

Rapport till Naturvårdsverkets hälsorelaterade miljöövervakning

Kontrakt 2215-17-008

Utvärdering av samband mellan mammors POP-belastning under graviditets- och amningsperioden och deras barns hälsa

Irina Gyllenhammar, Anders Glynn, Sanna Lignell, Marie Aune,
Tatiana Cantillana, Ulrika Fridén
Område undersökningar och vetenskapligt stöd, Livsmedelsverket, Uppsala

Erik Lampa
UCR Uppsala Kliniska Forskningscentrum, Uppsala Universitet

2017-12-21

Utvärdering av samband mellan mammors POP-belastning under graviditets- och amningsperioden och deras barns hälsa

<p>Rapportförfattare Irina Gyllenhammar, Livsmedelsverket Anders Glynn, Livsmedelsverket Sanna Lignell, Livsmedelsverket Marie Aune, Livsmedelsverket Tatiana Cantillana, Livsmedelsverket Ulrika Fridén Livsmedelsverket Erik Lampa, Uppsala Kliniska Forskningscentrum</p>	<p>Utgivare Livsmedelsverket</p> <p>Postadress Box 622, 751 26 Uppsala</p> <p>Telefon 018-175500</p>
<p>Rapporttitel Utvärdering av samband mellan mammors POP-belastning under graviditets- och amningsperioden och deras barns hälsa</p>	<p>Beställare Naturvårdsverket 106 48 Stockholm</p> <p>Finansiering Nationell hälsorelaterad miljöövervakning</p>
<p>Nyckelord för plats Uppsala</p>	
<p>Nyckelord för ämne Födelsevikt, öroninfektion, astma, allergi, PCB, dioxin, PFAA</p>	
<p>Tidpunkt för insamling av underlagsdata 1996-2014</p>	
<p>Sammanfattning Sedan 1996 har Livsmedelsverket regelbundet samlat in modersmjölk och blod från förstfödorskor i Uppsala för analys av persistenta organiska miljöföroreningar (POPar). Proverna samlas in tre veckor efter förlösning. PCB, dioxiner och bromerade flamskyddsmedel analyseras i bröstmjök och perfluorerade alkylsyror (PFAA) i serum. De uppmätta halterna i mammornas mjölk och serum speglar barnens exponering under graviditets och amningsperioden. Barnen till mammorna följs också upp vid 4, 8 och 12 års ålder med frågor om bland annat hälsa. I denna rapport undersöktes hälsoutfallen födelsevikt, och förekomst av astma, allergi och öroninfektioner hos barnen och samband med mammornas halter av olika POPar. Resultaten visar att det finns ett statistiskt signifikanta samband mellan PFAA och sänkt födelsevikt. För PCB/dioxiner sågs tvärt om ett samband mellan ökad exponering och ökad födelsevikt om den statistiska modellen tog hänsyn till mammans halt av bromerade flamskyddsmedel. För förekomst av astma och allergi sågs inga signifikanta samband med POP-halter. Ökade halter av PFDA i mammans blod gav en signifikant ökad risk (oddskvot:2,32) bland barnen för att få 3 eller fler öroninfektioner upp till 12 års ålder. Inga andra samband var signifikanta för öroninfektioner. I den här studien har också stickprovsberäkningar gjorts för att beräkna hur många studiedeltagare som skulle behövas för att upptäcka ett statistiskt säkerställt samband utifrån de data vi har. Resultaten visar att för födelsevikt är antalet tillräckligt, men för att upptäcka mindre förändringar av födelsevikten krävs många fler deltagare. För astma, allergi och öroninfektioner behövs det i de flesta fall ungefär dubbelt så många deltagare för att med 80 % säkerhet kunna upptäcka en förändring av oddskvoter liknande de som observerades i studien.</p>	

BAKGRUND

Livsmedelsverket undersöker, med finansiering av Naturvårdsverkets hälsorelaterade miljöövervakning (HÄMI) och i samarbete med ACES (Stockholms universitet) och IMM (Karolinska institutet), tidstrender av PCB, dioxiner, DDT och andra klorerade bekämpningsmedel, bromerade flamskyddsmedel, PFAS och metylkvicksilver hos gravida och ammande förstföderskor i Uppsalaområdet (POPUP-projektet). En statistisk utvärdering av dessa trendstudier av persistenta organiska miljöföreningar (POPar) har nyligen genomförts i samarbete med Naturhistoriska riksmuseet. Denna utvärdering kom fram till att det finns möjligheter att utveckla tidsserierna gällande studieupplägg och statistisk analys (Glynn et al., 2016).

I vissa tidsserier har individuella prover analyserats, vilket har gett en bra grund för analys, inte bara av tidstrender, utan också för analys av exponeringskällor och av de faktorer som förklarar den individuella och regionala variationen (livsstil, kost, dricksvatten, mm) (Lignell et al., 2011, Gyllenhammar et al., 2015). Tillgång till individuella haltdata ger också information om hur exponeringen varierar, vilket är viktigt för en bra riskbedömning av exponeringen (Lignell et al., 2011).

Utvärderingen av POPUP-studierna av tidstrender ledde bland annat till slutsatsen att det ur ett kostnadsperspektiv i vissa fall kan vara motiverat att övergå från att analysera enskilda prover till att analysera samlingsprover (Glynn et al., 2016). Det poängterades dock att en sådan förändring av inriktningen inte bör genomföras innan en utvärdering har gjorts av samband mellan mammornas halter av POPar under graviditet/amningsperiod och hälsoutfall hos mammor och barn. Individuella haltdata är en förutsättning för analys av samband mellan förstföderskors halter under graviditet och amningsperioden och hälsoutfall hos deras förstfödda barn.

Inom POPUP-studien finns möjlighet att undersöka samband mellan mammornas halter av POPar och ett flertal hälsoutfall. Detta är möjligt eftersom data om livsstil/kostvanor/hälsa har samlats in via intervjuer och enkäter gällande graviditetsperioden och de första 3 månaderna efter förlossningen. Dessutom har vissa utfallsdata, såsom födelsevikt, hämtats från det medicinska födelseregistret. Mammornas och barnens hälsa har följts upp via enkäter, främst gällande infektionssjukdomar och astma/allergier när barnen är 4, 8 och 12 år gamla. Kunskaper om samband mellan mammornas halter under graviditet/amningsperiod och mammornas/barnens hälsa är ett viktigt underlag för prioriteringar gällande vilka substanser som bör följas inom HÄMI, och är också ett av flera underlag för beslut om upplägg för

tidsserierna i framtiden. Dessutom öppnar sig möjligheten att även inkludera hälsoutfall i framtida hälsorelaterad övervakning av POPar.

Syftet med projektet är att undersöka sambanden mellan mammors kroppsbelastning av polyklorerade bifenyler (PCBer), dioxiner och perfluorerade alkylsubstanser (PFAA) vid tiden för förlossning och deras förstfödda barns födelsevikt, samt förekomst av öroninfektioner, astma och allergier. Datamaterialet används också för att beräkna hur mycket uppföljningsdata som behövs för att öka möjligheten att dra statistiskt säkerställda slutsatser om eventuella samband.

MATERIAL OCH METODER

POPUP

Etisk prövning

Etiskt godkännande av rekrytering och provtagning av mammorna erhöles från forskningsetikkommittén vid medicinska fakulteten, Uppsala universitet (dnr 96114) och från den Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala (dnr 2004:M-177). Etiskt godkännande för uppföljningen av mödrarnas och barnens hälsa erhöles från den Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala (dnr 2007/147).

Rekrytering av mammor

1996-1999. Från januari 1996 till mars 1999 rekryterades gravida kvinnor i Uppsala län (utom Älvkarleby kommun) som kontroller i en fall-kontrollstudie gällande riskfaktorer för tidiga missfall (Cnattingius et al., 2000). Kontrollkvinnorna rekryterades främst från mödravårdscentralerna i Uppsala län och matchades till deltagande kvinnor som fått tidiga missfall (v 6-12 under graviditeten). Matchningen gjordes för graviditetslängd (fulla veckor) och bostadskommun. Av de 1037 kvinnor som tillfrågades att delta som kontroller tackade 953 ja till att medverka (92 %). Förstföderskor från denna grupp (n = 370) tillfrågades i sen graviditet om de ville ställa upp i en studie av miljöföroreningar hos gravida och ammande kvinnor. Förstföderskor valdes för att de ännu inte ammat: amning är den viktigaste elimineringsvägen för POPar hos kvinnor (Vaz et al., 1993), och därigenom en faktor som har stor betydelse för kvinnornas kroppsbelastning av POPar. Av de tillfrågade 370 kvinnorna tackade 305 kvinnor ja till att delta i studien och lämna blodprov i sen graviditet (82 %). Av dessa var 16 kvinnor födda i utomnordiska länder.

I en kompletterande rekrytering av förstföderskor bosatta i den kustnära delen av Uppsala län (Tierps och Östhammars kommun), tillfrågades under perioden november 1997-november 1998 alla förstföderskor vid Östhammars mödravårdscentral om deltagande i studien. Avsikten med denna rekrytering var att öka antalet kvinnor med hög konsumtion av fet ostkustfisk. Av de tillfrågade 25 kvinnorna, som ej redan deltog som kontroller i den ovan nämnda fall-kontrollstudien, tackade 20 st (80 %) ja till att delta i studien och lämna blodprov i sen graviditet. Ytterligare 17 kvinnor från missfallsstudien klassificerades som boende i det kustnära området, baserat på uppgiven bostadsadress. Totalt deltog alltså 37 kvinnor från det kustnära området (11 %).

Av de 325 som accepterade provtagning i sen graviditet tackade 210 ja till att lämna modersmjölksprov och blodprov 3 veckor efter förlossningen.

Från år 2000. Förstföderskor rekryteras slumpmässigt bland de kvinnor som nedkommit på Akademiska sjukhuset. Kvinnorna är födda i Sverige och rekryteringen sker utspritt över året med uppehåll för sommarmånaderna. Förstfödorskorna kontaktas via telefon några dagar efter de lämnat sjukhuset och tillfrågas om de vill delta i studien och lämna prov av modersmjölk och blod 3 veckor efter förlossningen. Under 2000, 2002, 2004 och 2006 rekryterades 30-32 mammor per år och av de tillfrågade mammorna accepterade 46-63 % att delta i studien. Från 2007 sker rekryteringen årligen med 30 mammor per år. Förutom denna rekrytering har ytterligare 122 förstföderskor rekryterats på samma sätt för enskilda projekt inom studien.

Totalt har 807 mammor rekryterats i studien och av dessa har 693 lämnat blodprov 3 veckor efter förlossningen och 591 lämnat modersmjölk. På grund av finansieringsbegränsningar och i vissa fall begränsningar av tillgänglig provvolym har inte alla prover analyserats gällande POPar (Tabell 1 och 2).

Provtagningar

Kvinnorna som rekryterats från Uppsala län och Östhammar 1996-1999 lämnade blodprov i sen graviditet (v. 32-34). Modersmjölk (1996-2014) samlades in av mödrarna själva i hemmet under den tredje veckan efter förlossningen (ungefär dag 14-21). Kvinnorna fick en skriftlig instruktion om hur insamlingen skulle gå till. Mjölken samlades in under amningen med hjälp av en manuell bröstmjölkspump eller/och med en passiv bröstmjölksuppsamlare. Kvinnorna fick instruktioner att samla mjölk både i början och i slutet av amningstillfället. Målet var att samla in 500 ml mjölk från varje kvinna under 7 dagars insamling. Under provtagningsveckan förvarades mjölken i acetondiskade flaskor i kvinnornas egen frys. Nyss insamlad mjölk

hålldes ovanpå den redan frysta mjölken. I slutet på provtagningsveckan besökte en barnmorska kvinnorna för att hämta flaskorna. I samband med detta togs också ett blodprov från mammorna.

Enkäter och registerdata

Alla kvinnor som rekryterats från missfallsstudien och i Östhammar (1996-1999) besvarade detaljerade enkäter om livsstilsfaktorer, graviditet och läkemedelsanvändning i tidig (v. 6-12) och sen graviditet (v. 32-34), med hjälp av de barnmorskor som ansvarade för provtagning (24). Efter förlossningen besvarade alla deltagande kvinnor (1996-2014) själva en enkät om kostvanor under det år då de blev gravida och under det år då de gick i årskurs 7, samt frågor om andra viktiga livsstilsfaktorer under uppväxten.

Data gällande födelseutfall och andra faktorer som berör förlossningen inhämtades från Medicinska Födelseregistret (Socialstyrelsen). Detta gjordes för deltagare som rekryterats 1999-2011. Eftersom det tidsmässigt inte gick att ta in data för deltagare efter 2011 användes enkätdata gällande mammornas vikt och längd före graviditet, viktsökning under graviditeten, graviditetsdiabetes och andra graviditetsrelaterade sjukdomar, graviditetslängd, barnets födelsevikt och barnets kön. Enkätdata användes även för de mammor som inte gett samtycke till inhämtning av registerdata. Korrelationsanalys av data från studiedeltagare där både registerdata och enkätdata fanns tillgängligt visade att enkätdata överensstämde bra med registerdata, med korrelationskoefficienter (Pearsons) på 0,97-0,99 för moderns längd och vikt innan graviditet, vikt vid förlossningen och födelsevikt (n = 257-259) (Lignell et al., 2013).

Uppföljning 4, 8 och 12 år efter förlossningen

Rekrytering

De mammor som deltagit i studien vid nedkomsten av deras första barn kontaktades igen brevlades och de som skriftligen (brev eller elektroniskt) tackade ja att delta i uppföljningen besvarade en enkät om hälsa och livsstilsfaktorer gällande barnet och föräldrar. Enkätfrågorna om barnens hälsa omfattade frågor om astma, allergi, och infektionssjukdomar. Eftersom uppföljningen inleddes 2008 så följdes barnen födda 1996-1999 upp vid 12 års ålder. För att snabbare få bättre antal studiedeltagare följdes dock barnen födda 1999 även upp vid 9 års ålder. Barn födda 2000-2002 följdes upp vid 8 och 12 års ålder, barn födda 2004-2006 vid 4

och 8 års ålder och barn födda 2007-2010 vid 4 års ålder. Av de mammor som deltagit vid förlossningen tackade 59 % ja till att delta i uppföljningen med enkätsvar.

Enkäter

Mammorna besvarade en enkät med frågor om astma, allergi och infektionssjukdomar hos det förfödda barnet. Frågorna omfattade bland annat när första symptomen uppkommit, när de upphört om detta skett, om barnen fått läkar diagnos och om barnet medicinerats inklusive information om tidsperiod för medicinering.

Dataunderlag PCB, dioxiner i modersmjölk och PFAA i serum

Enskilda prover av modersmjölk har analyserats under åren 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2006, 2008, 2010, 2012 och 2014 (Tabell 2). Haltdata har justerats för det enskilda provets fettinnehåll och redovisas som halt i mjölkfett. Bland dioxinerna har de 17 toxiska polyklorerade dibenzo-p-dioxiner (PCDD) och polyklorerade dibensofuraner (PCDF) analyserats i alla prover. Dessa PCDD/F har av en WHO-expertgrupp tilldelats toxicitetsekvivalentfaktorer (TEF) som används för att summera ihop halter av PCDD/F och dioxinlika PCBer i livsmedelsprover och biologiska prover från människa (Van den Berg et al., 2006). Bland dioxinlika PCBer analyserades non-*orto* PCB-kongenerna PCB 77, PCB 126 och PCB 167, samt mono-*orto* PCB-kongenerna PCB 105, PCB 156, och PCB 167. Alla de dioxinlika PCB-kongenerna har tilldelats TEF av WHO's expertgrupp (Van den Berg et al., 2006). Bland icke-dioxinlika PCBer analyserades di-*orto* PCB-kongenerna PCB 138, PCB 153 och PCB 180. Modersmjölkshalter av de polybromerade difenyletrarna (PBDE) BDE-47, BDE-99, BDE-100, BDE-153 användes också i utvärderingen (Tabell 2). Resultat från analyser av de 6 PFAA, som detekterats i flest enskilda prover mellan 1996 och 2014, användes i utvärderingen (Tabell 2). Det gällde PFHxS, PFOS, PFOA, PFDA, PFNA och PFUnDA.

Tabell 1. Livsstilsfaktorer för alla individer samlat.

Variabel	n	%	Medel (SD)	Median (min-max)
Mammans ålder (år)	608		29,2 (4,0)	29,3 (17,3-41,3)
BMI innan graviditet (kg/m ²)	606		23,4 (3,5)	22,7 (15,9-40,0)
Viktsuppgång under graviditeten (%)	605		22,8 (8,1)	17,6 (-5,9-54,4)
Utbildning				
≤3-4 år gymnasieutbildning	186	31		
1-3 års högre utbildning	121	20		
>3 års högre utbildning	286	48		
Rökning				
Icke-rökare	393	65		
Före detta rökare	128	21		
Rökare under graviditeten	85	14		
Provtagningsår				
1996-1999	235	39		
2000-2004	92	15		
2005-2010	197	32		
2011-2014	86	14		
Graviditetens längd (dagar)	469		280 (10,1)	281 (244-302)
Födelsevikt (gram)	606		3580 (489)	3550 (2159-5420)
Barnets kön				
Flicka	279	46		
Pojke	327	54		
Amningslängd (månader)	296		6,6 (2,5)	7 (0->13)
Ålder vid förskolestart	358		1,7 (0,8)	1,5 (1-6)
Astma vid 8-9 års ålder				
Ja	70	27		
Nej	194	73		
Allergi vid 8-9 års ålder				
Ja	96	37		
Nej	167	63		
≥3 öroninfektioner vid 12 års ålder				
Ja	54	28		
Nej	142	72		
Mamma/pappa astma				
Ja	79	22		
Nej	279	78		
Mamma/pappa allergi				
Ja	236	66		
Nej	123	34		

Statistik

Födelsevikt

Haltdata för POPar transformerades logaritmiskt för att minska inflytandet från observationer med mycket höga värden. I ett första steg analyserades sambandet mellan mammornas kroppsbelastning av POPar och födelsevikt i en enkel linjär regression. I steg 2 analyserades sambanden med multipel linjär regression. I regressionsmodellen inkluderades covariaterna mammans ålder (år), BMI innan graviditet (kg/m^2), viktsuppgång under graviditet (% per vecka), rökning under graviditet (ja, slutade röka innan graviditet, aldrig rökare), utbildningsnivå (gymnasienivå eller lägre, 1-3 års högre utbildning, mer än 3 års högre utbildning) och barnets kön (Bilaga 1, Tabell 1 och 5). Det finns ett starkt positivt samband mellan graviditetslängd (dagar) och födelsevikt. I ytterligare en regressionsmodell inkluderades graviditetslängd som covariat, för att undersöka om observerade samband åtminstone till viss del berodde på att POParna påverkar graviditetslängden istället för fostertillväxten. Det saknades graviditetslängdsdata för vissa moder/barnpar, vilket innebär att antalet observationer blev mindre efter att graviditetslängd inkluderats som covariat i regressionsmodellen. I en sensitivitetsanalys av sambandet mellan POPar och födelsevikt, ej justerat för graviditetslängd, begränsades antalet observationer till samma antal som modellen med graviditetslängd gav upphov till. I de statistiska analyserna av samband mellan mammornas dioxin/PCB-halt och födelsevikt justerades resultaten i de linjära regressionerna för modersmjölkshalter av de polybromerade difenyletrarna (PBDE) BDE-47, BDE-99, BDE-100, BDE-153 (Tabell 2). Detta gjordes eftersom en tidigare studie av en begränsad grupp mamma/barnpar i POPUP visat att sambandet mellan PCB och födelsevikt tycks ”maskeras” av mammornas kroppsbelastning av PBDE (Lignell et al., 2013).

Den tidigare mer begränsade studien av POPUP antydde att sambandet mellan PCB och födelsevikt är könsberoende, med ett starkare samband bland pojkar än bland flickor (Lignell et al., 2013). Därför delades studiedeltagarna upp efter kön i en separat regressionsanalys.

Förekomst av astma och allergier samt infektioner i innerörat

För förekomst av astma och allergi studerades åldern 8-9 år (Bilaga 2, Tabell 1 och 5). Då användes både svar för barn uppföljda vid 8-9 år samt 12-åringar som fått diagnosen vid 8 års ålder eller tidigare. Barn ansågs ha astma om svaret var ja på frågan om de använder något läkemedel mot astma. För allergi ansågs barnet ha sjukdomen ifall svaret ja getts på fråga om barnet har en allergi. En uppdelning gjordes också ifall barnet hade födoämnesallergi eller annan allergi. Binär logistisk regressionsanalys användes för att studera samband mellan

mammans halt av POPar och förekomst av astma och allergier hos barnet. Halldata för POPar transformerades logaritmiskt. I ett första steg gjordes en ojusterad analys och i ett andra steg inkluderades potentiella störfaktorer så som mammans ålder vid barnets födelse, mammans BMI innan graviditeten, mammans utbildning, barnets kön, barnets ålder vid förskolestart, amningslängd, mammans rökvanor under graviditeten och ifall någon av föräldrarna har astma respektive allergier.

Förekomst av infektioner i innerörat studerades i alla åldersgrupper, 4, 8-9 och 12 år, men rapporten baseras främst på resultaten för 12-åringar (Bilaga 2, Tabell 9 och 11). Samband studerades mellan mammans halt av POPar och om barnet haft 3 eller fler öroninflammationer. Data om öroninflammationer togs från enkäten där föräldrar svarat på frågan – Har ditt barn fått diagnosen öroninflammation av läkare? Barn som inkluderades i analysen var de barn för vilka svaret var ”nej” eller ”ja” på frågan, samt i fallet ”ja” de barn för vilka antalet öroninfektioner angetts i en följdfråga. Binär logistisk regressionsanalys användes för att studera samband mellan mammans halt av POPar och förekomst av 3 eller fler öroninflammationer hos barnet. Halldata för POPar transformerades logaritmiskt. I ett första steg gjordes en ojusterad analys och i ett andra steg inkluderades potentiella störfaktorer så som mammans ålder vid barnets födelse, mammans BMI innan graviditeten, utbildning, barnets kön, amningslängd och rökning under graviditeten

Stickprovsberäkningar

Styrkan hos ett statistiskt test avser sannolikheten att inte acceptera en nollhypotes när den är falsk. Nollhypotesen kan exempelvis vara att två medelvärden eller två andelar är lika eller att en koefficient i en regressionsmodell är lika med noll. Två medelvärden eller andelar kommer aldrig att vara exakt lika i ett stickprov utan det finns alltid en osäkerhet i hur noga dessa medelvärden kan skattas. Denna osäkerhet är direkt kopplad till stickprovsstorleken, ju större stickprov desto lägre osäkerhet kring den storhet man vill bestämma.

I ett statistiskt test formulerar man en teststatistika som är en funktion av värdet på den skattade storheten och osäkerheten. Under antagandet att nollhypotesen är sann följer teststatistikan en teoretisk fördelning. Genom att jämföra det observerade värdet på teststatistikan med den teoretiska fördelningen kan man räkna ut sannolikheten att se ett lika stort eller större värde på teststatistikan givet att nollhypotesen är sann. Detta värde kallas p-värde och traditionellt används $p < 0,05$ som en gräns när ett fynd sägs vara statistiskt signifikant och nollhypotesen inte accepteras.

Då styrkan hos ett test är stickprovsberoende kan man beräkna vilken stickprovsstorlek som behövs i en undersökning genom att specificera hur stor skillnad man inte vill missa. Traditionella metoder för stickprovsberäkning bygger på att man i slutändan skall jämföra exempelvis två medelvärden, två andelar eller skillnad i överlevnad mellan två grupper och i dessa fall går stickprovsstorleken att bestämma analytiskt. För en regressionsmodell med flera oberoende variabler och möjliga beroenden mellan dessa blir det svårare.

