



Uttalelse fra Faggruppen for forurensninger, naturlige toksiner og medisinrester i matkjeden

21.12.2006

Vurdering av irgarol, diuron, dikofol og BHT i blåskjell og fiskelever

SAMMENDRAG

SFT la i 2005 fram rapporten "Kartlegging av nye organiske miljøgifter 2004. Bromerte flammehemmere, perfluoralkylstoffer, irgarol, diuron, butylhydroksytoluen (BHT) og dikofol". Rapporten kartlegger et utvalg nye forurensninger i akvatiske deler av norsk miljø. Prøvene er samlet inn på antatt forurensede områder. Mattilsynet ønsket på bakgrunn av denne rapporten å få risikovurdert stoffene irgarol, diuron, BHT og dikofol som forurensninger i matvarer. Disse stoffene ble i kartleggingen påvist i blåskjell og/eller fiskelever. Irgarol, diuron og dikofol er pesticider, mens BHT er en syntetisk antioksidant i utstrakt bruk.

Det er ikke funnet noen tidligere vurdering av oralt inntak av irgarol. Litteratursøk har heller ikke gitt nok informasjon til å gjøre en risikovurdering av irgarol.

Diuron, dikofol og BHT er tidligere blitt vurdert av US Environmental Protection Agency (US EPA) og internasjonale ekspertgrupper som EU sin vitenskapelige komité for mat (SCF), og WHO/FAO sine ekspertgrupper for henholdsvis tilsetningsstoffer og kontaminanter (JECFA) og pesticider (JMPR). VKM anser at de akseptable eller tolerable ukentlige inntakene fastsatt av disse organisasjonene kan benyttes i risikovurderingen. Inntak av alle de fire stoffene fra blåskjell eller fiskelever vil utgjøre en ubetydelig andel av det akseptable/tolerable ukentlige inntaket for stoffene. VKM anser derfor ikke at irgarol, diuron, dikofol eller BHT i blåskjell eller fiskelever vil utgjøre noen risiko for konsumenter av sjømat.

Ut fra helsemessige grunner ser ikke VKM at det er behov for å inkludere disse stoffene i den generelle overvåkingen av kystområder. Det kan eventuelt vurderes å foreta analyser av

stoffene i blåskjell eller fiskelever fra områder der det er mistanke om spesielt stor forurensning.

BAKGRUNN

Statens forurensningstilsyn (SFT) publiserte i mai 2005 rapporten ”Kartlegging av nye organiske miljøgifter 2004. Bromerte flammehemmere, perfluoralkylstoffer, irgarol, diuron, BHT og dikofol”. Rapporten kartlegger et utvalg nye forurensninger i akvatiske deler av norsk miljø.

Bakgrunnen for at Mattilsynet ønsker en vurdering av hvorvidt forekomsten av irgarol, diuron, BHT (butylhydroksytoluen) og dikofol i sjømat kan utgjøre en helserisiko er at stoffene er blitt påvist i prøver av blåskjell og/eller fiskelever i forurensede områder (SFT, 2005). Rapporten omfatter et fåtall prøver fra utvalgte forurensede områder langs kysten og må anses for å være en innledende undersøkelse av hva slags forurensninger som kan forekomme i spiselige organismer i forurensede områder. Forbindelsene ble påvist i vann, sedimenter og/eller biologiske organismer, hvorav bare blåskjell og fiskelever benyttes som mat. Stoffene ble også påvist i vann og slam fra renseanlegg og i sigevann fra avfallsdeponier.

OPPDRAK FRA MATTILSYNET

Mattilsynet har i et brev datert 9. september 2005 bedt VKM om å vurdere om irgarol, diuron, dikofol og BHT i sjømat kan utgjøre en helserisiko ved konsum av sjømat fra undersøkte forurensede områder.

Mattilsynet ønsker å følge opp funnene av forurensninger i biologiske prøver fra rapporten ”Kartlegging av nye organiske miljøgifter 2004. Bromerte flammehemmere, perfluoralkylstoffer, irgarol, diuron, BHT og dikofol” dersom det er helsemessige grunner til det. Mattilsynet er klar over at rapporten inneholder mange nye, ukjente stoffer og få data på hvert stoff. Det er imidlertid ønskelig å identifisere om det er noen stoffer og områder som kan utgjøre en helserisiko ved konsum av slik fisk/sjømat.

- Mattilsynet ønsker en kommentar fra VKM på om noen stoffer og/eller områder i rapporten kan ventes å utgjøre en helserisiko ved konsum av fisk og sjømat fra de undersøkte områdene.
- Funnene av forhøyede nivåer av diuron i Vrengensundet ønskes kommentert spesielt. Er funnene av diuron i blåskjell alene nok til å utgjøre en risiko for konsumentene?
- Mattilsynet har allerede inkludert HBCD, PBDE og PFAS i sine overvåkningsprogrammer. Gitt de meget begrensede ressursene som finnes til denne typen OK-programmer, tilsier rapporten ut fra et helsemessig perspektiv at ytterligere forurensninger bør overvåkes?

ANALYSEMETODER

Prøver av biota ble ekstrahert, opprenset og analysert ved bruk av litt ulik metodikk for de ulike forbindelsene (noen viktige parametere er oppsummert i tabell 1). BHT ble kvantifisert ved bruk av ekstern standard, mens andre analytter ble kvantifisert ved hjelp av interne standarder (SFT, 2004). Deteksjonsgrensen for diuron var høyere i torskelever enn i blåskjell.

