

Eviran tutkimuksia 3/2010

Ravinnon kasvinsuojeluainejäämät

Kumulatiivinen riskinarviointi



Eviran tutkimuksia 3/2010

Ravinnon kasvinsuojeluainejäämät
Kumulatiivinen riskinarviointi

Tutkimus- ja asiantuntijaryhmä:

Juha Laakso Evira, Riskinarvioinnin tutkimusyksikkö
(1.1.2011 alk. Turvallisuus ja kemikaalivirasto,
juha.laakso@tukes.fi)

Evira

Mikko Lavinto Riskinarvioinnin tutkimusyksikkö
Heidi Rasikari Riskinarvioinnin tutkimusyksikkö
Ulla Karlström Tuoteturvallisuusyksikkö

Tullilaboratorio

Kalevi Siivinen

MetropoliLab

Timo Lukkarinen

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

Marja-Leena Ovaskainen
Harri Sinkko
Heli Tapanainen
Suvi Virtanen

Tekijät haluavat erityisesti kiittää kommentoinnista seuraavia henkilöitä:

Maa- ja metsätalousministeriö

Tove Jern

Evira

Kirsti Savela Riskinarvioinnin tutkimusyksikkö
Mervi Savela Kasvinsuojeluainejaosto
Marja Suonpää Kasvinsuojeluainejaosto
Kimmo Suominen Riskinarvioinnin tutkimusyksikkö

Haluamme kiittää myös monia muita kommentointiin osallistuneita asiantuntijoita.

Kuvailulehti

Julkaisija	Elintarviketurvallisuusvirasto Evira
Julkaisun nimi	Ravinnon kasvinsuojeluainejäämät - kumulatiivinen riskinarviointi
Tekijät	Riskinarvioinnin tutkimusyksikkö
Tiivistelmä	<p>Kasvinsuojeluaineita käytetään elintarviketuotannossa kasvitautien ehkäisemiseen sekä kasvintuhoojien vaikutusten rajoittamiseen ja kasvun säätelyyn. Käytettyjen tehoaineiden riskinarviointi yksi kerrallaan on tuottanut tärkeää perustietoa, mutta se ei ole antanut selkeää kokonaisvaltaisesti, ottaen kaikki elintarvikkeista havaitut tehoainejäämät mukaan arvioon kumulatiivisesti. Aikuisten lisäksi mukana on ensi kertaa myös lapsiryhmiä. Ensimmäistä kertaa Suomessa tarkastellaan sekä pitkäaikaista että akuuttia altistusta. Esitetty kumulatiivinen riskinarviointi perustuu vuosina 2002-2008 kasvinsuojeluainejäämien valvonnassa yhteensä 10 565 elintarvikenäytteestä saatuihin tutkimustuloksiin. Lisäksi riskinarvioinnissa on käytetty Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen ja DIPP-konsortion tuottamia aikuisten ja lasten ruoankulutustietoja (Finravinto 2007 ja DIPP-ravintotutkimukset).</p> <p>Ravinnon välittämälle tehoainejäämien altistukselle on tunnusomaista matala perustaso, jossa esiintyy lyhytaikaisia altistushuippuja. Kun ravinnon välittämä pitkäaikainen altistus kasvinsuojeluaineille on hyväksyttävällä tasolla, ei lyhytaikaisen altistuksen tilanne kaikilta osin ole yhtä hyvä. Kolmivuotiailla lapsilla todennäköisyys aRfD:n ylittymiselle on organofosfaattien ja karbamaattien osalta ollut suurempi kuin 0,1 % eli enemmän kuin yksi tuhannesta, mikä ei vielä vastaa tavoitteita. Ylitykset aiheutuvat tuontituotteista, koska niiden taustalla olevia karbamaatteja ja organofosfaatteja ei enää käytetä Suomessa. Myönteistä kehitystä on tapahtunut, mutta tilannetta on aiheellista edelleen seurata.</p>
Julkaisu-aika	12/2010
Asiasanat	kasvinsuojeluaineet, ravinnon välittämä kumulatiivinen altistus, terveysvaikutukset
Julkaisusarjan nimi ja numero	Eviran tutkimuksia 3/2010
Sivuja	110
Kieli	Suomi
Luottamuksellisuus	Julkinen
Julkaisun kustantaja	Elintarviketurvallisuusvirasto Evira
Taitto	Elintarviketurvallisuusvirasto Evira, virastopalveluyksikkö
ISSN	1797-2981
ISBN	978-952-225-079-7 (pdf)

Beskrivning

Utgivare	· Livsmedelssäkerhetsverket Evira
Publikationens titel	· Exposition av växtskyddsmedel via maten - en kumulativ riskvärdering
Författare	· Forskningsenheten för riskvärdering
Resumé	<p>· Växtskyddsmedel används i livsmedelsproduktionen för att förhindra växtsjukdomar och för att begränsa effekterna av skadegörare samt för reglering av tillväxten. Att man värderat risker av ett använt effektämne åt gången har producerat viktig grundinformation, men det har inte gett en klar helhetsbild av exponering av konsumenter. Därför granskades ärendet helhetsbetonat, så att alla i livsmedel framkomna rester av effektämnen kumulativt togs med i värderingen. För första gången var med också barngrupper utöver de vuxna. Likaså för första gången granskades i Finland både långvarig och akut exponering. Den framförda kumulativa riskvärderingen grundar sig på de forskningsresultat av 10 565 livsmedelsprov som erhöles vid övervakningen av växtskyddsmedelsrester under åren 2002–2008. Dessutom har man i riskvärderingen använt de uppgifter om vuxnas och barns matkonsumtion som producerats av Institutet för hälsa och välfärd och DIPP-konsortiet (Finravinto 2007 och DIPP-näringsundersökningarna).</p> <p>· Exponering för rester av effektämnen i kosten kännetecknas av en låg grundnivå med kortvariga exponeringstoppar. Även om långvarig exponering för växtskyddsmedel via kosten ligger på godkänd nivå, är läget för alla delar inte lika bra med kortvarig exponering. Sannolikheten för överskridande av aRfD har hos 3-åriga barn varit större än 0,1 %, dvs. fler än 1 av 1 000 när det gäller organofosfater och karbamater, vilket ännu inte motsvarar de mål som ställts. En positiv utveckling har skett, men det är skäl att vidare följa läget.</p>
Utgivningsdatum	· 12/2010
Referensord	· växtskyddsmedel, kumulativ exposition, hälsoeffekter
Publikationsseriens namn och nummer	· Eviras undersökningar
Antal sidor	· 110
Språk	· Finska
Konfidentialitet	· Offentlig handling
Föreläggare	· Livsmedelssäkerhetsverket Evira
Layout	· Livsmedelssäkerhetsverket Evira, Enhet för ämbetsverkstjänster
ISSN	· 1797-2981
ISBN	· 978-952-225-079-7 (pdf)

Description

Publisher	: Finnish Food Safety Authority Evira
Title	: Dietary exposure to plant protection products - a cumulative risk assessment
Authors	: Risk Assessment Research Unit
Abstract	: <p>Plant production products are used to prevent plant diseases, to restrict harmful organisms, and to regulate growth. The consumer risks of active substances are evaluated considering one substance at a time, which gives crucial information, but as such cannot give an overall picture of dietary exposure. The probability of dietary exposure was estimated by cumulative simulation methods. For the first time in Finland exposure estimation in acute setting and also among sensitive groups, such as young children, has been carried out. The cumulative risk assessment presented herein is based on research results gained in control of pesticides residues from a total of 10 565 foodstuff samples. Moreover, risk assessment has utilised data on food consumption of adults and children, produced by the National Institute for Health and Welfare and the DIPP Consortium (the National FINDIET 2007 Survey and DIPP Nutrition Studies).</p> <p>Dietary exposure to residues of plant protection products is characterized by a low chronic exposure level, on which higher acute exposure occasionally takes place.</p> <p>While chronic exposure to pesticide residues did not raise any concerns, the situation in acute exposure setting cannot be considered equally good. Carbamates and organophosphates resulted in aRfD exceedances among children and adults with a probability higher than 0,01%. While the probability of an aRfD exceedance in adult group in the past few years has decreased to acceptable levels, among three-year old children it has not. Although the most important underlying carbamates and organophosphates are not used in Finland any more, current situation does not in all respects fulfil the goals set for the level of protection. Therefore monitoring of sensitive subpopulations should be continued.</p>
Publication date	: 12/2010
Keywords	: plant protection products, cumulative, consumer risk, exposition, health effects
Name and number of publication	: Evira Research Reports 3/2010
Pages	: 110
Language	: Finnish
Confidentiality	: Public
Publisher	: Finnish Food Safety Authority Evira
Layout	: Finnish Food Safety Authority Evira, In-house Services
ISSN	: 1797-2981
ISBN	: 978-952-225-079-7 (pdf)

Sisällys

Yhteenveto	8
1 Johdanto	10
1.1 Kasvinsuojeluvalmisteet ja niiden tehoaineet	10
1.2 Hankkeen taustaa	13
1.3 Tavoitteet.....	13
1.4 Riskinarvioinnin vaiheet	14
2 Vaaranarviointi (Riskinarvioinnin vaihe 1)	15
2.1 Vaaran tunnistus (Riskinarvioinnin vaihe 1a).....	15
2.2 Tarkasteltavien agenssien indetifiointi	16
2.2.1 EU-alueella hyväksytyt (Dir. 91/414 EEC Annex I) tehoaineet ...	16
2.2.2 EU-alueella kielletyt tehoaineet	17
2.2.3 Apuaineet	17
2.3 Jäämän määritelmät.....	17
2.3.1 Enimmäismäärät	19
2.4 Tehoaineryhmien tunnistaminen riskinarviointia varten	20
2.4.1 Yleistä.....	20
2.4.2 Aineiden yhteisvaikutukset.....	21
2.4.3 Riskinarviointia varten valitut tehoaineryhmät	22
2.4.3.1 Organofosfaatit ja karbamaatit	22
2.4.3.2 Atsolit ja triatsolit.....	25
2.4.3.3 Pyretroidit.....	27
2.4.3.4 Neonikotinoidit	28
2.4.3.5 Ryhmä endosulfaani	28
2.4.3.6 Ryhmät "Muut fungisidit ja muut"	29
2.5 Vaaran annosvasteisuus (Riskinarvioinnin vaihe 1b).....	29
2.5.1 Yleistä.....	29
2.5.2 Herkät väestöryhmät	31
2.5.3 Toksikokinetiikka	31
2.5.4 Toksikodynamiikka	34
2.5.5 Vaaraa kuvaavat ainekohtaiset kynnysarvot	35
2.5.6 Kumulatiivinen annosvaste.....	38
2.5.7 Syöpävaaran omaavat aineet	39

3 Altistuksen arviointi (Riskinarvioinnin vaihe 2)	40
3.1 Suomalaisten ruoankulutustiedot	40
3.1.1 Finravinto 2007 -ravintotutkimus	40
3.1.2 DIPP-ravintotutkimus	41
3.2 Pitoisuusaineistot	41
3.2.1 Elintarvikkeiden kasvinsuojeluainejäämävalvontaohjelma	41
3.2.1.1 Lainsäädäntö	41
3.2.1.2 Kasvinsuojeluainejäämien valvontaohjelma	41
3.2.1.3 Valvonnan toteutus	42
3.2.1.4 Valvontatulosten koonti ja raportointi	42
3.2.1.5 Näytteet	43
3.2.2 Laboratoriot ja menetelmät	43
3.2.3 Tullilaboratorio	43
3.2.4 MetropoliLab	44
3.2.5 Näytteenotto	44
3.2.6 Analyysivalikoima	44
3.3 Tilastolliset menetelmät	44
3.3.1 Kulutustiedot	44
3.3.2 Kasvisten pitoisuustiedot	45
3.3.3 Monte Carlo -simulaatio	45
3.3.4 Määrittämissrajien alittavat tulokset	46
3.3.5 Prosessointikertoimet	47
3.3.6 Pitoisuusaineistojen kuvaus	48
3.4 Kulutustietojen edustavuus	53
3.5 Pitoisuustietojen edustavuus	56
3.5.1 Suomalaisista tuotteista löytyneet tehoainejäämät	57
3.5.2 Eri tehoaineiden samanaikainen esiintyminen	60
4 Altistustason yleisarvio	62
5 Riskin luonnehdinta (Riskinarvioinnin vaihe 3)	67
5.1 Tehoaineryhmittäin arvioitu krooninen altistus	67
5.2 Kasvinsuojeluaineiden välitön (akuutti) altistus	70
5.2.1 Tehoaineryhmittäin arvioitu akuutti altistus	70
5.2.2 Karbamaatit ja organofosfaatit	74
5.2.3 Atsolit	81
5.2.4 Muut tehoaineryhmät	83
5.3 Tulosten epävarmuuden arviointi	83
5.3.1 Triatsolit, vertailua	83
5.3.2 Tietokonesimulaatioiden toistettavuus	83
5.3.3 Bootstrap -tarkastelu	85
5.3.4 Deterministisen ja probablistisen lasketun altistuksen vertailu	87
6 Pohdinta	89
7 Johtopäätökset	95
Liite I Tuotteiden luokittelu	97
Liite II Suomessa käytettyjä, arvioinnin ulkopuolelle jääneitä tehoaineita	99
Liite III Keskeiset lyhenteet ja määritelmät	101
Viitteet	105

Yhteenveto

Kasvinsuojeluaineita käytetään elintarviketuotannossa kasvitautien ehkäisemiseen sekä kasvintuhoojen, kuten rikkakasvien, hyönteisten ja punkkien vaikutusten rajoittamiseen sekä kasvun säätelyyn. Lupamenettelyjä varten valmistetuissa käytettyjen tehoaineiden riskinarvioinneissa tehoaineita tarkastellaan yksi kerrallaan, mistä on saatu tärkeää perustietoa. Kasvinsuojeluaineiden valvonnan tarkoituksena on taata aineiden turvallisuus kuluttajalle, mutta myös valvonta tarkastelee aineita yksi kerrallaan. Kokonaiskuvan muodostamiseksi kuluttaja-altistuksen luonteesta ja tasosta tarvitaan kokonaisvaltaisia riskinarviointeja, koska ravinnon välityksellä tyypillisesti altistutaan useille yhdisteille samanaikaisesti. Tavoitteena on nyt arvioida samanaikaisesti kaikkien ravinnossa esiintyvien kasvinsuojeluainejäämien mahdolliset terveysriskit kumulatiivisesti eli määrittää aineiden yhteisaltistus. Lapset edustavat erityisen herkkiä väestöryhmiä. Tässä esitetty riskinarviointi tarkastelee aikuisten altistuksen lisäksi ensi kertaa Suomessa myös lasten altistumista. Niin ikään ensimmäistä kertaa tarkastellaan pitkäaikaisen altistuksen lisäksi myös akuuttia altistusta.

Esitetty yhteisaltistuksen riskinarviointi perustuu vuosina 2002-2008 Elintarviketurvallisuusvirasto Eviran, Tullilaitoksen, Helsingin kaupungin ympäristökeskuksen, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto Valviran ja Kotimaiset kasvikset ry:n Tullilaboratoriossa ja

MetropoliLabissa tutkituttamiin 10 565 elintarvikenäytteiden vuosittain noin 250 eri tehoainetta koskeviin jäämämittauksiin sekä Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen Finravinto 2007- ja DIPP-ravintotutkimusten tuottamiin aikuisten ja lasten ruoankulutustietoihin. Pitoisuusaineisto koostui valikoiduista aineista käsittäen sekä EU:ssa kiellettyjä että sallittuja tehoaineita. Altistumisen todennäköisyyttä arvioitiin käyttäen probabilistista simulaatiota.

Ravinnon välittämälle kasvinsuojeluaineiden altistukselle on tunnusomaista hyvin matala perustaso, jossa ajoittain esiintyy lyhytaikaisia altistushuippuja. Tulokset viittaavat siihen, että lasten ja aikuisten pitkäaikaisen altistustason keskiarvo ($\mu\text{g}/\text{kg}$ kehonpainoa/vrk) ei ole muuttunut 2000-luvulla. Kun ADI-arvoon (kroonisen altistuksen turvallisuutta kuvaava viitearvo) suhteutettu ravinnon välittämä pitkäaikainen altistus kasvinsuojeluaineille on hyväksyttävällä tasolla, ei lyhytaikaisen altistuksen tilanne kaikilta osin ole yhtä hyvä. Aikuisilla todennäköisyys akuutin altistuksen viiteannoksen (aRfD) ylitymiselle on vuosien 2007 ja 2008 perusteella vähentynyt hyväksyttävälle tasolle 0,01 %, eli ylitys on todennäköinen yhdellä kymmenestä tuhannesta henkilöstä. Lapsilla ruokavalion koostumus on erilainen ja ruoankulutus painoa kohden on suurempi kuin aikuisilla. Kolmivuotiailla lapsilla todennäköisyys aRfD:n ylitymiselle on edelleen luokkaa 0,1 % eli enemmän kuin yksi tuhannesta lapses-

ta. Tärkein altisteryhmä oli karbamaatit ja organofosfaatit. Pinaatti, kurkku, omena ja salaatti olivat kolmivuotiailla tärkeimmät aRfD-ylitymiseen myötävaikuttavat tuotteet tarkasteltaessa koko aineistoa vuosilta 2002-2008. Pavut (tuoreet ja pakastetut) ja kurkku olivat tärkeimmät lähteet vuosien 2007 ja 2008 aineiston perusteella.

