomi, og de som har

råd til det oppsøker i stor grad private aktører. Dette fører i neste omgang til at det offentlige helsesystemet taper både finansiering og pasienter, og blir stående igjen som et dårlig, men eneste alternativ til de med dårligst råd i samfunnet. Ofte har man sett at det er på landsbygda disse forandringene har fått størst konsekvenser, idet det er her Vietnams fattigste befolkning bor (77). G Bloom har også undersøkt helsevirkningene av samfunnsendringene, og sett at de private helseinstitusjonene har gitt folk mange valgmuligheter, men disse mulighetene er stort sett kun tilgjengelig for den rike delen av befolkningen. Myndighetene tildeler dessuten en uforholdsmessig stor del av helseressursene til urbane områder, og de fleste privatpraksiser ligger i byene. Det er grunn til å tro at forskjellene i tilgjengeligheten av kvalitetstjenester vil øke ytterligere mellom by og land (78).

Resultater

På grunn av noe forsinkelse i prosjektarbeidet i Vietnam har vi innen tidsfrist for levering av oppgaven rukket å få statistisk materiale fra 60 fødende kvinner. Så langt har vi kun materiale fra 50 fødende kvinner fra byen og 10 fra landsbygda. Dette fører til at resultatene vi her kommer frem til må tolkes med forsiktighet, se tabell 4 og 5.

Av karakteristika fra de fødende kvinner fant vi at mødrene veier mindre på landsbygda, både før svangerskap ($p=0,50$) og ved fødsel. Man så faktisk en signifikant mindre vektøkning i løpet av svangerskapet blant fødende kvinner på bygda enn i byen ($p=0,005$). BMI (kg/m^2) hos mor ved fødsel er signifikant lavere på landsbygda (21,8) enn i byen (24,3) ($p=0,008$). Til tross for disse ulikhetene, ser man ingen forskjell i fødselsvekt ($p=0,07$), lengde ($p=0,46$), hodeomkrets ($p=0,51$) eller BMI ($p=0,70$) hos det nyfødte barn når vi sammenligner de to gruppene. Ingen signifikanser sees når vi ser på fødselsutfall totalt sett. Gestasjonsalder er nesten identisk i begge gruppene ($p=0,37$). Av kjønnsfordeling ser vi at det ble født 30 prosent jenter på landsbygda mens det i byen ble født 48 prosent jenter. Vi ser også at det i hver av gruppene fødes et barn med medfødt misdannelse, henholdsvis et barn med seks fingre og ett barn med leppe/ganespalte. APGAR score ble registrert hos de nyfødte i begge grupper. Kvinnene bosatt på bygda og kvinnene i byen var gjennomsnittlig på samme alder ved fødsel, omkring 28 år ($p=0,62$) og rundt samme gjennomsnittlige kroppshøyde ($p=0,53$). Av de 10 kvinnene fra landsbygda var 4 av dem førstegangsfødende, mens 6 hadde gjennomgått en tidligere fødsel. I gruppen fra byen var det 26 førstegangsfødende, 17 hadde gjennomgått en tidligere fødsel, 2 hadde født 2 barn tidligere og 10 hadde ikke svart på spørsmålet. Av de 50 kvinnene fra byen hadde 3 tidligere gjennomgått

spontanabort. Man så også i denne gruppen et tilfelle av nyrestein, ett tilfelle av bronkitt og en tonsillitt under svangerskapet, ingen sykdommer er registrert hos kvinnene fra landsbygda.

Diskusjon

Miljøgifter kan gi mange og sammensatte helseutfall, spesielt ved eksponering i tidlig fosterliv. Vietnam er så måte i søkelyset, med sitt spesiell grunnlag for å undersøke effektene av miljøgifter. Befolkningen er fortsatt eksponert for bl. a dioksin, etter amerikanernes spraying med Agent Orange under Vietnamkrigen, som følge av stoffenes akkumuleringsevne, og lave nedbrytingsgrad. Det er i tillegg en økende bekymring blant befolkningen omkring helseskader som følge av landets høye forbruk av miljøgifter.

Miljøgifter er allerede identifisert som mulige endokrine forstyrreere, og har med dette potensiale til å påvirke en rekke prosesser i kroppen. Eksempelvis kreves det kun små endringer i mengde og sammensetning av kjønnshormoner, før en kan se dramatisk virkning. Hos menn kan for eksempel et svakt forhøyet testosteronnivå gi økt aggresjon, mens utvikling av bryster kan komme av kun en beskjeden økning i østrogennivå (7).