Tabell 1.

Viktige parametere benyttet i opparbeidelsen og analysen av irgarol, diuron, BHT og dikofol i akvatisk miljø. For mer informasjon henvises til SFT-rapporten (SFT, 2005).

	Dikofol	Diuron/irgarol	BHT
Ekstraksjon fra biota	Eluering på kolonne	ASE	ASE
Videre opprensning	GPC/svovelsyre/silika	SPE	SPE
Kvantifisering	GC/HRMS	LC/MS	GC/HRMS
Ioniseringsteknikk	EI	ESI (-/+)	EI
GC/LC kolonne	HP-1 25*0,20*0,33	ACE C18, 3µm, 15 cm * 2,1 mm	ZB-1 15*0,25*0,11
Analyseusikkerhet, %	20-40	30-50	30-50

ASE: Accelerated solvent extraction.

GPC: gelpermeasjonskromatografi

SPE: Fast fase ekstraksjon

GC/HRMS: Gasskromatografi med høyoppløselig massespektroskopi

LC/MS: Væskekromatografi med massespektroskopi.

FOREKOMSTER

Ni prøver av blåskjell og åtte av fiskelever samlet på stasjoner med mistenkt forurensning langs kysten ble analysert for plantevernmidlene diuron, irgarol og dikofol samt for den syntetiske antioksidanten BHT. Resultatene er gjengitt i tabellene 2 og 3 (SFT, 2005).

Tabell 2.

Konsentrasjoner (µg/kg våtvekt) av diuron, irgarol, dikofol, og BHT i prøver av blåskjell fra kysten. Det ble analysert en blandprøve bestående av 20-50 skjell fra hver stasjon. Nærmere beskrivelse av stasjonene finnes i SFTs rapport (SFT, 2005).

Stasjon	Diuron	Irgarol	Dikofol	BHT
Leangbukta, St. 2	< 0,5	< 0,2	< 0,04	< 0,2
Espevær	< 0,5	< 0,2	< 0,03	< 0,2
Hvaler, St. 2	1,7	< 0,2	0,04	< 0,1
Austvik	< 0,5	8,2	< 0,06	< 0,1
Ulsteinsvik havn, St.1	< 0,5	< 0,2	0,04	< 0,1
Åsefjorden, St. 4	< 0,5	< 0,2	0,06	< 0,2
Åsefjorden, St. 5	< 0,5	3,7	< 0,03	< 0,2
Åsefjorden, St. 6	< 0,5	6,3	0,06	< 0,2
Vrengensundet, St. 3	5,0	< 0,2	< 0,06	< 0,2

Tabell 3

Konsentrasjoner (ng/g våtvekt) av diuron, irgarol, dikofol, og BHT i prøver av torskelever fra kysten. Det ble analysert en blandprøve av lever fra 5 fisk fra hver stasjon. Nærmere beskrivelse av prøvene finnes i SFTs rapport (SFT, 2005).

Stasjon	Diuron	Irgarol	Dikofol	BHT
Indre Oslofjord	< 3	< 1	< 0,43	1,4
Indre Oslofjord	< 3	< 1	< 0,70	< 0,2
Lista, St. 2	< 3	0,5	< 0,22	< 0,3
Bømlø/Sotra, St. 2	< 3	< 1	< 2,44	3,1
Indre Sørfjord	< 3	< 1	< 0,61	< 0,3
Færder	< 3	1,2	< 0,46	< 0,3
Ulsteinvik, ST. 3	< 3	0,9	< 0,35	< 0,6
Svolvær, St. 2	< 3	0,8	< 0,60	< 0,3

VURDERING

Diuron

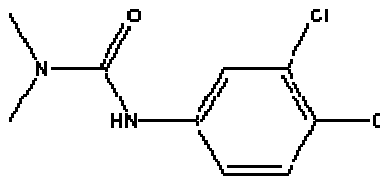
Diuron er et herbicid som virker ved å hemme fotosyntesen. I akvatiske miljøer er diuron spesielt toksisk for alger (Konstantinou og Albanis, 2004).

Diuron inngår nå som en bestanddel i antigroingsmiddel på båter sammen med kobberforbindelser som erstatning for tinnorganiske forbindelser. Diuron har også vært brukt til impregnering av fiskenøter. Diuron er ikke godkjent som herbicid i jordbruket i Norge, men er i bruk i andre land. Diuron benyttes i mange land mot ugress både i fruktdyrking og til bekjempelse av vekster langs veier og toglinjer og lignende områder som ikke er knyttet til landbruk. Diuron inngår ikke i overvåkingsprogrammet for rester av plantevernmidler i frukt og grønnsaker i Norge.

CAS nummer: 330-54-1

Synonymer: 1,1-Dimethyl-3-(3,4-Dichlorophenyl)urea; 1-(3,4-Dichlorophenyl)-3,3-dimethylurea; 3-(3,4-Dichlorophenyl)-1,1-Dimethylurea; N'-(3,4-Dichlorophenyl)-N,N-Dimethylurea;

Kjemisk struktur:



Diuron brytes relativt langsomt ned i miljøet. Stoffet kan omdannes til en rad metabolitter, der 3,4-dikloranilin er et av hovedproduktene. Dette er et mer toksisk stoff som også brytes langsomt ned i miljøet. Diuron er påvist i til dels høye konsentrasjoner i både overflatevann og grunnvann samt i sedimenter i USA og Europa (US EPA, Giacomazzi og Cochet, 2004). Diuron har en fordelingskoeffisient i oktanol:vann (K_{ow}) på 2,3, hvilket betyr at forbindelsen til en viss grad er vannløselig.