Altistustason arviointi sisältää epävarmuustekijöitä. Epäilyksen perusteella valikoitujen näytteiden mukanaolo voi yliarvioida kokonaisaltistusta akuutissa asetelmassa. Metaboliittien puuttuminen havaintoaineistosta sekä se, ettei analyysivalikoima kata kaikkia käytössä olevia tai EU-alueella kiellettyjä tehoaineita, aiheuttaa puolestaan altistuksen aliarviointia. Vaikka mittauksen kokonaismäärä on suuri, ei kaikista tuotteista ole kuluttajariskin luotettavaa arvioimista varten aina riittävän suurta havaintoaineistoa, koska yksittäisten tuotteiden lukumäärä on myös suuri. Ruoankulutustietojen osalta kuluttajien lukumäärä kaikkien tuotteiden kohdalla ei myöskään ole riittävän suuri. Aineistojen koko oli kuitenkin muutoin riittävä.

Tehoaineiden hyväksymiseen liittyvä EU-tason riskinarviointi on vähentänyt yhteismarkkinoilla olevissa valmisteissa käytettyjen tehoaineiden lukumäärää neljännekseen vuoden 1993 tasoon verrattuna, jolloin käytössä oli kaikkiaan noin tuhat eri tehoainetta. Markkinoille on tullut uusia tehoaineita siten, että kokonaismäärä syksyllä 2010 on 350. Aiemmin laajassa käytössä olleista aineista esimerkiksi karbaryyli poistettiin EU:n sisämarkkinoilta vuonna 2007 toksisuuden ja karsinogeenisyyspäilyjen vuoksi.

Raportin perusteella muilla kuin organofosfaateilla ja karbamaateilla ei ole merkitystä lyhytaikaisen eli akuutin altistuksen kannalta. Akuutissa asetelmassa vuoden 2007 jälkeen todennäköisyys aRfD:n ylitymiselle on organofosfaattien ja karbamaattien osalta vähentynyt

käsillä olevan aineiston perusteella. Kolmivuotiailla lapsilla organofosfaattien ja karbamaattien osalta aRfD-ylityksen todennäköisyys ei kuitenkaan vielä vastaa tavoitteita. Suomessa organofosfaateista on nykyisin (2010) käytössä ainoastaan dimetooatti. Myös muualla EU-alueella on käytettyjen eri organofosfaattien lukumäärä vähentynyt ratkaisevasti.

Tulokset osoittavat, että osa korkeimmista lasten satunnaisista altistumisista on vältettävissä suosimalla EU-alueella tuotettuja, esimerkiksi kotimaisia kasvi tuotteita. Niitä organofosfaatteja ja karbamaatteja, jotka tämän tutkimuksen mukaan ovat suurimpia altistuslähteitä, ei käytetä Suomessa. Osa satunnaisesta altistuksesta on peräisin yksittäisten tuotteiden suurkulutuksesta. Siten monipuolinen hedelmien ja muiden kasvien käyttö vähentää satunaisen liiallisen altistuksen mahdollisuutta. Erityisiin ruoankäyttösuosituksiin tutkimus ei muilta osin anna aiheutta. Tulosten perusteella kasvien merkittävä hyöty terveyden kannalta ei vaaranna kasvinsuojeluaineiden vaikutuksesta. Monet merkit viittaavat siihen, että suomalaisten kuluttajien kasvien käyttö on ollut yksi alhaisimpia Euroopassa. Tämän tutkimuksen perusteella kasvien käyttöä voi turvallisesti lisätä. Koska EU:n ulkopuolelta tulevissa tuotteissa esiintyy organofosfaatteja ja karbamaatteja, on kolmivuotiaiden lasten altistusta perusteltua seurata. Tuontitoleranssien ja jäämävalvonnan avulla voidaan vaikuttaa tehoainejäämien esiintymiseen. Muita sellaisia valmisteita, jotka sisältävät erilaisia, mutta samalla tavalla vaikuttavia tehoaineita, ei valmisteiden rekisteröinnissä eikä enimmäismäärien turvallisuutta arvioitaessa oteta tällä hetkellä huomioon. Tässä raportissa arvioitiin yhteisaltistusta, mikä tarjoaa mahdollisuuden kasvinsuojeluaineiden kokonaisvaltaiseen riskinarviointiin. Kumulatiivisia riskinarviointimenetelmiä tulisi ottaa käyttöön jo valmisteita rekisteröitäessä sekä Suomessa että muissa EU-jäsenmaissa.

1 Johdanto

1.1 Kasvinsuojeluvalmisteet ja niiden tehoaineet

Kasvinsuojeluvalmisteita käytetään maataloudessa ennaltaehkäisemään ja torjumaan kasvitauteja (esim. fungisidit), tuotannolle haitallisten kasvien, hyönteisten tai punkkien rajoittamiseen sekä kasvun sääteinä (esim. estämään viljan lakoontumista tai hedelmien kypsymistä kuljetuksen aikana). Vaikka suurin osa valmisteiden vaikuttavista aineista eli tehoaineista on kemiallisia yhdisteitä, tehoaineet voivat olla myös luonnosta peräisin olevia koostumuksia, ne voivat olla eläviä organismeja, esimerkiksi mikrobeja tai ne voivat olla myös viruksia.

Ravinnon välityksellä tapahtuva kuluttajien altistus kasvinsuojeluaineille on jokapäiväistä, se kattaa koko eliniän, ja sille on tyypillistä yhtäaikainen altistuminen useiden tehoaineiden sekä niiden hajoamistuotteiden pienille pitoisuuksille. Kuluttajan mahdollisuudet tehdä altistukseen vaikuttavia valintoja ovat rajalliset. Tuotteiden mahdollisista jäämäpitoisuuksista ei ostohetkellä voi saada tietoja. Hinta ja saatavuus vaikeuttavat sellaisten tuotteiden valintaa, joiden tuotannossa ei ole käytetty kasvinsuojeluaineita.

Kun elintarviketuotannossa käytetyt synteettiset tehoaineet ovat nimenomaan biologisen aktiivisuutensa perusteella valittuja yhdisteitä, esiintyy

niillä muita kemikaaleja useammin ominaisuuksia, joilla voi olla vaikutuksia ympäristöön sekä työntekijän että kuluttajan terveyteen. Samasta syystä voi olettaa, että tällaisilla yhdisteillä on myös yhteisvaikutuksia muita kemikaaleja useammin.

Nykyinen maataloustuotannon taso ei liene mahdollinen ilman kasvinsuojeluaineita. Synteettisistä kemiallisista yhdisteistä ainoastaan kasvinsuojeluaineita levitetään tarkoituksellisesti suuria määriä luontoon. Ravinnon välityksellä EU-alueella kasvinsuojeluaineille altistuu kaikkiaan yli 470 miljoonaa henkilöä (EU-25 -maat, 2004). Heistä 10 miljoonaa henkilöä toimii lisäksi maataloudessa ja 3 miljoonaa elintarvikkeiden tuotannossa. Kasvinsuojeluaineiden tuotanto työllistää jäsenmaissa kaikkiaan noin 35 000 henkilöä. EU:n alueella tehoaineiden yhteenlaskettu vuosimyynti on noin 320 000 tonnia vuodessa, mikä vastaa neljäsosaa kasvinsuojeluaineissa käytettyjen tehoaineiden maailmanmarkkinoista. Käyttökohteiden mukaan myynti EU-alueella (European commission gateway¹⁰) jakaantuu käyttötarkoituksen mukaan seuraavasti: kasvitautien ehkäisyyn (noin 43 %), rikkakasvien (36 %) ja hyönteisten (12 %) esiintymisen rajoittamiseen sekä muuhun tarkoitukseen tarkoitettuihin kasvinsuojeluaineisiin (9 %). Myynnin perusteella Suomessa käytetään noin 0,26 kg tehoaineita asukasta kohden, mikä vastaa kolmas-

neljäsosaa muun Euroopan tasoon verrattuna. Yhden vuoden aikana samalta alalta saadun sadon määrä ei EU:n eri osissa ole yhtä suuri. Viljelyyn käytetty pinta-ala ei sekään ole kaikkialla Euroopassa asukasta kohden sama. Valmistusten käyttö riippuu myös siitä mitä kasveja tuotetaan. Siten ei ole itsestään selvää käytetäänkö Suomessa enemmän vai vähemmän kasvinsuojeluaineita kuin muualla Euroopassa laskettuna esimerkiksi kasvituotannosta saatujen elintarvikkeiden tonnimääriä kohden. Vuosien 2002-2008 aikana aineiden kokonaisympäristössä ei ole tapahtunut suuria muutoksia.

Näyttöön perustuva vertaisarviointi riskinarviointi tehoaineen turvallisuudesta työntekijöille, ympäristölle ja kuluttajalle on EU:n asettama (Dir. 91/414) tehoaineen hyväksymisen edellytys. Tehoaineiden riskinarviointi alkoi systemaattisesti vuonna 1993. Vuoteen 2010 mennessä kaikki vuonna 1993 markkinoilla olleet tehoaineet oli arvioitu. Suomi on osallistunut tehoaineiden riskinarviointiohjelmaan (nykyisin PRAPeR-ohjelma) EU-jäseneksi tuloon lähtien, vuodesta 1995. Riskinarviointi tullaan tekemään vielä toistamiseen, millä mm. varmistetaan, että käytettävissä oleva uusien tietojen ja uusimmat riskinarvioinnin ohjeistot on otettu huomioon, ja että arviointi on tehty kaikille aineille samalla tavalla. Riskinarviointien vaikutuksesta on vuonna 1993 markkinoilla olleiden tehoaineiden lukumäärä vuoteen 2010 tultaessa laskenut neljäsosaan eli noin 250 yhdisteeseen. Uusia tehoaineita on samanaikaisesti tullut markkinoille, ja tätä kirjoitettaessa EU-alueella hyväksytyjä tehoaineita on kaikkiaan 350. Tuontituotteiden välityksellä kuluttajat voivat altistua huomattavasti suuremmalle lukumäärälle erilaisia tehoaineita.

EU-hyväksyntää varten edellytetään riskinarviointia, johon sisältyy terveyshaittoja perusteellisesti luotaava vaaranarviointi. Vaaranarvioinnin piiriin kuuluu myös tehoaineiden kasvi- ja eläinai-

neenvaihdunnan tuotteiden samoin kuin käytön ja prosessoinnin yhteydessä muodostuvien hajoamistuotteiden tunnistus, eli niiden toksikologisen relevanssin arvioiminen. Näiden tietojen perusteella tehoaineille tehdään kuluttajariskinarviointi, jossa altistustasoa verrataan annosvasteeseen. PRAPeR-ohjelmissa saatu yksittäisten tehoaineiden ominaisuuksia koskeva tieto on tärkeä ensimmäinen askel pyrittäessä kokonaisvaltaiseen, kumulatiiviseen riskinarviointiin.

Valvontaan liittyviä mittauksia tekevien laboratorioden, esimerkiksi Tullilaboratorio ja Metropolilab, aineistot tarjoavat mahdollisuuden arvioida kuluttajien altistustasoa monipuolisesti. Jotta laskennallinen altistustason arviointi olisi mahdollinen, on elintarvikkeiden pitoisuustietojen lisäksi väestötasolla tunnettava kunkin elintarvikkeen kulutustiedot raaka-aineiksi laskettuna. Terveystietojen ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) kulutustietoja luotaavat Finravinto 2007- ja DIPP-ravintotutkimukset tarjoavat hyvän perustan tälle lähestymistavalle.

Tämän hankkeen tarkoitus on arvioida suomalaisten kuluttajien kokonaisaltistus elintarvikkeissa esiintyvillä tehoainejäämille. Välitön (akuutti) ja pitkäkestoinen (krooninen) altistus eroavat monesti vaikutuksiltaan ja sen vuoksi ne on huomioitu arvioissa erikseen. Kumulatiivinen riskinarviointi perustuu saman vaaran esiintymiseen eri aineilla, minkä perusteella tehoaineet on mahdollista luokitella arviointiryhmiin. Ryhmittely perustuu ensisijaisesti aineiden vaikutusmekanismeihin, mutta myös kemialliseen rakenteeseen ja muihin ominaisuuksiin. Kun altistuksen arvioimiseksi käytetään elintarvikkeissa esiintyvien tehoaineiden pitoisuustietoja ja ruoankulutustietoja, on todennäköisyyksiin pohjaava (probabilistinen) lähestymistapa käytännössä ainoa mahdollinen laskennallinen altistuksen arviointimetelmä.

1.2 Hankkeen taustaa

Kuluttajien kokonaisvaltaista altistusta kasvinsuojeluaineille on Suomessa selvitetty edellisen kerran vuonna 2000 (Penttilä ym. 2000). Tuolloin analyysivalikoima käsitti 100 tehoainetta, joista suuri osa oli jo tuolloin kiellettyjä aineita. Kulutustiedot perustuivat elintarvikkeiden myyntilukuihin ja edustivat siten keskimääräistä kulutusta.

Uuden kuluttajiin kohdistuvaa riskiä käsittelevän tutkimuksen läpivieminen on tullut ajankohtaiseksi analyysivalikoiden laajetessa, mikä on tehnyt mahdolliseksi aiempaa kattavamman tarkastelun. Myös tieteellinen tutkimus tehoaineiden ominaisuuksista ja vaikutuksista on EU:n PRAPeR-riskinarviointiohjelman ansioista tuonut kuluttajan kannalta oleellisen tärkeää näyttöön perustuvaa tietoa kvantitatiivisten riskinarviointien perustaksi.

Toinen tärkeä tekijä tämän hankkeen käynnistymiselle on ollut ajan tasalla olevien, kulutusta kuvaavien jakaumien saaminen hankkeen käyttöön THL:n ja Eviran välisen yhteistyön tuloksena. Keväällä 2010 tähän hankkeeseen saatiin kolmi- ja kuusivuotiaiden lasten kulutusjakaumat, jotka oli saatu suomalaisen DIPP-ravintotutkimuksen tuloksena. Lapsia koskevien aineistojen käyttö on merkittävä parannus aiempiin kasvinsuojeluaineiden kuluttajaturvallisuutta käsitteleviin hankkeisiin nähden.

Suomen EFSAlle toimittamat kulutustiedot ovat peräisin vuodelta 2002. Useimpien kasvituotteiden kulutustiedot ovat tässä aineistossa EU:n alhaisimmat. Lisäksi aiemmat tiedot eivät ole soveltuneet akuutin altistuksen arviointiin. Koska Finravinto 2002 aineistoa edelleen käytetään mm. valmistajien turvallisuutta arvioitaessa sekä Suomen ehdottaessa enimmäismääriä arvioimilleen tehoaineille, on syntynyt tarve päivittää kulutustietoja. Jotta saavutetaan riittävän korkea kuluttajaturvallisuus, keskitytään kasvinsuojeluaineiden ris-

kinarvioinneissa kulutusjakauman loppupäähän. Prosenttipisteen 97,5 kohdalla tässä raportissa esitetyt Finravinto 2007 -kulutustiedot ovat kauttaaltaan huomattavasti korkeampia Finravinto 2002 -tutkimuksen aineistoon verrattuna. Finravinto 2007 tarjoaa mahdollisuuden päivittää kulutustietoja myös EU-tason riskinarviointeja varten. Suomalaisen lasten kulutustietoja ei aiemmin ole ollut saatavilla kasvinsuojeluaineiden riskinarviointeja varten, mikä on ollut merkittävä puute.

Tätä kirjoitettaessa ovat ainoastaan kasvituotteita koskevat uudet kulutustiedot saatavilla. Kasvinsuojeluaineita käytetään myös eläinrehujen tuotannossa. Eläimistä saatavien tuotteiden kulutustiedot ovat myös tärkeä osa arviointeissa kuluttajan kannalta kasvinsuojeluvälineiden ja niiden sisältämien tehoaineiden turvallisuutta.