Simuleringar är ett bra verktyg när de analytiska lösningarna inte längre är möjliga. Genom att simulera realistiska data där man skapar sin sanning kan man undersöka beteendet hos olika test. För denna rapport baserades simuleringarna på data från POPUP. Simuleringarna gjordes för en uppsättning stickprovsstorlekar, från 250 ända upp till 3000. För varje stickprovsstorlek simulerades nya data med samma beroendestruktur som i POPUP 1000 gånger. För varje simulerat data anpassades en regressionsmodell och p-värdet för den aktuella koefficienten beräknades. Den uppskattade styrkan blev då antalet gånger p-värdet < 0,05 delat på 1000. Kurvorna i figurerna är inte helt släta då de baseras på ett ändligt antal simuleringar.

RESULTAT OCH DISKUSSION

Totalt inkluderades 610 mammor i studien. Tabell 2 visar halter av de undersökta miljöföroreningarna i det totala antalet prover som analyserats. I bilaga 2 finns tabeller som visar halterna i de deltagare som har undersökts gällande astma, allergi och öroninfectioner.

Vi fann en stark korrelation mellan mödrarnas halter av PCB och dioxiner i POPUP. Korrelationskoefficienterna varierade mellan 0,77 och 0,97, med den starkaste korrelationen mellan PCDD/F TEQ och Total-TEQ och den svagaste mellan non-orto PCB TEQ och di-orto PCB (Bilaga 1, Tabell 2). En separat korrelationsanalys visar att halterna av dessa fettlösliga och svårnedbrytbara substanser överensstämmer i hög grad mellan fett från serum under graviditeten och fett från modersmjölk efter förlossningen (Bilaga 1, Tabell 3). En tidigare studie på en sub-grupp av POPUP, där blodprov tagits flera gånger under graviditeten visar att det även finns en god överensstämmelse mellan halter av olika PCBer i fett från serum under hela graviditetsperioden (Glynn et al., 2011). Sammantaget så visar resultaten att PCB-halter, och även med stor sannolikhet PCDD/F-halter, i modersmjölk fungerar som bra markörer för både fostrets och det ammade spädbarnets PCB/PCDD/F-exponering.

Halterna av de olika PFAA var i många fall signifikant korrelerade med varandra ($p < 0,05$). Starkaste korrelationerna (Pearsons) observerades mellan PFOS och PFOA ($r = 0,58$),

samt mellan PFNA, PFDA och PFUnDA ($r = 0,59-0,79$) (Bilaga 1, Tabell 6). Korrelationerna mellan PFOA och PFNA/PFDA/PFUnDA var svagare ($r = 0,087-0,34$), men fortfarande signifikanta, medan korrelationerna mellan PFOS och PFNA/PFDA/PFUnDA inte var signifikanta ($r = 0,012-0,050$). PFHxS var svagt, men ändå signifikant, positivt korrelerat till PFOA/PFNA/PFDA/PFUnDA ($r = 0,083-0,25$), och svagt negativt korrelerat till PFOS ($r = -0,086$; $p = 0,035$) (Bilaga 1, Tabell 6). Resultaten antyder att kvinnorna till viss del exponerats för PFOS och PFOA via samma källor. Detsamma gäller PFNA/PFDA/PFUnDA.

Starka korelationer mellan PFAA-halter i sen graviditet och 3 veckor efter förlossningen observerades bland 20 POPUP-kvinnor som fått serum analyserat vid de två tillfällena (Bilaga 1, Tabell 7). I en tidigare studie av en sub-grupp inom POPUP observerades starka korrelationer mellan PFAA-halter i serum provtaget från samma individer vid olika tillfällen under graviditeten och 3 veckor efter förlossningen (Glynn et al., 2012, Gyllenhammar et al., 2017). Dessutom sågs starka korrelationer mellan PFAA-halter i modersmjölk och serum 3 veckor efter förlossningen bland POPUP-mammorna (Karrman et al., 2007, Kärrman et al., 2013). Sammantaget visar resultaten att PFAA-halter i serum provtaget 3 veckor efter förlossningen ger ett bra mått på både fostrets och det ammade spädbarnets PFAA-exponering.

Tabell 2. Halter av PCDD/F/PCBs/sumPBDE i bröstmjök och PFAA i serum från mammor 3 veckor efter förlossningen.

Substans	n	Medel (SD)	Median (min-max)
CB 28 (ng/g fett)	473	2,43 (3,51)	1,50 (0,25-30,7)
Di-orto PCB (ng/g fett)	473	96,8 (54,4)	83,3 (13,4-363)
Mono-orto PCB TEQ (pg/g fett)	473	0,465 (0,301)	0,400 (0,068-2,68)
Non-orto PCB TEQ (pg/g fett)	339	4,18 (2,43)	3,72 (0,644-14,0)
PCDD/F TEQ (pg/g fett)	302	5,62 (2,90)	5,03 (0,900-19,0)
Total TEQ (pg/g fett)	301	10,2 (5,32)	8,86 (1,61-30,8)
sumPBDE ^a (ng/g fett)	424	2,85 (2,61)	2,19 (0,387-27,9)
PFOA (ng/g serum)	604	2,40 (1,15)	2,27 (0,201-13,1)
PFNA (ng/g serum)	604	0,501 (0,293)	0,432 (0,062-2,95)
PFDA (ng/g serum)	604	0,234 (0,147)	0,201 (0,002-1,26)
PFUnDA (ng/g serum)	604	0,214 (0,133)	0,193 (0,008-1,31)
PFHxS (ng/g serum)	602	3,79 (3,96)	2,41 (0,317-33,9)
PFOS (ng/g serum)	601	14,3 (8,89)	13,0 (0,207-60,5)

^aSumman av PBDE -47, -99, -100 och -153.

Tabell 3. Associationer mellan moderns bröstmjölksfetthalt av PCDD/F/PCB och födelsevikt.

	β	SE	p	n
Ojusterad modell				
Di-orto PCB	-31,0	38,8	0,426	470
Mono-orto PCB	-32,5	38,2	0,395	470
Non-orto PCB	-37,8	44,3	0,394	337
PCDD/F	-14,0	53,6	0,795	300
Total TEQ	-39,1	52,4	0,456	299
Multipel modell^a				
Di-orto PCB	58,4	43,7	0,182	455
Di-orto PCB restricted	48,8	54,5	0,371	299
Di-orto PCB restricted + PBDE	130	65,3	0,047	299
Mono-orto PCB	50,3	42,6	0,239	455
Mono-orto PCB restricted	39,3	52,0	0,451	299
Mono-orto PCB restricted + PBDE	97,7	59,6	0,102	299
Non-orto PCB	34,4	49,5	0,487	331
PCDD/F TEQ	73,6	56,8	0,196	295
PCDD/F TEQ restricted	83,1	70,7	0,240	185
PCDD/F TEQ restricted + PBDE	147	85	0,086	185
Total TEQ	49,6	56,9	0,194	294
Multipel modell^a med graviditetslängd				
Di-orto PCB	48,0	45,5	0,292	340
Di-orto PCB restricted	68,1	47,8	0,155	299
Di-orto PCB restricted + PBDE	147	57,2	0,011	299
Mono-orto PCB TEQ	47,9	44,0	0,277	340
Mono-orto PCB TEQ restricted	58,9	45,6	0,197	299
Mono-orto PCB TEQ restricted + PBDE	115	52,2	0,028	299
Non-orto PCB TEQs	18,2	51,5	0,724	226
PCDD/F TEQ	56,0	57,9	0,335	202
PCDD/F TEQ restricted	82,4	60,3	0,174	185
PCDD/F TEQ restricted + PBDE	142	72	0,051	185
Total TEQ	43,1	58,0	0,458	201

^aModellen inkluderar kovariaterna: mammans ålder, BMI innan graviditet, viktsuppgång under graviditet (%), rökning under graviditet, utbildningsnivå och barnets kön.

Födelseutfall

PCBer och dioxiner

Eftersom korrelationerna mellan mödrarnas halter av dioxiner/PCB var så pass starka så borde sambanden mellan mammans halter av dioxiner/PCB och födelsevikt vara liknande för alla studerade dioxiner/PCBer. Detta bekräftas av resultaten i Tabell 3. Den enkla linjära regressionen mellan dioxin/PCB-halt i modersmjölk och födelsevikt visar ett negativt samband som inte är statistisk signifikant (Tabell 3). Efter justering av sambanden med covariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, viktsuppgång under graviditeten, rökning under graviditeten, utbildningsnivå och barnets kön förändrades sambanden från negativ riktning till positiv riktning. Sambanden var dock fortfarande inte statistisk säkerställda. I en tidigare studie av POPUP, med färre studiedeltagare, observerades liknande resultat för *di-orto* PCB, där ett negativt samband förändrades till ett positivt samband efter justering för samma covariater (Lignell et al., 2013).

En djupare analys av orsakerna bakom detta skift visade att ett högre BMI innan graviditeten och en relativt högre viktsuppgång under graviditeten både är associerade till en högre födelsevikt och lägre PCB-nivåer i fett från modersmjölk och blodserum hos mammorna (Glynn et al., 2007, Lignell et al., 2011, Lignell et al., 2013). Verner et al. (Verner et al., 2013) drog, i en modelleringsstudie av betydelsen av moderns viktsökning under graviditeten, slutsatsen att negativa samband mellan mammans PCB-nivå i kroppsfett och födelsevikt försvagas om resultaten justeras för mammornas viktsuppgång under graviditeten. Detta har bekräftats i en metaanalys av samband mellan mammors PCB-halt och födelsevikt (Govarts et al., 2014). Viktsuppgång under graviditeten kan därför sägas vara en störfaktor (på engelska "confounder") för sambandet mellan PCB och födelsevikt.

De positiva sambanden mellan dioxin/PCB-halt hos mamman och födelsevikt som vi observerade i den multivariata analysen var inte statistiskt säkerställda. Lignell et al. (Lignell et al., 2013) observerade dock att mammornas halt av PBDE i modersmjölk till viss del "maskerade" ett positivt samband mellan PCB och födelsevikt. Tabell 3 visar att det positiva sambandet mellan PCB/dioxiner och födelsevikt stärks om mammans PBDE-halt inkluderas som en ytterligare covariat i regressionsmodellen. I detta fall tycks PBDE fungera som störfaktor genom ett svagt positivt samband med mammornas dioxin/PCB-halter och ett svagt negativt samband med födelsevikt (Lignell et al. 2013). Endast sambandet mellan mammornas *di-orto* PCB-halter och födelsevikt blev statistisk säkerställda efter justering för PBDE (Tabell 3), men sambanden för *mono-orto* PCB och PCDD/F blev starkare. För PCDD/F nådde sambandet nästan signifikansnivån $p < 0,05$. I en sensitivitetsanalys

analyserades sambandet mellan dioxin/PCB och födelsevikt inom den grupp som också hade uppmätta PBDE-halter i modersmjölk (Tabell 3). Sambanden, i fallet där PBDE inte inkluderats som kovariat i regressionsmodellen, förändrades inte nämnvärt trots att antalet moder/barnpar som inkluderades i analysen minskade kraftigt jämfört med hela gruppen av deltagande moder/barnpar med uppmätta dioxin/PCB-halter (Tabell 3). Detta visar att förstärkningen av sambanden mellan dioxin/PCB-halt och födelsevikt efter justering för PBDE inte berodde på en slumpmässig effekt av bortfall av studiedeltagare.

Justering av sambanden för graviditetslängd förstärkte sambanden mellan dioxin/PCB och födelsevikt lite ytterligare, och även sambandet för mono-*orto* PCB blev statistiskt säkerställt (Tabell 3). Sambandet för PCDD/F hamnade precis på gränsen för statistiskt säkerställt samband. Detta tyder på att det finns ett svagt negativt samband mellan dioxiner/PCB och graviditetslängd, som till viss del ”maskerar” det positiva sambandet med födelsevikt.

När de nyfödda barnen delades upp efter kön, PBDE inkluderades i regressionsmodellen, och studiedeltagarna begränsades till de som hade fullständiga data gällande alla covariater ($n = 299$), observerades en signifikant ökad födelsevikt bland pojkar på 180 g (medelfel = 83,4; $p = 0,033$) per enhets ökning av di-*orto* PCB-halt hos mamman (Bilaga 1, Tabell 6). Inget statistiskt säkerställt samband observerades för flickor. Sambandet bland pojkarna kvarstod efter justering för graviditetslängd, och sambandet bland flickor var fortfarande inte statistiskt säkerställt, även om viktsökningen per enhetsökning av di-*orto* PCB blev större (Bilaga 1, Tabell 4). Eftersom det var färre flickor än pojkar i studien är den statistiska styrkan sämre bland flickor, vilket åtminstone till viss del kan förklara att sambandet för flickorna inte blev statistiskt säkerställt. Sammantaget så pekar resultaten på att det finns en skillnad i graviditetslängdens påverkan på sambandet mellan flickor och pojkar och att den könsskillnad som observeras innan justering för graviditetslängd minskar efter justering för graviditetslängd.

På grund av de starka korrelationer som observerats mellan PCB- och dioxinhalter hos mödrar under graviditeten, så kan di-*orto* PCB sägas vara en markör för fostrets totala exponering för dioxiner/PCB. Den genomgång av litteraturen gällande samband mellan moderns PCB-nivå i blod/modersmjölk och födelsevikt, som Lignell et al. (Lignell et al., 2013) genomförde, visade att majoriteten av publicerade studier rapporterade negativa samband eller inga statistiskt säkerställda samband alls. En ej heltäckande genomgång av studier som publicerats efter 2013 pekar mot statistiskt signifikanta negativa samband mellan PCB och födelsevikt (Casas et al., 2015, Robledo et al., 2015, Tatsuta et al., 2017) eller icke-

signifikanta samband (Lenters et al., 2016, Lauritzen et al., 2017, Valvi et al., 2017). De flesta av dessa studier har inte justerat sambanden för viktsuppgång under graviditeten och ingen studie har justerat för mammornas nivåer av PBDE. I POPUP var dioxin/PCB inte signifikant associerat till födelsevikt när PBDE uteslutits ur regressionsmodellen.

Vi observerade ett starkare positivt samband mellan PCB och födelsevikt bland pojkar än bland flickor, men skillnaden försvann efter justering för graviditetstid. En genomgång av litteraturen om könsskillnader, som Lignell et al. (Lignell et al., 2013) gjorde, pekade mot att pojkar är mer känsliga för PCB. I de fallen observerades dock en sänkt födelsevikt med ökad exponering för PCB under fosterstadiet. Några större meta-analyser av samband mellan PCB-exponering och födelsevikt har publicerats efter 2013. En stor studie med 9000 moder/barnpar från olika Europeiska länder fann inga markanta könsskillnader i de observerade negativa sambanden mellan PCB och födelsevikt efter justering för graviditetstid (Casas et al., 2015). Liknande resultat erhöles i en annan studie av 12 Europeiska födelsekohorter (Govarts et al., 2012). I denna studie liksom andra justerades dock inte resultaten för fostrets exponering för PBDE.

PFAA

Den enkla regressionsanalysen mellan PFAA-halter hos mamman och födelsevikt resulterade i statistiskt säkerställda negativa samband mellan halt och födelsevikt för PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA och PFHxS, medan sambandet inte var signifikant för PFOS (Tabell 4). I den multipla regressionen, med covariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, viktsuppgång under graviditet, rökning under graviditet, utbildningsnivå och kön, observerades också ett negativt samband för PFOA, PFNA, PFDA, och PFHxS (Tabell 4). I en sensitivitetsanalys inkluderades också provtagningsår som covariat, eftersom starka tidstrender observerats för de studerade PFAA i POPUP, med nedåtgående trender för PFOS och PFOA, och uppåtgående trender för de övriga PFAA (Glynn et al., 2012, Gebbink et al., 2015). Denna justering påverkade dock inte resultaten nämnvärt (Tabell 4).

En sensitivitetsanalys gjordes där endast mor/barnpar med data för graviditetstid inkluderades. Resultaten påverkades inte i någon högre grad, fränsett att sambandet för PFUnDA gick från att vara icke-signifikant till att vara signifikant, och för PFHxS från signifikant till icke-signifikant. När graviditetstid sedan lades till som covariat i regressionsmodellen blev sambandet för PFOA svagare (Tabell 4). Sambandet mellan PFHxS och födelsevikt blev signifikant igen.

Tabell 4. Associationer mellan mammans serumhalt av PFAA och födelsevikt.

	β	SE	p	n
Ojusterad modell				
PFOA	-139	39,9	0,001	602
PFNA	-118	39,7	0,003	602
PFDA	-116	34,0	0,001	602
PFUnDA	-75,2	30,7	0,015	602
PFHxS	-59,5	24,4	0,015	600
PFOS	-41,1	28,8	0,155	599
Multipel modell^a				
PFOA	-127	40,4	0,002	587
PFOA med analysår	-133	42,3	0,002	587
PFOA restricted	-123	44,3	0,006	465
PFOA med graviditetslängd	-79,9	39,1	0,053	465
PFNA	-108	40,9	0,009	587
PFNA med analysår	-108	41,6	0,010	587
PFNA restricted	-115	45,9	0,013	465
PFNA med graviditetslängd	-103	40,1	0,011	465
PFDA	-93,6	35,2	0,008	587
PFDA med analysår	-100	35,8	0,005	587
PFDA restricted	-101	39,2	0,010	465
PFDA med graviditetslängd	-92,3	34,2	0,007	465
PFUnDA	-60,7	31,8	0,056	587
PFUnDA med analysår	-60,0	32,3	0,064	587
PFUnDA restricted	-73,9	35,3	0,037	465
PFUnDA med graviditetslängd	-70,9	30,8	0,022	465
PFHxS	-53,3	26,1	0,041	585
PFHxS med analysår	-53,8	26,2	0,041	585
PFHxS restricted	-53,8	30,5	0,078	463
PFHxS med graviditetslängd	-54,2	26,5	0,041	463
PFOS	-39,5	29,4	0,179	584
PFOS med analysår	-49,0	33,1	0,139	584
PFOS restricted	-61,1	33,0	0,065	462
PFOS med graviditetslängd	-27,7	29,0	0,340	462

^aModellen inkluderar kovariaterna: mammans ålder, BMI innan graviditet, viktsuppgång under graviditet (%), rökning under graviditet, utbildningsnivå och kön.

Resultaten överensstämmer till viss del med resultaten från en tidigare mer begränsad studie av POPUP moder/barnpar (n = 301-305) (Gyllenhammar et al., 2017). I denna studie observerade ett negativt samband mellan mammornas PFNA-, PFDA- och PFUnDA-halter och födelsevikt, men ej för PFOA och PFHxS. Det utökade antalet studiedeltagare i nu aktuell analys kan åtminstone delvis förklara det observerade signifikanta negativa sambandet mellan PFOA/PFHxS och födelsevikt (Tabell 4). Tidigare studier har också rapporterat negativa samband mellan PFAA och födelsevikt (Johnson et al., 2014, Lam et al., 2014, Bach et al., 2015, Bach et al., 2016, Negri et al., 2017, Sagiv et al., 2017, Starling et al., 2017), även om resultaten för enskilda PFAA-homologer varierar. Andra studier har dock endast funnit svaga icke-statistiskt säkerställda samband för vissa PFAA (Lee et al., 2016, Manzano-Salgado et al., 2017, Negri et al., 2017, Sagiv et al., 2017).

En könsskillnad för sambandet mellan moderns halt och födelsevikt observerades för PFOA, PFNA, PFDA och PFUnDA, men ej för PFHxS och PFOS, även efter justering för graviditetslängd (Bilaga 1, Tabell 8). Pojkar tycktes vara mer känsliga för PFAA än flickor när det gäller födelseviktsminskning. Få studier har undersökt eventuella könsskillnader gällande samband mellan PFAA och födelsevikt och resultaten varierar så pass mycket att det inte går att dra några slutsatser gällande eventuella könsskillnader (Bach et al., 2015, Kishi et al., 2015, Bach et al., 2016).

Förekomst av astma och allergi

Inga signifikanta samband sågs mellan exponering för PCB, dioxiner eller PFAA och förekomst av astma och allergi vid 8-9 års ålder (Tabell 5-8). För PCB och dioxiner varierade oddskvoten mellan 0,43 och 0,70, förutom PCB 28, vilket skulle tyda på en minskad risk som dock inte var signifikant (Tabell 5). För PFAA visade oddskvoten istället på en ökad risk, men inte heller den signifikant (1,32–2,16). Enda undantaget från en oddskvot större än 1 var PFHxS med en oddskvot på 0,80 (p = 0,37, Tabell 6). För samband mellan PCB/dioxin och allergi visade alla oddskvoter på en ökad risk (OR = 1,28-2,33) men inget samband var signifikant (Tabell 7). För PFAA varierade oddskvoterna mer, 0,84–1,70 (Tabell 8). För förekomst av allergi gjordes också en uppdelning för födoämnesallergi och annan allergi. När allergi delades upp i dessa två kategorier sågs inte heller några samband med de undersökta miljöföreningarna (bilaga 2, Tabell 3, 4, 7 och 8).

Det finns flera studier som studerat associationer mellan PCB och dioxin-exponering och förekomst av astma och allergi med motsägande resultat. Resultaten visar på både ökande

och minskad risk för astma eller allergi med ökad exponering, och i flera av studierna ses inga signifikanta samband alls (Wigle et al., 2008, Gascon et al., 2013).

Tabell 5. Associationer mellan mammans bröstmjölksfetthalt av PCB/PCDD/F och förekomst av astma hos barnen vid 8-9 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys användes med covariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, förekomst av astma hos mamma/pappa, barnets kön, amningslängd och ålder vid förskolestart.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
CB 28	1,13	0,78-1,62	0,52	215
Di-orto PCB	0,83	0,42-1,65	0,60	215
Mono-orto PCB TEQ	0,83	0,44-1,56	0,55	215
Non-orto PCB TEQ	0,73	0,35-1,51	0,40	151
PCDD/F TEQ	0,61	0,22-1,67	0,34	126
Total TEQ	0,57	0,21-1,52	0,26	125
Multipel modell				
CB 28	1,09	0,73-1,61	0,68	205
Di-orto PCB	0,69	0,28-1,70	0,42	205
Mono-orto PCB TEQ	0,70	0,33-1,48	0,35	205
Non-orto PCB TEQ	0,64	0,27-1,53	0,32	144
PCDD/F TEQ	0,43	0,12-1,53	0,19	121
Total TEQ	0,43	0,12-1,49	0,18	120

De studier som finns inom området visar på ett eventuellt positivt samband mellan PFAA och förekomst av astma, men studierna är få och några visar inga associationer (Rappazzo et al., 2017). Det finns inga studier av samband mellan PFAA och allergi (Rappazzo et al., 2017) men det är känt att PFAA kan påverka immunsystemet (NTP, 2016, Grandjean et al., 2017).