Fareidentifisering og farekarakterisering

Diuron er ikke evaluert av verken JMPR (the Joint FAO/WHO Meetings on Pesticide Residues), IARC (The International Agency for Research on Cancer) eller EFSA (The European Food Safety Authority).

De amerikanske miljøvernmyndighetene (United States Environmental Protection Agency, US EPA) revurderte diuron i 2002-2003. I dokumentene fra evalueringen som kan finnes på internett (<http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/diuron>) er alle vanlige toksikologiske endepunkter i en risikovurdering gjennomgått.

Diuron er svært lite akutt giftig med LD50 i rotter på 4800 - > 5000 mg/kg kroppsvekt. US EPA fastsatte ingen akutt RfD da det ble ansett for ikke å være påviste aktuelle effekter i forsøk med rotter eller kaniner i forsøk med en dosering (US EPA, 2002).

I mus ble det funnet en signifikant trend i forekomsten av adenokarsinomer i melkekjertelen. Ingen doser var signifikant forskjellig fra kontrollen, men forekomsten av tumorer i den høyeste dosen (2500 mg/kg i fôret) var økt i forhold til historisk kontroll. Forekomsten av karsinomer i urinblærene økte i rotter av begge kjønn gitt 2500 mg/kg fôr (111 mg/kg kroppsvekt/dag for hanner, 203 mg/kg kroppsvekt/dag for hunner). Også her ble det påvist en signifikant trend. Det ble også påvist en økning i pappilomer, karsinomer og en kombinasjon av disse i nyrene. Bare kombinasjonen var signifikant forskjellig fra kontrollgruppen. Antallet karsinomer i rotter gitt lavere doser (25 og 250 mg/kg fôr) var det samme som i kontrollen.

I en tumor initiator/promotor studie av diuron i rotter ble det ikke funnet levertumorer i noen av rottene, men leveren ble forstørret i rotter eksponert for 250 mg diuron/kg kroppsvekt. (Agrawar og Kumar, 1999).

De fleste studiene av gentoksisitet er negative. En studie ble bedømt som "equivocal".

US EPA konkluderte med at diuron er et ikke-gentoksisk karsinogen. Det ble benyttet en lineær ekstrapolering av data mot lavere doser med en risikofaktor Q_1 på $1,91 \times 10^{-2}$ (mg/kg/dag)⁻¹ (US EPA 1997).

Effektene som ble observert ved de laveste dosene av diuron var påvirkninger på de røde blodlegemene og bloddannelsen. I et forsøk med rotter ble det påvist et redusert antall røde blodlegemer, redusert hemoglobinnivå og hematokrit og endringer i erythrocyttene, antall reticulocytter og leukocytter i hanner fra de to høyeste dosene og i alle eksponerte hunner. Alle eksponerte dyr hadde økt vekt av milten i forhold til kontrolldyr (Hodge et al., 1967). US EPA fastsatte ut fra dette forsøket en LOEL (lowest observed effect level) på 1,0 mg/kg kroppsvekt/dag for hanner og 1,7 mg/kg kroppsvekt/dag for hunner. Forsøket gav ikke grunnlag for å fastsette en NOEL (no observed effect level) da effekter ble observert ved alle doser som ble gitt. US EPA benyttet her en sikkerhetsfaktor på 300 og fastsatte en RfD (reference dose) på 0,003 mg/kg kroppsvekt/dag (US EPA 2002). Den karsinogene virkningen er ikke tatt hensyn til i fastsettelsen av kronisk RfD da dette er vurdert separat som beskrevet ovenfor.

Eksponeringskarakterisering

Det finnes ikke noen spesifikk regulering av forekomst av diuron som forurensning i matvarer. Det finnes heller ingen grenseverdi for restmengder av diuron i matvarer i Norge eller i EU sitt regelverk. Spania har grenseverdier på 0,1-0,3 mg/kg i grønnsaker. USA har fastsatt grenseverdier fra 0,05-1 mg/kg for de fleste produkter, men helt opp i 7 mg/kg for asparges. Inntak av diuron i Norge er ikke beregnet. Det er heller ikke datagrunnlag for å beregne dette. Ingen andre inntaksberegninger for diuron har vært tilgjengelige.

I undersøkelsen fra forurensede områder ble ikke diuron påvist i fiskelever. I to av ni prøver av blåskjell (Hvaler og Vrengensundet) ble det funnet henholdsvis 1,7 og 5,0 ng diuron/g våtvekt mens diuron ikke ble funnet i noen prøver av fiskelever (se tabell 2 og 3).