Abortrisiko og reproduktive dysfunksjoner er utfall av interesse i så måte, men resultater som omhandler dette, foreligger ikke ennå fra pågående studie i Vietnam.

Medfødte misdannelser er et annet utfall som er viet oppmerksomhet. 4-6 % av alle barn er

identifisert med en form for anomali innen 5. leveår. Dødelighetsraten som tilskrives anomalier er i utgangspunktet lik for alle raser. Anomalier opptrer relativt sjelden i en normalbefolkning, og det kreves store populasjoner for å kunne antyde en eventuell sammenheng mellom eksposisjon for miljøgifter og forekomst av anomalier. Det forekom i vårt materiale to tilfeller av fødselsmisdannelser i form av ett barn født med 6 fingre i gruppen fra landsbygda og ett barn i gruppen by-gruppen født med leppe/ganespalte. Det er imidlertid umulig å konkludere med noe ut i fra disse observasjonene med tanke på det begrensede materialet i denne oppgaven.

Befolkningsgrunnlaget i Sentral-Vietnam er imidlertid i utgangspunktet stort nok til å undersøke dette videre i studieforløpet.

Vietnam har foreløpig ikke noe form for kreftregister slik en har i Norge, og en har derfor ikke på nåværende tidspunkt noe godt verktøy for å undersøke mulige sammenhenger mellom eksposisjon for miljøgifter og kreft. Man planlegger imidlertid å starte med innføring av et fødselsregister, som heller ikke finnes, som i første omgang skal ha utspring i Nha Trang. Slike registre er viktige verktøy for å overvåke en stor populasjon.

Gjennom innsamlet data så vi en signifikant mindre vektøkning blant fødende kvinner på landsbygda enn i byen ($p=0,005$). BMI var også signifikant lavere her ($p=0,008$). Kvinnene på landsbygda var i vårt utvalg generelt lettere enn i byen, gjennomsnittlig 2 kg ($p=0,50$). Som en indikator på lav fødselsvekt og intrauterin vekstretardasjon har sparsom vektoppgang under andre trimester av svangerskapet vist seg å være den mest praktiske parameter (79). Mulige forklaringsmodeller til denne forskjellen i vekt kan være ulikt kosthold på landsbygda og i byen. Den tradisjonelle vietnamesiske dietten er undersøkt i 2000, med en analyse av variasjonen i kostholdet. Undersøkelsen ble gjort blant kvinner på landsbygda i Vietnam, og viser i korte trekk

tradisjonell kost. Måltidene består hovedsakelig av ris eller rotfrukter, supplert av grønnsaker, fisk, kjøtt og frukt, samt fiske- eller soya-saus. En stor del av kosten består av grønnsaker, både fritt voksende og kultiverte. For fattige husholdninger er det ofte mer hensiktsmessig å samle eller dyrke fødemidler, i stedet for å kjøpe det på markedet (80).

Det er funnet forskjeller i matinntak og lipidstatus mellom grupper med forskjellig inntekt, og folk som lever i rurale områder, sammenliknet med urbane populasjoner. Resultatene viste at inntak av mat, diettvaner og lipidstatus varierte med ulik grad av inntekt, med høyest inntak av fett og proteiner blant befolkningen med høy inntekt. Fattige husholdninger, minoritetsgrupper og generelt folk på landsbygda hadde oftere for lavt inntak av fett og proteiner (81,82).

Undersøkelser gjort i Vietnam viser et inadekvat energiinntak hos 15 prosent av befolkningen.

Det meste av konsumert protein kom fra ris, mens inntak av animalsk føde i form av kjøtt og fisk, samt bønner, hadde minimal betydning (71).

Man kan tenke seg at kvinner på landsbygda er mer fysisk aktive ved at de er sysselsatt i jordbruket, og at dette kan bidra til å forklare deres lavere kroppsvekt. Det er også grunn til å tro at folk på landsbygda er mer direkte eksponert for miljøgifter enn andre, både med tanke på rester fra Agent Orange i for eksempel jordsmonn samt spraying av avlinger med plantevernmidler.

Senere analyser i pågående studie vil eventuelt avdekke mulige forskjeller i serumkonsentrasjon av miljøgifter hos fødende kvinner på landet og i byen.