Tabell 6. Associationer mellan mammans serumhalt av PFAA och förekomst av astma hos barnen vid i 8-9 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys användes med covariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, förekomst av astma hos mamma/pappa, barnets kön, amningslängd och ålder vid förskolestart.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
PFOA	1,75	0,79-3,87	0,17	264
PFNA	1,28	0,72-2,30	0,40	264
PFDA	1,41	0,81-2,46	0,23	264
PFUnDA	1,19	0,75-1,90	0,45	264
PFHxS	0,87	0,58-1,31	0,52	263
PFOS	1,28	0,71-2,31	0,41	263
Multipel modell				
PFOA	2,16	0,91-5,18	0,082	251
PFNA	1,32	0,67-2,59	0,43	251
PFDA	1,33	0,71-2,49	0,37	251
PFUnDA	1,38	0,81-2,36	0,24	251
PFHxS	0,80	0,49-1,30	0,37	250
PFOS	1,43	0,76-2,71	0,27	250

Tabell 7. Associationer mellan mammans bröstmjölksfetthalt av PCB/PCDD/F och förekomst av allergi hos barnen vid i 8-9 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys användes med covariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, förekomst av allergi hos mamma/pappa, barnets kön, amningslängd och ålder vid förskolestart.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
CB 28	1,20	0,86-1,68	0,28	214
Di-orto PCB	1,23	0,66-2,30	0,52	214
Mono-orto PCB TEQ	1,29	0,73-2,30	0,39	214
Non-orto PCB TEQ	1,06	0,54-2,05	0,87	150
PCDD/F TEQ	1,25	0,50-3,13	0,64	125
Total TEQ	1,19	0,48-2,91	0,71	124
Multipel modell				
CB 28	1,28	0,89-1,84	0,18	204
Di-orto PCB	2,00	0,84-4,54	0,096	204
Mono-orto PCB TEQ	1,81	0,90-3,67	0,098	204
Non-orto PCB TEQ	1,62	0,70-3,75	0,26	143
PCDD/F TEQ	2,33	0,73-7,43	0,15	120
Total TEQ	2,32	0,74-7,28	0,15	119

Tabell 8. Associationer mellan mammans serumhalt av PFAA och förekomst av allergi hos barnen vid 8-9 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys användes med covariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, förekomst av allergi hos mamma/pappa, barnets kön, amningslängd och ålder vid förskolestart.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
PFOA	1,54	0,75-3,16	0,25	263
PFNA	1,16	0,68-1,98	0,59	263
PFDA	0,98	0,59-1,63	0,94	263
PFUnDA	0,81	0,53-1,24	0,34	263
PFHxS	0,76	0,52-1,11	0,16	262
PFOS	1,50	0,87-2,58	0,15	262
Multipel modell				
PFOA	1,70	0,78-3,70	0,18	250
PFNA	1,27	0,69-2,34	0,44	250
PFDA	0,92	0,52-1,62	0,77	250
PFUnDA	0,87	0,54-1,40	0,56	250
PFHxS	0,84	0,54-1,31	0,45	249
PFOS	1,68	0,93-3,04	0,087	249

Öroninfektioner

Antalet barn som haft 3 eller fler öroninfektioner ökade som förväntat med ökad ålder. 12 % av barnen hade haft 3 eller fler öroninfektioner vid 4 års ålder, 20 % vid 8-9 års ålder och 27 % vid 12 år. Alla åldrar utvärderades men i denna rapport visas resultaten vid 12 års ålder (Tabell 9 och 10). För PCB/PCDD/F varierade oddskvoterna mellan 1,06 och 3,67 men inga signifikanta samband observerades. För PFAA sågs en signifikant oddskvot för PFDA på 2,32 ($p = 0,027$). För de övriga PFAA sågs inga signifikanta samband. Mammornas halter av PFDA delades också upp i kvartiler och där sågs en ökande oddskvot med ökande kvartiler, där den högsta kvartilen var signifikant högre jämfört med den lägsta (Bilaga 2, tabell 13). Oddskvoten för PFDA var liknande vid 8 års ålder (2,28) men inte signifikant och vid 4 års ålder var den 0,74 (bilaga 2, tabell 14). Antalet individer som ingick i studien av öroninfektioner var lågt ($n = 86-190$), vilket också gör resultaten mer osäkra.

Det finns studier som har visat på samband mellan PCB/PCDD/F och ökad förekomst av öroninfektioner (Guo et al., 2004, ten Tusscher and Koppe, 2004, Dallaire et al., 2006, Parker-Lalomio et al., 2017). Det är väldigt få studier som undersökt samband mellan

öroninfektioner och PFAA. I en japansk studie av 18 månader gamla barn sågs inga samband mellan PFAA och öroninfektioner (Okada et al., 2012). I en annan japansk studie, som studerat totala antalet infektioner hos 4-åringar, där öroninfektioner ingick, sågs ett samband mellan PFOS och ett ökat antal infektionssjukdomar (Goudarzi et al., 2017).

Tabell 9. Associationer mellan mammans bröstmjölksfetthalt av PCB/PCDD/F och förekomst av 3 eller fler öroninfektioner under barnets första 12 år. Binär logistisk regressionsanalys användes med covariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, barnets kön och amningslängd.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
CB 28	1,09	0,73-1,64	0,68	169
Di-orto PCB	1,05	0,46-2,41	0,90	169
Mono-orto PCB TEQ	1,11	0,53-2,33	0,79	169
Non-orto PCB TEQ	1,13	0,46-2,77	0,79	107
PCDD/F TEQ	1,14	0,29-4,50	0,86	88
Total TEQ	1,24	0,31-4,93	0,76	87
Multipel modell				
CB 28	1,06	0,68-1,63	0,80	166
Di-orto PCB	2,53	0,85-7,55	0,095	166
Mono-orto PCB TEQ	1,90	0,78-4,63	0,16	166
Non-orto PCB TEQ	1,78	0,59-5,40	0,31	105
PCDD/F TEQ	3,64	0,59-22,28	0,16	87
Total TEQ	3,67	0,56-24,10	0,18	86

Tabell 10. Associationer mellan mammas serumhalt av PFAA och förekomst av 3 eller fler öroninfektioner under barnets första 12 år. Binär logistisk regressionsanalys användes med covariaterna mammas ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, barnets kön och amningslängd.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
PFOA	0,86	0,33-2,22	0,75	195
PFNA	1,05	0,52-2,15	0,88	195
PFDA	1,66	0,86-3,22	0,13	195
PFUnDA	0,80	0,48-1,36	0,42	195
PFHxS	1,02	0,61-1,71	0,94	194
PFOS	0,64	0,26-1,55	0,32	194
Multipel modell				
PFOA	0,91	0,33-2,48	0,85	190
PFNA	1,39	0,63-3,06	0,41	190
PFDA	2,32	1,10-4,90	0,027	190
PFUnDA	0,91	0,52-1,59	0,74	190
PFHxS	1,11	0,62-1,97	0,73	189
PFOS	0,63	0,25-1,57	0,32	189

Stickprovsberäkningar

Samband mellan POPar och födelsevikt

I analysen av dioxiner/PCB användes regressionsmodellen med alla covariater, inklusive graviditetslängd och PBDE. För PCB så är deltagarantalet (300 st) tillräckligt för att det med 90 % sannolikhet kunna upptäcka en statistiskt säkerställd ($p < 0,05$) ökning av födelsevikten på 150 g per förändring av en enhet av di-orto PCB halt (naturlig logaritm) (Bilaga 3). En enhets förändring av den naturliga logaritmen av halten motsvarar en förändring i halt på cirka 2,7 gånger. I analysen av tillgängliga data observerades en ökning av födelsevikten på i genomsnitt 146 g per 2,7 gångers ökning av di-orto PCB-halt hos mamman, vilket var statistiskt signifikant (Tabell 3). För mono-orto PCB så var antalet deltagare detsamma som för di-orto PCB (300) och en statistiskt säkerställd födelseviktsökning på 115 g per haltenhet observerades (Tabell 3). Stickprovsanalysen antyder dock att cirka 500 deltagare skulle behövas för att med 80 % sannolikhet upptäcka en förändring på 100 g per haltenhet (Bilaga 3). I fallet PCDD/F var den statistiska styrkan inte tillräckligt för att med 80 % sannolikhet kunna upptäcka en statistiskt säkerställd ökning av födelsevikten på 150 g. För detta skulle det krävas cirka 250 deltagare, och vi hade 185 deltagare. Det är därför inte förvånande att

den uppskattade viktsökningen på 140 g per haltenhet inte var statistiskt säkerställd (Bilaga 3).

Regressionsmodellen för samband mellan PFAA-halter hos mamman och födelsevikt innehöll alla covariater förutom provtagningsår. Med det antal deltagare som vi hade (cirka 460 st) var den statistiska styrkan tillräcklig för att med 90 % sannolikhet upptäcka en statistiskt säkerställd sänkning av födelsevikten med 150 gram per ökning av haltenhet av PFOA, PFNA, PFDA; PFUnDA, PFHxS och PFOS (Bilaga 3). Den uppskattade medelsänkningen bland våra deltagare på 80 gram per haltenhet av PFOA var inte statistiskt säkerställd (Tabell 4). Det skulle behövas ungefär 1000 deltagare för att med 80 % sannolikhet upptäcka en så pass liten sänkning av födelsevikten. För PFNA och PFDA var medelsänkningen i födelsevikt cirka 100 gram per enhetsökning av PFNA-/PFDA-halten ($n = 465$), vilket var statistiskt säkerställt. Stickprovsanalysen antyder att cirka 600 deltagare skulle behövas för att upptäcka en sänkning på 100 g med 80 % sannolikhet för PFNA och cirka 400 deltagare för PFDA (Bilaga 3). När det gäller PFUnDA, PFHxS och PFOS så var observerade samband svaga, med en uppskattad medelsänkning av födelsevikt på under 100 g per enhets ökning (Tabell 4). Antalet deltagare var tillräckligt för att med 80 % säkerhet upptäcka en sänkning på 100 g (Bilaga 3), men för att få liknande statistisk styrka för att upptäcka en sänkning med 50 g behövs mer än 800-1000 deltagare.

Samband mellan POPar och förekomst av astma, allergi och öroninfektioner

Stickprovsberäkningarna för PCB och dioxiner och förekomst av astma, allergi och öroninfektioner visar att vi i denna studie har för lågt antal deltagare för att med 80 % sannolikhet kunna upptäcka en statistisk säkerställd ($p < 0,05$) skillnad i oddskvot (Bilaga 4).

För astma och samband med PCB och dioxiner visar PCDD/F TEQs och total TEQ en oddskvot på 0,43 med p-värdet 0,18-0,19, i denna studie med ca 120 individer. Det skulle behövas ca 3 gånger så många deltagare (ca 350-400) för att med 80 % sannolikhet upptäcka en oddskvot på omkring 0,50 (bilaga 4). För associationer mellan PFAA och astma visade PFOA en oddskvot på 2,16 ($p = 0,082$) med 250 individer. Det behövs ca 600 individer för att med 80 % sannolikhet upptäcka en ökning av oddskvoten på 1,75 (bilaga 4). Eftersom oddskvoten för PFOA var något högre är det rimligt att det även här behövs ungefär dubbelt så många deltagare. För de övriga homologerna skulle det behövas 300-600 deltagare för att med 80 % sannolikhet kunna upptäcka en oddskvot på 1,75.

För samband mellan PCB och dioxiner och förekomst av allergi visade resultaten på oddskvoter större än ett, dock ej signifikanta. I stickprovberäkningarna framgick det att det

behövs minst 500 deltagare (400 för di-orto PCBer) för att med 80 % sannolikhet kunna upptäcka en oddskvot på 1,75 (bilaga 4). För PFAA varierade oddskvoterna mellan de olika homologerna och var både större än och mindre än ett, alla dock icke-signifikanta. För PFOS med en oddskvot på 1,68 ($p = 0,087$) är deltagarantalet nästan tillräckligt. Det skulle behövas 250 respektive 500 deltagare för att med 80 % sannolikhet kunna upptäcka en oddskvot på 1,75 respektive 1,50 (Bilaga 4). För de övriga PFAA skulle det behövas 300-600 deltagare för att med 80 % sannolikhet kunna upptäcka en oddskvot på 1,75 (bilaga 4).

Utvärderingen av öroninfektioner och samband med POPar hade minst antal individer i den här rapporten ($n = 86-190$). Oddskvoterna varierade också mycket från 0,63 till 2,32. Stickprovsberäkningarna (Bilaga 4) visade att det skulle behövas fler deltagare. För PCB och dioxin skulle det behövas 400-750 deltagare för att med 80 % sannolikhet kunna upptäcka en oddskvot på 1,75. För PFAA skulle det behövas 300-600 deltagare för att med 80 % sannolikhet kunna upptäcka en oddskvot på 1,75.

SLUTSATS

Denna studie av några utvalda hälsoutfall hos barnen till mammorna i POPUP visade att födelsevikt var det hälsoutfall som visade tydligast samband med mammans POP-haltn. PCB och dioxiner visade på ökad födelsevikt med ökad halt (exponering) och PFAA på minskad,. PFAA hade det tydligaste mönstret där samtliga ämnen förutom PFOS visade signifikanta associationer. Antalet individer var högre för PFAA jämfört med PCB/dioxiner vilket också kan påverka resultaten. För PCB/dioxiner var associationerna endast signifikanta om halten av PBDEer också togs med i analyserna. När gruppen delades upp efter kön, sågs en skillnad där det framför allt är pojkarnas födelsevikt som påverkas. Detta måste dock undersökas mer eftersom antalet pojkar i studien var fler än flickor.

För hälsoutfallen astma, allergi och öroninfektioner sågs inga signifikanta samband förutom mellan PFDA och ökad risk för att få 3 eller fler öroninfektioner upp till 12 års ålder. Resultaten visar att det skulle behövas minst dubbelt så många individer för att med 80 % säkerhet kunna upptäcka en förändrad oddskvot liknande de vi såg i studien.

För att få tillräckligt stor säkerhet i slutsatserna gällande samband mellan POPar och astma/allergi/öroninfektion skulle det behövas cirka dubbelt så många deltagare. Nuvarande studie inkluderar uppföljda barn från 2008-2014 (264 barn för astma och allergi och 196 för öroninfektioner). En uppskattning är att det fram till år 2025 kommer finnas ytterligare cirka 130 4- och 8-åringar vardera, och 170 12-åringar, med enkätsvar gällande hälsa. Det är också

möjligt att öka antalet deltagare genom att analysera prov från mammor som ännu inte har fått sina prover analyserade.

TACK TILL

Vi vill tacka den hälsorelaterade miljöövervakningen på Naturvårdverket som finansierar POPUP-studien, och denna utvärdering. Vi vill också tacka alla deltagande mammor och barn, provtagningspersonal, labbpersonal och samarbetspartners.

REFERENSER

- Bach, C.C., Bech, B.H., Brix, N., Nohr, E.A., Bonde, J.P., and Henriksen, T.B. 2015. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* **45**:53-67.
- Bach, C.C., Bech, B.H., Nohr, E.A., Olsen, J., Matthiesen, N.B., Bonefeld-Jorgensen, E.C., Bossi, R., and Henriksen, T.B. 2016. Perfluoroalkyl Acids in Maternal Serum and Indices of Fetal Growth: The Aarhus Birth Cohort. *Environ Health Perspect* **124**:848-854.
- Casas, M., Nieuwenhuijsen, M., Martinez, D., Ballester, F., Basagana, X., Basterrechea, M., Chatzi, L., Chevrier, C., Eggesbo, M., Fernandez, M.F., Govarts, E., Guxens, M., Grimalt, J.O., Hertz-Picciotto, I., Iszatt, N., Kasper-Sonnenberg, M., Kiviranta, H., Kogevinas, M., Palkovicova, L., Ranft, U., Schoeters, G., Patelarou, E., Petersen, M.S., Torrent, M., Trnovec, T., Valvi, D., Toft, G.V., Weihe, P., Weisglas-Kuperus, N., Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Vrijheid, M., and Bonde, J.P. 2015. Prenatal exposure to PCB-153, p,p'-DDE and birth outcomes in 9000 mother-child pairs: exposure-response relationship and effect modifiers. *Environ Int* **74**:23-31.
- Cnattingius, S., Signorello, L.B., Anneren, G., Clausson, B., Ekblom, A., Ljunger, E., Blot, W.J., McLaughlin, J.K., Petersson, G., Rane, A., and Granath, F. 2000. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* **343**:1839-1845.
- Dallaire, F., Dewailly, E., Vezina, C., Muckle, G., Weber, J.P., Bruneau, S., and Ayotte, P. 2006. Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on incidence of acute respiratory infections in preschool Inuit children. *Environ Health Perspect* **114**:1301-1305.
- Gascon, M., Morales, E., Sunyer, J., and Vrijheid, M. 2013. Effects of persistent organic pollutants on the developing respiratory and immune systems: a systematic review. *Environ Int* **52**:51-65.
- Gebbink, W.A., Glynn, A., and Berger, U. 2015. Temporal changes (1997-2012) of perfluoroalkyl acids and selected precursors (including isomers) in Swedish human serum. *Environ Pollut* **199**:166-173.
- Glynn, A., Aune, M., Darnerud, P.O., Cnattingius, S., Bjerselius, R., Becker, W., and Lignell, S. 2007. Determinants of serum concentrations of organochlorine compounds in Swedish pregnant women: a cross-sectional study. *Environ Health* **6**:2.
- Glynn, A., Berger, U., Bignert, A., Ullah, S., Aune, M., Lignell, S., and Darnerud, P.O. 2012. Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environ Sci Technol* **46**:9071-9079.
- Glynn, A., Gyllenhammar, I., Lignell, S., Aune, M., Cantillana, T., Darnerud, P.O., Fridén, U., and Bignert, A. 2016. Statistisk utvärdering av tidstrendstudier av kemikalier i modersmjölk och blodserum från förstföderskor i Uppsala 1996-2014 (POPUP). Rapport till Naturvårdsverkets hälsorelaterade miljöövervakning, Kontrakt 2215-15-001 <http://www.imm.ki.se/datavard/rapporter/Utvardering%20av%20tidstrender%20kemikalier%20Glynn%20SLV%202016.pdf>.
- Glynn, A., Larsdotter, M., Aune, M., Darnerud, P.O., Bjerselius, R., and Bergman, A. 2011. Changes in serum concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs), hydroxylated PCB metabolites and pentachlorophenol during pregnancy. *Chemosphere* **83**:144-151.
- Goudarzi, H., Araki, A., Itoh, S., Sasaki, S., Miyashita, C., Mitsui, T., Nakazawa, H., Nonomura, K., and Kishi, R. 2017. The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and

- Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* **125**:111-118.
- Govarts, E., Casas, M., Schoeters, G., Eggesbo, M., Valvi, D., Nieuwenhuijsen, M., and Bonde, J.P. 2014. Prenatal PCB-153 exposure and decreased birth weight: the role of gestational weight gain. *Environ Health Perspect* **122**:A89.
- Govarts, E., Nieuwenhuijsen, M., Schoeters, G., Ballester, F., Bloemen, K., de Boer, M., Chevrier, C., Eggesbo, M., Guxens, M., Kramer, U., Legler, J., Martinez, D., Palkovicova, L., Patelarou, E., Ranft, U., Rautio, A., Petersen, M.S., Slama, R., Stigum, H., Toft, G., Trnovec, T., Vandentorren, S., Weihe, P., Kuperus, N.W., Wilhelm, M., Wittsiepe, J., and Bonde, J.P. 2012. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* **120**:162-170.
- Grandjean, P., Heilmann, C., Weihe, P., Nielsen, F., Mogensen, U.B., and Budtz-Jorgensen, E. 2017. Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect* **125**:077018.
- Guo, Y.L., Lambert, G.H., Hsu, C.C., and Hsu, M.M. 2004. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health* **77**:153-158.
- Gyllenhammar, I., Berger, U., Sundstrom, M., McCleaf, P., Euren, K., Eriksson, S., Ahlgren, S., Lignell, S., Aune, M., Kotova, N., and Glynn, A. 2015. Influence of contaminated drinking water on perfluoroalkyl acid levels in human serum--A case study from Uppsala, Sweden. *Environ Res* **140**:673-683.
- Gyllenhammar, I., Diderholm, B., Gustafsson, J., Berger, U., Ridefelt, P., Benskin, J.P., Lignell, S., Lampa, E., and Glynn, A. 2017. Perfluoroalkyl acid levels in first-time mothers in relation to offspring weight gain and growth. *Environ Int* **111**:191-199.
- Johnson, P.I., Sutton, P., Atchley, D.S., Koustas, E., Lam, J., Sen, S., Robinson, K.A., Axelrad, D.A., and Woodruff, T.J. 2014. The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* **122**:1028-1039.
- Karrman, A., Ericson, I., van Bavel, B., Darnerud, P.O., Aune, M., Glynn, A., Lignell, S., and Lindstrom, G. 2007. Exposure of perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden. *Environ Health Perspect* **115**:226-230.
- Kishi, R., Nakajima, T., Goudarzi, H., Kobayashi, S., Sasaki, S., Okada, E., Miyashita, C., Itoh, S., Araki, A., Ikeno, T., Iwasaki, Y., and Nakazawa, H. 2015. The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* **123**:1038-1045.
- Kärrman, A., Davies, J., and Salihovic, S. 2013. PFAAs in matched milk and serum from primipara women. Rapport till Naturvårdsverket. http://www.imm.ki.se/Datavard/Rapporter/2151212_PFAAs%20in%20serum%20and%20milk_final%20report.pdf.
- Lam, J., Koustas, E., Sutton, P., Johnson, P.I., Atchley, D.S., Sen, S., Robinson, K.A., Axelrad, D.A., and Woodruff, T.J. 2014. The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: integration of animal and human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* **122**:1040-1051.
- Lauritzen, H.B., Larose, T.L., Oien, T., Sandanger, T.M., Odland, J.O., van de Bor, M., and Jacobsen, G.W. 2017. Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances and organochlorines and indices of fetal growth: a Scandinavian case-cohort study. *Pediatr Res* **81**:33-42.
- Lee, E.S., Han, S., and Oh, J.E. 2016. Association between perfluorinated compound concentrations in cord serum and birth weight using multiple regression models. *Reprod Toxicol* **59**:53-59.
- Lenters, V., Portengen, L., Rignell-Hydbom, A., Jonsson, B.A., Lindh, C.H., Piersma, A.H., Toft, G., Bonde, J.P., Heederik, D., Rylander, L., and Vermeulen, R. 2016. Prenatal Phthalate, Perfluoroalkyl Acid, and Organochlorine Exposures and Term Birth Weight in Three Birth Cohorts: Multi-Pollutant Models Based on Elastic Net Regression. *Environ Health Perspect* **124**:365-372.
- Lignell, S., Aune, M., Darnerud, P.O., Hanberg, A., Larsson, S.C., and Glynn, A. 2013. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) may influence birth weight among infants in a Swedish cohort with background exposure: a cross-sectional study. *Environ Health* **12**:44.
- Lignell, S., Aune, M., Darnerud, P.O., Soeria-Atmadja, D., Hanberg, A., Larsson, S., and Glynn, A. 2011. Large variation in breast milk levels of organohalogenated compounds is dependent on mother's age, changes in body composition and exposures early in life. *J Environ Monit* **13**:1607-1616.
- Manzano-Salgado, C.B., Casas, M., Lopez-Espinosa, M.J., Ballester, F., Iniguez, C., Martinez, D., Costa, O., Santa-Marina, L., Pereda-Pereda, E., Schettgen, T., Sunyer, J., and Vrijheid, M. 2017. Prenatal

- exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes in a Spanish birth cohort. *Environ Int* **108**:278-284.
- Negri, E., Metruccio, F., Guercio, V., Tosti, L., Benfenati, E., Bonzi, R., La Vecchia, C., and Moretto, A. 2017. Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epidemiological data. *Crit Rev Toxicol* **47**:482-508.
- NTP. 2016. NTP monograph on immunotoxicity associated with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS). National Toxicology Program, Research Triangle Park.
- Okada, E., Sasaki, S., Saijo, Y., Washino, N., Miyashita, C., Kobayashi, S., Konishi, K., Ito, Y.M., Ito, R., Nakata, A., Iwasaki, Y., Saito, K., Nakazawa, H., and Kishi, R. 2012. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* **112**:118-125.
- Parker-Lalomio, M., McCann, K., Piorkowski, J., Freels, S., and Persky, V.W. 2017. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and asthma, eczema/hay fever, and frequent ear infections. *J Asthma*:1-11.
- Rappazzo, K.M., Coffman, E., and Hines, E.P. 2017. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *Int J Environ Res Public Health* **14**.
- Robledo, C.A., Yeung, E., Mendola, P., Sundaram, R., Maisog, J., Sweeney, A.M., Barr, D.B., and Louis, G.M. 2015. Preconception maternal and paternal exposure to persistent organic pollutants and birth size: the LIFE study. *Environ Health Perspect* **123**:88-94.
- Sagiv, S.K., Rifas-Shiman, S.L., Fleisch, A.F., Webster, T.F., Calafat, A.M., Ye, X., Gillman, M.W., and Oken, E. 2017. Early Pregnancy Perfluoroalkyl Substance Plasma Concentrations and Birth Outcomes in Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics? *Am J Epidemiol*.
- Starling, A.P., Adgate, J.L., Hamman, R.F., Kechris, K., Calafat, A.M., Ye, X., and Dabelea, D. 2017. Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environ Health Perspect* **125**:067016.
- Tatsuta, N., Kurokawa, N., Nakai, K., Suzuki, K., Iwai-Shimada, M., Murata, K., and Satoh, H. 2017. Effects of intrauterine exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on birth weight in Japanese male and female newborns. *Environ Health Prev Med* **22**:39.
- ten Tusscher, G.W. and Koppe, J.G. 2004. Perinatal dioxin exposure and later effects--a review. *Chemosphere* **54**:1329-1336.
- Valvi, D., Oulhote, Y., Weihe, P., Dalgard, C., Bjerve, K.S., Steuerwald, U., and Grandjean, P. 2017. Gestational diabetes and offspring birth size at elevated environmental pollutant exposures. *Environ Int* **107**:205-215.
- Van den Berg, M., Birnbaum, L.S., Denison, M., De Vito, M., Farland, W., Feeley, M., Fiedler, H., Hakansson, H., Hanberg, A., Haws, L., Rose, M., Safe, S., Schrenk, D., Tohyama, C., Tritscher, A., Tuomisto, J., Tysklind, M., Walker, N., and Peterson, R.E. 2006. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* **93**:223-241.
- Vaz, R., Slorach, S.A., and Hofvander, Y. 1993. Organochlorine contaminants in Swedish human milk: studies conducted at the National Food Administration 1981-1990. *Food Addit Contam* **10**:407-418.
- Verner, M.A., McDougall, R., Glynn, A., Andersen, M.E., Clewell, H.J., 3rd, and Longnecker, M.P. 2013. Is the relationship between prenatal exposure to PCB-153 and decreased birth weight attributable to pharmacokinetics? *Environ Health Perspect* **121**:1219-1224.
- Wigle, D.T., Arbuckle, T.E., Turner, M.C., Berube, A., Yang, Q., Liu, S., and Krewski, D. 2008. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* **11**:373-517.