Endepunktene for en risikovurdering av diuron er basert på langtidseffekter. Diuron er svært lite akutt toksisk og ingen effekter ble observert i dyr gitt engangsdoser under dødelige doser. EPA fant følgelig ikke behov for å fastsette en akutt RfD for diuron. Det er derfor inntaket over tid som er av betydning, og gjennomsnittlig tall for inntak kan benyttes i risikovurderingen. Gjennomsnittlig inntak av blåskjell i Norge er 1 g/dag, mens høyt inntak er angitt som 2,5 g/dag (SNT, 2002). Inntak av blåskjell fra Vrengensundet, som er det mest kontaminerte området, vil da gi et inntak på henholdsvis 0,07 og 0,2 ng diuron/kg kroppsvekt/dag for personer på 70 kg.

Risikokarakterisering

Det estimerte inntaket av diuron fra blåskjell som inneholder den høyeste målte konsentrasjonen vil utgjøre 0,01 % av EPA sin RfD for kronisk toksisitet. RfD er fastsatt ut fra effekter etter langtidseksponering, men tar ikke hensyn til eventuelle karsinogene effekter.

Diuron er ikke gentoksisk og det antas at det finnes en terskelverdi der eksponering under denne ikke har noen karsinogen effekt. Dosene som gir karsinogen effekt er flere størrelsesordner høyere enn dosene som gir effekter på bloddannelsen. Kreft anses derfor ikke for å være en kritisk effekt for diuron.

Ut fra dagens kunnskap utgjør ikke innholdet av diuron i blåskjell eller fiskelever noen risiko for konsumenter av sjømat.

Irgarol

Irgarol er et triazin med en kjemisk struktur som ligner på andre herbicider som atrazin og diuron. Også irgarol er et herbicid som hemmer fotosyntesen og som i akvatiske miljøer er toksisk for alger. Stoffet er moderat vannløselig, og moderat nedbrytbart i miljøet.

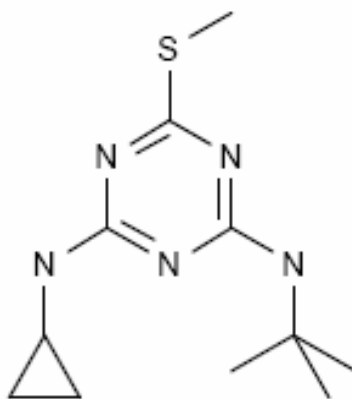
Etter at det ble forbud mot bruk av tinnorganiske forbindelser i bunnstoff på småbåter brukes irgarol i antigroingsmidler i bunnstoff sammen med kobberforbindelser. Irgarol er antagelig det antigroingsmiddelet som oftest er påvist i vann og sedimenter i marinaer, småbåthavner og havner og er påvist i havneområder fra store deler av verden (Konstantinou og Albanis, 2004, Hall et al., 1999).

Irgarol er ikke godkjent som herbicid i jordbruket i Norge. Irgarol inngår ikke i søkespekteret i overvåkingen av plantevernmiddelrester i frukt og grønnsaker i Norge.

CAS nummer: 28159-98-0

Kjemisk navn: N-tert-butyl-N-cyclopropyl-6-(metyltio)-1,3,5-triazin-2,4 diamin.

Kjemisk struktur:



Fareidentifisering og farekarakterisering

Irgarol er ikke vurdert av IARC, EFSA eller av EU sine tidligere vitenskapelige komiteer. VKM er derfor ikke kjent med at det finnes noen ADI eller tilsvarende.

Litteratursøk i databaser gir lite informasjon om irgarol og toksisitet for pattedyr. Irgarol er svært toksisk for alger der konsentrasjoner fra 0,45 µg/ml og i alle fall fra godt under 1 mg/ml dreper 50 % av algene (EC50), men mindre toksisk for krepsdyr (oversikt i Konstantinou og Albanis, 2004, van Wezel og van Vlarding, 2004).

Det foreligger ikke grunnlag for å foreta en risikovurdering av irgarol.

Det finnes ikke grenseverdier for irgarol i matvarer.

Dikofol

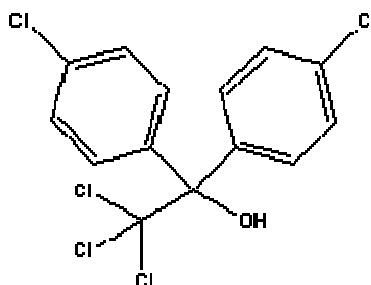
Dikofol er et pesticid som blir benyttet mot midd. På verdensbasis har dikofol hovedsakelig vært brukt i bomullsdyrking (50 %), men middelet har også vært brukt på sitrusfrukt (30 %) og annen fruktdyrking. Dikofol ble forbudt i Norge i 1991 med siste tillatte bruksår i 1993. Teknisk dikofol er en blanding av o,p`-dikofol og p,p`-dikofol der sistnevnte utgjør anslagsvis 80 %. DDT har vært benyttet som et mellomprodukt ved syntesen. Tidligere kunne derfor teknisk dikofol inneholde en betydelig mengde DDT, men renheten økte etter hvert og innholdet av DDT-analoger skal nå være under 0,1 % (JMPR 1992). Dikofol inngår i overvåkingsprogrammet for plantevernmiddelester i frukt og grønt. I 2004 ble dikofol påvist i 8 prøver av importerte frukt og grønnsaker. Dikofol var over grenseverdien i to prøver av granatepler (Mattilsynet, 2005).

Dikofol er en nær analog til DDT og DDE. Middelet er moderat persistent i jord med en halveringstid på 60 dager. Dikofol er svært lite løselig i vann og bindes derfor sterkt til jord og partikler.