1.3 Tavoitteet

Tämän riskinarvioinnin tavoite on arvioida suomalaisten kuluttajien kokonaisaltistumista kasvituotteissa (kasviksissa, hedelmissä ja niistä valmistetuissa elintarvikkeissa) esiintyville kasvinsuojeluaineiden jäämille sekä niihin liittyvän terveysriskin suuruutta. Tehoaineryhmiä koskevassa kumulatiivisessa riskinarvioissa huomioidaan erikseen sekä pitkäkestoinen (krooninen) altistuminen että välitön (akuutti) altistuminen aikuisilla ja lapsilla. Altistumisen tasoa verrataan toksikologisiin viitetasoihin.

Ensimmäisessä vaiheessa tavoite on valita tehoaineryhmät samanlaisten vaikutusten eli vaarojen perusteella, jonka jälkeen kumulatiivinen riskinarviointi voidaan toteuttaa yhdistämällä valvontalaboratorioiden tuottamat kasvituotteiden jäämäpitoisuudet Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen keräämiin aikuisten ja lasten ruoankäyttötietoihin ja vertaamalla tuloksia toksikologisiin kynnyksarviointeihin.

Pyrkimyksenä on edelleen kartoittaa, mitkä elintarvikkeet ovat ns. "riskituotteita" eli mitkä elintarvikkeet vastaavat suurinta altistusta. Lisäksi annetaan alustava arvio niistä aineista, joiden jäämille kuluttajat altistuvat todennäköisesti eniten ja saatua tietoa verrataan aineiden toksisuutta kuvaaviin raja-arvoihin.

Koska eläimistä saatavien tuotteiden sisältämistä tehoainejäämistä on hyvin vähän mittaustuloksia saatavilla, ei niitä ole voitu ottaa tämän tieteellisen riskinarviointitutkimuksen piiriin.

1.4 Riskinarvioinnin vaiheet

Kemiallisten aineiden riskinarviointi on näyttöön perustuva prosessi, joka käsittää seuraavat vaiheet:

1) Vaaranarviointi, joka koostuu

a) *Vaaran tunnistuksesta*, jossa selvitetään paitsi tarkasteltavan aineen/tarkasteltavien aineiden identiteetti, ennen kaikkea tarkasteltavan kohteen sellaiset ominaisuudet, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia sekä edellytykset näiden vaikutusten esiintymiselle. Vaarantunnistuksen lopputuloksena on joukko mahdollisia olosuhteita ja asetelmia, mukaan lukien altistusreitit ja mahdolliset vaikutukset terveyteen eli päätepiitteet. Vaaran tunnistus sisältää myös herkkien väestöryhmien tunnistamisen. Tässä vaiheessa tunnistetaan esiintyykö sama vaara eri tekijöillä (agensseilla), mikä mahdollistaa vaaraan perustuvan tekijöiden ryhmitelyn.

b) *Vaaraan liittyvän annosvasteisuuden selvittämisestä*. Kun terveysvaara on tunnistettu, on selvitettävä, millä edellytyksillä vaara voi aiheuttaa riskiä. Tämä vaihe sisältää myös herkimpien väestöryhmien tunnistamisen.

2) Altistuksen arviointi, johon kuuluu altistustason, altistuksen esiintymisti-

heyden sekä altistuksen keston arviointi etenkin herkimmillä väestöryhmillä.

3) Riskin luonnehdinta, jonka tavoite on selvittää vaaran toteutumisen todennäköisyyttä vaiheissa 1 - 2 saadun tiedon perusteella.

Riskillä tarkoitetaan tarkasteltavan tekijän (agenssin) aiheuttamien haittavaikutusten todennäköisyyttä organismissa, populaatiossa tai ekosysteemissä. Riskillä ymmärretään myös sellaisten haittavaikutusten esiintymistiheyttä, jotka ovat seurausta altistumisesta mainitulle tekijälle. Jos altistusta ei tapahdu, riskiä ei ole, oli kyse kuinka vaarallista tekijästä tahansa.

Vaara puolestaan määritellään yhden tai useamman tarkasteltavan tekijän, (toisin sanoen tämän raportin yhteydessä yhdisteen, yhdisteiden, koostumusten tai seosten) sellaisten luontaisten ominaisuuksien joukoksi, jonka seurauksena niiden vaikutuspiiriin (tuotantoon, kuljetukseen tai käyttöön) voi altistustasosta riippuen liittyä haittavaikutuksia organismeille tai ympäristölle (Duffus ym. 2007).

Tässä käytetty vaaran määritelmä poikkeaa jossain määrin elintarvikkeita säätelevään lainsäädäntöön omaksutusta määritelmästä, jonka mukaan vaara sanatarkasti on elintarvikkeessa tai rehussa oleva biologinen, kemiallinen tai fyysinen tekijä tai tila, joka saattaa vaarantaa elintarvikkeen tai rehun turvallisuuden (Elintarvikelaki 23/2006, § 6: 8). Laissa on pyritty siihen, että vaaraksi määritellään tarkasteltavassa elintarvikkeessa yksiselitteinen valvottavissa ja mitattavissa oleva tekijä, joka esiintyy yksittäisessä tuotteessa ja johon tuotevaara -yhdistelmään riskinhallintatoimenpiteet voidaan suoraan kohdistaa. Lainsäädännön määritelmä edustaa riskinhallinnan näkökulmaa. Kumulatiivista riskinarviointia varten tällainen vaaran määritelmä tarjoaa niukasti työkaluja, koska se ei kykene luokittelemaan vaaroja. Kuluttajan kannalta to-

dellisuus on lainsäädännön näkökulmaa monimutkaisempi, ja siksi riskinarvioinnissa tulee pyrkiä huomioimaan kokonaisuuksia, ei ainoastaan yhtä vaaraksi määriteltyä tekijää tai kutakin elintarviketta erikseen.

Kemikaalilaissa 1198/1999 vaara nähdään ominaisuutena. Esimerkiksi toiminnanharjoittajalla on valintavelvollisuus, jonka mukaan "Kemikaalista aiheutuvien haittojen ehkäisemiseksi toiminnanharjoittajan on, silloin kun se on kohtuudella mahdollista, valittava käyttöön olemassa olevista vaihtoehdoista kemikaali tai menetelmä, josta aiheutuu vähiten vaaraa." (Kemikaalilaki §16).

Ominaisuuksia painottava vaaran määritelmä on oleellinen kumulatiivisen riskinarvioinnin kannalta, sillä se mahdollistaa aineiden ryhmittelyn esimerkiksi mahdollisten hermostovaikutus-

ten, syöpävaarallisuuden tai muiden potentiaalisten haitallisten ominaisuuksien, eli Dufus ym. (2007) määritelmän mukaisesti vaarojen, ts. potentiaalisesti haitallisten ominaisuuksien perusteella.

Tämä raportti perustuu eri altisteiden voimakkuutta (potency) kuvaavien kynnyksarvojen ja vaaraindeksien käyttöön tekijöiden summavaikutuksen arvioimiseksi. Aineistojen edustavuuden ja harhattomuuden arviointi on tärkeä vaihe riskinarviointia. Arviointiin kuuluu tuloksiin liittyvien virhelähteiden selvittäminen. Esitetty riskinarviointi perustuu sekä suomalaisten pitoisuusmittausten ja kulutustietojen todennäköisyyspohjaisiin tarkasteluihin että elintarvikkeiden kemialliseen riskinarviointiin soveltuvaan vaaran määritelmään, joka lopulta mahdollistaa vaaran toteutumiseen liittyvän todennäköisyyden arvioinnin.

2 Vaaranarviointi (Riskinarvioinnin vaihe 1)

2.1 Vaaran tunnistus (Riskinarvioinnin vaihe 1a)

Kun tehoaineet valitaan niiden luontaisen biologisten vaikutusten perusteella, ei ole yllättävää, että ne ominaisuuksiltaan muistuttavat lääkkeitä. Lääkkeenkaltaisuus tulee esille vaikkapa Lipinskin "rule of five" -periaatteen avulla (Lipinski ym. 2004). Tämän mukaan (synteettisen) lääkeaineen molekyylipaino tyypillisesti on alle 500, o/w-suhde (oktanoli/vesi -jakaantuminen) alle 5, vetysidosten donoreina toimivien typpi- ja happi -molekyylilien summa alle 5. Lääkkeenomaisuudella tässä tarkoitetaan mm. tiettyjä metabolisia ominaisuuksia ja sitä, että aineet eivät helposti kerry elimistöön, vaikka imeytyvät helposti. Farmakologian alueella useita vastaavia sääntöjä (ja myös ohjelmistoja) on julkaistu ja niiden yleisenä tavoitteena on etukäteen karsia molekyylikirjastoista ne aineet, joiden kehitys lääkkeeksi voi osoittautua hankalaksi. Tällaisilla säännöillä ei ole merkitystä EFSA:n koordinoimissa tehoaineiden riskinarviointiohjelmissä, joissa vaaran tunnistus perustuu eläinkokeiden ja soluviljelmien antamiin tuloksiin. Siitä huolimatta monet tehoaineet ja niiden metaboliitit noudattavat Lipinskin sääntöä.

Ravinnossa esiintyvien kasvinsuojeluaineiden käytöstä johtuvien kaikkien aineiden joukko on mahdollista mieltää yhdeksi tekijäksi, toisin sanoen lainsäädännön tarkoittamaksi vaarak-

si. Näin ajatellen ensimmäisiä tavoitteita olisi sellaisen seoksen kuvaaminen, jolle kuluttajat altistuvat ravinnon välityksellä. Ravinnon tehoainejäämien koostumus vaihtelee ajan suhteen, ja se koostuu paitsi tausta-altistuksesta myös eri aineiden satunnaisista huippupitoisuuksista, esimerkiksi sesonkituotteiden ajoittain aiheuttamasta altistuksesta tai eri tuotteiden alkuperämaan aiheuttamasta vaihtelusta. Lisäksi eri kuluttajaryhmät altistuvat erilaisille aineyhdistelmille. Seoksiin liittyviä vaaroja (ominaisuuksia) on tutkittu hyvin vähän. Parempi lähestymistapa on ryhmitellä yksittäisiä tekijöitä niiden edustaman vaaran, eli toisin sanoen tunnistetun ominaisuuden perusteella ja pyrkiä laskennallisesti arvioimaan vaaraa eri komponenttien muodostaman kokonaisuuden perusteella. Näin lopulta on mahdollista arvioida haitallisten ominaisuuksien ilmenemismahdollisuutta vertaamalla altistumistasoa annosvastetta laskennallisesti indeksien avulla.

EU-hyväksytyjen tehoaineiden rasvaliukoisuus ja muut yksittäiset fysikaalis-kemialliset, toksikologiset ja muut relevantit ominaisuudet kuten kasvi- ja eläinmetabolialla sekä toksikologiset viiteannokset, ADI- ja aRfD-arvot ym. ovat löydettävissä EFSA:n sivuillaan <www.efsa.europa.eu> julkaisemista tehoaineiden riskinarviointien yhteenvedoraporteista, joita jäsenmaat, Suomi mukaan lukien, ovat laatineet EFSA:n

koordinoimassa kasvinsuojeluaineiden vertaisarviointi- eli ns. PRAPeR-ohjelmassa.

2.2 Tarkasteltavien agenssien identifiointi

Kuluttaja altistuu koko eliniän ajan muuttumattoman tehoaineen ja erilaisien kasvilla tai kasvien pinnalla muodostuneiden aineenvaihdunta- ja hajoamistuotteiden pienille pitoisuuksille. Uusia yhdisteitä tehoaineista muodostuu mm. fysikaalisten tekijöiden, esimerkiksi auringon valon, sekä kasvimetabolian ja elintarvikkeen prosessoinnin aikana. Työperäinen altistus sitä vastoin on yleensä ajallisesti rajallista, se koskee tyypillisesti kerrallaan yhtä tehoainetta (ellei valmiste niitä sisällä enemmän), ja se on tasoltaan korkea verrattuna pelkästään ravinnon välittämään altistukseen. Siten kuluttaja-altistus ja työntekijäaltistus ovat paitsi määrällisesti myös laadullisesti erilaisia ja altistusreitit ovat erilaisia, vaikka kyse olisi yhden ja saman tehoaineen käytöstä.

Ideaalitapauksessa työnsä tehtyään tehoaineet häviävät jälkiä jättämättä, mutta näin pitkälle ei yleensä päästä. Ollakseen tehokkaita tehoaineet tarvitsevat tietyn vaikutusajan ja niiden on kestävä mm. voimakasta ultravioletivaloa ja lämpöä. Sen vuoksi tehoaineiden hajoamisnopeutta pyritään säätelämään. Kloori- ja/tai fluori-johdosten valmistus on tavallinen tähän tarkoitukseen käytetty keino. Kloorijohdosten käyttö ei ole tavatonta lääkkeiden kohdalla, koska tuolloin molekyyli helpommin säilyy myös aineenvaihdunnassa muuttumattomana. Toisinaan tehoaine suunnitellaan siten, että se kohteessaan muuttuu vaikuttavaksi aineeksi. Tällainen "aihiotehoaine" voi alun alkaen olla esimerkiksi suhteellisen rasvaliukoinen, mutta muuttua käytön yhteydessä vesiliukoisemmaksi

vaikuttavaksi aineeksi, esimerkiksi esterisidoksen hydrolysoituessa.

Rasvaliukoisuus voi johtaa aineen kertymiseen rasvakudokseen. Vesiliukoinen tehoaine puolestaan ei aina hyvin läpäise kasvien tai hyönteisten vahamaisia pintoja. Rasvaliukoisuutta arvioidaan mm. vesi-oktanoli (o/w) jakaantumista mittaamalla. EU-hyväksytyjen tehoaineiden o/w -arvot ovat harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta olleet lukuarvoltaan korkeintaan viisi. Joissakin tapauksissa kertymistä kudokseen voi tapahtua myös muilla mekanismeilla, esimerkiksi vesiliukoisien tehoaineen muodostaessa glyseroliestereitä ja siirtyessä tätä kautta lipidipartikkeleihin tai osaksi solujen kalvostoja. Tällaista tehoainetta voisi pitää "rasvahakuisena". Periaatteellisesti ajatellen ei ole olemassa aineita, jotka kertyvät ja toisia, jotka eivät kerry, koska kyse on annosten välisen ajan suhteesta eliminaationopeuteen. Siten harvinainen, mutta taustaa korkeampi altistus, ei johda agenssin kertymiseen.

2.2.1 EU-alueella hyväksytyt (Dir. 91/414EEC Annex I) tehoaineet

Euroopan unionin jäsenvaltiot voivat käyttää elintarviketuotannossa ainoastaan sellaisia tehoaineita, jotka on niille tehdyn kattavan riskinarvioinnin perusteella yksi kerrallaan osoitettu turvallisiksi. Tehoaineen hyväksyntää varten jäsenvaltioiden tekemä riskinarviointi käy läpi vertaisarviointiprosessin (PRAPeR), johon osallistuvat kaikkien jäsenmaiden nimeämät asiantuntijat. Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen, EFSA, koordinoi tehoaineiden riskinarviointia. Riskinarviointiraportit ovat luettavissa EFSA:n www-sivuilla <www.efsa.eu.int>. Turvalliset, EU-alueella sallitut tehoaineet on lueteltu ns. positiiviluettelossa (direktiivin 91/414EEC eli ns. PPP-direktiivin Annex I, direktiivi tulee korvautumaan asetuksella 1109/2009).

Tässä esityksessä identifiointi perustuu EU-alueella hyväksytyjen kasvinsuojeluaineiden osalta EFSA:n julkaisemissa konklusioraporteissa esitettyihin spesifikaatioihin. Näissä tehoaineiden spesifikaatio sisältää myös valmistuksen yhteydessä syntyneet tai lähtöaineista lopputuotteeseen jääneet epäpuhtaudet.

Vuonna 1993 alkaneen tehoaineiden EU-tason riskinarvioinnin tuloksena 75 % tehoaineista poistui markkinoilta. Näistä 7 % poistettiin, koska niille ei voitu määritellä hyväksyttävää turvallista käyttöä. Muiden poistuneiden osalta yritykset itse vetivät tuotteensa markkinoilta. Osaksi taustalla on ollut se, että tehoaineiden riskinarviointi edellyttää erittäin kalliita eläinkokeita ja pitkäkestoisia jäämätutkimuksia. Kaikilla toimijoilla ei ole ollut riittäviä resursseja kokeiden läpiviemiseksi. PRAPeR-hankkeen päättyessä vuodenvaihteessa 2010 EU-jäsenvaltioissa on tätä kirjoitettaessa laillisesti käytössä kaikkiaan 250 sellaista tehoainetta, jotka olivat markkinoilla vuoden 1993 alussa. Arvioinnin aikana markkinoille on tullut 100 uutta riskinarviointiprosessin ja sen seurauksena komission (DG Sanco) päätöksentekoprosessin läpäissyttä uutta tehoainetta.