Bilaga 1.

Resultat födelsevikt och PCB/PCDD/F och PFAA.

Tabell 1. Livsstilsfaktorer för de individer som studerats för samband mellan födelsevikt och PCB/PCDD/F.

Variabel	n	%	Medel (SD)	Median (min-max)
Mammans ålder (år)	472		28,9 (4,0)	29,0 (17,3-41,3)
BMI innan graviditet (kg/m ²)	471		23,4 (3,5)	22,7 (15,9-39,7)
Viktuppgång under graviditeten (%)	470		23,1 (8,1)	22,5 (-5,9-54,4)
Födelsevikt (gram)	471		3589 (487)	3550 (2300-5110)
Graviditetslängd (dagar)	343		281 (9)	281 (249-302)
Kön	471			
Flicka	218	46		
Pojke	253	54		
Provtagningsår	472			
1996-1999	203	43		
2000-2004	90	19		
2005-2010	120	25		
2011-2014	59	13		
Utbildning	458			
≤3-4 år gymnasieutbildning	156	34		
1-3 års högre utbildning	93	20		
>3 års högre utbildning	209	46		
Rökning	471			
Icke-rökare	338	72		
Före detta rökare	58	12		
Rökare under graviditeten	75	16		

Tabell 2. Pearsons korrelation mellan PCB och PCDD/F halter i modersmjölk 3 veckor efter förlossningen.

	Mono-orto PCB TEQ	Non-orto PCB TEQ	PCDD/F TEQ	Total TEQ
Di-orto PCB	0,852	0,770	0,871	0,875
Mono-orto PCB TEQ		0,774	0,965	0,823
Non-orto PCB TEQ			0,839	0,951
PCDD/F TEQ				0,965

Alla korrelationer statistiskt signifikanta, $p \leq 0.05$.

Tabell 3. Pearsons korrelation mellan PCB-halter i mammans serumfett i sen graviditet och mammans modersmjölksfett 3 veckor efter förlossningen.

Substans (n)	Fullt dataset	Outliers borttagna (n)
Summono-orto (195)	0,85	0,93 (1)
Sumdi-orto (193)	0,93	

Tabell 4. Associationer mellan mammans PCB/PCDD/F halt och födelsevikt, uppdelat på flickor och pojkar.

Restricted	Flickor		Pojkar	
	β (SE)	p (n)	β (SE)	p (n)
Multipel modell				
Di-orto PCB	6,99 (85,9)	0,935 (131)	77,2 (70,9)	0,278 (168)
Di-orto PCB + PBDE	48,8 (108)	0,650 (131)	180 (83,4)	0,033 (168)
Multipel modell med graviditetens längd				
Di-orto PCB	101 (78,4)	0,199 (131)	45,2 (61,0)	0,459 (168)
Di-orto PCB + PBDE	139 (97,1)	0,154 (131)	150 (71,1)	0,036 (168)

Kovariater: mammans ålder, BMI innan graviditet, viktsuppgång under graviditeten, rökning under graviditeten, utbildning.

Resultat PFAS födelseutfall

Tabell 5. Livsstilsfaktorer för de individer som studerats 1996-2014 för utvärdering av födelsevikt för PFAS.

Variabel	n	%	Medel (SD)	Median (min-max)
Mammans ålder (år)	608		29,2(4,0)	29,3 (17,3-41,3)
BMI innan graviditet (kg/m ²)	606		23,4 (3,5)	22,7 (15,9-40,0)
Viktsuppgång under graviditeten (%)	605		22,8 (8,1)	22,4 (-5,9-54,4)
Födelsevikt (gram)	606		3580 (489)	3550 (2159-5420)
Graviditetslängd (dagar)	469		280 (10)	281 (244-302)
Kön	606			
Flicka	279	46		
Pojke	327	54		
Provtagningsår	608			
1996-1999	234	38		
2000-2004	92	15		
2005-2010	167	28		
2011-2014	115	19		
Utbildning	593			
≤3-4 år gymnasieutbildning	186	31		
1-3 års högre utbildning	121	21		
>3 års högre utbildning	286	48		
Rökning	606			
Icke-rökare	393	65		
Före detta rökare	128	21		
Rökare under graviditeten	85	14		

Tabell 6. Pearsons korrelation av PFAA i serum från mammor 3 veckor efter förlossningen.

	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDODA	PFHxS	PFOS
PFOA	0,342	0,294	0,087	0,164	0,083	0,583
PFNA		0,785	0,590	0,364	0,188	0,050
PFDA			0,642	0,420	0,195	0,024
PFUnDA				0,344	0,253	0,012
PFDODA					0,218	-
						0,058
PFHxS						-
						0,086

Koefficienter i fetstil var inte statistiskt signifikanta, $p > 0.05$.

Tabell 7. Pearsons korrelation mellan PFAA halter i mammornas serum i sen graviditet och vid 3 veckor efter förlossningen.

Substanser (n)	Korrelations koefficient (p)
PFOA	0,94 (<0,001)
PFNA	0,80 (<0,001)
PFDA	0,64 (0,002)
PFUnDA	0,67 (0,001)
PFHxS	0,83 (<0,001)
PFOS	0,82 (<0,001)

Tabell 8. Associationer mellan mammas PFAA halt och födelsevikt, uppdelat på flickor och pojkar.

Restricted	Flickor		Pojkar	
	β (SE)	p (n)	β (SE)	p (n)
Multipel modell				
PFOA	-110 (67,1)	0,102 (203)	-142 (59,0)	0,017 (262)
PFOA + graviditetslängd	-40,2 (60,1)	0,504 (203)	-110 (51,3)	0,033 (262)
PFNA	-65,6 (71,7)	0,361 (203)	-150 (59,4)	0,012 (262)
PFNA + graviditetslängd	-85,9 (63,1)	0,175 (203)	-114 (51,7)	0,027 (262)
PFDA	3,95 (64,9)	0,952 (203)	-156 (49,1)	0,002 (262)
PFDA + graviditetslängd	-19,6 (57,2)	0,732 (203)	-132 (42,6)	0,002 (262)
PFUnDA	-12,1 (56,5)	0,830 (203)	-109 (45,2)	0,017 (262)
PFUnDA + graviditetslängd	-47,2 (49,8)	0,345 (203)	-82,5 (39,3)	0,037 (262)
PFHxS	-45,4 (47,6)	0,342 (201)	-71,0 (40,1)	0,078 (262)
PFHxS + graviditetslängd	-71,5 (41,8)	0,088 (201)	-56,6 (34,8)	0,105 (262)
PFOS	-47,6 (47,6)	0,318 (201)	-79,5 (46,0)	0,085 (262)
PFOS + graviditetslängd	-3,48 (42,3)	0,935 (201)	-55,2 (40,1)	0,169 (262)

Kovariater: mammans ålder, BMI innan graviditet, viktsuppgång under graviditeten, rökning under graviditeten, utbildning.

Bilaga 2.

Förekomst av astma och allergi vid 8-9 års ålder samt öroninfektioner vid 12 år ålder och associationer med exponering för PCB/PCDD/F och PFAA.

Tabell 1. Livsstilsfaktorer för de individer som studerats för samband mellan förekomst av astma och allergier och PCB/PCDD/F.

Variabel	n	%	Medel (SD)	Median (min-max)
Mammans ålder (år)	215		28,9 (3,8)	29,0 (19,3-41,3)
BMI innan graviditet (kg/m ²)	215		23,2 (3,0)	22,7 (18,0-35,4)
Utbildning				
≤3-4 år gymnasieutbildning	83	39		
1-3 års högre utbildning	49	23		
>3 års högre utbildning	83	39		
Rökning				
Icke-rökare	156	73		
Före detta rökare	30	14		
Rökare under graviditeten	28	13		
Astma hos mamman				
Ja	23	11		
Nej	189	89		
Allergi hos mamman				
Ja	87	41		
Nej	124	59		
Astma hos pappan				
Ja	22	10		
Nej	192	90		
Allergi hos pappan				
Ja	83	39		
Nej	130	61		
Barnets kön				
Flicka	100	47		
Pojke	115	53		
Amningslängd (månader)	213		6,8 (2,3)	7 (0-<13)
Ålder vid förskolestart	213		1,8 (0,86)	1,5 (1,0-6)
Astma				
Ja	54	25		
Nej	161	75		
Allergi				
Ja	75	35		
Nej	139	65		

Tabell 2. Halter av PCDD/F/PCBs i bröstmjölk från mammor 3 veckor efter förlossningen. för de individer som studerats för samband mellan förekomst av astma och allergier och PCB/PCDD/F.

Substans	n	Medel (SD)	Median (min-max)
CB 28 (ng/g fett)	215	2,89 (3,84)	1,88 (0,30-27,8)
Di-orto PCB (ng/g fett)	215	117,2 (52,9)	107,3 (24,4-313)
Mono-orto PCB TEQ (pg/g fett)	215	0,564 (0,305)	0,490 (0,126-2,68)
Non-orto PCB TEQ (pg/g fett)	151	4,98 (2,50)	4,58 (1,29-14,0)
PCDD/F TEQ (pg/g fett)	126	6,93 (2,87)	6,11 (2,33-19,0)
Total TEQ (pg/g fett)	125	12,5 (5,23)	11,7 (4,50-30,8)

Tabell 3. Associationer mellan mammans bröstmjölksfetthalt av PCB/PCDD/F och förekomst av allergi med snuva och röda ögon hos barnen vid i 8-9 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys användes med kovariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, förekomst av allergi hos mamma/pappa, barnets kön, amningslängd och ålder vid förskolestart.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
CB 28	1,07	0,70-1,62	0,76	215
Di-orto PCB	1,50	0,67-3,32	0,32	215
Mono-orto PCB TEQ	1,24	0,60-2,55	0,56	215
Non-orto PCB TEQ	0,88	0,38-2,03	0,76	151
PCDD/F TEQ	1,18	0,37-3,77	0,78	126
Total TEQ	0,91	0,29-2,83	0,87	125
Multipel modell				
CB 28	1,10	0,69-1,76	0,68	205
Di-orto PCB	2,30	0,80-6,61	0,12	205
Mono-orto PCB TEQ	1,47	0,63-3,44	0,37	205
Non-orto PCB TEQ	1,03	0,37-2,83	0,96	144
PCDD/F TEQ	1,65	0,37-7,33	0,51	121
Total TEQ	1,32	0,31-5,59	0,70	120

Tabell 4. Associationer mellan mammans bröstmjölksfetthalt av PCB/PCDD/F och förekomst av födoämnesallergi hos barnen vid i 8-9 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys användes med kovariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, förekomst av allergi hos mamma/pappa, barnets kön, amningslängd och ålder vid förskolestart.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
CB 28	1,06	0,74-1,52	0,76	214
Di-orto PCB	1,37	0,69-2,74	0,37	214
Mono-orto PCB TEQ	1,40	0,74-2,64	0,30	214
Non-orto PCB TEQ	1,22	0,59-2,54	0,59	150
PCDD/F TEQ	1,55	0,57-4,20	0,39	125
Total TEQ	1,68	0,63-4,48	0,30	124
Multipel modell				
CB 28	1,18	0,80-1,74	0,41	204
Di-orto PCB	2,00	0,83-4,86	0,13	204
Mono-orto PCB TEQ	1,98	0,93-4,22	0,075	204
Non-orto PCB TEQ	1,71	0,69-4,23	0,25	143
PCDD/F TEQ	2,39	0,68-8,35	0,17	120
Total TEQ	2,83	0,81-9,87	0,10	119

Tabell 5. Livsstilsfaktorer för de individer som studerats för samband mellan förekomst av astma och allergier och PFAA.

Variabel	n	%	Medel (SD)	Median (min-max)
Mammans ålder (år)	263		29,0 (3,8)	29,0 (19,3-41,3)
BMI innan graviditet (kg/m ²)	262		23,3 (3,2)	22,7 (17,4-35,7)
Utbildning				
≤3-4 år gymnasieutbildning	98	37		
1-3 års högre utbildning	61	23		
>3 års högre utbildning	104	38		
Rökning				
Icke-rökare	192	73		
Före detta rökare	36	14		
Rökare under graviditeten	34	13		
Astma hos mamman				
Ja	35	13		
Nej	226	87		
Allergi hos mamman				
Ja	115	44		
Nej	145	56		
Astma hos pappan				
Ja	28	11		
Nej	235	89		
Allergi hos pappan				
Ja	101	39		
Nej	161	61		
Barnets kön				
Flicka	118	45		
Pojke	146	55		
Amningslängd (månader)			6,7 (2,4)	7 (0-<13)
Ålder vid förskolestart			1,8 (0,93)	1,5 (1,0-6)
Astma				
Ja	70	27		
Nej	194	73		
Allergi				
Ja	96	37		
Nej	167	63		

Tabell 6. Halter av PFAA i serum från mammor 3 veckor efter förlossningen.

Substans	n	Medel (SD)	Median (min-max)
PFOA	264	2,77 (0,99)	2,63 (0,98-6,71)
PFNA	264	0,472 (0,25)	0,417 (0,084-2,41)
PFDA	264	0,215 (0,11)	0,191 (0,050-0,764)
PFUnDA	264	0,184 (0,11)	0,166 (0,034-0,686)
PFHxS	263	2,92 (2,41)	2,18 (0,368-15,59)
PFOS	263	18,1 (8,31)	16,9 (3,71-60,50)

Tabell 7. Associationer mellan mammans bröstmjölksfetthalt av PFAA och förekomst av allergi med snuva och röda ögon hos barnen vid 8-9 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys användes med kovariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, förekomst av allergi hos mamma/pappa, barnets kön, amningslängd och ålder vid förskolestart.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
PFOA	2,07	0,81-5,26	0,13	264
PFNA	0,87	0,44-1,73	0,70	264
PFDA	0,98	0,51-1,87	0,96	264
PFUnDA	0,83	0,49-1,42	0,50	264
PFHxS	0,86	0,53-1,39	0,54	263
PFOS	1,47	0,73-2,96	0,28	263
Multipel modell				
PFOA	2,22	0,81-6,13	0,12	251
PFNA	0,96	0,44-2,10	0,92	251
PFDA	0,93	0,45-1,94	0,85	251
PFUnDA	0,90	0,49-1,66	0,75	251
PFHxS	0,96	0,54-1,69	0,88	250
PFOS	1,54	0,72-3,33	0,27	250

Tabell 8. Associationer mellan mammans bröstmjölksfetthalt av PFAA och förekomst av födoämnesallergi hos barnen vid 8-9 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys användes med kovariaterna mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildningsnivå, rökning under graviditet, förekomst av allergi hos mamma/pappa, barnets kön, amningslängd och ålder vid förskolestart.

	OR	95% CI	p	n
Ojusterad modell				
PFOA	1,33	0,61-2,89	0,47	263
PFNA	1,20	0,67-2,14	0,54	263
PFDA	1,00	0,58-1,74	0,99	263
PFUnDA	0,98	0,62-1,55	0,94	263
PFHxS	0,79	0,52-1,18	0,25	262
PFOS	1,14	0,64-2,03	0,66	262
Multipel modell				
PFOA	1,49	0,65-3,39	0,34	250
PFNA	1,18	0,62-2,24	0,61	250
PFDA	0,84	0,46-1,55	0,59	250
PFUnDA	1,01	0,61-1,66	0,98	250
PFHxS	0,76	0,47-1,23	0,26	249
PFOS	1,32	0,71-2,44	0,38	249

Tabell 9. Livsstilsfaktorer för de individer som studerats för samband mellan PCB/PCDD/F och 3 eller fler öroninfektioner vid 12 års ålder.

Variabel	n	%	Medel (SD)	Median (min-max)
Mammans ålder (år)	169		29,0 (3,7)	28,8 (21,4-41,3)
BMI innan graviditet (kg/m ²)	169		23,4 (3,0)	22,8 (18,0-35,4)
Utbildning				
≤3-4 år gymnasieutbildning	70	41		
1-3 års högre utbildning	40	24		
>3 års högre utbildning	59	35		
Rökning				
Icke-rökare	118	70		
Före detta rökare	26	15		
Rökare under graviditeten	24	14		
Barnets kön				
Flicka	78	46		
Pojke	91	54		
Amningslängd (månader)	167		6,7 (2,4)	7 (0->13)
3 eller fler öroninfektioner				
Ja	45	27		
Nej	124	73		

Tabell 10. Halter av PCDD/F/PCBs i bröstmjolk från mammor 3 veckor efter förlossningen.

Substans	n	Medel (SD)	Median (min-max)
CB 28 (ng/g fett)	169	3,00 (3,72)	1,99 (0,30-25,6)
Di-orto PCB (ng/g fett)	169	126,0 (50,8)	120,1 (36,5-269)
Mono-orto PCB TEQ (pg/g fett)	169	0,61 (0,307)	0,558 (0,174-2,68)
Non-orto PCB TEQ (pg/g fett)	107	5,35 (2,46)	4,98 (1,29-14,0)
PCDD/F TEQ (pg/g fett)	88	7,53 (2,74)	7,34 (3,31-19,0)
Total TEQ (pg/g fett)	87	13,46 (4,89)	12,64 (4,87-30,8)

Tabell 11. Livsstilsfaktorer för de individer som studerats för samband mellan PFAA och 3 eller fler öroninfektioner vid 12 års ålder.

Variabel	n	%	Medel (SD)	Median (min-max)
Mammans ålder (år)	195		29,0 (3,8)	29,0 (20,6-41,3)
BMI innan graviditet (kg/m ²)	194		23,6 (3,2)	22,8 (18,0-35,7)
Utbildning				
≤3-4 år gymnasieutbildning	82	42		
1-3 års högre utbildning	49	25		
>3 års högre utbildning	64	33		
Rökning				
Icke-rökare	133	69		
Före detta rökare	31	16		
Rökare under graviditeten	30	15		
Barnets kön				
Flicka	90	46		
Pojke	105	54		
Amningslängd (månader)	191		6,5 (2,5)	6,5 (0->13)
3 eller fler öroninfektioner				
Ja	54	28		
Nej	141	72		

Tabell 12. Halter av PFAA i serum från mammor 3 veckor efter förlossningen.

Substans	n	Medel (SD)	Median (min-max)
PFOA	195	2,84 (0,95)	2,72 (1,1-6,1)
PFNA	195	0,416 (0,20)	0,377 (0,084-1,8)
PFDA	195	0,195 (0,098)	0,174 (0,050-0,55)
PFUnDA	195	0,169 (0,10)	0,145 (0,034-0,69)
PFHxS	194	2,48 (1,9)	2,0 (0,37-15,0)
PFOS	194	19,7 (7,7)	17,9 (7,7-60,5)

Tabell 13. Association mellan mammors serumhalt av PFDA och förekomst av 3 eller fler öroninfektioner hos barnet under de första 12 åren, uppdelat i kvartiler. Binär logistisk regressionsanalys, justerat för: mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildning, rökning under graviditet, kön och amningslängd.

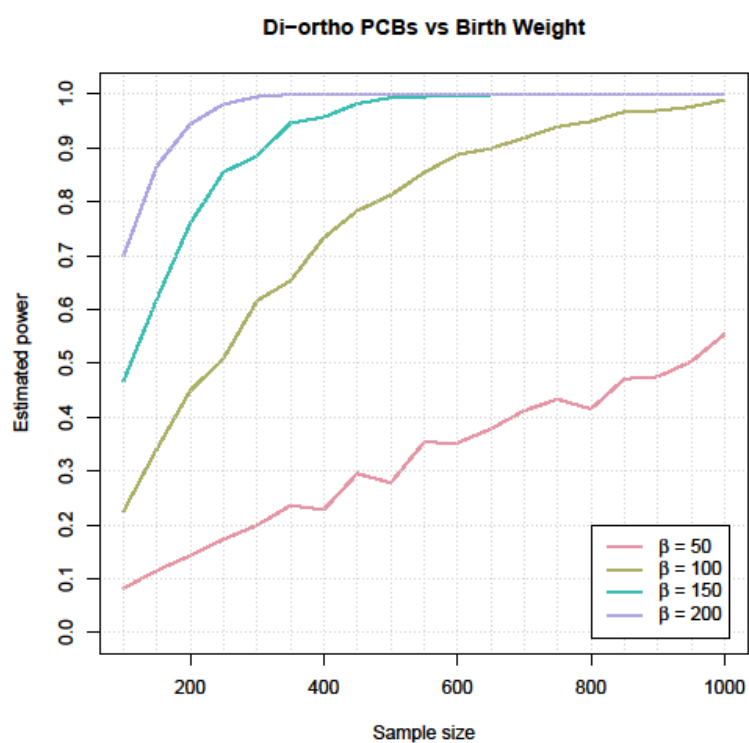
PFDA	OR	95% CI	p	n
Q1	1			49
Q2	1,53	0,54-4,34	0,42	49
Q3	2,24	0,80-6,27	0,12	49
Q4	3,01	1,07-8,45	0,037	49

Tabell 14. Association mellan mammors serumhalt av PFDA och förekomst av 3 eller fler öroninfektioner hos barnet vid 4, 8 eller 12 års ålder. Binär logistisk regressionsanalys, justerat för: mammans ålder, BMI innan graviditet, utbildning, rökning under graviditet, kön och amningslängd.