Dreining fra offentlig til privat styring av helsetilbud i Vietnam har fått store konsekvenser for befolkningen i rurale områder med tanke på tilgang til helsetjenester. Svangerskapsomsorg som ledd i primærhelsetjenesten kan også tenkes å være rammet av skjevfordeling av ressurser

mellom by og bygd.

Forskjellene i vektoppgang under svangerskapet i de to gruppene gjenspeiles ikke i barnas fødselsvekt. Denne ligger rundt 3200 gram i begge gruppene ($p=0,97$). De øvrige registrerte parametre er relativt like i begge grupper. BMI hos nyfødte på landsbygda ligger på 12,9 sammenlignet med 13,1 i byen ($p=0,70$). For å vurdere helsetilstanden hos nyfødte er vekt et viktig parameter. BMI er kg/m^2 , og dermed tas det også hensyn til barnets lengde ved fødsel. Alle faktorer som innvirker på barnets fødselsvekt vil automatisk forandre BMI; både gestasjonsalder, genetisk utrustning, ernæring under svangerskap og eventuelle miljøpåvirkninger. Disse to parametre krever ikke så store populasjoner, og viser seg å være pålitelige også uavhengig av hvilket land man undersøker, sosial status osv. Studier utført av Odland og kolleger sammenligner BMI hos etnisk norske, samiske og russiske nyfødte. Man finner her lik BMI hos samiske og etnisk norske barn, hhv. 13,5 og 14,0. Begge disse er signifikant høyere enn i Russland der BMI er på 11,9 ($p<0,001$) (83). Til sammenligning har vårt materiale vist BMI hos vietnamesiske nyfødte på 12,9-13,1. Vietnamesiske barn er altså tyngre enn russiske ved fødselen. Russiske samfunn er fattigere og har dårligere sosiale levekår enn i Norge. Basert på tall fra WHO har Vietnam høy forventet levetid og sammenlignes i så måte med land fra middelklassen. Av mulige årsaksfaktorer til forskjell i BMI kan være miljøpåvirkninger, genetiske faktorer og ulikheter i kosthold virke inn, men videre undersøkelser behøves, for å kunne si noe om dette.

Til forskjell fra våre resultater har andre studier funnet en sammenheng mellom eksposisjon for miljøgifter og fødselsvekt. Mellom 1973 og 1991 gjennomførte kommunehelsetjenesten i Michigan, USA, tre undersøkelser som tok sikte på å måle PCB- og DDE-konsentrasjoner i blod på fiskere og deres familier, etter kunnskap om at disse stoffene akkumuleres i fisk. Ut i fra dette

ble eksponerte og ueksponerte fertile kvinner identifisert, og ble seinere intervjuet retrospektivt om fødselsvekten til barn født etter 1968. I denne studien fant man ikke noen signifikant forskjell i fødselsvekt ved forskjellige DDE-nivåer hos mor, men kvinner med høyest PCB-nivå i blodet (over eller lik 25 mikrogram/L) fødte barn med ca. 500 gram lavere vekt enn de med lavere nivåer. Denne gruppa bestod imidlertid av få individer (6).

Fein og kolleger rapporterte i 1984 at PCB-eksponerte mødre fødte barn med både lavere fødselsvekt og mindre hodeomkrets. Eksposisjon ble klassifisert ut i fra intervjuer om inntak av fisk fra Lake Michigan, samt måling av PCB-nivået i navlestrengsblod. De fant at i den eksponerte gruppa fødtes flere barn med lavere vekt og mindre hodeomkrets, men mange hadde samtidig kortere svangerskapslengde, henholdsvis 190g lettere, 0,6 cm mindre hode og 4,6 dagers kortere svangerskap. Forskjellen i hodeomkrets blant eksponerte og ueksponerte var signifikant, også når det statistisk sett var tatt høyde for lavere vekt og kortere svangerskapslengde. For å unngå at barnets kjønn kunne maskere en eventuell PCB-effekt, ble det også justert for dette, idet man vet at gutter ofte er tyngre enn jenter ved fødselen (84).

I Tyskland undersøkte Patandin og Koopman-Esseboom fødselsvekten hos 207 fullgatte nyfødte, og eksposisjon for PCB og dioksiner. Man målte vekt ved fødsel, samt vekt, lengde og hodeomkrets ved 10 dagers alder, og ved 3, 7, 18, 42 måneders alder. Halve gruppen fikk brystmelk, mens resten fikk morsmelkerstatning som ikke inneholdt PCB eller dioksin. Eksposisjon ble også målt med blodprøver fra navlestrengen og fra mor. Resultatene viste at PCB-nivået hos mor var negativt assosiert med fødselsvekt, med gjennomsnittlig 116 grams forskjell. Høye verdier av PCB i plasma og navlestreng var også assosiert med en langsommere vekstrate inntil barna var 3 måneder gamle, både når det gjaldt vekt, lengde og hodeomkrets.