2.2.2 EU-alueella kielletyt tehoaineet

Sellaisten aineiden identifikaatio, joita ei ole hyväksytty Dir. 91/414 positiiviluetteloon tai joille ei koskaan ole haettu myyntilupaa EU-alueelle, ei ole yhtä tarkka kuin positiiviluetteloon hyväksytyjen aineiden. Hylätyistä aineista kootut spesifikaatioita koskevat yksityiskohtaiset tiedot poistuvat vähitellen tietokannoista, eikä niistä julkaista yhteenvetoraportteja. Toksikologiset viitearvot yleensä jäävät saataville. Kiellettyjen aineiden enimmäismäärät on asetettu määräysrajalle.

2.2.3 Apuaineet

Valmisteissa käytetään apuaineita mm. jotta tehoaineet jakaantuisivat tasaisesti käyttöliuoksiin, säätämään pH:ta, parantamaan valmisteen käyttäytymistä ruiskutukseen käytetyissä laitteistoissa, parantamaan tehoaineen vaikutusta jne. Käyttötarkoituksesta riippuen näistä aineista voidaan käyttää eri nimityksiä, mutta tässä yhteydessä koko ainer ryhmään viitataan käsitteellä apuaine. Kasvinsuojeluvalmisteiden apuaineet eivät vielä ole valvonnan piirissä, eikä niitä siten ole mahdollista käsitellä tämän riskinarvioinnin yhteydessä. Myös apuaineille on kaavailtu EU-tasolla samanlaista riskinarviointiin perustuvaa hyväksymismenettelyä kuin tehoaineille. Osa apuaineista on luokiteltavissa tehoaineiden kaltaisiksi yhdisteiksi. Piperonylibutoksidi on aine, jolle yksinään ei ole löytenyt käyttöä, mutta jonka ainoa tarkoitus valmisteissa on vahvistaa muiden tehoaineiden vaikutuksia. Apuaineista piperonylibutoksidi on ainoana otettu mukaan valvontaohjelmiin, ja se on mukana myös tässä arvioissa.

2.3 Jäämän määritelmät

On tärkeä huomata, että käytössä on kaksi jäämän määritelmää. Elintarvikkeiden jäämäpitoisuuksien valvontaan liittyvät mittaukset täytyy suorittaa riittävän nopeasti, jotta analyysijä kyettäisiin viemään läpi mahdollisimman suuri määrä, ja jotta aikaa tarpeen tullen jäisi takaisinvetojen tai muiden riskinhallintatoimenpiteiden käynnistämiseen. Asetelma on maailmanlaajuisesti johtanut siihen, että jäämämittauksissa käytetään indikaattoreita, jotka eivät aina ole edustavia niiden tehoaineista muodostuvien hajoamistuotteiden ja kasvien aineenvaihduntatuotteiden suhteen, eli kaikkien niiden toksikologialtaan merkittävien aineiden osalta, joille kulluttajat altistuvat. Tämä esitys pohjaa

valvonnan tuottamiin tuloksiin ja määritelmiin, koska ainoastaan valvonnan tarpeisiin mittauksia on tehty järjestelmällisesti vuosien ajan. Käytetyt määritelmät ratkaistaan PRAPeR-asiantuntijakokouksissa, minkä jälkeen EU-komissio vahvistaa määritelmät.

Valvontaa varten laaditut määritelmät. Kun arvioidaan onko kasveista saatavan elintarvikkeen tuotannossa käytetty kasvinsuojeluaineita siinä määrin, että se voisi muodostua kaupan esteeksi, käytetään valvonnassa hyväksi merkkiaineiden mittauksia. Yleensä valitut merkkiaineet ovat muuttumattomia tehoaineita, mutta joitakin aineenvaihduntatuotteita on mukana. Mittauksen kohteet määräytyvät PRAPeR-ohjelmassa valvontaa varten ehdotettujen jäämän määritelmien perusteella. Metaboliittien valinta valvonnan määritelmiin perustuu toisinaan siihen, että tietty metaboliitti on myös rekisteröity tehoaineeksi eli kun molempia käytetään itsenäisesti eri valmistaisissa. Valvontaa varten laadituissa jäämämääritelmissä mittauksiin valitut aineet ovat kunkin tehoaineen kannalta yksiselitteisiä, jotta mahdolliset riskinhallintatoimenpiteet voidaan tarpeen tullen kohdistaa nimenomaisen tehoaineen käyttöön. Myös kalibroinnissa käytettyjen puhtasaineiden saatavuus voi vaikuttaa valikoimaan.

Riskinarviointia varten laaditut määritelmät. Tehoaineiden EU-hyväksyntää varten käytetään riskinarvioinnissa valvontaa kattavampia määritelmiä. Riskinarvioinnin määritelmissä pyritään ottamaan huomioon kaikki mahdollisilta terveysvaikutuksiltaan merkittävät tehoaineen aineenvaihdunta- ja hajoamistuotteet.

Riskinarvioinnin määritelmien mukaiset laajat mittaukset ovat työläisiä. Koska valvonnan tavoitteena on mitata jäämien esiintyvyyttä niin monesta näytteestä kuin mahdollista, ei laajamittainen riskinarviointimääritelmien mukainen

tutkimus ole valvontatyötä rutiinisti tekevissä laboratorioissa käytännössä mahdollista.

Tehoaineiden aineenvaihduntatuotteita syntyy kasveissa. Toisinaan ne ovat alkuperäistä yhdistettä haitallisempia. Hajoamistuotteita voi syntyä spontaanisti tai fysikaalisten tekijöiden vaikutuksesta kasvien pinnalla. Elintarviketuotannossa raaka-aineet joutuvat lämpökäsittelyihin, mm. pastörintiprosesseihin, jolloin niiden sisältämät tehoaineet voivat muuttua. Näiden reittien lisäksi tehoaineet voivat viipyä maaperässä seuraavaan satokauteen, ja osa niistä voi samalla muuttua maaperän eliöiden vaikutuksesta. Kaikkien EU-hyväksyttyjen eli positiiviluettelossa mainittujen aineiden kohdalla kaikki yllä mainitut mahdollisuudet on selvitetty. On täysin mahdollista tehdä riskinarviointeja, joissa nämä tekijät on otettu huomioon, mutta se edellyttää tarkoitusta varten suunniteltuja laboratoriomittauksia eli omaa tutkimusta.

Tehoaineet muodostavat kasveissa konjugaatteja, joita tiettyjen tehoaineiden kohdalla esiintyy tehoaineeseen nähden suuria määriä. Konjugaatit muodostuvat kasvin tai ihmisen itse tuottamasta vesiliukoisesta osasta (endogon) ja tehoaineen tai sen metaboliitin muodostamasta osasta (eksogon). Tyypillisesti ihmiselimistössä muodostuneet konjugaatit erittyvät helposti. Lääkkeiden kohdalla ilmiö on hyvin tuttu ja sitä myös käytetään hyväksi. Joidenkin lääkkeiden kohdalla itse asiassa elimistössä muodostuva konjugaatti on lääkkeen vaikuttava aine. Kasvit eivät pysty erittämään konjugaatteja, mutta niissä muodostuneet konjugaatit voivat kertyä kasvin tukirakenteisiin, joista konjugoitunut tehoaine tai metaboliitti voi vapautua ihmisen ruoansulatuksessa. Konjugaatit eivät näy valvontalaboratorioiden mittauksissa. Joidenkin tehoaineiden kohdalla kasvien konjugaatteja esiintyy suurempina pitoisuuksina kuin muuttumattomana tehoainetta. Konjugaat-

tien analysointi on työlästä ja sen vuoksi ne jätetään pois valvontaohjelmista.

Määritelmien yhteensovittaminen. Tehoaineiden EU-hyväksyntään sisältyy sellaisten kertoimien määrittäminen, joiden avulla valvonnan määritelmien mukaiset tulokset on mahdollista muuttaa riskinarvioinnin määritelmien mukaisiksi. Kertoimet on arvioitu valvotuissa kokeissa, kun tehoainetta sisältävää esimerkkivalmistetta on käytetty ensisijaisesti haettuun tarkoitukseen. Kansallisella tasolla käyttöä yleensä laajennetaan. Konversiokertoimet eivät ole yleispäteviä, ja monien tehoaineiden kohdalla kertoimia ei ole pystytty arvioimaan. Syynä tähän on se, että kertoimien arvot ovat kasvilajikohtaisia. Arvoihin vaikuttavat ruiskutuksen ajankohta, olosuhteet sekä esimerkiksi tuotteiden varastointiajat ja kuljetusten kesto. Sellaista tutkittua tietoa ei ole saatavilla, jota voisi kattavasti soveltaa kumulatiivisessa riskinarvioinnissa.

Valvonnan tuottamien mittausaineistojen käyttö riskinarvioinnissa aliarvioi vaihtelevassa määrin kuluttaja-altistusta sellaisten tehoaineiden osalta, joiden aineenvaihduntatuotteet ovat kuluttaja-altistuksen kannalta merkityksellisiä. Mikäli sama metaboliitti esiintyy sekä koe-eläimillä että kasveilla, jotka on altistettu kyseessä olevalle tehoaineelle, katsotaan metaboliitin toksisuuden tulleen selvitetyn muuttumaton tehoainetta koskeissa eläinkokeissa. Kuluttajan kannalta on myös näillä aineenvaihdunta- ja hajoamistuotteilla merkitystä, ja ne ovat osa sitä kokonaisaltistusta, jota ei saada näkyviin valvonnan laboratorioimittausten avulla.

Tehoaineen hyväksyntään vaadituissa kuluttajariskinarvioinnissa selvitetään kasveissa ja eläimissä valvotuina kokeina tehoaineen ja muiden tarkasteltavaan tehoaineeseen liittyvien hajoamistuotteiden pitoisuudet, jotka ovat seurausta tehoainetta sisältävien esimerkkivalmisteiden käytöstä. Tehoaineiden

riskinarvioinneissa koottuja tutkimustietoja ja ainekohtaisia periaatteita käytetään myöhemmin hyväksi myönnettäessä myyntilupia valmisteille ja käytön laajennusten yhteydessä.

2.3.1 Enimmäismäärät

Kasveista saatavien raaka-aineiden jäämäpitoisuudelle asetetaan enimmäismäärä kullekin tehoaineelle ja raaka-aineelle yksi kerrallaan. Vastoin yleistä käsitystä enimmäismäärä ei kuvaa tehoaineen haitallisten vaikutusten luonnetta eikä vaikutusten todennäköisyyttä. Tehoainejäämien enimmäismäärien (MR-taso, MRL) asettaminen on välttämätöntä kaupan esteiden poistamiselle. Enimmäismäärät eivät korreloi ADI- ja aRfD-arvojen kanssa vaikka tarkasteltaisiin yhtä ja samaa tuotetta. Kullekin tehoaineelle asetettu enimmäismäärä ei kuitenkaan saa vaarantaa tarkasteltavan elintarvikeraaka-aineen turvallisuutta.

Enimmäismäärät periaatteessa määräytyvät valmisteen hyväksytyyn käyttötavan perusteella. Ensimmäisen kerran enimmäismäärät lasketaan esimerkkivalmisteille yllä mainituissa tehoaineiden arviointiohjelmien edellyttämässä valvotuissa kokeissa, minkä tarkoituksena on ohjata myöhempää enimmäismäärien asettamista. Käyttötavasta käytetään nimitystä GAP eli hyvä maatalouskäytäntö. Enimmäismäärät perustuvat kenttäkokeisiin, joissa valmistetta käytetään valmistajan esittämällä tavalla. Tuotteista mitataan jäämäpitoisuudet, joiden keskiarvoon lisätään mittauksissa saatu hajonta. Ns. OECD-laskukaavan perusteella enimmäismäärä = tuotteessa havaittujen jäämien keskiarvo + 3 * SD

Koska valmisteiden tulee olla käyttötarkoituksessaan tehokkaita, enimmäismääriin ei voi vaikuttaa muuttamalla valmistajan suosittamia käyttömääriä. Tehoaineiden riskinarvioinnin ja myös

valmisteiden rekisteröinnin yhteydessä on kuitenkin mahdollista asettaa varoai-koja jäämätasojen säätelemiseksi. Käytökertoja voidaan rajoittaa, jos tehoaine esimerkiksi kertyy maaperään, ja sen voidaan ajatella vaikuttavan myöhempiin viljeltäviin lajeihin seuraavilla satokausilla. Enimmäismäärä, sellaiselle tehoaineelle, jolle ei ole osoitettavissa yhtään turvallista käyttöä, asetetaan määrittämisrajalle (LOQ-arvo), mikä vastaa pienintä kyseisestä tuotteesta luotettavasti mitattavissa olevaa pitoisuutta.

Ruoankulutus tai kulutusfrekvenssin merkitystä ei pelkästään näillä keinoin kyetä kokonaisvaltaisesti ottamaan huomioon. Kuten EFSA:n tiedelautakunta on todennut, yhdessä maassa turvallinen enimmäismäärä voi aiheuttaa huolta toisessa, koska tuotteen välittämä annos riippuu kulutustottumuksista (EFSA scientific panel 2007). Kulutustottumukset voivat ajan myötä muuttua ja kulutustottumusten arviointitavat voivat nekin vaihdella maakohtaisesti. Eri aineiden yhteisvaikutukset jäävät enimmäismääriä asetettaessa tarkastelun ulkopuolelle. Enimmäismäärien turvallisuuden arviointi tehdään ja siinä käytetään EFSA:n eri jäsenmaista kokoamia tietoja. Arviot perustuvat deterministiseen laskentaan. Tarkoitusta varten EFSA on laatinut excel-taulukon (PriMo eli Pesticide residue intake Model).

Enimmäismäärien asettaminen eri tuotteiden sisältämille kasvinsuojeluainejäämille edellyttää niiden valvontaa, koska kyse on kaupan ehdoista. Enimmäismääriä käytetään valvonnassa sen selvittämiseksi onko valmistetta käytetty lupahakemuksessa kuvatus turvallisen käyttötavan mukaisesti. Tuote- ja ainekohtaisen enimmäismäärän ylityksessä valvontaa suorittavat viranomaiset voivat estää kyseisen tuotteen pääsyn markkinoille, mikäli sen katsotaan vaarantavan tuotteen turvallisuuden.

Enimmäismäärien ylityksessä on käytännönä arvioida altistusta ruoankulutus-

tietojen avulla. Tuotteen takaisinvento markkinoilta tehdään silloin, kun MR-tason ylityksen voidaan olettaa lisäävän kuluttajille aiheutuvaa riskiä. Koska mittaustietoa ei ole saatavilla, riski arvioidaan laskemalla altistus käyttäen ruoankulutustietoina kulutusjakauman prosenttipisteen 97,5 mukaisia arvoja. Arvio perustuu deterministiseen laskentatapaan, ns. IESTI-yhtälöön (Hamilton ym. 2004). Saatua altistustasoa verrataan toksikologisiin kynnsarvoihin (eli viiteannoksiin, aRfD ja ADI). Arvio pyritään tekemään konservatiivisesti, koska enimmäismääriä koskevissa laboratoriomäärittelyissä ei yleensä ole mukana tehoaineiden kuluttajariskin kannalta kaikkia oleellisia aineenvaihdunta- ja hajoamistuotteita (vrt. jäämän määritelmät).

Internetin välityksellä tapahtuvan kaupankäynnin ja sen seurauksena myös valmisteväarennösten alati yleistyessä on tärkeää, että kasvinsuojeluvälineiden markkinointi ja käyttö kuuluvat valvonnan piiriin. Valmisteiden koostumus voi muuttua varastoinnissa, mikä saattaa johtaa epätasaiseen tehoaineiden levitykseen ja sen seurauksena odotettua suurempaan jäämäpitoisuuksien vaihteluun ja mahdollisesti tuotteelle asetetun enimmäismäärän ylityksiin.