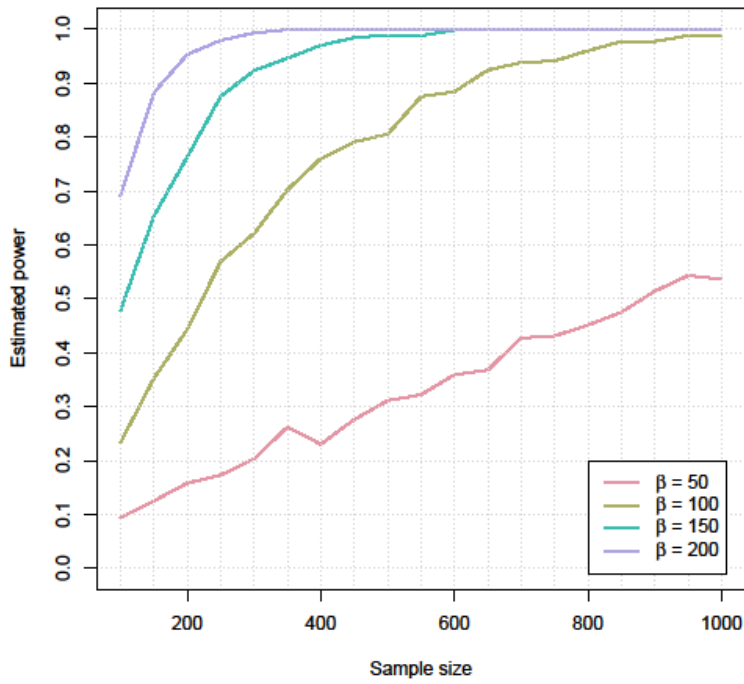
	OR	95% CI	p	n
Multipel modell				
PFDA 4 år	0,74	0,24-2,29	0,60	151
PFDA 8 år	2,28	0,77-6,72	0,14	115
PFDA 12 år	2,32	1,10-4,90	0,027	190

Bilaga 3.

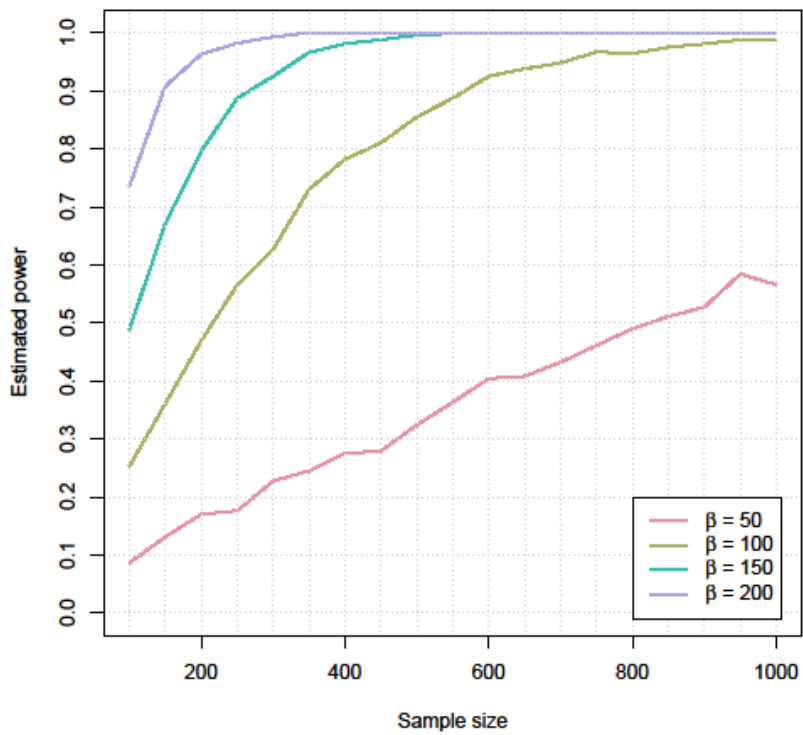
Stickprovsberäkningar för samband mellan POPar och födelseutfall



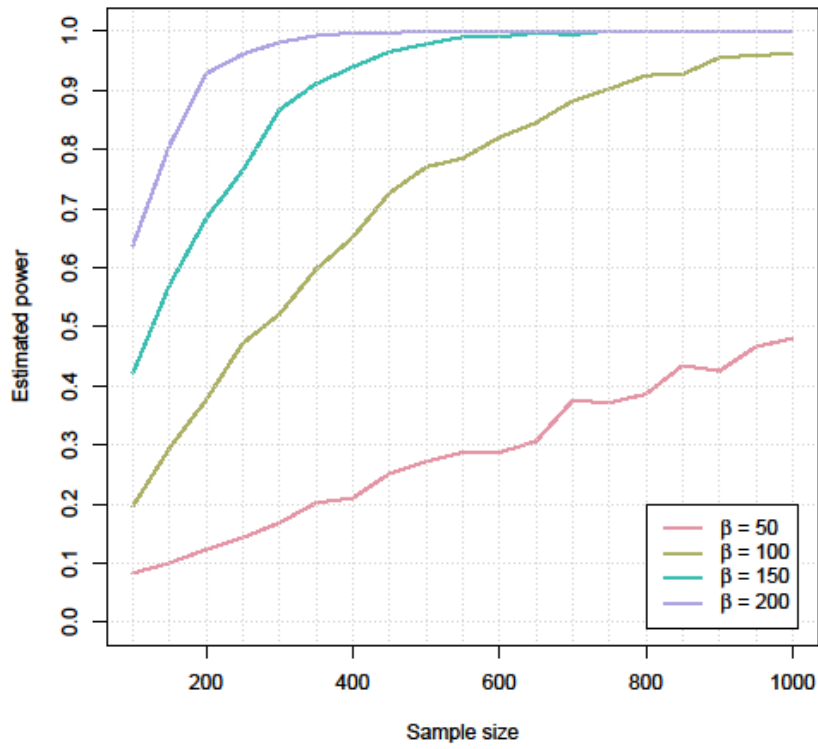
Mono-ortho PCBs vs Birth Weight



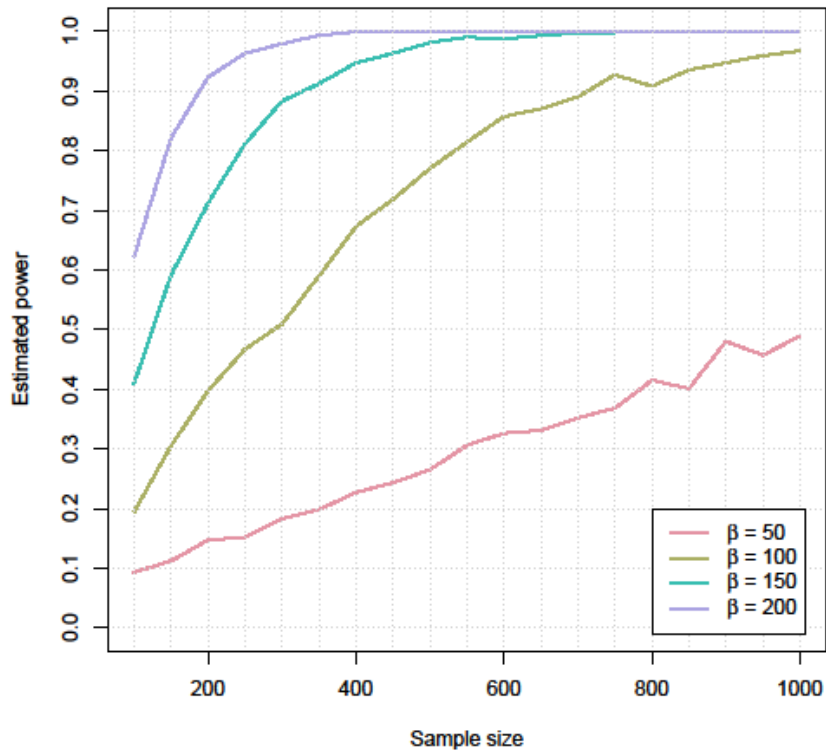
Non-ortho PCBs vs Birth Weight



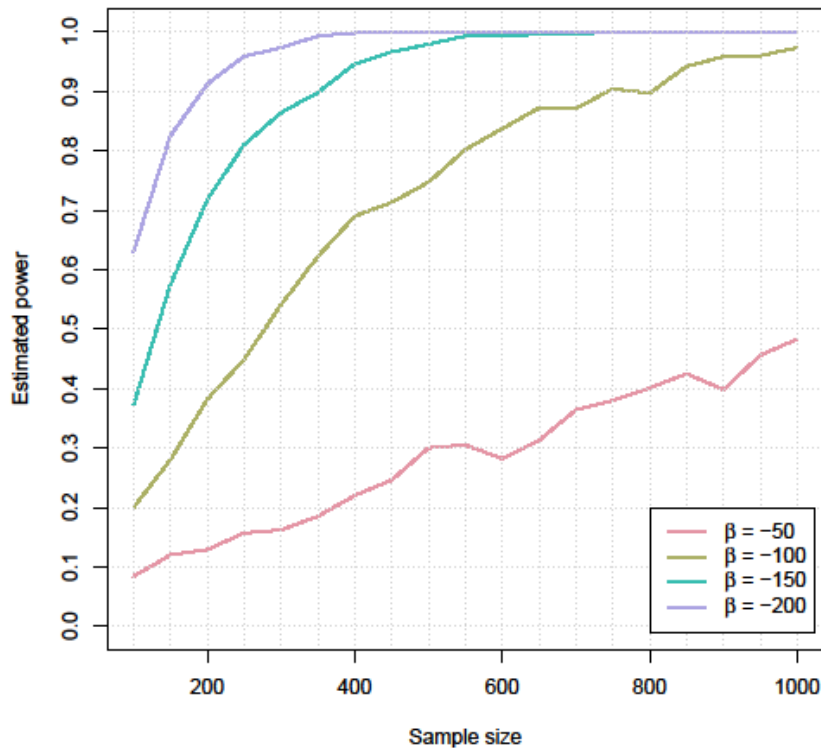
PCDD/F vs Birth Weight



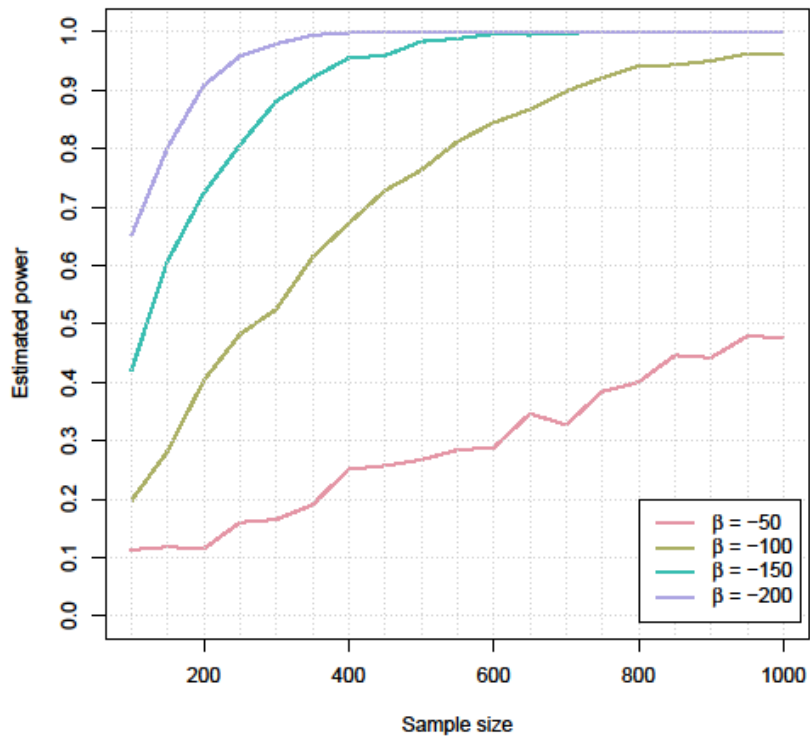
Total TEQ vs Birth Weight



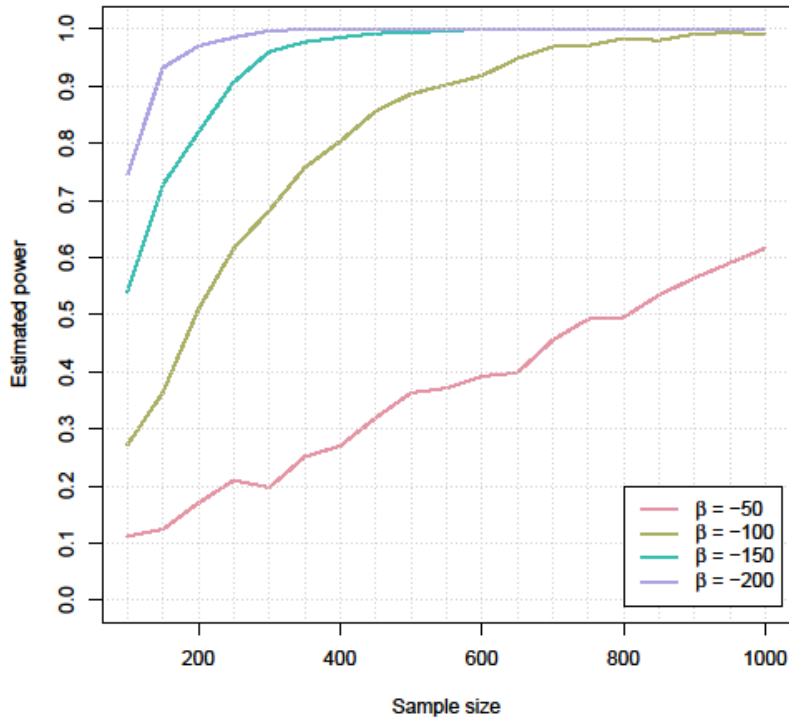
PFOA vs Birth Weight



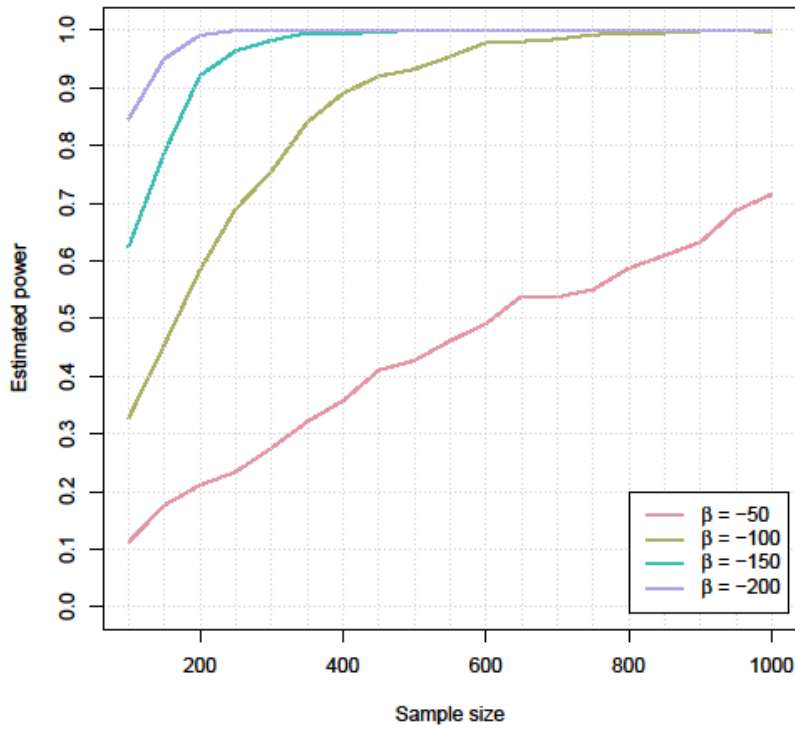
PFNA vs Birth Weight



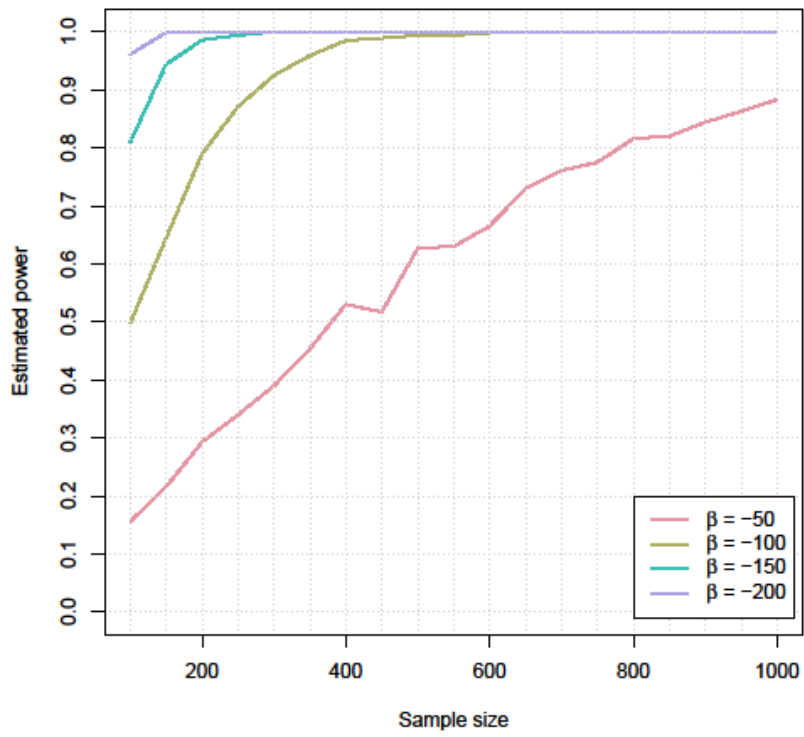
PFDA vs Birth Weight



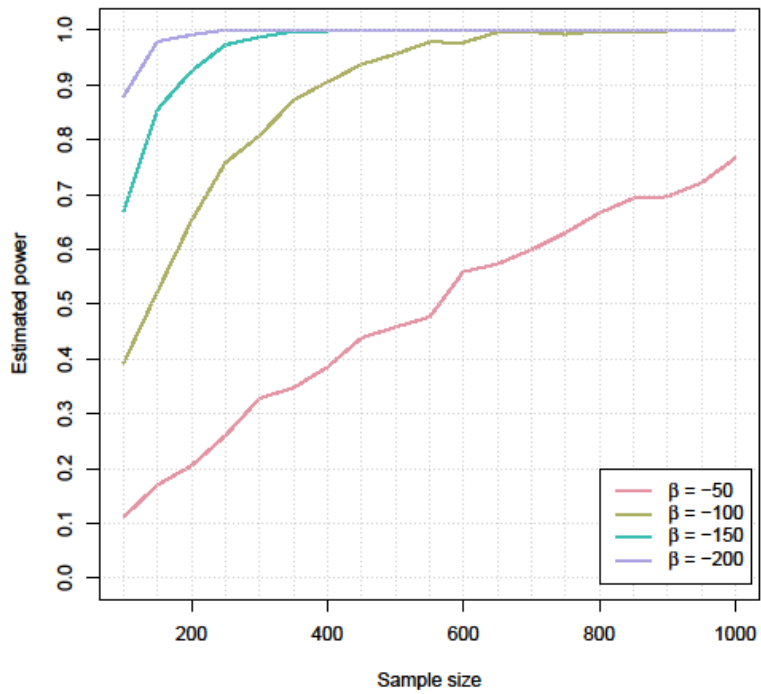
PFUnDA vs Birth Weight



PFHxS vs Birth Weight



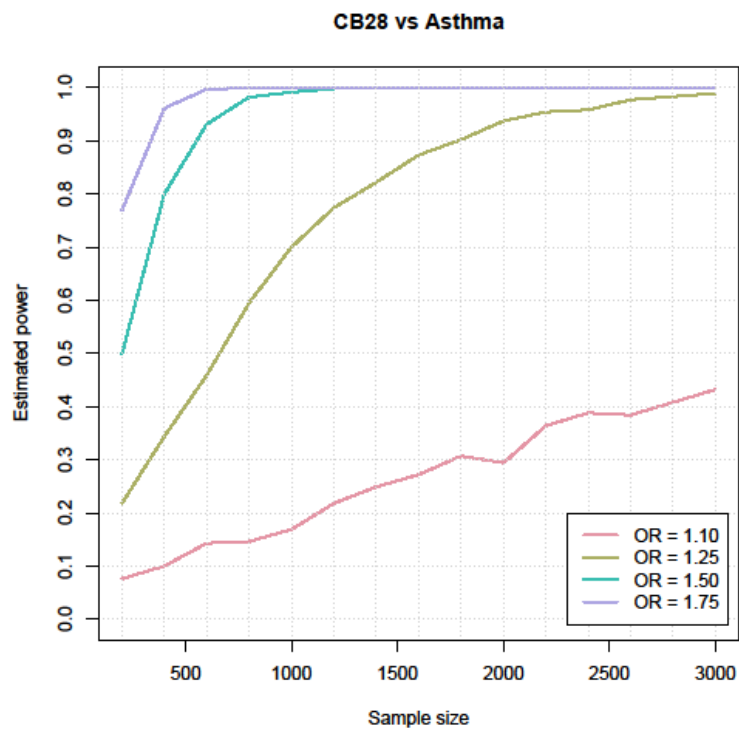
PFOS vs Birth Weight

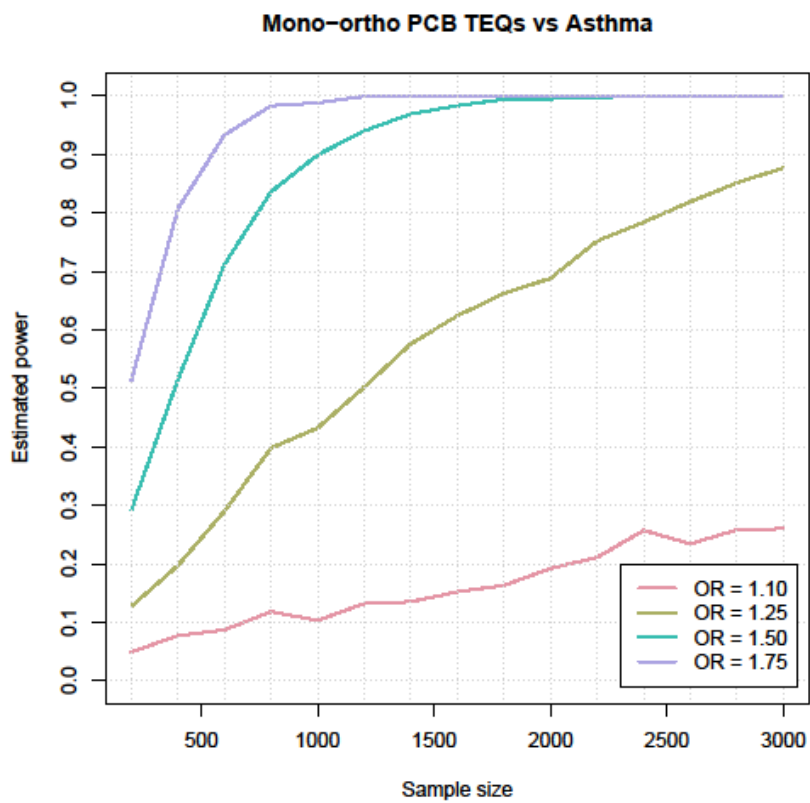
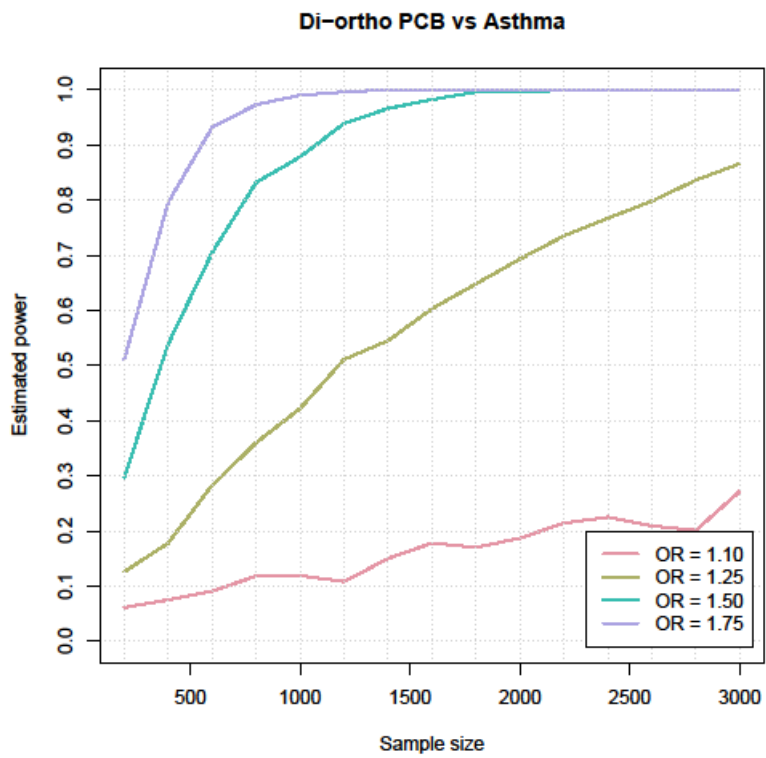


Bilaga 4.