CAS nummer: 115-32-2

Synonymer: 1,1-Bis-(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethanol; 2,2,2-trichloro-1,1-bis(4-chlorophenyl)ethanol; Acarin; carbax; keltane; Kelthane;

Kjemisk struktur:



Fareidentifisering og farekarakterisering

Dikofol ble vurdert av JMPR i 1992. Det ble fastsatt en ADI på 0,002 mg/kg kroppsvekt.

Dikofol er lite akutt toksisk og LD50 er varierer mellom arter fra ca 590 mg/kg kroppsvekt i rotter til 1810 mg/kg kroppsvekt i kanin og marsvin til over 4000 i hund (Se WHO 1996).

Det er gjort en rekke studier av gentoksisitet som stort sett er negative. Det er påvist en økt forekomst av svulster i leveren av hannrotter ved eksponering på 40 og 80 mg/kg kroppsvekt/dag. Ingen økt frekvens av svulster ble funnet i hunnrotter eller i mus. Etter en totalvurdering av data for svulster og gentoksisitet vurderte JMPR at dikofol ikke utgjør noen fare for kreftutvikling.

ADI er basert på en NOAEL på 0,22 mg/kg kroppsvekt i en toårsstudie med hannrotter og en NOAEL på 0,25 mg/kg kroppsvekt for effekt på mødrene i en studie av eventuell teratogen virkning i rotter. Effekter ble observert ved 2,2 og 2,5 mg/kg kroppsvekt i disse studiene (LOEL). Ingen teratogen virkning ble funnet. Effektene som ble observert ved de laveste dosene er histopatologiske endringer i lever og binyrer samt endringer i aktiviteten av visse leverenzymmer hos mødrene. Embryodød ble observert ved 25 mg/kg kroppsvekt/dag og ingen teratogen effekt ble funnet i studien. I en togenerasjonsstudie med rotter ble det funnet økt forekomst av hypertrofi i ovarienes stromaceller og hepatocellulære endringer ved 2,2 mg/kg kroppsvekt/dag, men ikke ved 0,5 mg/kg kroppsvekt /dag (JMPR 92).

Det er rapportert flere forgiftningstilfeller med dikofol, men ingen av dem gir mulighet for å fastsette dose-respons sammenhenger. Akutte symptomer på forgiftning med dikofol som har blitt rapportert inkluderer kvalme, svimmelhet, oppkast, og balanseproblemer (oversikt i JMPR, 1992). Hos en gutt som ble forgiftet med dikofol er det indikasjoner på påvirkning av visse kognitive effekter lang tid etter forgiftningen (Lessenger og Riley, 1991), men det fantes ingen test av kognitive egenskaper før forgiftningen inntraff.

Dikofol forstyrrer hormonbalansen og anses for å ha østrogen virkning. Dikofol har imidlertid bare en svak østrogeneffekt i gjærceller med en innsatt human østrogenreseptor (Hoekstra et al., 2006) og i dyreforsøk har østrogene effekter på vev i voksne hunnrotter bare blitt rapportert etter høye doser, med NOEL på 20 – 500 mg/kg kroppsvekt (Jadarmkunti og Kaliwal, 1999, 2001, 2002).

Søk i litteraturbaser som Medline, ISI, og Biological Abstracts ga ikke noen funn som skulle tilsi at det er grunnlag for å revurdere ADI.

Eksponeeringskarakterisering

Grenseverdiene for rester av dikofol i frukt og grønnsaker ligger på 0,02 – 0,05 mg/kg som er satt som stoffets analytiske bestemmelsesgrense. Grenseverdien for sitrus som analyseres med skall er på 2 mg/kg.

Det er ikke beregnet inntak av dikofol i Norge. I Frankrike ble inntaket av dikofol beregnet i en studie der det ble samlet inn dobbeltporsjoner. Inntaket ble estimert til 2,1 µg/dag/person, eller 1,7 % av ADI (Leblanc et al., 2000).

De aktuelle endepunktene for en risikovurdering av dikofol er basert på langtids effekter. Det er derfor inntaket over tid som er av betydning. Gjennomsnittlig daglig inntak blir derfor benyttet i beregningene av inntak, og ikke inntaket ved enkelt porsjoner.

Gjennomsnittlig inntak av blåskjell er på 1 g/dag, mens høyt inntak er angitt som 2,5 g/dag (SNT, 2000). Dikofol ble påvist i tre prøver av blåskjell fra de forurensede fjordområdene i konsentrasjoner på 0,04 – 0,06 ng/g våtvekt. Et gjennomsnittlig og høyt inntak av blåskjell på 1 eller 2,5 g/dag vil da medføre et inntak på henholdsvis 0,06 eller 0,15 ng/dag.

Risikokarakterisering

ADI tilsvarer for en person på 70 kg et inntak på 0,14 mg/dag. Et gjennomsnittlig og høyt inntak av blåskjell fra de forurensede områdene vil kunne føre til et inntak på 0,06 eller 0,15

ng/dag, eller henholdsvis 0,00001 eller 0,00007% av ADI. Inntak av blåskjell fra de undersøkte områdene vil derfor etter faggruppens mening ikke utgjøre noen risiko for at ADI skal overskrides.