2.4 Tehoaineryhmien tunnistaminen riskinarviointia varten

2.4.1 Yleistä

Periaatteessa kumulatiivista riskinarviointia varten tehoaineet ryhmitellään samaan joukkoon kuuluviksi, mikäli niiden edustamien vaarojen ilmaantuvuus perustuu samaan mekanismiin (Common mechanism group, CMG). Samaa aineeseen voi liittyä erilaisia vaaroja, jonka vuoksi tehoaineet voidaan myös ryhmitellä pääryhmiin niiden keskeisiä vaikutuksia välittävien kemiallisten ryh-

mien mukaisesti, esimerkiksi organofosfaatit, karbamaatit ja atsolit. Ongelmana helposti on ryhmien suuri lukumäärä, minkä vuoksi tätä tarkoitusta varten ainoastaan suurimpia yhdisteryhmiä tarkastellaan tässä erikseen. Kemiallinen ryhmittely osittain vastaa toksikologisten vaikutusten mekanismeja, mutta vastaavuus ei ole täydellinen. Tässä arvioinnissa on kuitenkin pyrkimyksenä ensiksi löytää keskeisimmät altistuksen aiheuttajat. Mukaan on otettu myös vaikutustavoiltaan löyhemmin määriteltyjä ryhmiä, joista käytetään nimitystä arviointiryhmä (CAG, common assessment group). CAG-ryhmät parantavat herkkyyttä, mutta niihin ei liity yhteisiä vaikutuksia eli niiden spesifisyys on CMG-ryhmiä heikompi. Erityisesti tämän esityksen ryhmä 'muut fungisidit' käsittää joukon aineita, joiden vaikutukset voivat olla hyvinkin erilaisia eikä taustalla olevia tarkkoja vaikutusmekanismeja aina tunneta.

Tässä arvioitujen kaikkien 250 tehoaineen, joista osa on sallittuja ja osa kiellettyjä, terveysvaikutusten kuvaaminen kaikilla eri annostasoilla edellyttäisi kirjasarjan kustantamista. Päätarkoituksena terveysvaikutusten eli vaarojen kuvaamisella tässä raportissa on perustella tehoaineiden ryhmittely kokonaisvaltaista riskinarviointia varten ja luoda yleiskuva aineryhmien vaikutuksista.

Monien tehoaineiden osalta jäämiä on todettu suhteellisen harvoin, mikä vaikeuttaa altistuksen arviointia aine kerrollaan. Tämän vuoksi tässä arviossa joitakin harvoin esiintyviä yhdisteitä on ryhmitelty suuremmiksi kokonaisuusiksi myös silloin kun terveysvaikutusten taustalla olevat vaikutukset ja mekanismit ovat erilaisia tai kun mekanismeja ei lainkaan tunneta. Muussa tapauksessa näitä tehoaineita ei helposti olisi saatu tarkastelun piiriin. Koska mitattujen tehoaineiden kokonaisuus on suuri, noin 250 tehoainetta, on tavoitteena myös pyrkimys yksinkertaistaa esitystä.

2.4.2 Aineiden yhteisvaikutukset

Jos yksittäisen tehoaineen altistustaso jää alle toksikologisten raja-arvojen, aineen terveysvaikutusten todennäköisyyden katsotaan olevan olematon. Tämä ei myös siinä tilanteessa sulje aineiden yhteisvaikutusten mahdollisuutta tarkastelun piiristä.

Yhteisvaikutukset voivat välittyä toksikokineettisten tai toksikodynaamisten mekanismien välityksellä. Vaikutukset voivat olla summautuvia (additiivisia), toistensa vaikutuksia vahvistavia (synergistisiä) tai niitä heikentäviä (antagonistisia). Muita yhteisvaikutustapoja tunnetaan, kuten esimerkiksi käänteisantagonistiset vaikutukset ym., mutta ne ovat harvinaisempia.

Yhteisvaikutus voi olla seurausta:

- aineiden samaan mekanismiin perustuvasta vaikutustavasta. Yleisimmin tätä käytetään valittaessa yhdisteitä kumulatiivista riskinarviointia varten ja tätä käytetään tehoaineiden ryhmittelemiseksi myös tässä esityksessä.
- yhteisistä metaboliareiteistä tai metaboliiteista
- vaikutuksesta aineen jakaantumiseen elimistössä
- eri aineiden samanlaisesta vaikutuksesta, joka perustuu eri mekanismeihin

Aineiden (agenssien) samaa vaikutusmekanismia pidetään kumulatiivisen riskinarvioinnin edellytyksenä. Eri mekanismeilla välittyvistä eri aineiden samanlaisista vaikutuksista kaivataan yksityiskohtaista tietoa, koska tällaiset vaikutukset helpoimmin vahvistavat toisiaan. Asetelma vaatii riskinarvioinnin tueksi varta vasten suunniteltuja eläinkokeita ja sen mahdollisuus on siitä syystä jouduttu jättämään tämän tarkastelun ulkopuolelle.

Yhteisvaikutus voi perustua vierasaine-metaboliaan osallistuvien entsyymien inhibitioon, vaimennussäätelyyn tai entsyymien määrää ja/tai aktiivisuutta vahvistavaan säätelyyn, jolloin yhteisvaikutukset voivat käsittää laajan joukon erilaisia yhdisteitä, jotka käyttävät samaa metabolista reittiä tai vaikuttavat samaan säätelytekijään.

Elimistö kykenee poistamaan vierasaineita ns. ABC-kasettiproteiinien välityksellä. p-Glykoproteiini (permeabiliteettiproteiini), erilaiset MDR-proteiinit (multidrug resistance -proteiinit) ja OAT-proteiinit (organic anion transporters) ovat esimerkkejä vierasaineiden jakaantumiseen vaikuttavista solukalvojen siirtäjäproteiineista. Proteiinit ovat keskeisiä veriaivoesteen ja istukan toiminnan kannalta. Niiden toiminnan estyminen voi hidastaa muiden yhdisteiden poistumista elimistöstä. Mekanismeilla on merkitystä myös hyönteisten ja muiden eliöiden tehoaineresistenssien kehitymisessä. Farmakologian alueella ilmiö tunnetaan myös varsin hyvin lääkeaineresistenssien yhteydessä.

Kokonaisvaltaista tarkastelua eri tehoaineiden välisten interaktioiden merkityksestä ei ole mahdollista esittää, koska tutkittua tietoa on vähän. Tässä esityksessä tarkastelu rajoittuu tehoaineiden muutamisiin vaikutusmekanismeihin perustuvaan ryhmittelyyn, jota käytetään kumulatiivisen riskin arvioimiseksi. Kunkin ryhmän sisällä eri aineiden vaikutusten oletetaan olevan yhteenlaskettavissa.

Aineiden haitallisia ominaisuuksia voidaan kuvata toksikologisilla viitearvoilla ADI ja aRfD. aRfD-arvon ilmaisema altistustaso kuvaa aineen ylintä annosta, jolla ei välittömiä haittavaikutuksia esiinny. Vastaavasti ADI-arvon ilmaisema altistustaso ilmaisee annoksen haittattomuutta kroonisessa asetelmassa. Tässä esityksessä altistuksen merkitystä arvioitiin summaamalla samankaltaisten aineiden aRfD- tai ADI-arvolla jaettu altistus. Näin saadusta paramet-

rista käytetään nimitystä vaaraindeksi (HI, hazard index). Vaaraindeksiä käytetään, koska aRfD- ja ADI-arvot on saatavilla lähes kaikille aineille. Arvot on lisäksi määritetty käyttäen yhdenmukaisia periaatteita. aRfD- ja ADI-arvoihin suhteutetut annokset on helppo hahmottaa, ja ne ovat siten riskiviestinnän kannalta käyttökelpoisia. Vaaraindeksin käyttö tarkoittaa, että altistusta kuvaavassa summassa on johdonmukaisesti otettu huomioon kunkin aineen herkimmin esiintyvä vaikutus.

2.4.3 Riskinarviointia varten valitut tehoaineryhmät

2.4.3.1 Organofosfaatit ja karbamaatit

Monet tärkeimmistä insektisideistä vaikuttavat hyönteisten hermoston toimintaan. Hermoimpulssi etenee hermosolujen välillä välittäjäaineiden avulla. Kullakin hermosolulla on impulssin siirtoa varten käytössään vain yksi välittäjäaine (ns. Dalen laki). Hyönteisten keskushermostossa asetyylikoliini on selkärankaisiin verrattuna poikkeuksellisen yleinen välittäjäaine. Asetyylikoliinia käyttäviä hermoja kutsutaan kolinergisiksi hermoiksi. Ihmisellä asetyylikoliini on tärkeä parasympaattisen hermoston välittäjäaine, jolla on lisäksi keskushermostossa muistin ylläpitoon liittyviä tehtäviä. Selkärankaisilla eläimillä asetyylikoliini toimii impulssin siirtäjänä myös hermo-lihasliitoksissa, mutta hyönteisillä asetyylikoliinilla ei ole tätä tehtävää. Hermoimpulssin siirtyminen kahden hermosolun välillä edellyttää myös impulssin nopeaa sammutusta, mikä kolinergisillä hermoilla tapahtuu asetyylikoliiniesteraasin hajottaessa hermosolujen väliseen synaptiseen kuiluun vapautuneen asetyylikoliinin. Organofosfaatit ja karbamaatit estävät asetyylikoliinia hajottavien entsyymien, asetyylikoliiniesteraasin (EC 3.1.1.7) ja butyylikoliiniesteraasin, toimintaa. Hyönteisellä entsyymillä esto halvaannuttaa keskushermoston toiminnan. Organofosfaatit kehitettiin ke-

miallista sodankäyntiä varten viime vuosisadan alussa. Samassa yhteydessä ilmeni niiden erityinen tehokkuus hyönteisten torjunnassa. Kirjallisuuden mukaan noin 50 000 erilaista organofosfaattia on syntetisoitu.

Kasvinsuojeluaineina organofosfaatit ovat osoittautuneet toksisuudeltaan hankaliksi aineiksi. Suomessa organofosfaattiryhmän aineita sisältäviä valmisteita ei dimetooattia lukuun ottamatta ole käytössä. EU-tasolla vain hyvin harva organofosfaateista on hyväksyttävästi läpäissyt riskinarvioinnin. Toinen koliiniesteraaseja estävien tehoaineiden ryhmä on karbamaatit. Osa karbamaateistakin on jäänyt pois positiiviluettelosta (Dir. 91/414 Annex I).

Asetyylikoliiniesteraasin estäjät voidaan jakaa kolmeen ryhmään:

1) *Heikot estäjät*, kuten esimerkiksi karbamaatteihin kuuluvat rivastigmiini ja galantamiini, joilla on merkitystä demencian, etenkin Alzheimerin taudin hoidossa hidastamaan taudin etenemistä aktivoimalla kolinergisiä hermosoluja (Birks ym. 2009). Torjunta-aineina (kasvinsuojeluaineina tai biosideinä) tähän luokkaan kuuluvia aineita ei ole käytetty.

2) *Kohtalaisen voimakkaat estäjät*. Ryhmään kuuluvia organofosfaatteja ja karbamaatteja käytetään torjunta-aineina (ts. kasvinsuojeluaineina ja biosideina), mutta etenkin organofosfaattien vaikutus on niin voimakas tai hitaasti palautuva, ettei lääkkeellistä käyttöä ryhmän yhdisteille ole löydetty, täiden torjuntaan käytettyjä shampoovalmisteita lukuun ottamatta.

3) *Erittäin voimakkaat*, hyvin rasvaliukoiset estäjät, kuten kemiallisena aineena käytetyt sariini ja tabuuni, kuuluvat rakenteellisesti organofosfaattien ryhmään. Liian myrkyllisinä näille aineille ei ole löytenyt käyttöä sen enempää lääkkeinä kuin torjunta-aineina. Ihon

kautta 10 mg tabuunia riittää tappaamaan ihmisen.

Myös kinetiikan perusteella organofosfaatit voidaan jakaa edelleen eri luokkiin. P=S -ryhmän sisältävät organofosfaatit eivät ole sellaisenaan aktiivisia, vaan ne aktivoituvat CYP450-entsyymien vaikutuksesta aktiiviseen P=O -muotoon. Organofosfaatit voivat olla paitsi tioestereitä (parationi, diatsinon) myös fosforyylihapon amideja (asefaatti, isofenfossi).

Sekä karbamaatit että organofosfaatit muodostavat kovalenttisen sidoksen koliiniesteraasien aktiivisen keskuksen kanssa. Kun karbamaateilla asetyylikoliiniesteraasin esto on palautuva, organofosfaatit estävät entsyymin toiminnan pysyvästi siihen saakka, kunnes solut ovat tuottaneet uutta entsyymiä. Rivastigmiinia koskevat tutkimukset viittaavat siihen, että karbamaattien koliiniesteraasivaikutus voi myös olla suhteellisen hitaasti palautuva (Bar-On ym. 2002). Parasymptaattisen vaikutuksen vuoksi suuret organofosfaattianokset aiheuttavat tunnistettavia oireita (kolinerginen oireyhtymä), joihin herkimmin ilmaantuvina kuuluu mm. mi-oosi, hikoilu, lisääntynyt syljen erityis ja pahoinvointi.

Jo 1950-luvulla organofosfaattien tiedettiin koliiniesteraasien lisäksi estävän kymotrypsiiniä ja trypsiiniä sekä butyylikolinesteraasia. Organofosfaattien vaikutuskohdaksi proteiineissa on vahvistunut aminohappojen ns. konsensussekvenssi GX SXG, toisin sanoen seriinitähde, jota glutamiinihappotähteet yhden aminohappotähteen päässä reunustavat. Mikäli tämä sekvenssi on aktiivisen keskuksen alueella, on seurauksena entsyymiaktiivisuuden palautumaton estyminen. Organofosfaateilla toinen tärkeä GX SXG:hen perustuva mekanismi on NTE:n inhibitio (neuronaalinen kohde-esteraasi, NTE, 'neural target esterase'), jonka eston on eläinkokeissa ja onnettomuuksien yhteydessä suurilla

akuuteilla annoksilla havaittu aiheuttavan viivästynyttä neuropatiaa (Lotti ym. 2005). Ryhmän yksittäisten yhdisteiden vaikutukset voivat kuitenkin vaihdella. On ajateltu, etteivät karbamaatit voisi estää NTE:tä, mutta oletus ei kaikkien karbamaattien osalta pidä paikkaansa (Lotti ym. 2006).

Uuden tutkimuksen myötä on havaittu, että organofosfaatit kykenevät muodostamaan kovalenttisen sidoksen myös proteiinien tyrosiini- ja lysiinitähtien kanssa (Grigoryan ym. 2009; Li ym. 2009; Lockridge ym. 2010). Tätä kautta on saatu osoituksia siitä, että organofosfaatit vaikuttavat hermosolujen toimintaan monipuolisemmin kuin aiemmin on ajateltu. Hermosolujen soomassa syntetisoituvien proteiinien aksonaalinen kuljetus tapahtuu tubuliinien välityksellä, joiden toiminta myös estyy organofosfaattien vaikutuksesta.

Uudet havainnot ovat muuttaneet käsitystä organofosfaattien mahdollisista haittavaikutuksista etenkin matalilla annostasoilla. Soluviljelytutkimukset sekä epidemiologiset että eläinmalleihin perustuvat tutkimukset ovat tuoneet esiin yhteyden Parkinsonin taudin ja organofosfaattialtistuksen välillä (Manthripagada ym. 2010; Shahar ym. 2005).

Organofosfaateilla on osoitettu olevan myös immunotoksisia vaikutuksia (Li 2007). Lisäksi on joidenkin organofosfaattien osoitettu kykenevän tuottamaan kromosomivaurioita reagoimalla kromosomeissa olevien histonien kanssa (Mino ym. 2004).

Vaikka organofosfaatteja ei esiinny luonnossa, niin yllättävää kyllä ihmiselämästä kykenee spesifisesti neutraloimaan organofosfaatteja paraoksonaasi-entsyymien avulla (PON, arylidialkyyli-fosfataasi, EC 3.1.8.1). Paras substraatti paraoksonaasille on parationi, mutta suurin osa organofosfaateista on PON-substraatteja, sariini mukaan lukien.

PON -entsyymien fysiologinen tehtävä todennäköisimmin liittyy hapettuneiden lipidien metaboliaan. Paraoksonaasilla esiintyy geneettistä vaihtelua (polymorfismia) (Malin ym. 2001). Tällä geneettisellä vaihtelulla on merkitystä organofosfaattien toksisuuden kannalta.