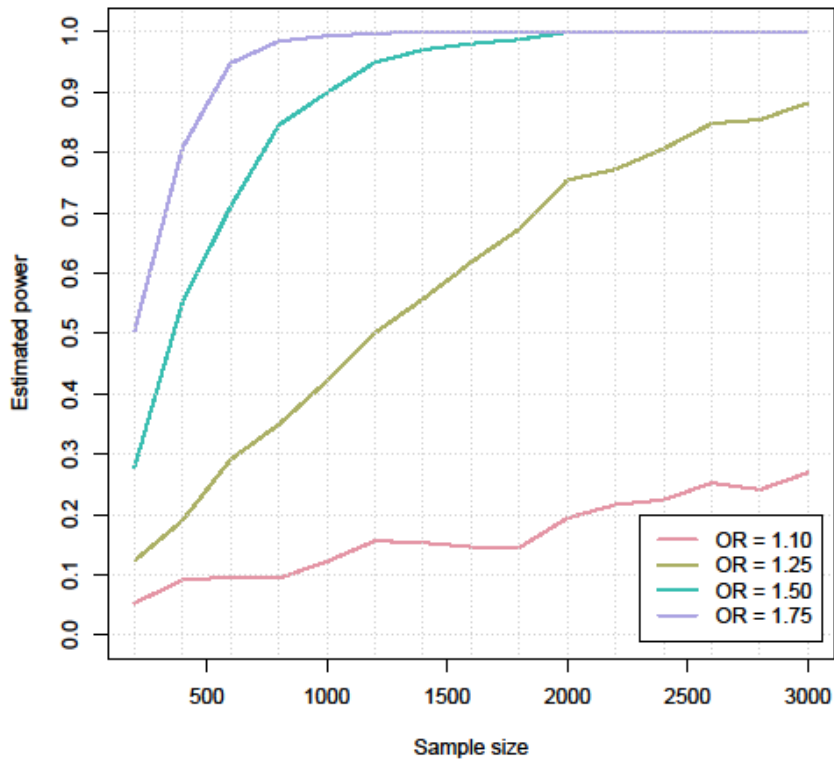
Stickprovsberäkningar för samband mellan POPar och förekomst av astma, allergi och öroninfectioner.