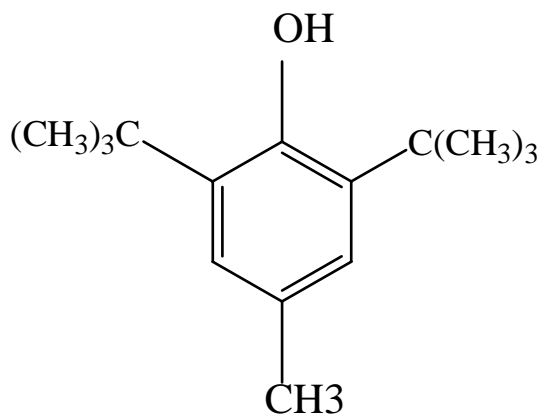
BHT

Butylert hydroksytoluene (BHT) benyttes i mange ulike sammenhenger. BHT er godkjent brukt som antioksidant i mat og kosmetikk og i visse typer emballasje til matvarer. Forbindelsen brukes også som antioksidant, stabilisator, inhibitor og herder i gummi-, maling-, metall- og grafisk industri. Dette dokumentet drøfter bare BHT som forurensning i matvarer.

CAS nummer: 128-37-0

Synonymer: 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol, 2,6-Di-tert-butyl-p-cresol

Kjemisk struktur:



Fareidentifisering og farekarakterisering

BHT er toksikologisk vurdert som tilsetningsstoff flere ganger, både av EUs tidligere vitenskapelige komité for mat (SCF) og av JECFA.

BHT er svært lite akutt toksisk og LD50 etter oral eksponering er i området 1700 – 2500 mg/kg kroppsvekt (JECFA, 1995).

De kritiske effektene i tidligere risikovurderinger av kroniske inntak av lave doser BHT har vært utvikling av kreft og effekter på lever og skjoldbruskkjertelen. Det er også rapportert effekter på mange andre parametere, men da etter inntak av større doser (oversikt i JECFA, 1995).

Det er gjennomført mange studier av eventuell kreftframkallende virkninger av BHT i mus og rotter. JECFA konkluderer med at bare en studie var positiv for leverkreft. I denne studien ble rottene eksponert *in utero*, gjennom dieperioden og i hele 144 uker etter avvenning. Forekomsten av leversvulster var signifikant økt i dyr gitt 250 mg/kg kroppsvekt/dag, men ikke i dyr gitt 100 mg/kg kroppsvekt/dag. Svulstene ble påvist hovedsakelig først i uke 141-144, det vil en god stund etter at et slikt forsøk vanligvis hadde vært avsluttet (Olsen et al., 1986). IARC konkluderte med at det ikke var mulig å vurdere forsøket siden det var stor forskjell i overlevelse mellom gruppene (IARC, 1986).

I tillegg er det i flere forsøk rapportert om en økt forekomst av svulster i lungene i mus etter oralt inntak av 1000-5000 mg BHT/kg kroppsvekt/dag. Lungesvulster er ikke funnet i rotter (oversikt i JECFA, 1995).

EUs vitenskapelige komité for mat (SCF) fastsatte i 1989 en ADI på 0,05 mg/kg kroppsvekt/dag. Denne verdien ble fastsatt på grunnlag av økt vekt av skjoldbruskkjertelen i rotter gitt 25 mg/kg kroppsvekt/dag (LOEL) i et langtidsforsøk (Olsen et al., 1986). Det ble antatt at 5 mg/kg kroppsvekt ville være en NOEL, og deretter ble en sikkerhetsfaktor på 100 benyttet. SCF vurderte BHT til ikke å være gentoksisk og at den observerte karsinogene effekten er relatert til endring i aktiviteten av en rekke leverenzymmer som CYP 450 2B, CYP 1A, glutathiontransferase, epoksidhydrolase, gamma-glutamyltransferase og UDP-glucuronidtransferase. På bakgrunn av dette ble det konkludert med at det er en terskelverdi for karsinogen effekt. Endringene i lever inntreer ved doser som er høyere enn det som påvirket skjoldbruskkjertelen. En dose på 25 mg/kg kroppsvekt/dag økte vekten av skjoldbruskkjertelen, uten at nivåene av thyroïdhormoner ble endret. Endringene i nivåene av leverenzymmer og forekomsten av svulster inntreer ved høyere nivåer enn dette.

Da JECFA vurderte BHT siste gang i 1995 hadde komiteen tilgang til en rapport fra et langtidsforsøk som er detaljert beskrevet i monografien. Protokollen her var så lik forsøket til Olsen et. al. som mulig, men varigheten av studien var mer lik en standard langtidsstudie. Rottene ble eksponert *in utero*, via morsmelk i dieperioden og i de påfølgende 22 månedene. Samme rottestamme ble brukt som i forsøket til Olsen et. al. (1986). I dette forsøket ble det ikke påvist noen økning i adenomer eller karsinomer. Det ble heller ikke funnet noen signifikant endring på skjoldbruskkjertelen ved 25 mg/kg kroppsvekt. En rad leverenzymmer ble påvirket ved 100-500 mg/kg kroppsvekt/dag. Ut fra dette forsøket anser JECFA 100 mg/kg kroppsvekt/dag for å være en godt definert terskel for effekt, og anså 25 mg BHT/kg kroppsvekt/dag for å være en NOEL. JECFA fastsatte en ADI på 0,3 mg/kg kroppsvekt/dag med bruk av en sikkerhetsfaktor på ca 100.