Organofosfaattien kasviaineenvaihdunnan tuotteilla ja kuumennettaessa syntyvillä hajoamistuotteilla on samanlainen biologinen aktiivisuus kuin muuttumattomalla tehoaineella, niin kauan kun biologisesta aktiivisuudesta vastaava fosforyloiva ryhmä säilyy molekyyllisessä (Kuva 1). Tässä raportissa ei ollut mahdollista suoraan selvittää näiden lukuisten metaboliittien ja hajoamistuotteiden merkitystä, koska valvonnan jäämämääritelmien mukaisesti ne eivät, harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta, kuulu mittausohjelmiin. Malationin käyttöön on historiallisesti liittynyt kehittyvissä maissa ongelmia, jotka ovat syntyneet aineen teknisissä preparaateissa muodostuneista epäpuhtauksista, kun valmisteita on varastoitu liian korkeissa lämpötiloissa, sekä huonosta työhygieniasta (de Zulueta ym. 1980). Puhdas malationi on yksi vähiten toksisista organofosfaateista. Se on apteekeista saatavan täishampoon vaikuttava aine ja sitä käytetään vastaavaan taroitukseen eläinlääkkeissä.

Organofosfaattien asetyylikoliiniesteraasin estovaikutus palautuu vasta, kun solu tuottaa uutta entsyymiproteiinia. Tämän mekanismin pohjalta voidaan arvioida eri organofosfaattien välitöntä yhteisvaikutusta, jossa eri yhdisteiden painokertoimet ovat suhteessa niiden kykyyn estää asetyylikoliiniesteraasia. Painokertoimien avulla on laskettu eri organofosfaattien pitoisuudet malliaineen pitoisuutena. Asetyylikoliiniesteraasin esto on kuitenkin niin keskeinen näiden yhdisteiden välittömille vaikutuksille, että arfD -arvoihin ja kertoimiin pohjaavat arviointitavat antavat käytännössä saman tuloksen.

Tässä raportissa organofosfaattien ja karbamaattien parasymptaattiseen hermostoon kohdistuvaa vaikutusta pidetään yksinkertaisuuden vuoksi kumulatiivisena ja ne on yhdistetty samaksi arviointiryhmäksi, vaikka organofosfaattien vaikutukset ovat pitkäkestoisia ja karbamaattien vaikutukset puolestaan nopeammin palautuvia. Yhdisteryhmät täyttävät hyvin kumulatiivisen riskinarvioinnin edellytykset asetyylikoliinesteriiniin kohdistuvien vaikutustensa osalta. Esimerkkejä rakenteista on esitetty kuvassa 1.

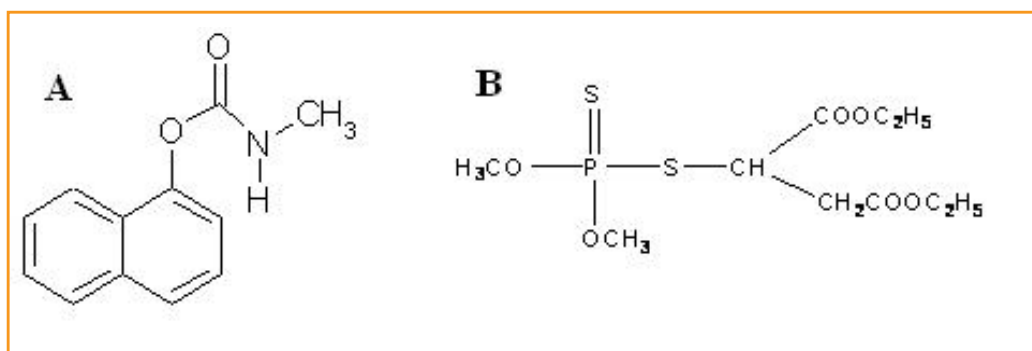
Organofosfaateilla on havaittu riittävästi haittavaikutuksia useimpien ryhmän aineiden poistamiseksi markkinoilta. Dimetooattivalmisteita lukuun ottamatta tällä hetkellä (syksy 2010) Suomen markkinoilla ei ole muita organofosfaattia sisältäviä valmisteita. Suuri osa organofosfaateista on poistunut Dir. 91/414 positiiviluettelosta ja siten myös EU:n sisämarkkinoilta. Organofosfaatit ovat kuitenkin tehokkaita insektisidejä ja niiden käyttöön on olemassa suuri houkutus. Lisäksi monissa kehitty-

vissä maissa organofosfaatit ovat edelleen keskeisiä torjunta-aineita.

2.4.3.2 Atsolit ja triatsolit

Atsoleilla tarkoitetaan triatsoli- ja imidatsoli -ryhmien yhdisteitä, joita käytetään kasvitautien estämiseen, toisin sanoen fungisideina (Kuva 2). Atsolirakenteen omaavia yhdisteitä käytetään myös lääkkeinä, paitsi fungisideina myös syövän hoidossa. Triatsolirakenteen sisältävien pestisidien arvioimista omana ryhmänä on hiljattain esitetty (EFSA 2009).

Atsoli-ryhmän fungisidit (triatsolit ja imidatsolit) aiheuttavat homeissa ergosterolivajeen (depletion) inhiboimalla C14 -demetylaasia (EC 1.14.13.70) aiheuttaen toksisen skvaleenin kertymisen ja homekasvuston kuoleamisen. Ihmisellä atsoli-ryhmän fungisidit vaikuttavat myös steroidihormonien metaboliaan, ja vaikutusmekanismeiltaan ne muodostavat suhteellisen yhtenäisen ryhmän.



Kuva 1. Esimerkki organofosfaatti-karbamaatti -ryhmän aineista. Kuvassa karbaryylin rakenne (A) ja malationin rakenne (B)

Mainitun demetylaasin DNA-sekvenssi on konservoitunut eli samantapainen sekvenssi ja vastaava entsyymiproteiini voidaan löytää eri homeilta ja nisäkkäiltä. Homeiden sisältämä entsyymi on ihmisen sytokromioksidaasia 51 herkempi triatsoli-inhibitiolle. Ihmisellä triatsolit estävät myös sytokromioksidaasia 3A4, joka sekin osallistuu steroidimetaboliaan.

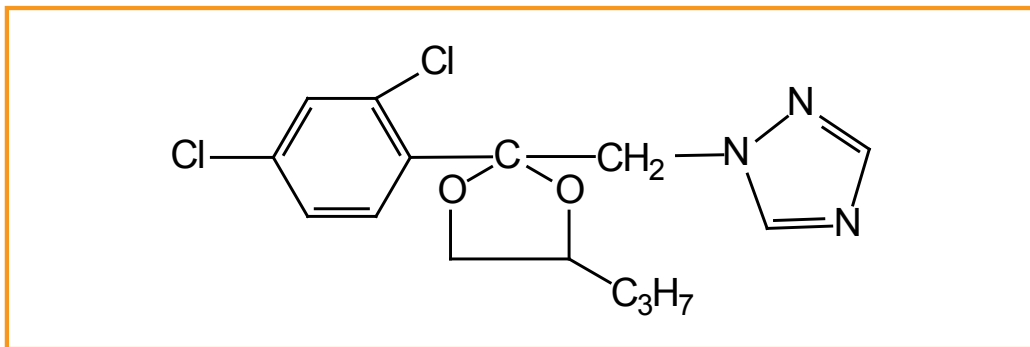
Steroidihormonit ovat välttämättömiä normaalille sikiön kehitykselle. Koe-eläintutkimuksissa suurten triatsolianostien vaikutukset ilmenevät mm. estrussyklin viivästymisenä (vastaa ihmisillä kuukautisten myöhästymistä), lisääntyneenä rintasyöpäkasvaimien ilmaantuvuutena, ja suurina annoksina atsolit aiheuttavat koe-eläimissä kehityshäiriöitä. Atsolilääkkeiden aromataasia (sytokromioksidaasi 19, EC1.1.1.51) estävä teho on toivottava vaikutus rintasyövän hoidossa, kun taas kliinisen antifungisidisen käytön kannalta se on ei-toivottu haittavaikutus. Systeemisten atsolilääkkeiden käyttö on vasta-aiheinen raskauden aikana. Kasvinsuojeluaineille altistutaan ravinnon välityksellä kaikissa elämän vaiheissa, joten niiden käytöstä aiheutuvan altistuksen tulee vastaavasti turvallisuuden takaamiseksi olla niin vähäistä, ettei haittavaikutuksia voi esiintyä sen enempää raskauden aikana kuin muussa elämänvaiheessa.

Lääkkeille tyypillisellä annosalueella triatsolien vaikutus vielä voimistuu mm. greippimehun vaikutuksesta, koska greippimehu sisältää CYP3A4-entsyymiä estäviä ainesosia, mm. naringeenia. Ilmiö on hyvin tunnettu triatsolilääkkeiden yhteisvaikutusten aiheuttajana. Samanaikaisesti greippimehun kanssa otetut triatsolilääkkeet voivat johtaa vakaviin interaktioihin tiettyjen unilääkkeiden ja verenpainelääkkeiden kanssa. Greipin ja kasvitutannon triatsolien yhteisvaikutusten arvioiminen on toistaiseksi lähes mahdotonta, koska eri triatsolit poikkeavat tässä suhteessa toisistaan, eikä tutkittua tietoa ole riittävästi saatavilla. p-Glykoproteiini siirtää

vierasaineita solun sisältä solun ulkopuolelle. Triatsolien aiheuttama p-glykoproteiinin ja mahdollisesti muiden vastaavien entsyymien (MDR) toiminnan esto saattaa lisätä muiden vierasainneiden haitallisia vaikutuksia (Yu ym. 2005). Lääkeannokset ovat triatsolijäämien tuottamiin annoksiin verrattuna kuitenkin hyvin suuria. Triatsolijäämien aiheuttamalla pienillä annoksilla ei käytännössä liene interaktioiden kannalta merkitystä. Lapsilla greipin kulutus on hyvin vähäistä.

Atsolien maatalouskäytön on epäilty edistävän lääkeresistenttien kantojen muodostumista. Vuonna 2002 komission asiantuntijapaneeli arvioi tämän mahdollisuuden vähäiseksi, koska resistenttien kantojen esiintyvyys oli laskussa. Tuore Lancetissa julkaistu tutkimus (Verweij ym. 2009) tuo uutta näyttöä, jonka mukaan kasvinsuojeluaineina käytetyt atsolit voivat olla osallisina ihmiselle vaarallisen resistenssin synnyssä. Perusteena väitteelle on saman resistenssiin johtavan mutaation yleistyminen epidemiologisesti riippumattomilla potilasryhmillä myös silloin, kun atsolilääkkeitä ei ole käytetty.

Triatsoleilla on yhteisiä toksikologisesti relevantteja metaboliitteja. Yleisimpiä näistä metaboliiteista ovat 1,2,4-triatsoli, triatsolialaniini ja triatsolietikkahappo (Doherty ym. 2006). EFSA:n tieteellisen paneelin mielipiteen mukaan näitä metaboliitteja ei tarvitse ottaa huomioon akuutissa riskinarvioinnissa, koska niillä ei ole epämuodostumia lisääviä vaikutuksia (fasiokraniaaliset eli kasvojen ja kallon muodostumiseen liittyvät muutokset). WHO:n asiantuntijoiden mukaan 1,2,3-triatsolilla olisi epämuodostumia lisääviä vaikutuksia. Mainittuja aineenvaihdunnan tuotteita muodostuu paitsi kasveissa myös maaperässä, missä ne saavuttavat huippupitoisuutensa vasta 5-10 vuoden käytön jälkeen. Tässä arviossa triatsolimetaoliittien vaikutuksia ei ole voitu ottaa huomioon, koska niiden pitoisuuksista ei ole saatavilla mittauksia.



Kuva 2. Propikonatsolin rakennekaava. Triatsoleissa viisirengas käsittää kolme typpiatomia, kun taas imidatsoleissa viisirengaassa on ainoastaan kaksi typpiatomia.

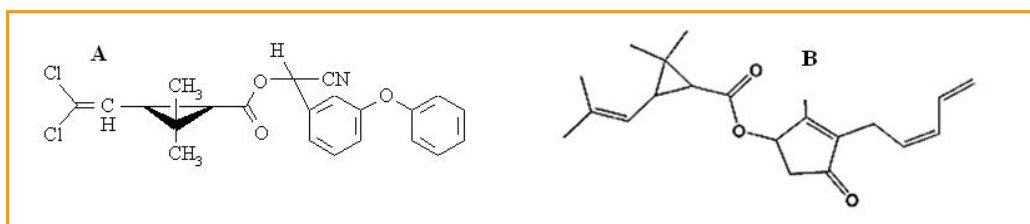
2.4.3.3 Pyretroidit

Pyretriinit ovat insektisidejä, joilla on sama rakenne ja joita voidaan eristää *Chrysanthemum cinerariaefolium* -kasvin uutteista. Synteettisistä pyretriineistä käytetään nimitystä pyretroidit. Pyretroidit sisältävät tyypillisesti syklopropanirakenteen, mihin on liittyneenä aromaattinen alkoholi karboksyylihappo- välityksellä, kuten voi esimerkiksi nähdä kuvan 3 alfa-sypermetriinin rakenteesta. Pyretriinien rakennetta on muunneltu valonkestävyyden ja muiden ominaisuuksien parantamiseksi.

Ryhmän kaikki yhdisteet vaikuttavat hermosolujen jännitekytkettyjen natrium-kanavien toimintaan ja sitä kautta heikentävät hermosolujen toimintaa. Pyretroidit ovat selektiivisiä verrattuna muihin insektisideihin, mutta korkeilla annoksilla ne vaikuttavat nisäkkäiden

ja myös ihmisten hermoston toimintaan (Wolansky ym. 2008). Pyretriinien vaikutusten arvioinnissa ei ole käytettävissä organofosfaattien koliiniesterasimittauksia vastaavaa yksinkertaista laboratoriomittauksia. Wolansky ym. (2008) puoltavat laajempien neurotoksisten tutkimusmenetelmien käyttöä vaarantunnistuksessa.

Pyretriinejä sisältävissä valmisteissa usein käytetään piperonylibutoksidia, jolla itsellään ei ole tehoainevaikutuksia, mutta joka vahvistaa pyretriinien ja pyretroidien vaikutusta. Tämän hankkeen pitoisuusaineistosta löytyi kuitenkin vain yksi näyte, jossa piperonylibutoksidia esiintyi yhtä aikaa pyretriinitehoaineen, sypermetriinin, kanssa. N-oktylibisyklohepteenidikarboksi-imidi on toinen pyretroidien yhteydessä käytetty synergistisesti vaikuttava aine, mutta se ei kuulu valvontaohjelmiin.



Kuva 3. Esimerkki pyretroidiryhmän aineiden rakenteesta. Alfa-sypermetriinin rakenne (A) sekä luonnosta eristetyin pyretriinin rakenne (B).

2.4.3.4 Neonikotinoidit

Neonikotinoidien ryhmä edustaa uusimpia insektisidejä. Neonikotinoidit ovat nikotiinijohdoksia tai niitä muistuttavia molekyylejä, joiden rakenteelle on tyypillistä nitrometyleeni-, nitroimino- tai syanimino-ryhmä (Kuva 4). Luonnon nikotiini on asetyylikoliinin kaltaisesti vaikuttava aine, mutta joka ei asetyylikoliinin tavoin hydrolysoitu hermopäätteissä. Nikotiini on fysiologisessa pH:ssa ionisoitunut. Sen vuoksi se ei hyvin läpäise hyönteisten vahamaisia ulkopintoja. Neonikotinoidien suunnittelussa on pyritty lisäämään yhdisteiden rasvaliukoisuutta.

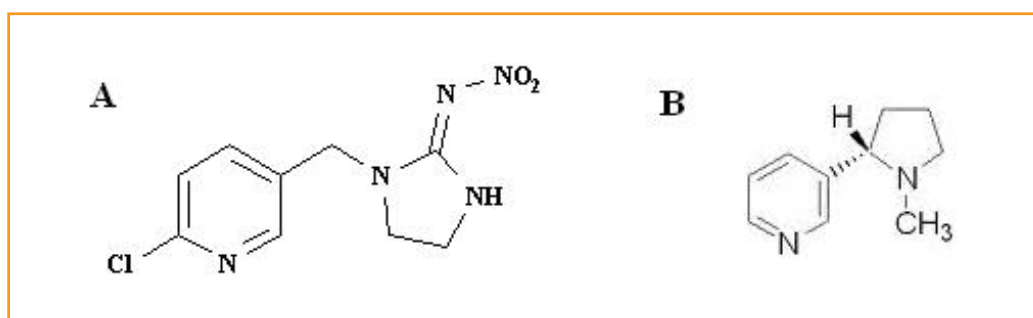
Kuten organofosfaattien yhteydessä todettiin, välittyy parasympaattisen hermoston aktiivisuus asetyylikoliinin muskariini- ja nikotiinireseptorien kautta. Neonikotinoidit voimistavat kolinergisten hermojen toimintaa aktivoimalla nikotiinireseptoreita ja tässä suhteessa niiden vaikutustapa, parasympaattisen hermoston yliaktiivointi, osin muistuttaa organofosfaattien ja karbamaattien vaikutuksia. Neonikotinoidit ovat vähemmän toksisia kuin asetyylikoliinesteriaasin estäjät. Ne ovat selektiivisiä hyönteisten nikotiinireseptoreille, mikä selittyy hyönteisten nikotiinireseptorien rakenteellisilla eroilla humaani resepto-

riin verrattuna (Matsuda ym. 2001; Matsuda ym. 2009). Neonikotinoideista on myös kehitetty muotoja, jotka ovat mehiläisille vähemmän toksisia kuin muille hyönteisille.