Dette ble funnet hos de barna som hadde prenatal eksposisjon, men ikke de som ikke var eksponert etter fødselen (morsmelkerstatning). Artikkelforfatterne påpeker at man ikke med sikkerhet kan si om den målte effekten skrives fra PCB, eller om den kommer fra PCB-metabolitter og dioksiner, idet en ikke hadde mulighet til å skille disse ved målingene (85).

Avsluttende betraktninger

Oppgaven har belyst bruk av miljøgifter i Vietnam. Vi har gjennom arbeidet sett på forskjellige miljøgifters evne til å påvirke helse, samt bruken av disse i Vietnam i dag. Av resultater har vi funnet signifikant lavere vektøkning under svangerskap, samt signifikant lavere BMI hos kvinnen ved fødsel i gruppen fra landsbygda sammenlignet med gruppen fra byen. Vi har diskutert mulige årsaker til dette. Resultatene er imidlertid basert på materiale fra 60 kvinner og er følgelig for lite til å kunne påvise reelle forskjeller mellom gruppene. Ved fristen for innlevering, mangler fortsatt resultater av de kjemiske analysene, som var det opprinnelige målet for studiet. Vi har erfart at samarbeid på tvers av geografiske og kulturelle grenser er tidkrevende, og tidsfrister har vist seg vanskelig å overholde. Etter hvert vil det foreligge et betydelig bedre analytisk materiale, hvor det vil inkluderes flere fødende kvinner, informasjon fra spørreskjema og diett, samt målinger av miljøgifter i blod hos mor og barn. Disse data vil kunne indikere en eventuell sammenheng mellom miljøgifter og fødselsutfall.

Tabeller

Tabell 1. Assosiasjon mellom Agent Orange-eksposisjon og kreft (86).

Tilstekkelig bevis for assosiasjon	<ul style="list-style-type: none">• Soft-tissue sarcom• Non-Hodgkins lymfom• Hodgkins sykdom• Kronisk lymfatisk leukemi
Begrenset/mulig bevis for assosiasjon	<ul style="list-style-type: none">• Respiratorisk cancer (lunge, trachea/bronchus, larynx)• Prostatakraft• Multipelt myelom
Utilstrekkelig bevis for assosiasjon	<ul style="list-style-type: none">• Ben kreft• Brystkreft• Cervix/uterus/ovariekreft• Urinblærekreft• Nyrekreft• Testikkelkreft• Leukemi (bortsett fra KLL)• Hudkreft• Akutt myelogen leukemi hos barn av Vietnam veteraner
Begrenset/mulig bevis for <i>ingen</i> assosiasjon	<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal kreft (magesekk, pancreas, colon, rectum)• Hjernetumorer

Tabell 2. Tilstander anerkjent hos veteraner (45)

Tilstander anerkjent hos veteraner:

- Chloracne (innen 1 år etter eksposisjon for Agent Orange)
- Non-Hodgkins lymfom
- Soft tissue sarcom (unntak: osteosarcom, chondrosarcom, Karposi's sarcom eller mesotheliom)
- Hodgkins sykdom
- Multipelt myelom
- Respiratorisk cancer, inkl. kreft i lunger, larynx, trachea og bronkier
- Prostatacancer
- Akutt og subakutt transient perifer nevropati (må inntreffe innen 1 år etter eksposisjon og opphøre innen 2 år etterpå)
- Type 2 diabetes
- Kronisk lymfogen leukemi

Tilstander anerkjent hos barn av Vietnam veteraner:

- Spina bifida (unntak: spina bifida occulta)
- Visse andre fødselsdefekter hos barn av kvinnelige Vietnam veteraner

Tabell 3. Populasjonsestimat og helseindikatorer i Vietnam (tallene er hentet fra WHO's internettsider:74).