Et litteratursøk i diverse databaser, inkludert Web of Science, Pubmed og Biological Abstracts gav ingen studier publisert etter evalueringene som skulle endre eksisterende ADI-verdier.

Eksponeringskarakterisering

Det finnes ikke noen spesifikk regulering av forekomst av BHT som forurensning i matvarer.

Som tilsetningsstoff er BHT tillatt brukt som antioksidant i stekeoljer og stekefett med 100 mg/kg matvare og i tyggegummi og kosttilskudd med 400 mg/kg vare.

Et teoretisk inntak av BHT som tilsetningsstoff ble beregnet i seks EU land samt Norge ved at faktiske data for matinntak ble kombinert med maksimum tillatt mengde BHT i alle matvarer der BHT er tillatt. Det teoretiske inntaket for voksne var på 23-80% av EU sin ADI på 0,05 mg/kg kroppsvekt (0,012-0,04 mg/kg kroppsvekt/dag). (EU Commission, 2000). Denne metoden gir en betydelig overestimering av inntaket da den forutsetter at alle relevante matvarer inneholder den maksimalt tillatte mengden av BHT.

JECFA evaluerte inntaket av BHT basert på beregninger gjort på tilsvarende måte. Inntakene her ble også beregnet til å være på samme nivå som i beregningene fra EU (JECFA, 1999).

Inntaket av BHT som forekommer som forurensning er ikke tidligere beregnet. Endepunktene for risikovurderingene av BHT er basert på langtidseffekter. Det er derfor inntaket over tid som er av betydning. Gjennomsnittlig daglig inntak blir derfor benyttet i beregningene av inntak, og ikke inntaket ved enkeltporsjoner.

Gjennomsnittlig konsum av fiskelever hos konsumenter ble i Fisk- og viltundersøkelsen, del A oppgitt til 3,2 gram/dag, mens 95-percentilen var 12,4 g/dag (SNT, 2002). Den høyeste målte konsentrasjonen av BHT i fiskelever var 3,1 ng/g (se tabell 3). Inntaket av BHT fra fiskelever for en konsument med et gjennomsnittlig konsum av lever vil da utgjøre $3,2 \text{ g/dag} * 3,1 \text{ ng/g} = 9,9 \text{ ng/dag}$, mens personer med høyt konsum av fiskelever (95 percentil) har et inntak på 38 ng/dag. For en person på 70 kg blir dette henholdsvis 0,1 og 0,5 ng BHT/kg kroppsvekt/dag.

Risikokarakterisering

Konsum av fiskelever fra Bømlø/Sotra, stasjonen med de høyeste målte verdiene av BHT, vil gi et inntak på 0,0000001 (gjennomsnitt) eller 0,0000005 (95 percentil) mg/kg kroppsvekt/dag. Dette vil utgjøre henholdsvis 0,0002 eller 0,001 % av EU sin ADI på 0,05 mg/kg kroppsvekt, som er den laveste av de to verdiene for ADI, og en enda lavere andel av JECFA sin ADI-verdi på 0,3 mg/kg kroppsvekt. Inntak av BHT fra de undersøkte prøvene av fiskelever utgjør en ubetydelig risiko for human helse. Da inntaket av BHT fra fiskelever er meget lavt i forhold til begge de fastsatte ADI-verdiene anser VKM at det i dette tilfellet ikke er behov for å ta stilling til hvilken av de to ADI-verdiene som bør benyttes i en mer generell vurdering av BHT.

KONKLUSJON

Forekomstene av irgarol, diuron, dikofol og BHT i blåskjell og fiskelever er lite undersøkt og det foreligger data fra få stasjoner. De foreliggende enkeltstående undersøkelsene av forekomstene av de fire forbindelsene i marine organismer tyder ikke på at inntak av stoffene via konsum av fiskelever eller blåskjell i forurensede områder utgjør noen helserisiko for eventuelle konsumenter.

De påviste konsentrasjonene av BHT, irgarol, diuron og dikofol medfører et svært lavt inntak av stoffene ved konsum av blåskjell og fiskelever. Da prøvene er samlet inn fra antatt forurensede steder, er det ikke noen grunn til å anta at stoffene vil utgjøre noen risiko ved konsum av blåskjell eller fiskelever fra andre steder langs kysten heller. Ut fra helsemessige grunner er derfor ikke behov for å inkludere disse stoffene i den generelle overvåkingen av kystområder. Det kan eventuelt vurderes å foreta analyser av stoffene i blåskjell eller fiskelever om det er mistanke om spesielt stor forurensning i et område.

VKM mener begrepet miljøgifter bør begrenses til stoffer som fyller kravene til definisjonen på miljøgifter som er vanlig, nemlig stoffer som er tungt nedbrytbare eller akkumuleres i levende organismer og som kan gi skader selv når stoffet forekommer i lave konsentrasjoner. VKM er usikre på om det er grunnlag for å omtale alle de fire stoffene som inngår i denne vurderingen som miljøgifter.