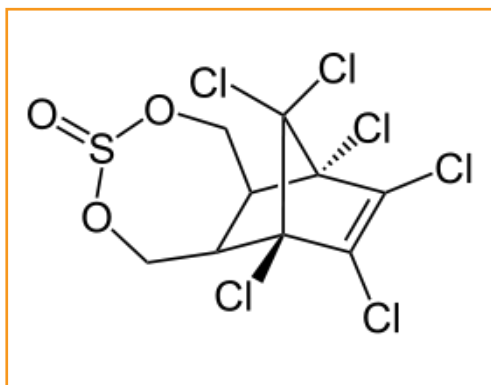
Neonikotidoidiryhmään kuuluvia tehoaineita ovat asetamipridi, imidaklopridi ja tiaklopridi. Positiivisia imidaklopridituloksia löytyi tässä käytetyistä valvonnan aineistoista 259 kertaa ja tiaklopridia 55 kertaa. Organofosfaattien käytön vähentyessä neonikotinoidien käyttö tulee todennäköisesti lisääntymään pyretroidien ohella.

2.4.3.5 Ryhmä endosulfaani

Endosulfaani on laajakirjoinen insektisidi ja akarisidi. Muista klooratuista kasvinsuojeluaineista poiketen endosulfaanin kemialliseen rakenteeseen on sisällytetty sulfittiryhmä, mikä vähentää yhdisteen pysyvyyttä (Kuva 5). Endosulfaani on hormonitoimintaa häiritsevä yhdiste, (endocrine disupter) mikä perustuu yhdisteen estrogeeniseen aktiivisuuteen. Endosulfaani on ollut suhteellisen laajassa käytössä, mutta hormonaalisten vaikutustensa vuoksi sitä ei ole hyväksytty positiivilistalle. Yllättävää kyllä, yhdiste on edelleen käytössä USAssa.



Kuva 4. Imidaklopiridin rakenne (A). Nikotiiniin (B) verrattuna molekyyliin on lisätty kloori ja nitroryhmä tyypiatomien ryhmitystä on myös muutettu.



Kuva 5. Endosulfaanin rakenne

2.4.3.6 Ryhmät 'Muut fungisidit' ja 'Muut'

Tarkasteluun liitettiin vielä ryhmä 'Muut fungisidit' sekä ryhmä 'Muut'. Tässä jaottelun perusteena ei ole yhteiset vaikutusmekanismit eikä yhteiset rakenteelliset ominaisuudet, vaan pyrkimys säilyttää tilastollisten analyysien herkyys summaamalla muista ryhmistä jäljelle jääneet yhdisteet omina ryhmään. Näin kuviin on saatu myös suhteellisen harvinaisina esiintyvät vaikeammin luokiteltavat tehoaineet.

Ryhmään 'Muut' kuuluvat esimerkiksi dikarboksi-imidi rakenteen omaavat fungisidit iprodioni ja vinklotsoliini, jotka ovat androgeenireseptorin antagonisteja (Blystone ym. 2009). Nämä yhdisteet vaikuttavat androgeenisignaalointiin, mikä eläinkokeissa riittävän suurilla annoksilla näkyy mm. epämuodostumien lisääntymisenä ja koirasrotilla puberteetin viivästyminenä ja eturauhastulehdusina sekä heikentyneenä kehittymisenä niissä kudoksissa, joiden normaali kehitys edellyttää androgeenivaikutusta. Samanlainen vaikutus on osoitettu DDT:llä ja myös atsolifungisideilla, vaikka kemialliset rakenteet ovat hyvin erilaisia.

2.5 Vaaran annosvasteisuus (Riskinarvioinnin vaihe 1b)

2.5.1 Yleistä

Jokaiselle aineelle on osoitettavissa haitaton annostasos. Paracelsiusta (1493-1541) mukaillen mikään aine ei ole haitaton, vaan ainoastaan annos erottaa haitallisen aineen haitattomasta (Borzelleca 2000). Tämä usein toistettu keskiaikainen toteamus pitää edelleen paikkaansa. Kasvinsuojeluaineiden voidaan katsoa olevan vaarattomia niin kauan kuin altistus ei ylitä kullekin aineelle erikseen määriteltyjä haittavaikutuksia kuvaavia kynnsarjoja, kuten aRfD-arvo akuutin altistuksen yhteydessä ja ADI-arvo kroonisen altistuksen yhteydessä.

Ainetta sinänsä ei määritellä vaaraksi vaan vaaran määritelmässä painotetaan aineiden haitallisia ominaisuuksia, jotka voivat ilmetä olosuhteiden salliesaa. Sama vaara, kuten esimerkiksi syöpävaara, voi siten esiintyä eri aineilla ja vaara voi olla myös kumulatiivinen, toisin sanoen vaara voi koostua eri aineiden vaikutuksista. Eri agensseille yhteisten vaarojen kokonaisarviointi on yksi kumulatiivisen riskinarvioinnin peruspiilareista.

Annoksen ohella altistuksen kesto on vaarantunnistuksen kannalta toinen oleellinen tekijä. Terveysvaikutukset (eli vaarat) voidaan jakaa altistumisajan ja vaikutusten ilmaantumisen mukaan välittömiin (akuutteihin) ja kroonisiin eli pitkäaikaisvaikutuksiin. Jako on tämän esityksen kannalta keskeinen. Viivästyneistä vaikutuksista puhutaan, kun vaikutukset eivät välittömästi seuraa altistusta ja ne lasketaan akuuteiksi vaikutuksiksi.

Kemiallisen tehoaineen vaaran tunnistus perustuu eläinkokeissa havaittuihin herkimpiin päätepisteisiin. Eläinkoetta voi pitää epäonnistuneena, mikä-

li haittavaikutuksia ei saada esille. Tämän vuoksi kokeissa käytetään riittävän korkeita annoksia ja laajaa annosaluetta. Eettisistä syistä eläinkokeiden korvaaminen on samalla noussut tärkeäksi tavoitteeksi. Tähän liittyvä korvaavia menetelmiä koskeva ns. 3R-tutkimus (Refine, Reduce, Replace) on merkittävä uusi riskinarviointia ja -hallintaa hyödyttävä tieteenala. EU-tasolla 3R-tutkimusta koordinoi ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods). Koska samalla voidaan vähentää testauskustannuksia, on myös teollisuus ollut hyvin kiinnostunut vaihtoehtoisia menetelmiä koskevista tutkimuksesta. Suomessa useat ryhmät ovat tehneet uraa uurtavaa työtä alueella. Tampereen yliopiston Vaihtoehtomenetelmäkeskuksen (FICAM, <www.ficam.fi>) käynnistyminen vuoden 2009 alussa on kansainvälisestikin merkittävä. Valitettavasti kaikkia eläinkokeita ei voida korvata vaihtoehtoisilla tekniikoilla, mutta samaan aikaan säästävien eläinkokeiden ohjeistuksissa on myös edistytty.

Kirjallisuudesta voi löytää tehoaineiden pienillä annoksilla tehtyjä humanikoikeita. EU-tason arvioissa tehoaineiden vapaaehtoisten koehenkilöiden käyttöä ei eettisistä syistä hyväksytä, olivatpa annokset kuinka alhaisia tahansa. Työntekijäaltistusten yhteydessä saatuja aineistoja käytetään hyväksi, koska niiden avulla voidaan kohdennetusti parantaa työhygieniaa ja myös saada merkittävää uutta tietoa tehoaineiden ominaisuuksista.

EFSan vertaisarvioinnissa eli PRAPeR-ohjelmassa on laadittu EU-alueella käytössä olevien kasvinsuojeluaineiden vaarantunnistus, toisin sanoen selvitetty niiden potentiaaliset terveysvaikutukset. In vivo -eläinkokeisiin perustuva vaarantunnistus vastaa hyvin lääkkeitä vaadittavia ns. prekliinisiä tutkimuksia.

Valmisteissa käytettyjen tehoaineiden EU-riskinarviointien toksikologises-

sa osuudessa tulee selvittää direktiivin 91/414 -mukaisesti mm. seuraavat kulluttajan kannalta oleelliset tehoaineiden ominaisuudet: tehoaineen myrkyllisyys oraalisesti, ihon tai hengityksen kautta, akuutisti, lyhyt- ja pitkäaikaisesti altistuttaessa. Tutkimusten täytyy myös kattaa karsinogeenisyys, mutageenisyys, teratogeenisyys, lisääntymistoksisuus (usean sukupolven testit) sekä neurotoksisuus, mukaan lukien viivästyneet vaikutukset (91/414/ETY 1991).

Pakolliset toksikokineettiset tutkimukset koe-eläimillä tehdään radioaktiivisesti leimatuilla yhdisteillä. Niiden perusteella selvitetään tehoaineiden koko kehon puoliintumisajat ja eliminaatioreitit. Kineettiset tutkimukset keskittyvät eliminaationopeuden arviointiin. Kinetiikan kannalta muut keskeiset parametrit, kuten esimerkiksi jakaantumistilavuus, monesti puuttuvat.

Tehoaineiden metabolia kasveissa ja tuotantoeläimissä kuuluu myös pakollisiin tutkimuksiin sekä tehoaineiden käyttäytyminen tuotteita prosessoitessa. Tässä yhteydessä laaditaan jäämän määritelmät valvontaa ja riskinarviointia varten sekä laskentatavat ohjaamaan myöhempiä riskinhallinnan jäämien enimmäismääräpäätöksiä. Yleensä käyttöä laajennetaan myöhemmin jäsenvaltiotasolla.

Hyväksytyjen aineiden toksikologiset tutkimukset ovat vapaasti saatavilla, niihin ei tehoainetta valmistavalla yrityksellä ole yksinoikeutta, koska eläinkokeita pyritään rajoittamaan. Jäämiä koskeviin alkuperäisiin tutkimuksiin sen sijaan on useimmiten liitetty 'data protection' -lausuma. Ne ovat yrityksen luottamuksellista omaisuutta ja sen vuoksi niiden saatavuus ja julkisuus on rajoitettu. Sellaisten aineiden metabolia ja jäämätutkimuksia, joita ei ole hyväksytty positiiviluetteloon (ts. Dir. 91/414 Annex I -listalle), ei välttämättä löydy EU-tietokannoista.

Testausprotokollat noudattavat EU:n ja OECD:n julkaisemia päivitettyjä ohjeistuksia. Myös avoin kirjallisuus otetaan huomioon, mikäli sitä on saatavilla. Hiljattain immunotoksisuus- ja neurotoksisuustestien ohjeistukset ovat olleet päivitysten kohteena.

2.5.2 Herkät väestöryhmät

Teollisen kasvituotannon aiheuttaman dietärisen tehoainealtistuksen merkitystä arvioitaessa yksi keskeisiä alueita on herkkien väestöryhmien huomioiminen. Herkkyyteen vaikuttavia tekijöitä ovat ainakin ikä, elimistön kehittyminen, (syntymä)paino, geneettinen ja epigeneettinen tausta, mahdolliset sairaudet, lääkkeet, ympäristö, elintavat sekä eri lähteistä saatu kokonaisaltistus ja myös lääkkeiden käyttö.

Lainsäädännössä herkkiin väestöryhmiin on kiinnitetty erityistä huomiota. Lainsäädännön mukaan ”herkkiä väestöryhmiä ovat raskaana olevat ja imettävät naiset, sikiöt, imeväiset ja lapset, vanhukset sekä henkilöt, jotka työnsä tai asuinpaikkansa vuoksi altistuvat pitkällä aikavälillä korkeille torjunta-ainepitoisuuksille” (EY 1107/2009).

PRAPeR-tehoainearviointiohjelmassa kasvisdieettiä käyttävät on otettu omaksi ryhmäkseen. Itse asiassa merkittävä osa EFSA:n akuutin dietärisessä mallissa käytetyistä aikuisten kulutus-tiedoista pohjaa kasvisdieettiä käyttävien tietoihin.

Kattavien, eri väestöryhmiä koskevien, ruoankulutustietojen saatavuus on rajallista. Näistä syistä tähän tutkimukseen on terveiden aikuisten rinnalle valittu erityisryhminä terveet kolme- ja kuusivuotiaat lapset.

Vierasaineiden käyttäytymistä elimistössä on mahdollista tarkastella toisaalta toksikokinetiikan ja toisaalta toksikodynamiikan kannalta. Kinetiikka pyrkii selvittämään yhdisteiden imeytymistä

ja jakautumista elimistöön sekä poistumista aineenvaihdunnan ja erityksen kautta ja siten arvioimaan ’sisäistä annosta’. Dynamiikka puolestaan tarkastelee sisäisen annoksen ja (haitta)vaikutusten välistä suhdetta.

Toisin sanoen, se miten elimistö kohtelee tehoainetta, kuuluu toksikokinetiikan alueeseen, kun taas se, miten vierasaine kohtelee elimistöä, on toksikodynaamisen tarkastelun aiheena. Koska tämän tutkimuksen pyrkimyksenä on tarkastella asetelmaa aineryhmi- en näkökulmasta, alla oleva toksikokinetiikkaa ja -dynamikkaa käsittelevä esitys ei pyri olemaan kattava, vaan tarkoituksena on ainoastaan antaa karkea yleiskuva taustalla olevista näkökohdista.

2.5.3 Toksikokinetiikka

Vanhukset ja eri-ikäiset lapset on otettu tehoaineiden EU-direktiivien edellyttämässä riskinarvioinneissa omiksi ryhmikseen. Kasvisdieettiä noudattavat otetaan myös huomioon. Lasten suureen energiantarpeeseen liittyy painoa kohti suurempi ravinnon kulutus, johon voi vastaavasti liittyä suurempi vierasaineiden altistustaso. Fyysisen aktiivisuuden lisäksi paino on yksi tärkeä energi-ankulutusta säätelevistä tekijöistä.

Energiankulutus ja perusaineenvaihdunta on hitaampaa organismin koon kasvaessa. Tasalämpöisillä hiirillä (paino n. 20 g), ihmisillä (paino n. 65 kg) ja elefanteilla (paino 3 500 kg) kehon lämpötila on sama n. 36 - 37 °C. Taustalla tässä ns. Kleiberin säännössä (Kleiber 1961) on ennen kaikkea termodynaamiset tekijät sekä eliön oma metabolinen säätely. Ilmiö on nähtävissä sekä lajien välillä että saman lajin sisällä. Kleiberin säännöstä on kaksi fysiologista poikkeusta, talvihorrossa olevat nisäkkäät ja sikiö. Ihmisellä vielä syntymätön lapsi vastaa perusaineenvaihdunnaltaan ja hapenkulutukseltaan äidin elimiä. Syntymän jälkeen äidin aineenvaihdunnan

tuottama lämpö ja säätely eivät enää ole apuna, jonka seurauksena lapsen energiankulutus ja sitä vastaava ravinnontarve kasvaa voimakkaasti. Vastasyntyneellä energian kulutus/kg kehonpainoa kohti on kymmenkertainen aikuisiin nähden. Koon kasvaessa myös fyysinen aktiivisuus lisääntyy. Kolmi- ja kuusivuotiailla ero aikuisiin nähden on vielä 2 - 4 -kertainen. Suuri energian kulutus edellyttää vastaavasti suurta ruoankulutusta. Tämän vuoksi lasten altistus kasvinsuojeluaineiden jäämille voi olla aikuisia korkeampi ja siihen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Eri aineiden toksikokinetiikka on lapsilla ja aikuisilla erilaista. Joitakin eroja on koottu taulukkoon 1. Taulukossa esitetyt erot pätevät useimpiin yhdisteisiin, mutta yksittäisiä aineita tarkasteltaessa poikkeuksia voi esiintyä.