INDIKATOR	VERDI
Populasjonsestimat	
Total populasjon i millioner	80,278
Årlig befolkningsvekst, rate	1,5
Andel av befolkning over 60 år, prosent	7,4
Total fertilitetsrate	2,3
Helseindikatorer	
Forventet levetid ved fødsel	69,6
Barnedødelighet (under 5 år) pr 1000	
Jenter	33
Gutter	41
Dødelighet (15-59 år) pr 1000	
Kvinner	129
Menn	200

Tabell 4. Karakteristika for de fødende kvinner. Gruppe 1 fra landsbygda (N=10), gruppe 2 fra byen (N=50).

Variabel	Gruppe 1	Gruppe 2	p-verdi, gruppe1-2
Alder, snitt, år SD Variasjonsbredde	28.0 4.3 21-35	28.8 5.0 20-38	0.62
Vekt før svangerskap, snitt, kg SD Variasjonsbredde	45.6 6.1 38-55	47.4 6.8 38-66	0.50
Vekt ved fødsel, snitt, kg SD Variasjonsbredde	51.9 7.2 40-64	58.5 6.3 46-72	0.005
Høyde, snitt, cm SD Variasjonsbredde	154 3.4 150-160	155 3.6 148-161	0.53
BMI ved fødsel, snitt, kg/m ² SD Variasjonsbredde	21.8 2.5 16.7-25.6	24.3 2.7 18.4-28.8	0.008
Paritet	P0=4 P1=6	P0=26 P1=17 P2=7 n.a.=10	
Tidligere spontanaborter	0	3	
Sykdom	0	Nyrestein=1 Bronkitt=1 Tonsillitt=1	

Tabell 5. Svangerskapsutfall. Gruppe 1 fra landsbygda (N=10), gruppe 2 fra byen (N=50).

Variabel	Gruppe 1	Gruppe 2	p-verdi
Fødselsvekt, snitt, gram SD Variasjonsbredde	3210 428 2800-4000	3206 364 2200-3900	0.97
Lengde ved fødsel, snitt, cm SD Variasjonsbredde	49.9 1.3 47-52	49.4 2.0 44-52	0.46
Hodeomkrets, snitt, cm SD Variasjonsbredde	31.2 1.9 28-34	31.6 1.7 28-35	0.51
BMI for det nyfødte barn, snitt, kg/m ² SD Variasjonsbredde	12.9 2.0 10.7-16.0	13.1 1.2 10.9-16.0	0.70
Gestasjonsalder, snitt, uker SD Variasjonsbredde	39.8 0.6 39-41	40.0 0.8 38-42	0.37
APGAR, beskrivende	APGAR 8: 1 APGAR 9: 4 APGAR 10: 5	APGAR 8: 0 APGAR 9: 1 APGAR 10: 48 n.a.: 1	
Kjønn, jenter=1, gutter=2 Prosent jenter	1= 3 2= 7 30 % jenter	1= 24 2= 25 n.a.: 1 48 % jenter	
Misdannelser, type	Et barn med 6 fingre	Et barn med leppe/ganespalte	

Kildeliste

1. Bitman J, Cecil HC. Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J Agric Food Chem* 1970;18(6):1108-12.
2. Gaido KW, Maness SC, Leonard LS, Greenlee WF. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-dependent regulation of transforming growth factors- α and - β 2 expression in a human keratinocyte cell line involves both transcriptional and post-transcriptional control. *J Biol Chem* 1992;267(34):24591-5.
3. Fahrig R. Genetic effects of dioxins in the spot test with mice. *Environ Health Perspect* 1993;101 Suppl 3:257-61.
4. Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect* 1995;103(6):582-7.
5. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995;375(6532):581-5.
6. Karmaus W, Zhu X. Maternal concentration of polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichlorethylene and birth weight in Michigan fish eaters: a cohort study. *Environ Health* 2004;3(1):1.
7. www.bellona.no: Harde miljøfakta: Biologisk mangfold: Faktaark.
8. Moore K. L. PTVN. Before we are born: essentials of of embryology and birth defects. 6th edition, Philadelphia, Saunders 2003 1998.
9. Sadler TW. Langman's Medical Embryology, seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins 1995.
10. AMAP. AMAP Assessment 2002: Human Health in the Arctic. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo 2003. 2002.
11. Barker DJ. Outcome of low birthweight. *Horm Res* 1994;42(4-5):223-30.
12. Weindrich D, Jennen-Steinmetz C, Laucht M, Schmidt MH. Late sequelae of low birthweight: mediators of poor school performance at 11 years. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(7):463-9.
13. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry* 2001;179:450-5.
14. www.bellona.no: Industri og avfall: Miljøgifter og kjemikalier: Faktaark.