Astma

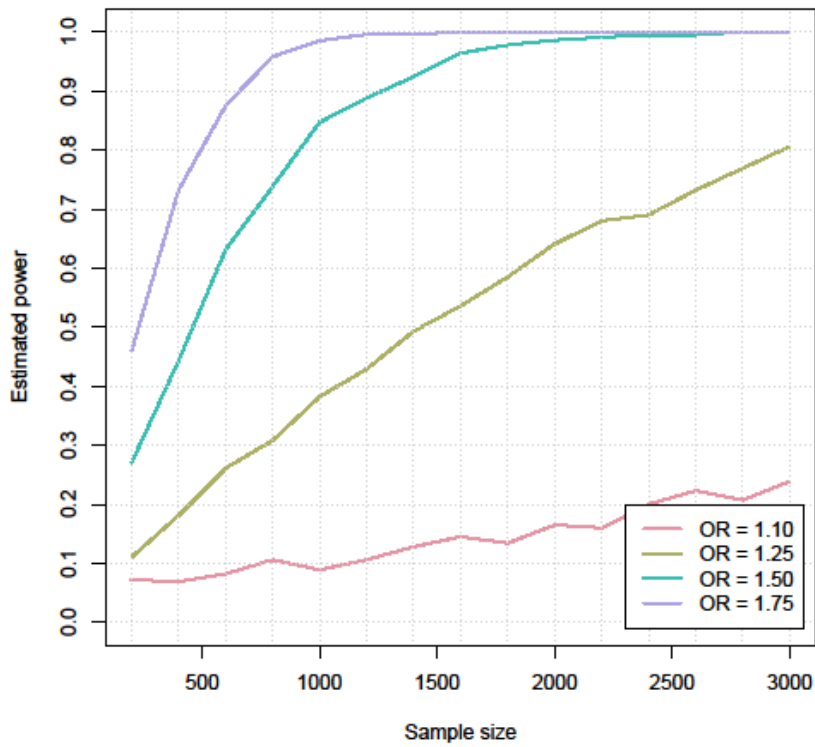




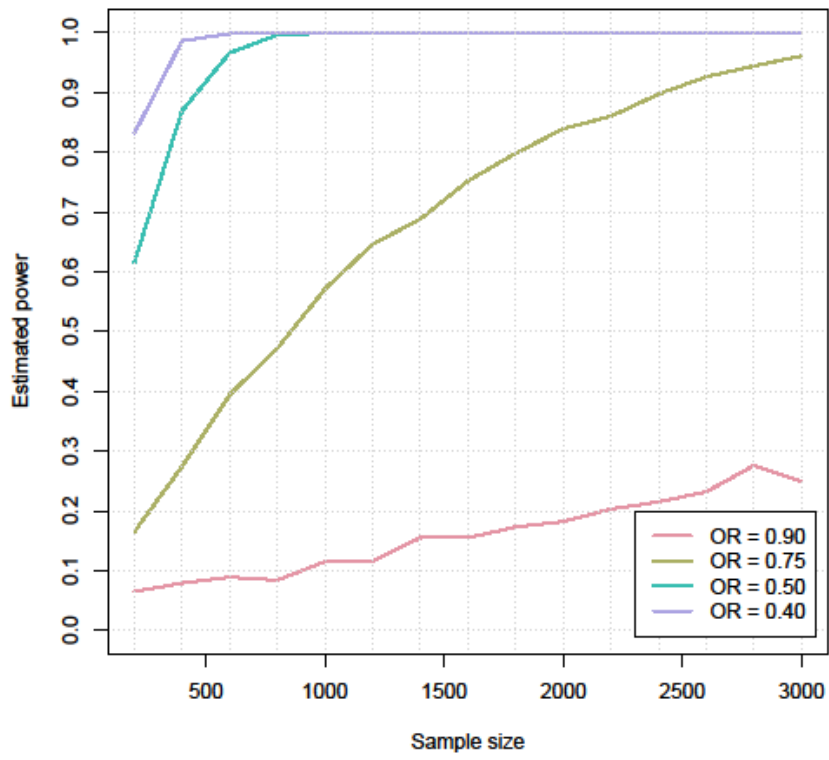
Non-ortho PCB TEQs vs Asthma



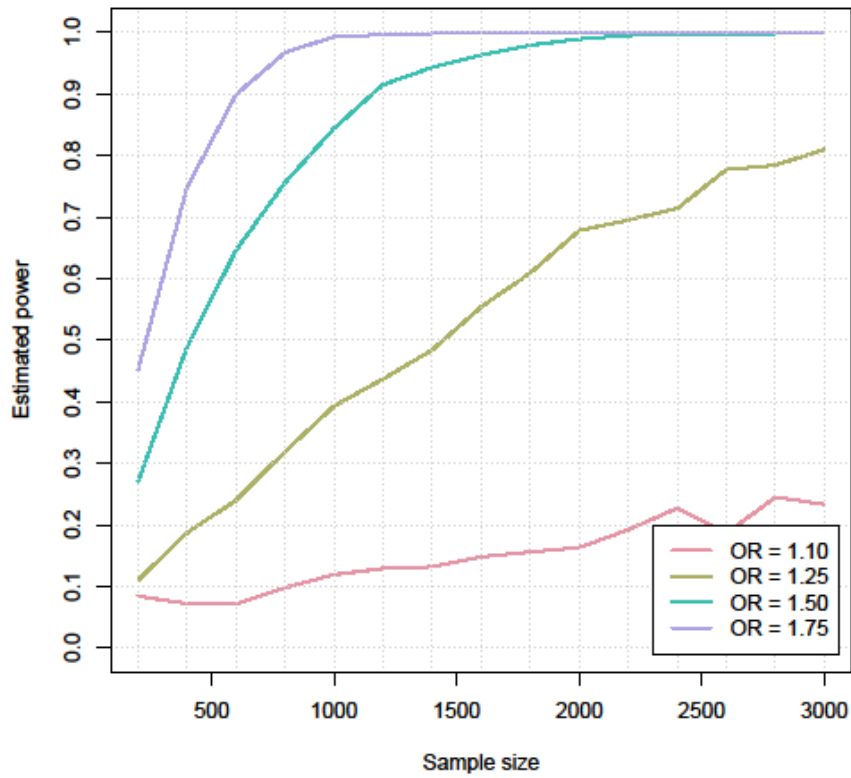
PCDD/F TEQs vs Asthma



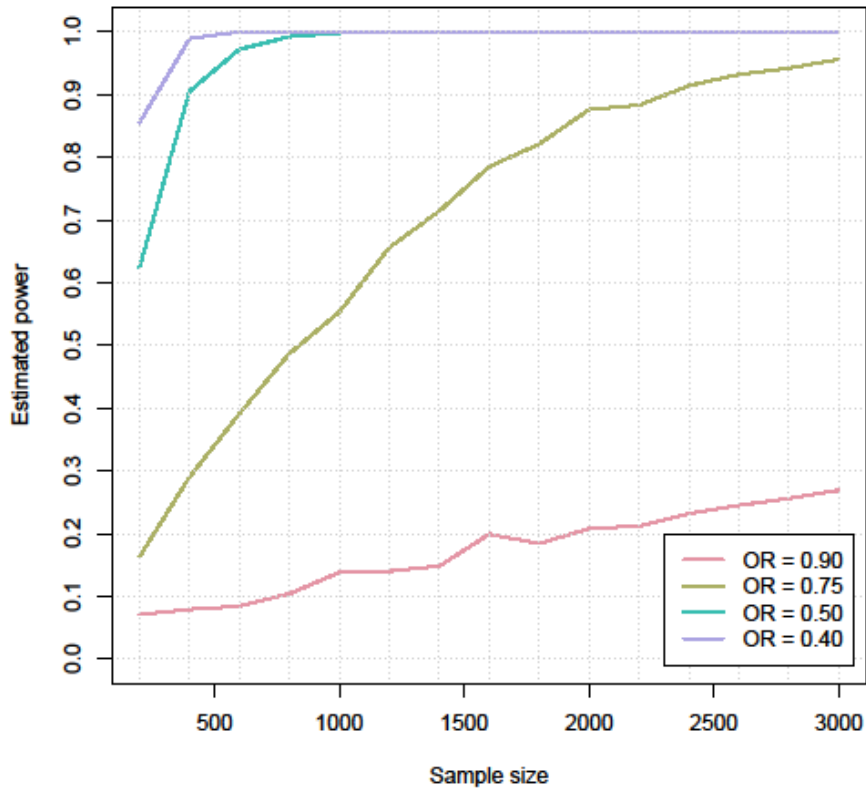
PCDD/F vs Asthma



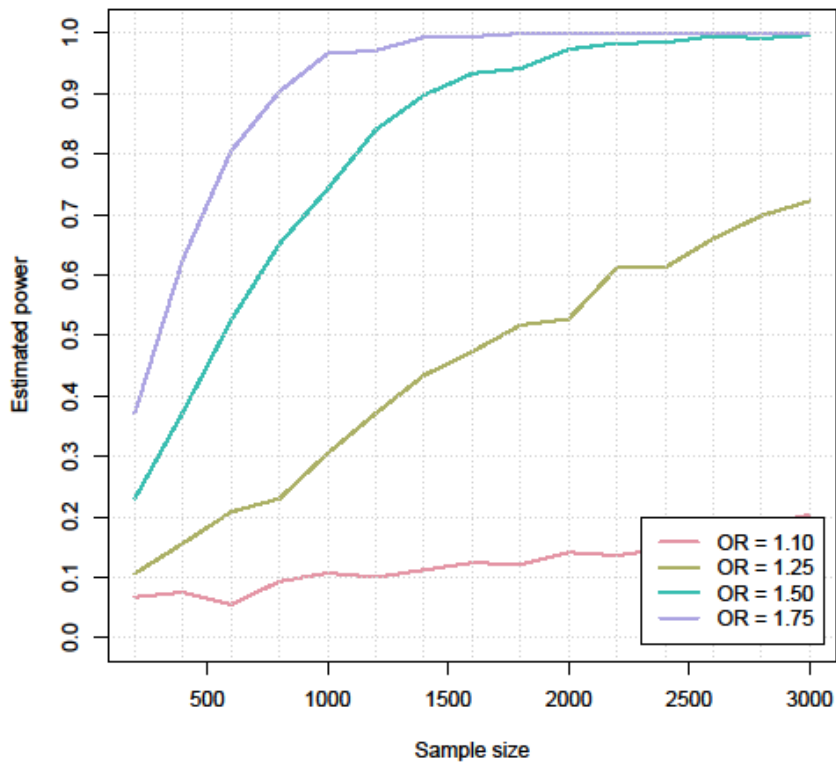
Total TEQ vs Asthma



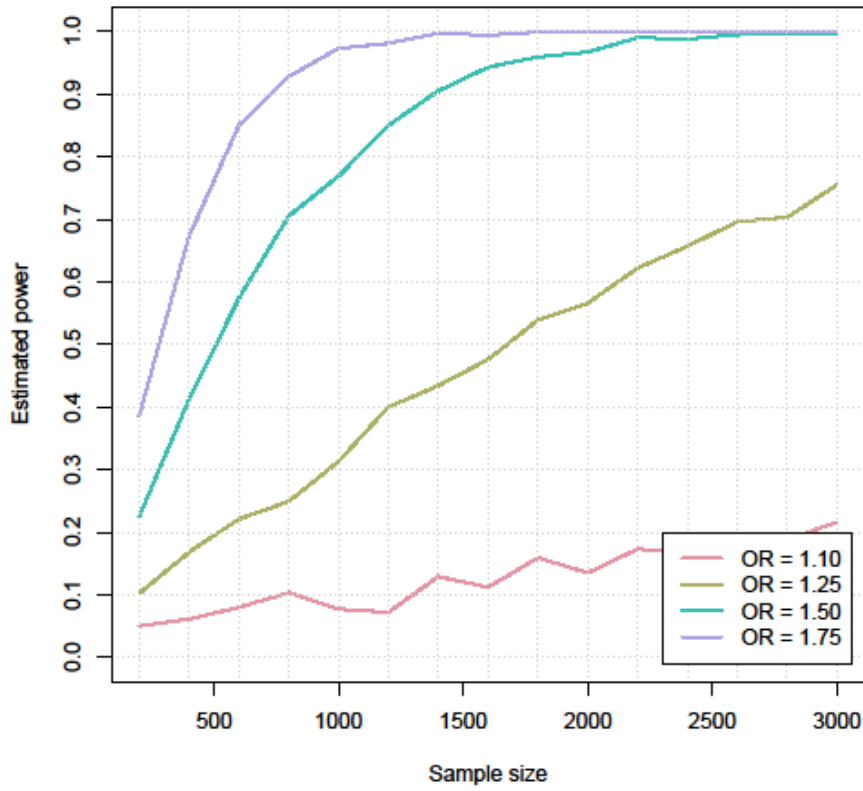
Total TEQ vs Asthma



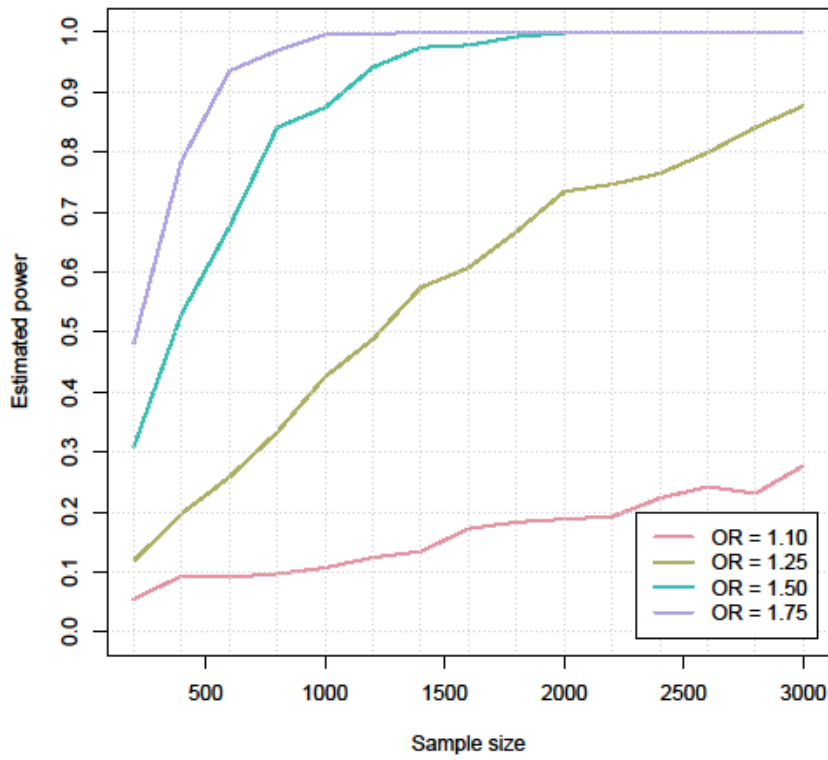
PFOA vs Asthma



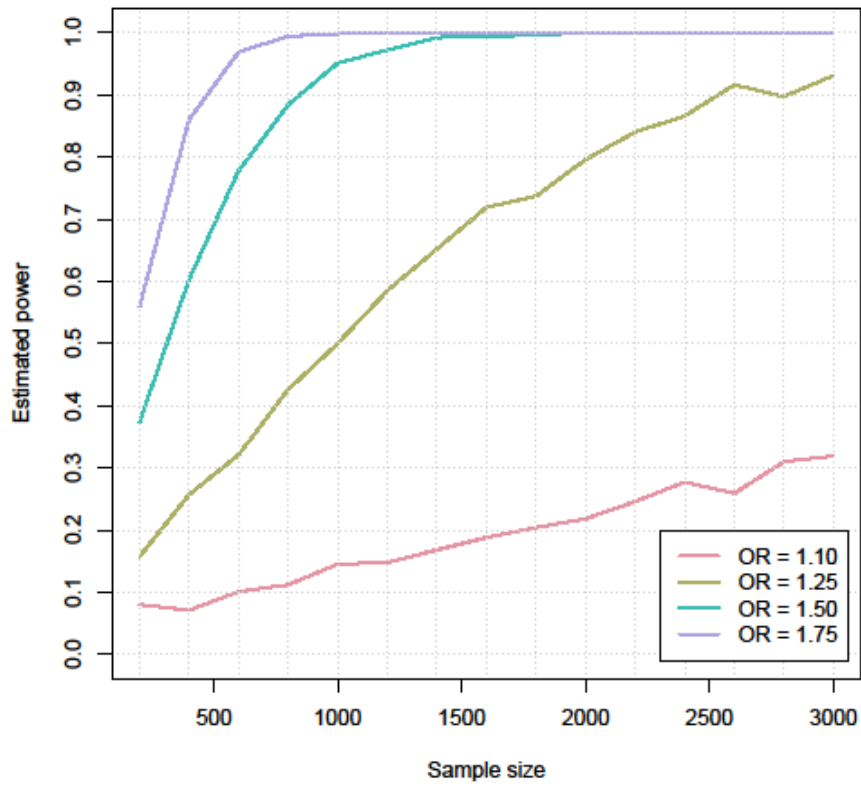
PFNA vs Asthma



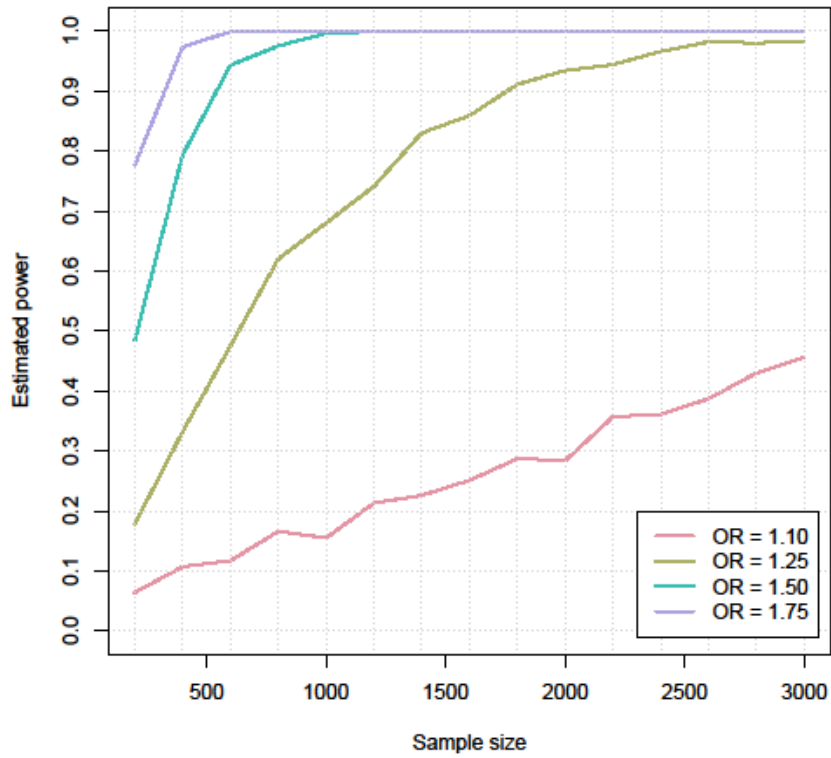
PFDA vs Asthma



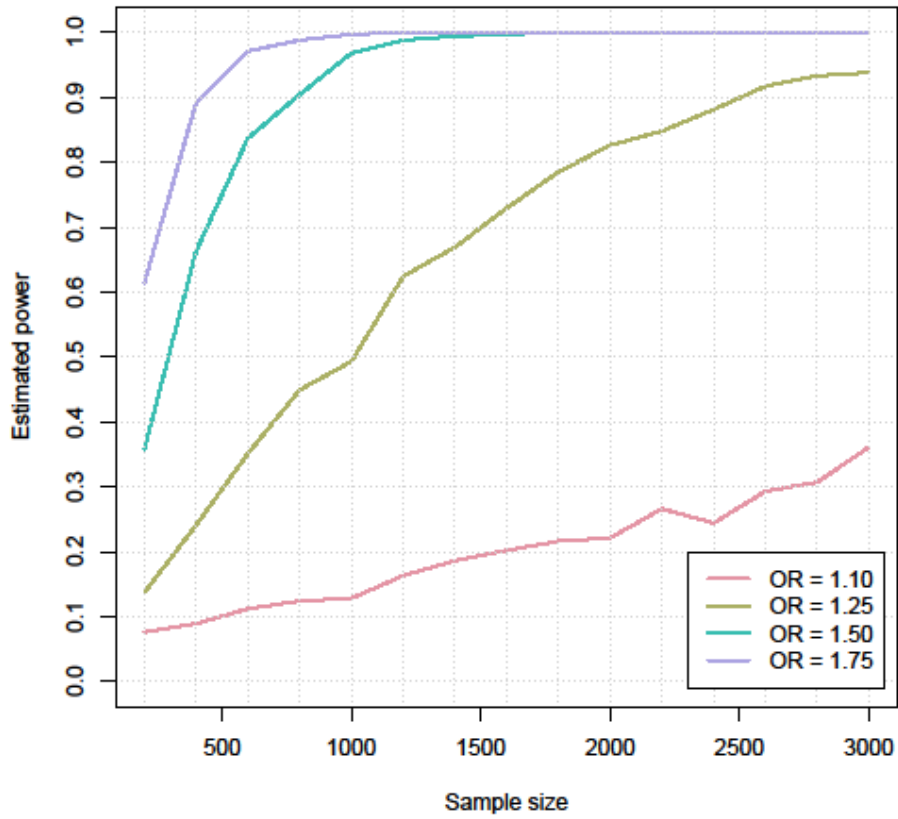
PFUnDA vs Asthma



PFHxS vs Asthma

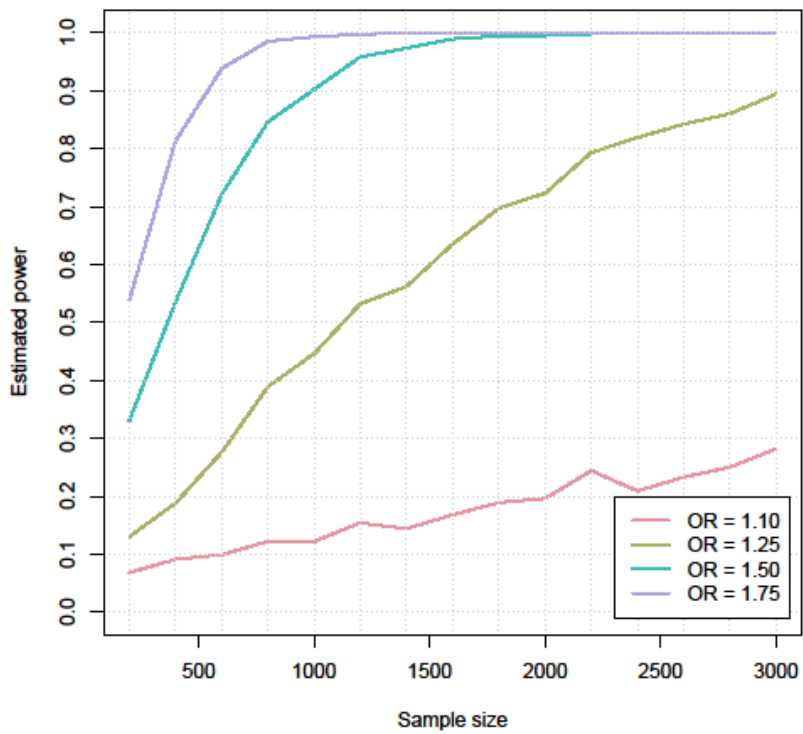


PFOS vs Asthma

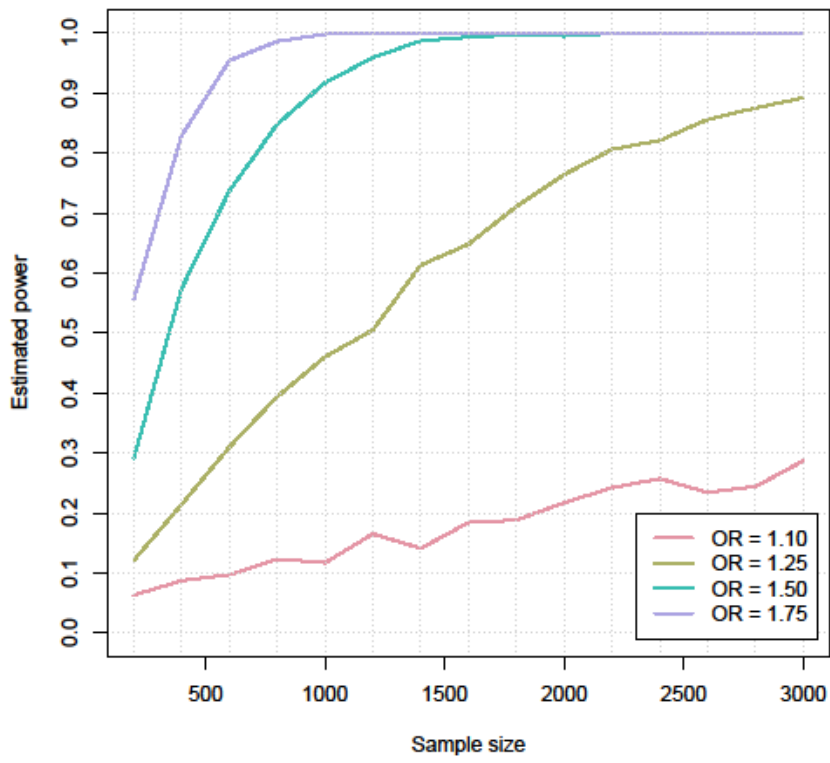


Allergi

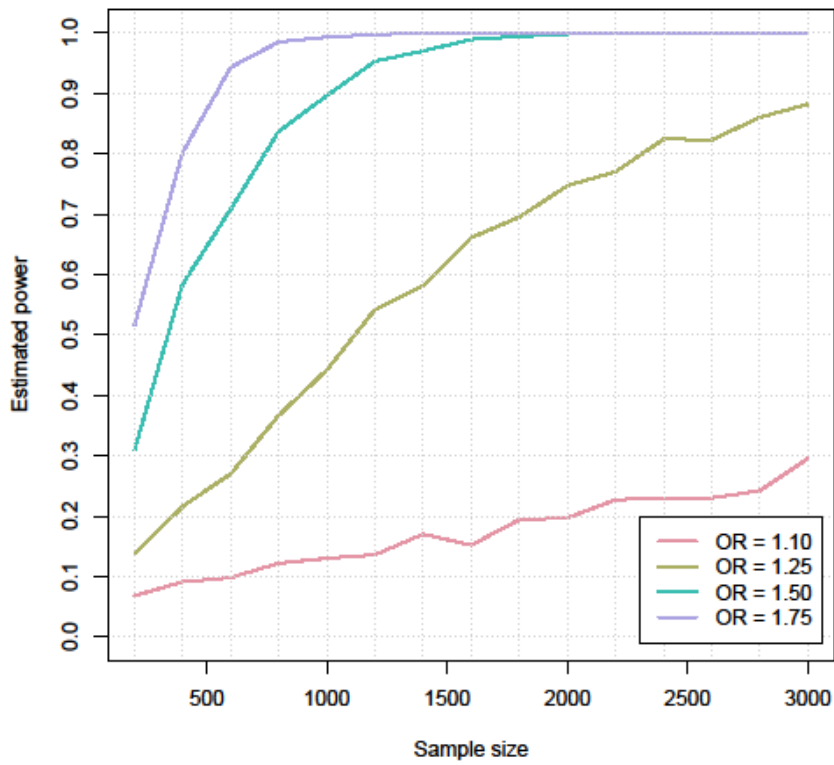
Di-ortho PCBs vs Allergy



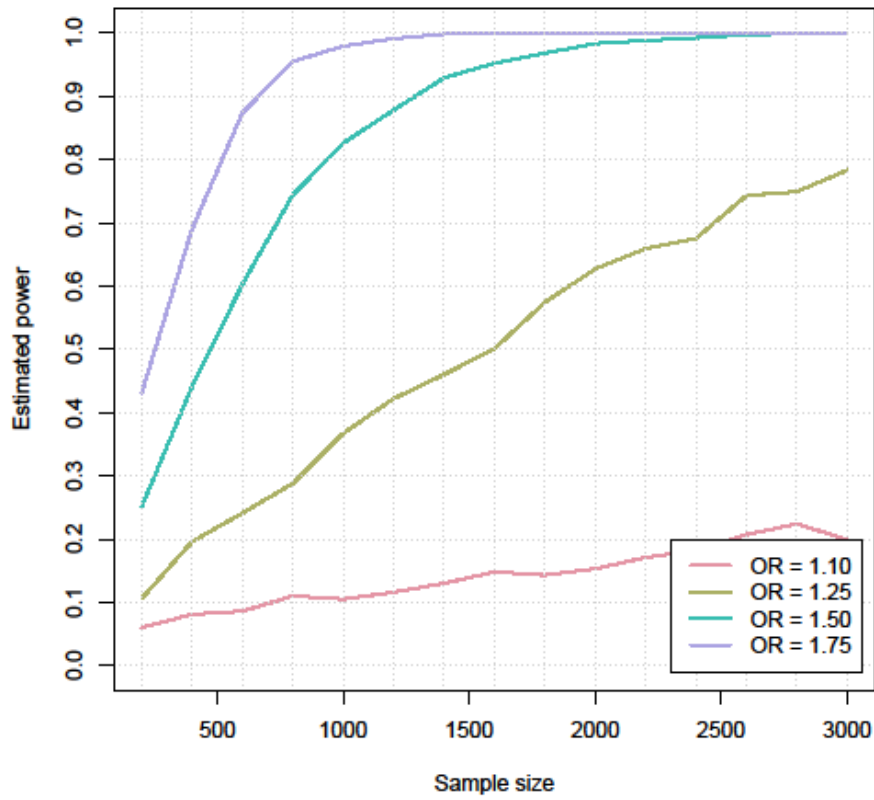
Mono-ortho PCB TEQs vs Allergy



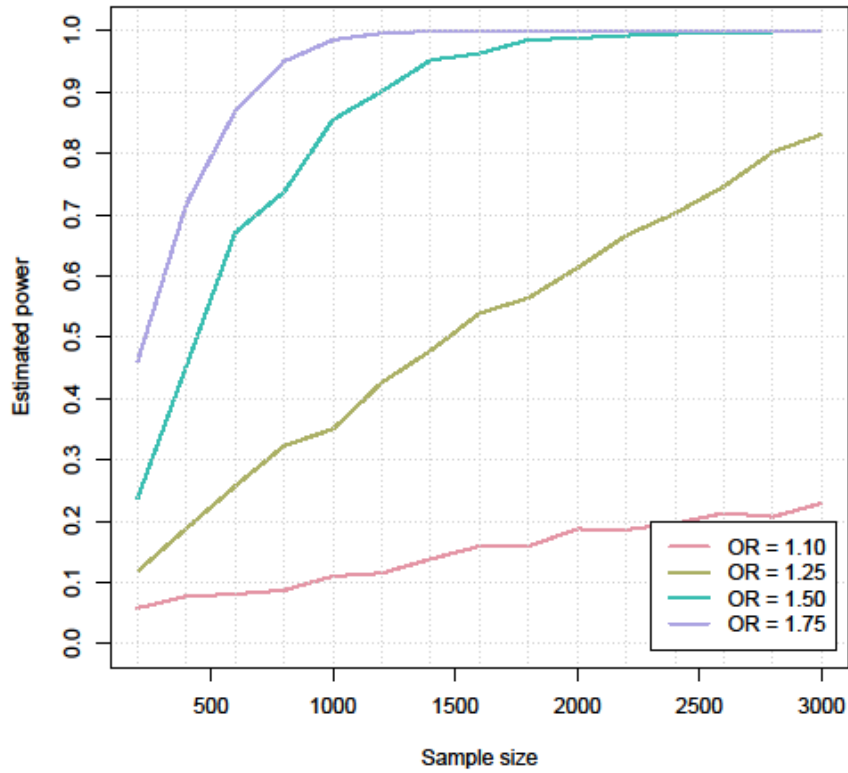
Non-ortho PCB TEQs vs Allergy



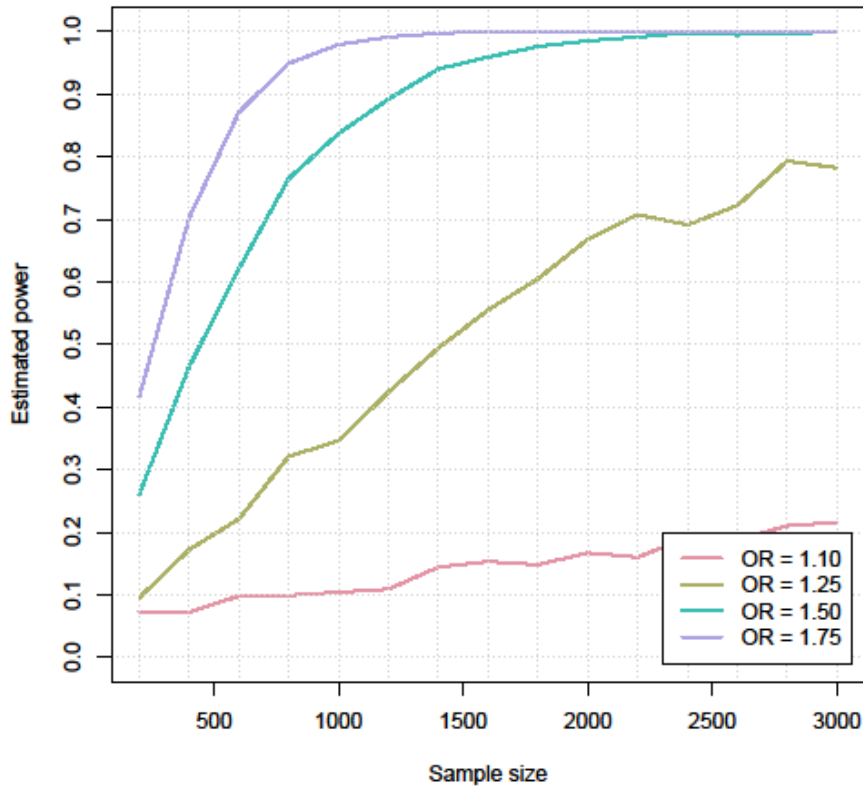
PCDD/F TEQs vs Allergy



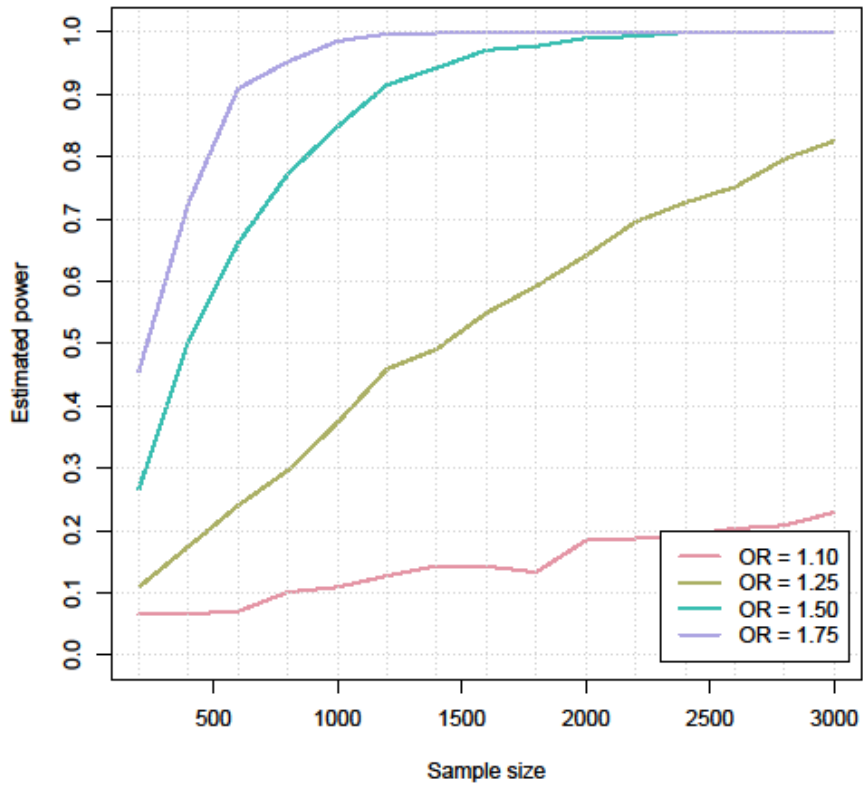
Total TEQ vs Allergy



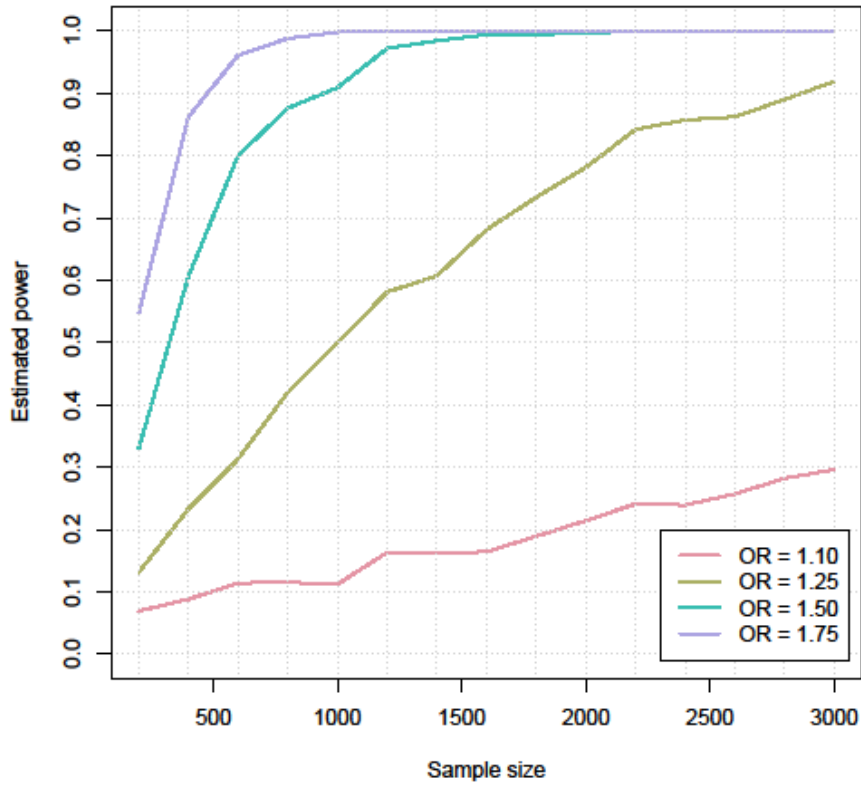
PFOA vs Allergy



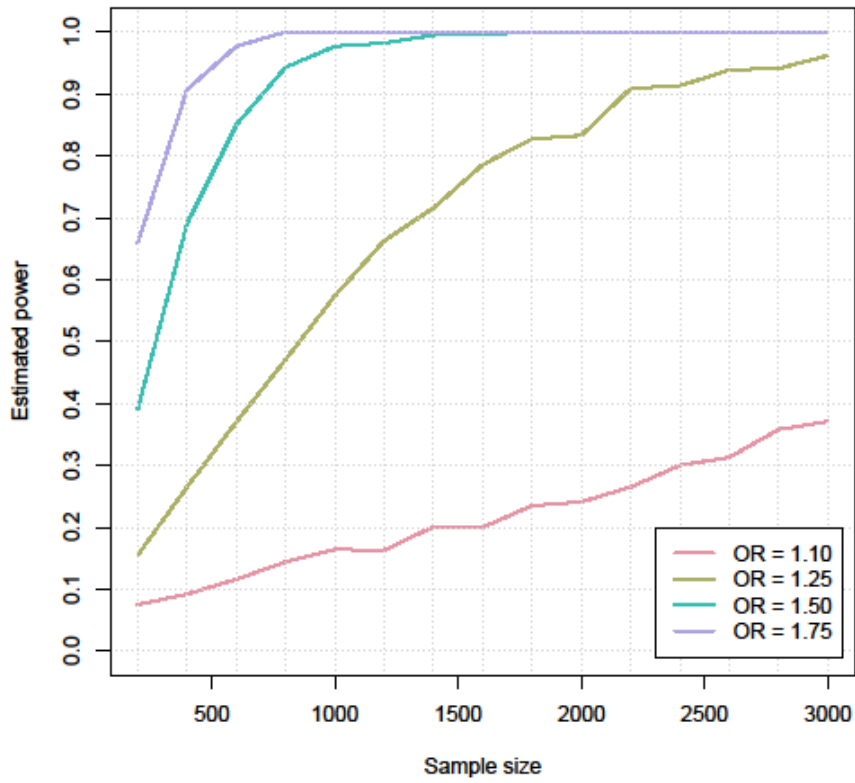