VURDERT AV

Faggruppen for forurensninger, naturlige toksiner og medisinrester i matkjeden:

Janneche Utne Skåre (leder), Jan Alexander, Tore Aune, Marc Berntssen, Gunnar Sundstøl Eriksen, Kari Grave, Kåre Julshamn, Helle Katrine Knutsen, Helle Margrete Meltzer, Ole Bent Samuelsen

Koordinatorer fra sekretariatet: Stine Husa, Marie Louise Wiborg

TAKK TIL

Faggruppen ønsker spesielt å takke Gunnar Sundstøl Eriksen for sitt bidrag til denne uttalelsen.

REFERANSER

Agrawar RC. og Kumar, S. 1999. Hepato-toxic effect of diuron in albino rats. *Ind. J. Exper. Biol.* 503-504.

EU commission. 2002. Report from the commission on dietary food additive intake in the European Union. Tilgjengelig på http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf

Giacomazzi, S. and Cochet, N. 2004. Environmental impact of diuron transformation: a review. *Chemosphere* **56**, 1021-1032.

Hall, LW., Giddings, JM., Solomon, KR og Balcomb, R. 1999. An ecological risk assessment for the use of Irgarol 1051 as an algacide for antifoulant paints. *Crit. Rev. Toxicol.* **29**, 367-437.

Hodge HC, Downs WL, Panner BS, Smith DW, Maynard EA. 1967. Oral toxicity and metabolism of diuron (N-(3,4-dichlorophenyl)-N',N'-dimethylurea) in rats and dogs. *Food Cosmet Toxicol.* 1967 Oct;5(4):513-31.

Hoekstra, PF., Burnison, BK., Garrison, AW., Neheli, T and Muir, DCG. 2006. Estrogenic activity of dicofol with the human estrogen receptor: Isomer – and enantiomer-specific implications. *Chemosphere* 64, 174-177.

IARC. 1986. BHT. I IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 40. Some Naturally Occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation. Lyon.

JECFA. 1995. Butylated hydroxytoluene. I Safety evaluation of certain food additives. WHO food additives series: 35. Geneva. Tilgjengelig på www.Inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je02.htm

JECFA. 1999. Evaluation of national intake assessments of butylated hydroxytoluene. I Safety evaluation of certain food additives. WHO food additives series: 42. Geneva. Tilgjengelig på www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je24.

- JMPR. 1992. Dicofol. I pesticide residues in food. 1992 evaluations. Part II Toxicology. Tilgjengelig på www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr08.htm.
- Jadaramkunti, UC. and Kaliwal, BB. 1999. Effect of dicofol formulation on estrous cycle and follicular dynamics in albino rats. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* **10**, 305-314.
- Jadaramkunti, UC. and Kaliwal, BB. 2001. Possible mechanisms for the anti-implantation action of dicofol in albino rats. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* **12**, 217-226.
- Jadaramkunti, UC. and Kaliwal, BB. 2002. Dicofol formulation induced toxicity on testes and accessory reproductive organs in albino rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **69**, 741-748.
- Konstantinou, IK. and Albanis, TA. 2004. Worldwide occurrence and effects of antifouling paint booster biocides in the aquatic environment: a review. *Environ. Int.* **30**; 235-248.
- Leblanc, JC., Malmauret, L., Guerin, T., Bordet, F., Boursier, B and Verger, P. 2000. *Food Addit. Contam.* **17**, 925-932.
- Lessenger, JE. and Riley, N. 1991. Neurotoxicities and behavioural changes in a 12-year old male exposed to dicofol, an organochloride pesticide. *J. Toxicol. Environ. Health* **33**, 255-261.
- Mattilsynet. Rester av plantevernmidler i vegetabiliske næringsmidler 2004. Rapport Mai 2005. Oslo. Tilgjengelig på www.mattilsynet.no/mattilsynet/multimedia/archive/00014/Rapport__Rester_av_p_14535a.pdf
- Olsen, P., Meyer, O., Bille, N. and Wurtzen, G. 1986. Carcinogenicity study on butylated hydroxytoluene (BHT) in Wistar rats exposed *in utero*. *Food Chem. Toxicol.*, **24**: 112.
- SFT. Kartlegging av utvalgte nye organiske miljøgifter 2004. Bromerte flammehemmere, perfluoralkylstoffer, irgarol, diuron, BHT og dicofol. 2005. SFT-rapport 5011-2005.
- SNT (Statens næringsmiddeltilsyn). Fisk og viltundersøkelsen. Konsum av matvarer som kan ha betydning for inntaket av kvikksølv, kadmium og PCB/dioksin i norsk kosthold. SNT-rapport 6, 2002.
- SNT (Statens næringsmiddeltilsyn). Fisk og viltundersøkelsen. Del B. Konsum av matvarer som kan ha betydning for inntaket av kvikksølv, kadmium og PCB/dioksin i norsk kosthold. SNT-rapport 6, 2002.
- US EPA 2002. Diuron: Phase 2: Revised Toxicology Disciplinary Chapter for the Reregistration Eligibility Decision.
- US EPA. 1997. Diuron Chronic Dietary Exposure Assessment (PC Code 035505); DP Barcode D276683;Case 0046.
- Van Wezel, AP and van Vlaardingen, P. 2004. Environmental risk limits for antifouling substances. *Aquatic toxicol.* **66**, 427-444

WHO. 1996. Who/FAO data sheets on pesticides no. 81. Dicofol. Tilgjengelig på:
www.inchem.org/documents/pds/pds/pest81_e.htm.