15. Schecter A. TP, Dai L.C., Thuy T.B., Wolff M.S. Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997;33:453-456.
16. Schecter A. WMS, Tonido P., Dai L.C., Thuy L.T.B. A pilot case control study of breast cancer and DDT/DDE serum levels in women living in the north of Vietnam. *Org. anohalogen compounds* 1996;30:355-359.
17. Karmaus W, Asakevich S, Indurkha A, Witten J, Kruse H. Childhood growth and exposure to dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls. *J Pediatr* 2002;140(1):33-9.
18. Coosen R vVFL. Effects of the beta-isomer of hexachlorocyclohexane on estrogen-sensitive human mammary tumor cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1989;101:310-318.
19. Bailey RE. Global hexachlorobenzene emissions. *Chemosphere* 2001;43:167-182.
20. To-Figueras J. BC, Sala M., Otero R., Silva M., Ozalla M.D., Herrero C., Corbella J., Grimalt J. and Sunyer J. Excretion of hexachlorobenzene and metabolites in a highly exposed population. *Environmental Health Perspectives* 2000;108:595-598.
21. Barrie L.A. GDJ, Hargrave B.T., Lake R., Muir D.C.G., Shearer R., Tracey B. and Bidleman T.F. Arctic contaminants: sources, occurrence and pathways. *Science of the Total Environment* 1992;122:1-74.
22. Fisher BE. Most unwanted persistent organic pollutants. *Environmental Health Perspectives* 1999;107:A18-A23.
23. Breivik K. SA, Pacyna J.M. and Jones, K.C. Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners - a mass balance approach. 1. Global production and consumption. *Science of the Total Environment*. 2002;290:181-198.
24. Allen JR, Barsotti DA, Carstens LA. Residual effects of polychlorinated biphenyls on adult nonhuman primates and their offspring. *J Toxicol Environ Health* 1980;6(1):55-66.
25. Overmann SR, Kostas J, Wilson LR, Shain W, Bush B. Neurobehavioral and somatic effects of perinatal PCB exposure in rats. *Environ Res* 1987;44(1):56-70.
26. Brezner E, Terkel J, Perry AS. The effect of Aroclor 1254 (PCB) on the physiology of reproduction in the female rat--I. *Comp Biochem Physiol C* 1984;77(1):65-70.
27. Birnbaum LS. The mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect* 1994;102(suppl9):157-167.

28. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, et al. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988;241(4863):334-6.
29. Dep. of Veteran Affairs: Agent Orange: Information for Veterans who served in Vietnam. General information. www1.va.gov/agentorange/ 2003.
30. Stellman J.M. SSD, Christian R., et al. A geographical information system for characterizing exposure to Agent Orange and other herbicides in Vietnam. *Environ Health Perspect.* 2003;1113:321-328.
31. Schecter A. PM, Constable J.D., et al. A follow up: high level of dioxin contamination in Vietnamese from Agent Orange, three decades after the end of spraying (letter). *J Occup Environ Med.* 2002;44:218-220.
32. Air Force Health Study: An epidemiologic investigation of health effects in air force personnel following exposure to herbicides-reproductive outcomes. *Scand J Work Environ Health* 1992;15:227-33.
33. Schecter A. DLC, Thuy L.T.B., Quynh H.T., Minh D.Q., Cau H.D., Phiet P.H., Phuong N.N.T., Constable J., Baugham R., Papke O, Ryan J.J., Furst P., Raisanen S. Agent Orange and the Vietnamese: The persistence of elevated dioxin levels in human tissues. *AJPH* 1995;85:516-522.
34. Baughman RW. Tetrachlorodibenzo-p-dioxins in the mass spectrometry at the picogram level. Doctoral dissertation. Boston: Harvard University. 1974.
35. Schecter A. CJD, Arghestani S., Tong H. and Gross M.L. Elevated levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in adipose tissue of certain US veterans of the Vietnam war. *Chemosphere* 1997-2001, 1987;16(8/9).
36. Friedman JM. Does Agent Orange cause birth defects? *Teratology* 1984;29(2):193-221.
37. Lilienfeld D.E. GMA. 2,4-D, 2,4,5-T, and 2,3,7,8-TCDD: an overview. *Epidemiology* 1989;11:28-58.
38. Hayes H.M. TRE, Cantor K.P., Jessen C.R., McCurnen D.M. and Richardson R.C. Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and herbicides. *Journal of National Cancer Institute* 1991;83:1226-1231.
39. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, Nelson V, Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 1999;10(1):60-6.

40. Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, Rahe AJ, Moore CA, Needham LL, et al. Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1995;6(1): 17-22
41. Lin S, Marshall EG, Davidson GK. Potential parental exposure to pesticides and limb reduction defects. *Scand J Work Environ Health* 1994;20(3):166-79.
42. Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA. Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation, and infant death. *Epidemiology* 1998;9(2):161-7.
43. Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology* 2001;12(2):148-56.
44. Kang HK, Mahan CM, Lee KY, Magee CA, Mather SH, Matanoski G. Pregnancy outcomes among U.S. women Vietnam veterans. *Am J Ind Med* 2000;38(4):447-54.
45. Dep. of Veteran Affairs: Agent Orange review: Information for veterans who served in Vietnam. Agent Orange Review. www1.va.gov/agentorange/ 2004;21(1).
46. Wolfe W.H. MJE, Miner J.C., et al. Health status of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam. *Physical health.JAMA*. 1990;264:1824-1831.
47. Tamburro CH. Chronic liver injury in phenoxy herbicide-exposed Vietnam veterans. *Environ Res*. 1992;59:175-188.
48. Persky V. TM, Anderson H.A., Hanrahan L.P., Falk C., Steenport D.N., et al. The effects of PCB exposure and fish consumption on endogenous hormones. *Environ Health Perspect*. 2001;109:1275-1283.
49. Osius N, Karmaus W, Kruse H, Witten J. Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ Health Perspect* 1999;107(10):843-9.
50. Koopman-Esseboom C. MDC, Weiglas-Kuoeus N., Lutkes-chipholt I.J., Van der Pauw C.G., Tuinstra L.G., et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994;36:468-473.
51. Bahn A.K. MJL, Synder P.F., Gann P.H., Houten L., Bialik O., et al. Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls. *N Engl J Med*. 1980;302:31-33.
52. Michalek JE, Ketchum N.S., Akhtar F.Z. Postservice mortality of US Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam: 15 year follow up. *Am J Epidemiol*. 1998;148(8):786-92.
53. Henriksen G.L. KNS, Michalek J.E., Swaby J.A. Serum dioxin and diabetes in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1997;8:252-258.

54. Kim H.A. KEM, Park Y.C., Yu J.Y., Hong S.K., Jeon S.H., Park K.L., Hur S.J., Heo Y. Immunotoxicological effects of Agent Orange exposure to the Vietnam war Korean veterans. *Ind Health* 2003;41(3):158-66.
55. Stellman S.D. SJM, Sommer J.F.Jr. Health and reproductive outcomes among American Legionnaires in relation to combat and herbicide exposure in Vietnam. *Environ Res.* 1988;47(2):150-74.
56. Goetz C.G. BKI, Rogers S.M. Neurologic health outcomes and Agent Orange: Institute of Medicine report. *Neurology* 1994;44(5):801-9.
57. Ha M.C. CS, Bard D., Le T.B., Hoang A.H., Hoang T.Q., Le C.D., Abenhaim L., Nguyen T.N. Agent Orange and the risk of gestational trophoblastic disease in Vietnam. *Arch Environ Health* 1996;51(5):368-74.
58. Oakes D.J. WWS, Brown-Woodman P.D.C. and Ritchie H.E. A study of the potential for a herbicide formulation containing 2,4-D and Picogram to cause male-mediated developmental toxicity in rats. *Toxicological sciences* 2002;68:200-206.
59. Centers for Disease Control C. Health status of Vietnam veterans. III. Reproductive outcomes and child health. The centers for disease control Vietnam Experience study. *JAMA.* 1988;259(18):2715-9.
60. Matsuda S. The state of environmental problems in Vietnam. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1995;42(6):413-420.
61. Odland J O NE, Romanova N, Thommassen Y, Brox J, Lund E. Essential elements, birth weight and new born body mass index in arctic populations of Norway and Russia. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1999;78:605-614.
62. Thien N. TBV, Duc N.D. Reduction of pesticide residue contamination on vegetables by agro-extention work. Seeking agricultural produce toll of pesticide residues. Kennedy IR, ed. Australian Centre for International Agricultural Research, AC/AR proceedings. 1998;85:318-322.
63. Hung D.Q. WT. Contamination by selected chlorinated pesticides in surface waters in Hanoi, Vietnam. *Chemosphere* 2002;47(4):357-67.
64. Thao VD, Kawano M., Matsuda M., Wakimoto T., Tatsukawa R. Chlorinated hydrocarbon insecticide and polychlorinated biphenyl residues in soils from southern provinces of Vietnam. *Int J Environ Anal Chem* 1992;50:147-159.
65. Dang D.N. NCH, Dieu L.V., Carvalho F.P., Villeneuve J-P., Cattini C. Organochlorine pesticides and PCBs in the Red River Delta, North Vietnam. *Marine Pollut Bull* 1998;36:742-749.