PFNA vs Allergy



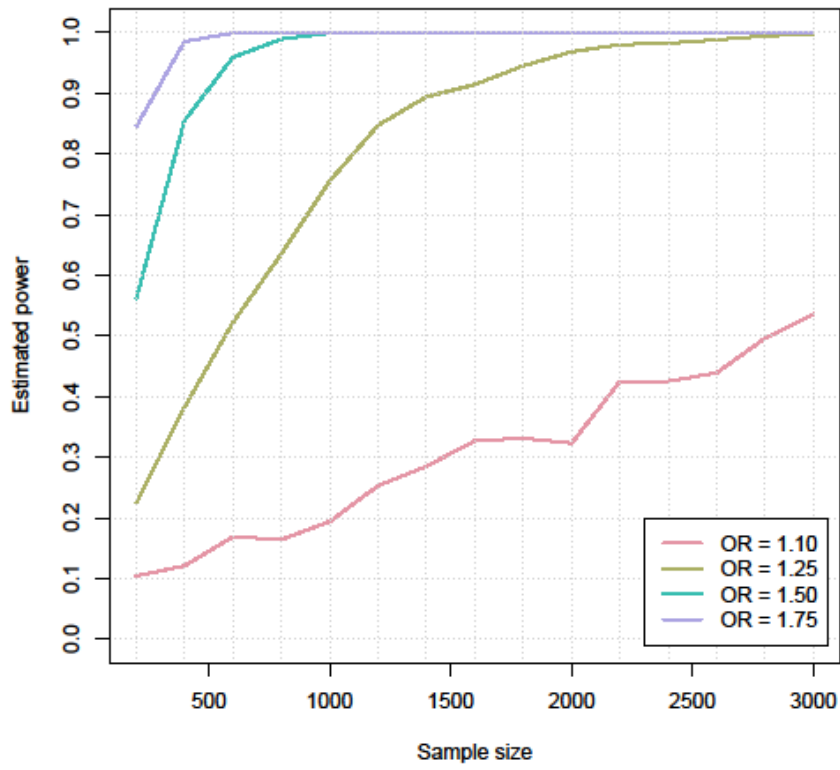
PFDA vs Allergy



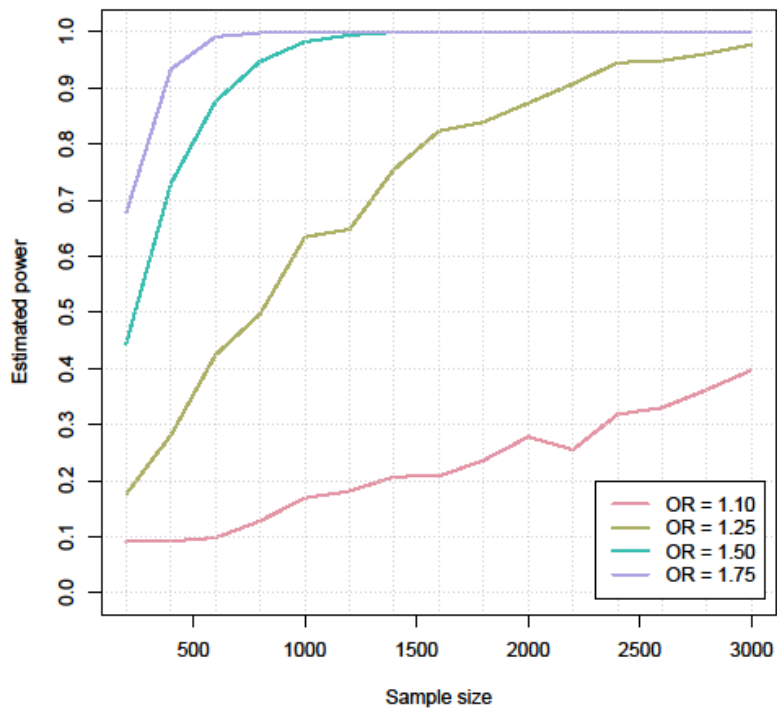
PFUnDA vs Allergy



PFHxS vs Allergy

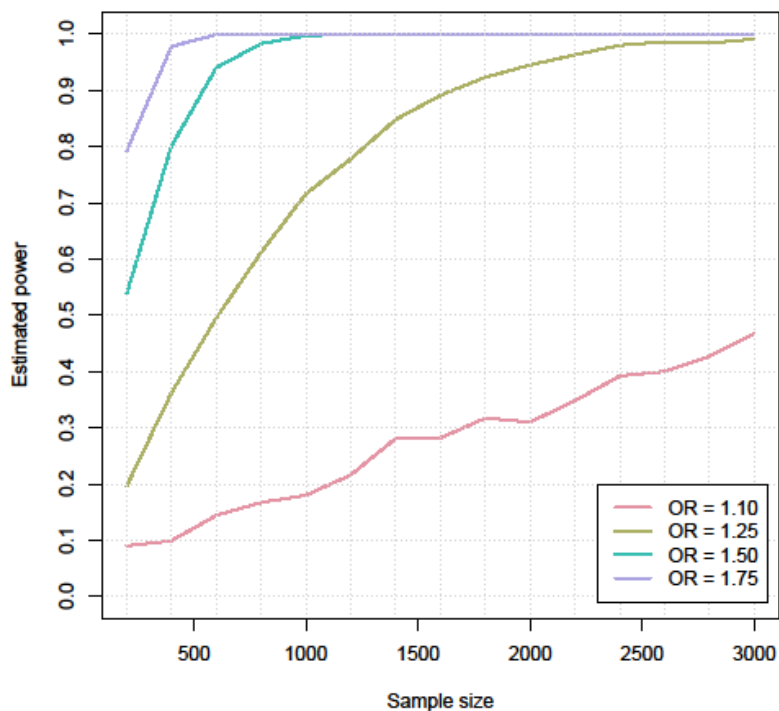


PFOS vs Allergy

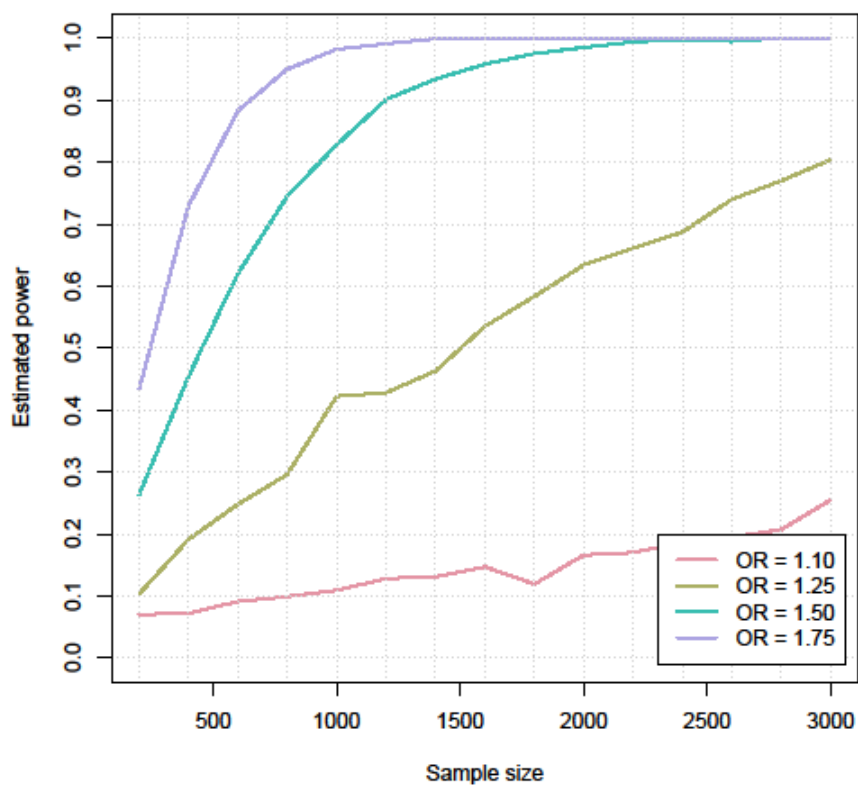


Öroninfektioner

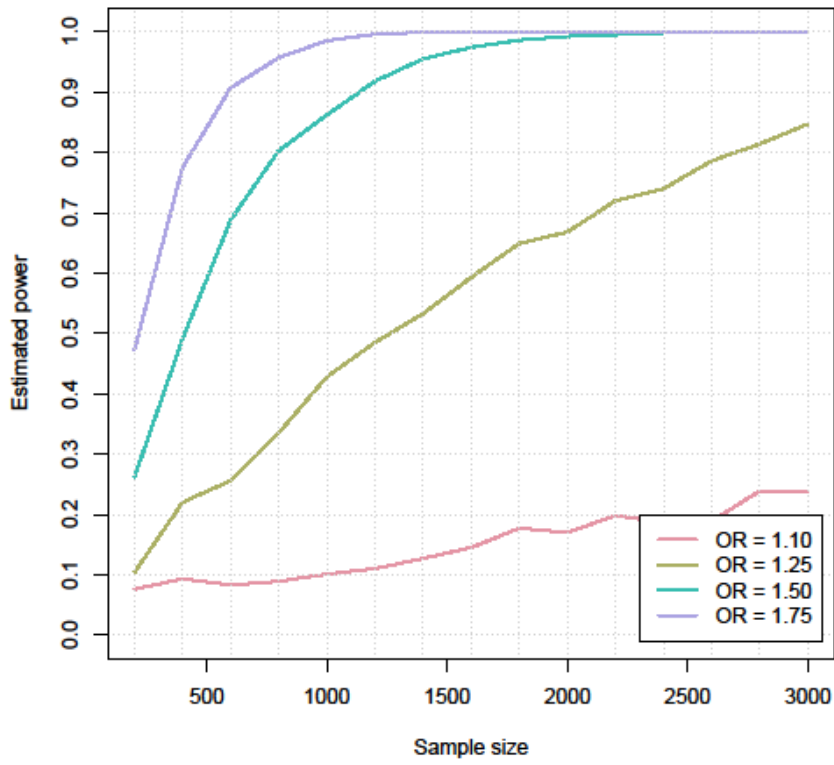
CB28 vs > 2 ear infections at age 12



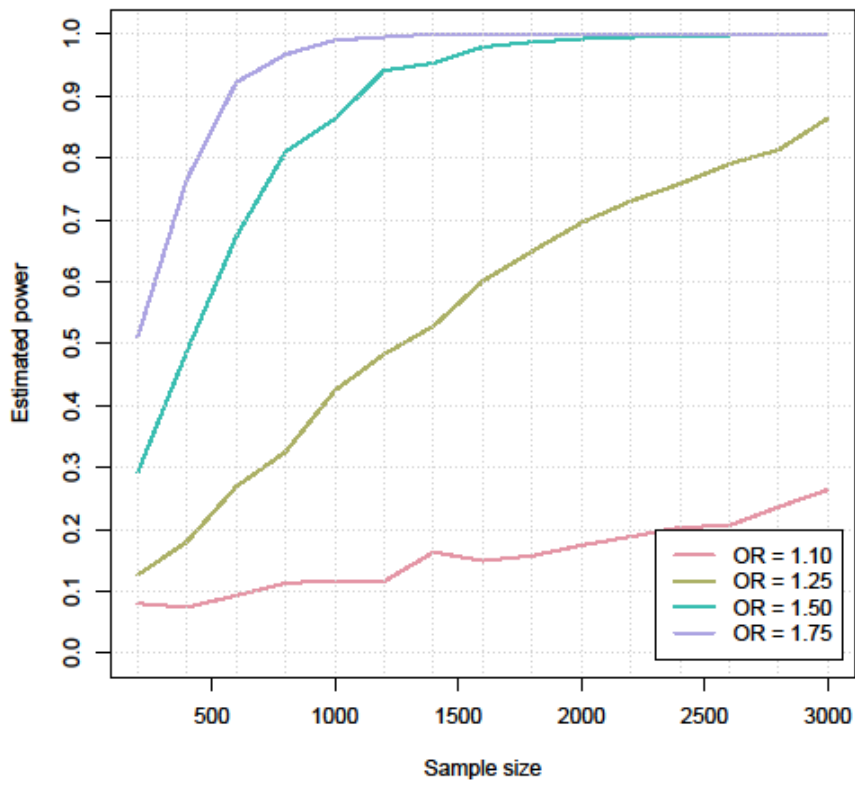
Di-ortho PCBs vs > 2 ear infections at age 12



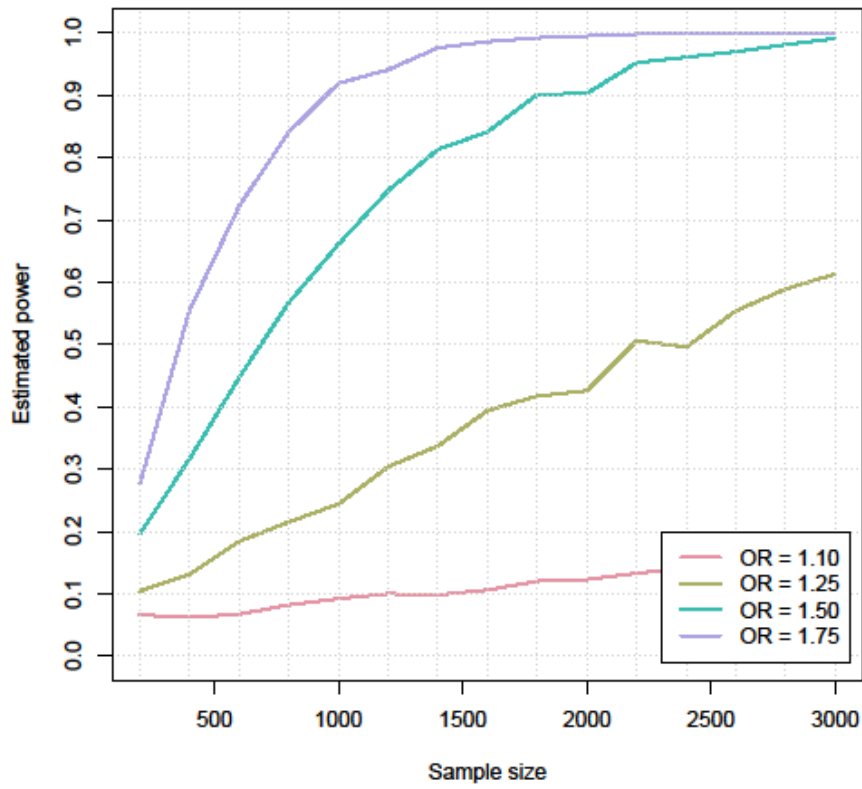
Mono-ortho PCB TEQs vs > 2 ear infections at age 12



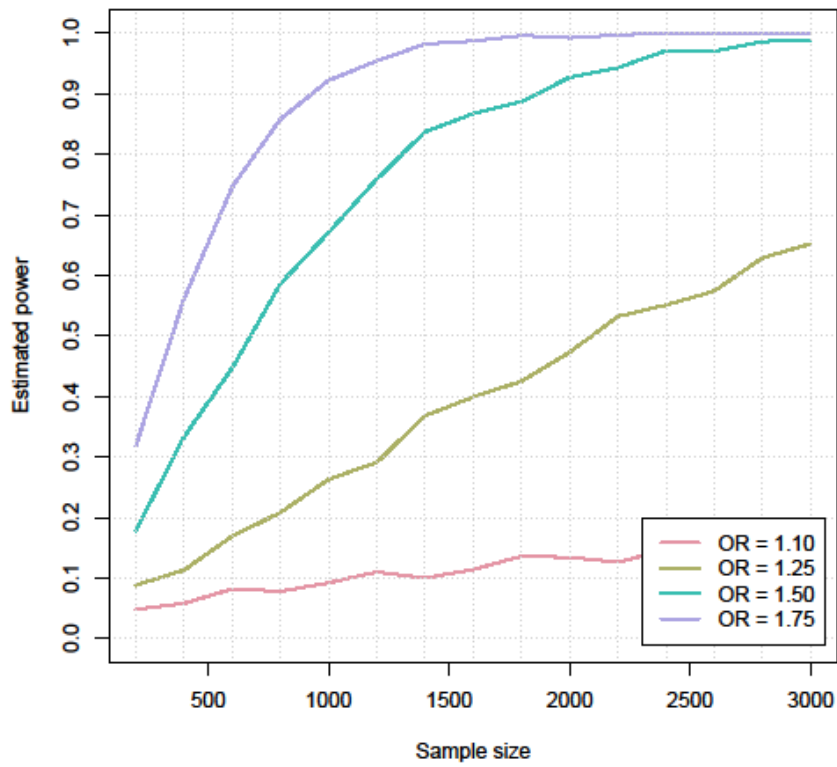
Non-ortho PCB TEQs vs > 2 ear infections at age 12



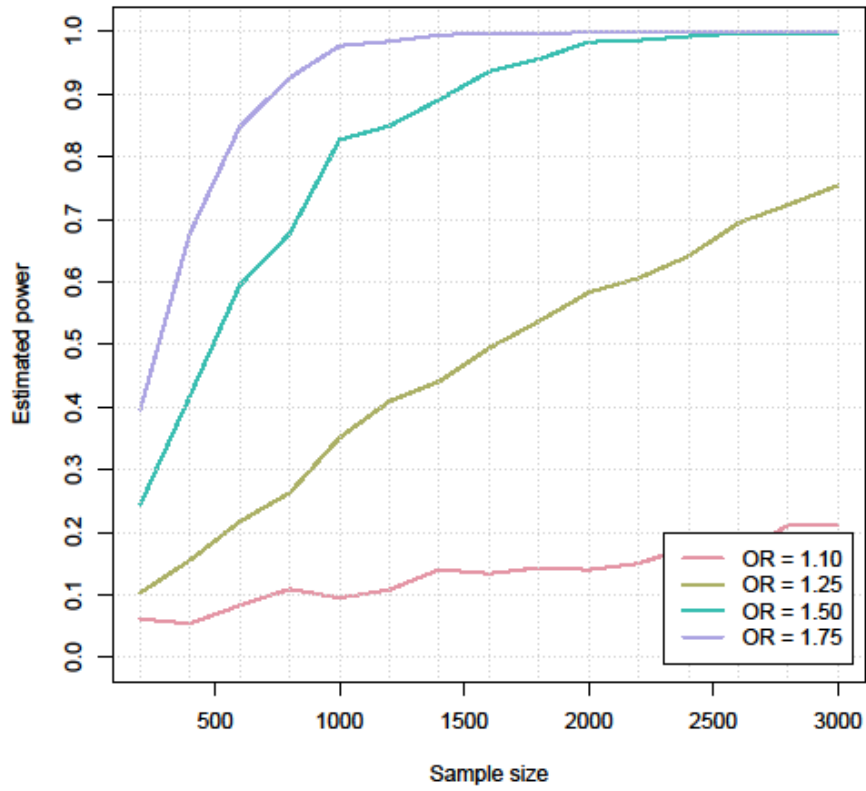
PCDD/F TEQs vs > 2 ear infections at age 12



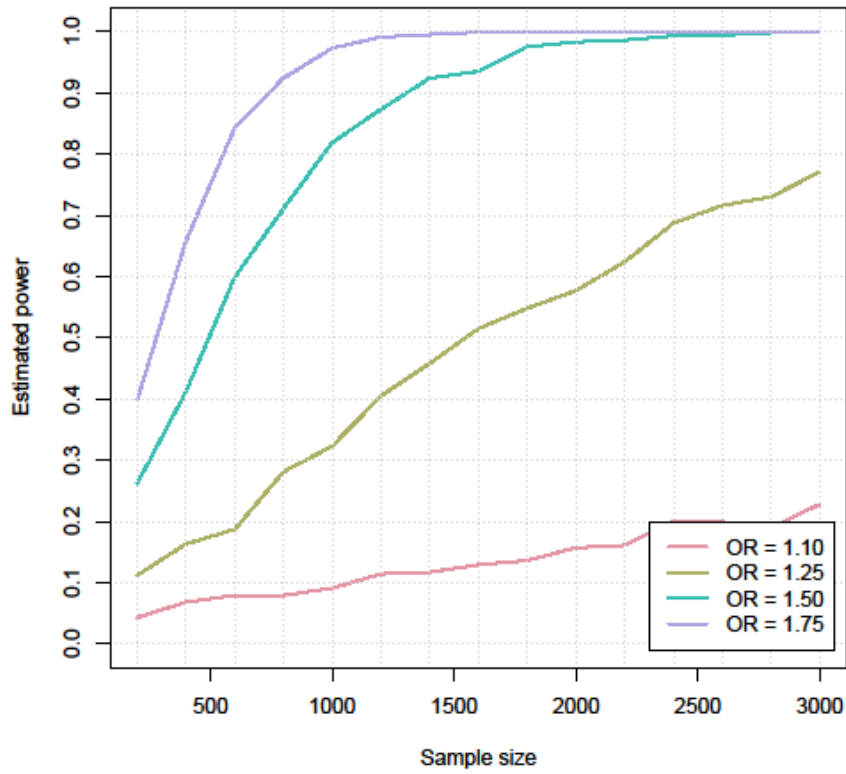
Total TEQ vs > 2 ear infections at age 12



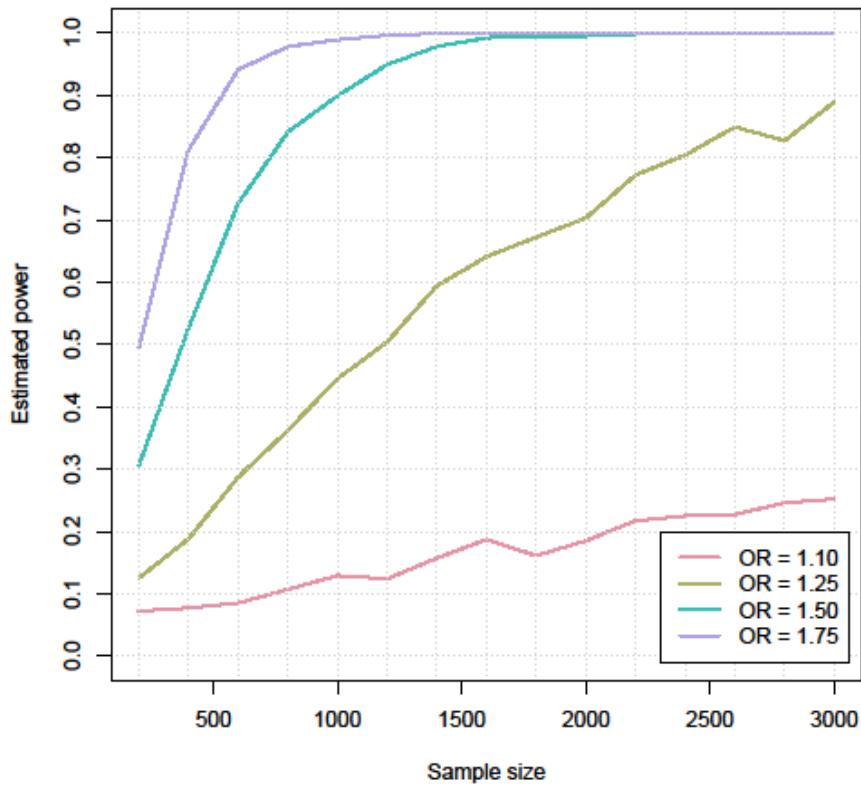
PFOA vs > 2 ear infections at age 12



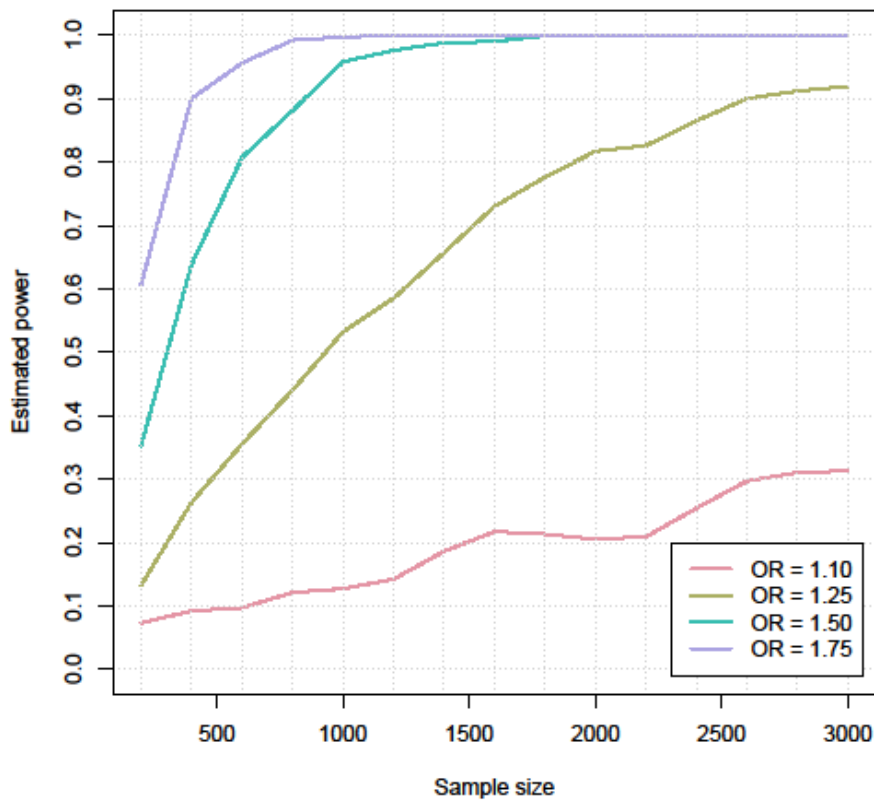
PFNA vs > 2 ear infections at age 12



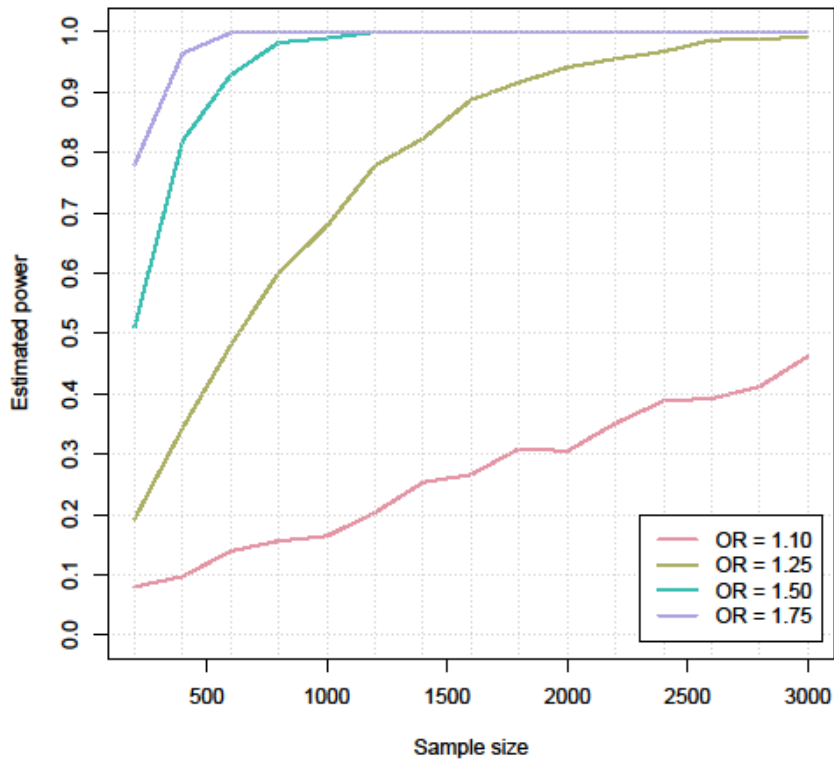
PFDA vs > 2 ear infections at age 12



PFUnDA vs > 2 ear infections at age 12



PFHxS vs > 2 ear infections at age 12



PFOS vs > 2 ear infections at age 12