66. Quyen PB, Dan, D.N. and Nguyen, V.S. Environmental pollution in Vietnam: analytical estimation and environmental priorities. *Trends in Analytical Chemistry* 1995;8:383-388.
67. Nhan DD, Am, N.M., Hoi, N.C., Dieu, L.V., Carvalho, F.P., Vieleneuve, J.P. and Cattini, C. Organochlorine pesticides and PCBs in Red River Delta, North Vietnam. *Pollut. Bull* 1998;36:742-749.
68. Viet P.H. CLV, Hoai P.M., Hoi N.C., Dieu L.V., Cu N.D., Thuren A. Evaluation of the organochlorine pesticide residues in environmental samples form the Red River mouth in Vietnam. *Tap chi Hoa hoc* 1996;34(3):90-98.
69. Segall M, Tipping G, Lucas H, Dung TV, Tam NT, Vinh DX, et al. Economic transition should come with a health warning: the case of Vietnam. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(7):497-505.
70. Hop LT. Programs to improve production and consumption of animal source foods and malnutrition in Vietnam. *Journal of Nutr* 2003;133:4006-4009.
71. Giay T. KHH, Doan L. V., Canh N. K. Current daily food intake of Vietnamese peasants in some ecological regions og the country. *Nutrition Monographs, 1980-1990. Medical Publishing House, Hanoi, Vietnam* 1991:7-10.
72. Kannan K, Tanabe S, Quynh HT, Hue ND, Tatsukawa R. Residue pattern and dietary intake of persistent organochlorine compounds in foodstuffs from Vietnam. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992;22(4):367-74.
73. Takeoka H, Ramesh A, Iwata H, Tanabe S, Subramanian AN, Mohan D, et al. Fate of the Insecticide Hch in the Tropical Coastal Area of South-India. *Marine Pollution Bulletin* 1991;22(6):290-297.
74. WHO. www.who.int/en/.
75. WHO. WHO country cooperation strategy 2003-2006, Viet Nam. World Health Organization, Viet Nam country office.
76. Naterop E, Wolffers I. The role of the privatization process on tuberculosis control in HoChiMinh City Province, Vietnam. *Soc Sci Med* 1999;48(11):1589-98.
77. Rifkin BR. Vietnam's health system in transition: critical issues for development and sustainability. In: Naterop E., Wolffers I., (Eds.), *Health and health care in transition: the example of Vietnam. Primary Health Care Publications. VU University Press, Amsterdam* 1995;10:11-21.
78. Bloom G. Primary health care meets the market in China and Vietnam. *Health Policy* 1998;44(3):233-52.

79. Kelly A JK, M de Onis, P M Shah. A WHO collaborative study of maternal anthropometry and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:219-233.
80. Ogle BM, Hung PH, Tuyet HT. Significance of wild vegetables in micronutrient intakes of women in Vietnam: an analysis of food variety. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001;10(1):21-30.
81. Ahn N T DDD, D T Lien, H H Khoi, N V Chuyen, S Yamamoto. Food intake and lipid status of three Vietnamese populations with different incomes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2001;47(1):64-68.
82. Thang N M BMP. Patterns of food consumption in Vietnam: effects on socioeconomic groups during an era of economic growth. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004;58(1):145-153.
83. Odland J O NE, Romanova N, Thommassen Y, Brox J, Lund E. Self-reported ethnic status of delivering women, new born body mass index, blood or urine concentrations of toxic metals, and essential elements in sera of Norwegian and Russian Arctic populations. *International Journal of Circumpolar Health* 1999;58:4-13.
84. 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(2):315-20.
85. Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 1998;44(4):538-45.
86. Frumkin H. Agent Orange and cancer: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2003;53:245-255.

Forsidebildet er hentet fra Lonely Planets reiseguide til Vietnam, 6. utgave. Lonely Planet Publications. April 2001.