Kolme- ja kuusivuotiailla erot useimpien aineiden imeytymisessä ovat aikuisiin verrattuna vähäisiä. Metabolioa maturaatio vähitellen. Puoliintumisajat alle yksivuotiailla ovat monesti pidempiä kuin aikuisilla. Kolmi- ja kuusivuotiaat eivät käytännössä eroa aikuisista tässä suhteessa. Vesiliukoisten aineiden jakaantumistilavuudet muuttuvat iän myötä. Erot eivät ole suuria, mutta vastasyntyneillä veden osuus kehonpainosta on 30 % korkeampi kuin vanhuksilla.

Alle yhden vuoden ikäisillä lapsilla ensikierron (faasin I) metabolia (hapetus, pelkistys, hydroksylaatio) on huomattavasti vähäisempää kuin aikuisilla, mutta se voimistuu nopeasti lapsen kasvaessa. Itse asiassa muutaman vuoden ikäisillä lapsilla ensikierron metabolia ylittää aikuisten tason ja vähitellen laskee takaisin aikuisten tasolle murrosikään tultaessa. Faasin II metaboliassa vierasaineet muuttuvat helpommin erittyviksi ja pääsääntöisesti toksisuus samalla vähenee. Tehoaineet konjugoituvat vesiliukoiseksi glukuronidi, sulfaatti ym. -konjugaateiksi. Lapsia ja aikuisia verrattaessa erot faasin II metaboliassa

sa eri aineiden välillä ovat suhteellisen suuria. Itse asiassa myös lajien väliset erot ovat suurempia faasin II metabolian osalta muihin eliminaatioreitteihin verrattuna. Maksan parempi kudosperefuusio voi lapsilla kompensoida maksan koon ja maturaation vaikutusta aikuisiin verrattuna. Vanhuksilla maksan koko on pienentynyt samoin kuin maksan kautta kulkeva verimäärä (perfuusio). Kolme- ja kuusivuotiailla useimpien lääkkeiden puoliintumisajat ovat lyhyempiä kuin aikuisilla (Ginsberg ym. 2002b) ja siten samalla kehonpainoon suhteutetulla altistustasolla sisäinen annos on aikuisten annosta pienempi.

Luvun alussa mainitusta Kleiberin säännöstä on johdettu kineettisten parametrien ekstrapolointiin käytetty ns. allometrinen yhtälö:

$$Y = aW^{0,75}$$

jossa Y on tarkasteltava parametri, esim. perusaineenvaihdunnan nopeus, a tarkasteltavasta parametrasta riippuva kerroin ja W kehonpaino (kg). Eksponentin arvoksi on yleensä esitetty lukua 0,75. Puoliintumisaikojen tapauksessa käytetään eksponentin arvoa 0,25. Parametrissa riippuen yksittäisillä aineilla havaintojen ja kaavan antaman tuloksen välinen ero on suurimmillaan ollut kymmenkertainen (Mahmood 2007; Mahmood 2010). Arvioitaessa eläinkokeiden perusteella vierasaineiden humaanikinetiikkaa on allometristen yhtälöiden tuloksiin suhtauduttava varauksellisesti.

Aineiden kyky läpäistä sellaisia fysiologisia esteitä, kuten esimerkiksi veri-aivoeste tai istukka, on haittavaikutusten kannalta keskeisiä kysymyksiä. Veri-aivoeste suojaa aivoja vierasaineilta. Alle yhden vuoden ikäisillä lapsilla veri-aivoeste ei vielä ole toiminnallisesti kehittynyt samalle tasolle kuin aikuisilla (Morselli ym. 1980). Istukka kykenee ensikierron metaboliaan, mutta maksan verrattuna istukan kapasiteetti on

hyvin rajallinen. Raskaana olevat naiset on yksi väestöryhmistä, joiden altistus-tasoa kasvinsuojeluaineille ei ole erikseen arvioitu ja valitettavasti tämäkään esitys ei tee siinä suhteessa poikkeusta.

Alle kolmivuotiaita lapsia lukuun ottamatta ja pelkän toksikokinetiikan näkökulmasta eivät lapset aina ole aikuisia huonommassa asemassa. Sisäinen annos voi jäädä pienemmäksi, koska

kolme- ja kuusivuotiailla lapsilla eliminaatio monesti on nopeampaa kuin aikuisilla, mutta yksittäiset aineet voivat käyttäytyä poikkeavasti. Yleisesti ottaen kolmi- ja kuusivuotiaiden erot eivät toksikokinetiikan osalta ole aikuisiin nähden suuria. On selvää, että eri väestöryhmät poikkeavat toisistaan ja riskinarviointeja tulisi tehdä monipuolisesti. Erityisesti lapsia koskevia tutkimuksia on suhteellisen vähän saatavilla.

Taulukko 1. Joitakin toksikokinetiikkaan vaikuttavia eroja lapsilla ja aikuisilla.

	0-1 v	3 v	6 v	Aikuiset	Vanhukset	Viite
Energian tarve	5 - 10 x	2 -4 kertainen		1	<1 x	
Kehonpaino		15,2 kg	22,4 kg	71,0 kg (N) 84,6 kg (M)		(Pietinen ym. 2008)
Imeytyminen aikuisiin nähden						
Suoliston absorboiva pinta-ala	Pienempi	Ei eroja aikuisiin nähden	Ei eroja aikuisiin nähden			(Strolin ym. 2003)
Sappihappojen erityys aikuisiin nähden	Pienempi	Ei eroja	Ei eroa			(Strolin ym. 2003)
Jakaantuminen aikuisiin nähden						
Veden osuus kehon painosta	n. 70 %	n. 64 %		60 %	54 %	(Friis-Hansen 1961)
Sitoutuminen plasman proteiineihin	Vähäisempää kuin aikuisilla					
Veri-aivo -este	Ei vielä kehittyneet					(Morselli ym. 1980)
Metabolia aikuisiin nähden						
Ensikierron metabolia aikuisiin verrattuna	Vähäinen aikuisiin verrattuna	Ei eroa, tai voimakkaampi	Ei eroa, tai voimakkaampi		Maksan verenkierro ja koko vähentynyt	(EIDesoky 2007)
Faasin II metabolia	Heikompi (poikkeuksena sulfo-naatio)					
Eliminaatio aikuisiin nähden						
Eritys munuaisten kautta	Vastasyntyneillä murto-osa aikuisten tasosta	Yli 1v ei eroa aikuisiin nähden	Ei eroa aikuisiin nähden		Heikentynyt	(Cockcroft ym. 1976; Yu ym. 2005)
Vierasaineiden puoliintumisajat (pääsääntöisesti)	Vastasyntyneillä 3 - 11 x pidempiä	Usein lyhyempiä	Usein lyhyempiä			(Ginsberg ym. 2002a)

2.5.4 Toksikodynamiikka

Eri tehoaineryhmien toksisten vaikutusten mekanismeja on käsitelty yksityiskohtaisesti kunkin ryhmän yhteydessä kohdassa 2.4.3 'Riskinarviointia varten valitut tehoaineryhmät'. On ilmeistä, että eri elämänvaiheissa ja -ympäristössä vierasaineiden vaikutukset voivat olla erilaisia.

Edellä toksikokineettisissä tarkasteluissa todettiin, että lasten kyky käsitellä vierasaineita on aluksi huonompi, mutta kehittyy nopeasti ja voi iästä riippuen olla myös aikuisten kykyä parempi. Voimakas kasvu ja elimistön kehittyminen on tärkein lasten aikuisten välinen ero. Elinten kehityksen (maturaatio) aikana kudokset ovat erityisen herkkiä vierasaineiden haittavaikutuksille, jos altistustaso on korkea. Lasten suurempi ravinnon kulutus painoa kohden tuo väistämättä mukanaan suuremman tehoainealtistuksen. Tietyillä aineilla lyhyempi puoliintumisaika osaksi kompensoi yli kolmivuotiaiden lasten aikuisia suurempaa altistustasoa ja herkkyyttä.

Pienten lasten solut ovat keskimäärin pienempiä kuin aikuisten. Aiheesta löytyy ainoastaan hajanaisia viitteitä, mutta oletuksen voi tehdä solujen jakaantumisasiivisuuden perusteella. Kudosten vaikutuksille herkinä kehitysjaksoina solujen jakaantuminen on yleensä vilkkaampaa. Osa kudosten koon kasvusta aiheutuu solujen koon kasvusta ja osa solumäärän lisääntymisen vuoksi. Keskushermostossa solujen määrä ei lisäännä. Pienikokoisilla soluilla on suurempi pinta-ala tilavuuteen nähden, millä voi olla merkitystä sisäisen annoksen kannalta. Aktiivisesti jakaantuvat solut ovat alttiimpia ulkoiselle vaikutukselle. Tyypillistä maturaatiolle on kudosten kehittyminen eri tahdissa toisiinsa nähden. Anatomiset erot voivat vaikuttaa eri kudosten saamiin annostasoihin. Lapsilla kudosten painoon suhteutettu verenkierron määrä (perfuusio) myös poikkeaa aikuisten arvoista.

Lapsilla on sama geneettinen vaihtelu kuin aikuisillakin ja sen lisäksi kehitysvaiheiden tuomia eroja aikuisiin nähden. OECD:n ja EFSA:n testiohjeistuksissa mukana olevien kahden sukupolven eläinkokeiden ajatellaan kuitenkin mahdollistavan myös erityisesti lapsiin kohdistuvien vaikutusten arvioinnin. Riittävätkö nykyiset kahden sukupolven kokeet kattamaan kaikkien ikäryhmien vaarantunnistuksen? Eri kehitysvaiheisiin keskittyvien toksisuuskokeiden tarve on kirjallisuudessa toistuvasti tuotu esiin (Makris ym. 2008). Tehoaineiden ja valmisteiden turvallisuutta testataan monipuolisesti, mutta testiohjeissa on suhteellisen vähän kiinnitetty huomiota minkä ikäisiä eläimiä esimerkiksi akuutteja vaikutuksia luotaavissa kokeissa tulisi käyttää.

Monet aineet voivat toistuvien altistusten yhteydessä kertyä munuaisiin tai luukudokseen, mutta niiden kriittinen vaikutus voi esimerkiksi kohdistua keskushermostoon, missä niiden pitoisuudet ovat vain hyvin pieni murto-osa munuaisissa tai luukudoksessa esiintyviin pitoisuuksiin verrattuna. Kudosten uusiutumisen ja palautumiskyky on myös erilainen. Keskushermosto kehittyy koko nuoruuden ajan. Eri elimillä on kasvun aikana alati muuttuva herkkyys.

Organofosfaatteihin kuuluvien aineiden krooniset vaikutukset yleensä ovat nuorilla eläimillä voimakkaampia kuin aikuisilla (Bjorling-Poulsen ym. 2008). Spesifisiä, neurotoksisuutta selvittäviä kanojen käyttöön perustuvia testejä on direktiivin 91/414 perusteella vaadittu yleensä ainoastaan organofosfaateille.

Lapset eivät kuitenkaan ole kaikkien aineiden kohdalla herkin väestöryhmä. On olemassa lukuisia esimerkkejä, joissa aikuiset ovat akuuttien vaikutusten osalta lapsia herkempiä. Lapset ovat monessa suhteessa erityisryhmä, mutta jos altistus on riittävän matala, lapset eivät eroa herkkyydeltään aikuisista. Toksikokinetiikasta poiketen toksikody-

namiikan osalta lajien välisen vaihtelun oletetaan olevan suurempaa kuin saman lajin sisäinen vaihtelu (vrt. kuva 6).

Kudosten herkkyys maturaation aikana ja myös odotettavissa oleva elinikä (ja vastaavasti mahdollisuus altistua pidempään) ovat keskeisiä argumentteja painotettaessa nuorten ikäryhmien riskinarviointeja.

2.5.5 Vaaraa kuvaavat ainekohtaiset kynnysarvot

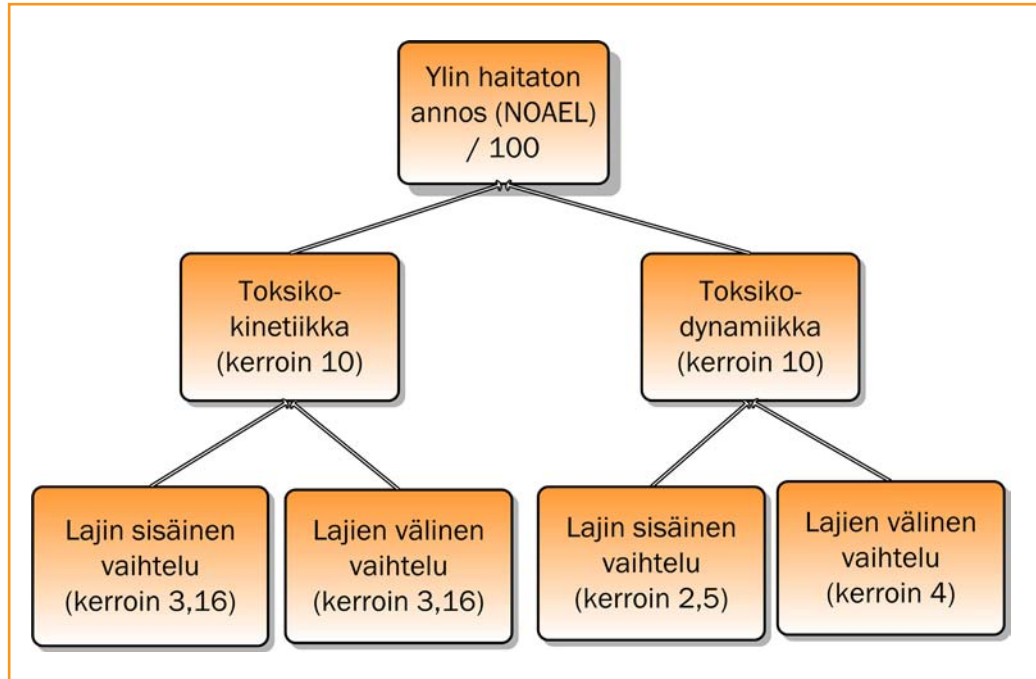
Altistukseen liittyvää riskiä voidaan tarkastella eri asetelmissa, esimerkiksi välittömän tai pitkäkestoisen altistuksen kannalta. Altistus voi olla myös subkroonista eli lyhytkestoista, kuten esimerkiksi kausiluonteisten tuotteiden kohdalla. Yhdellä tehoaineella voi olla useampia haitallisia terveysvaikutuksia (ns. päätepisteitä), mikä vaikeuttaa tehoaineiden kumulatiivisen altistuksen arviointia. Päätepisteet eroavat myös sen perusteella, onko kyse välittömästä vai pitkäaikaisesta altistuksesta.

Lyhyen aikavälin vaikutuksia kuvaava tunnusluku, aRfD (acute reference dose), otettiin tehoaineiden arviointikäytäntöihin vuonna 1999 (JMPR 1999). aRfD eli akuutti referenssiannos kuvaa aineen annostasoa, johon ei liity välittömiä terveysvaikutuksia. ADI eli hyväksyttävä päivittäissaanti (acceptable daily intake) puolestaan kuvaa yhdisteen pitkäaikaisvaikutusten esiintyvyyttä. Amerikkalaisessa kirjallisuudessa ADIn sijasta esiintyy ilmaisu RfD (myös cRfD) eli (krooninen) referenssiannos, mikä on ADIa loogisempi ja neutraalimpi käsite. Vaikutuksista käytetään tässä yhteydessä nimitystä päätepiste. Asiaa yksinkertaistaen voidaan todeta, että päätepisteeksi valitaan herkimmällä eläinlajilla todettu haittavaikutus, kiinnittämällä samalla huomiota myös vaikutuksen vakavuuteen. aRfD-arvon ollessa hyvin suuri, sille ei anneta tarkkaa arvoa, vaan voidaan ilmoittaa, että aRfD:n asettaminen on tarpeetonta.

Toksikologiset viitearvot (eli kynnysarvot) perustuvat eläinkokeisiin. Ne ovat kokeellisia havaintoarvoja, jotka sisältävät koeasetelmista johtuvia epätarkkuuksia. Viitearvot perustuvat NOAEL-arvon määrittämiseen. NOAEL-arvo puolestaan määritellään korkeimmaksi annokseksi, jolla koeryhmässä ei esiinny haitallisia vaikutuksia. NOAEL-arvon vaihtelu ajatellaan koostuvan toksikokinetiikkaan ja toksikodynamiikkaan liittyvästä vaihtelusta. Jotta eläinkokeista saatuja kinetiikkaa koskevia havaintoaineistoja voitaisiin soveltaa ihmisiin, arvot joudutaan ekstrapoloimaan vaihtelua (epävarmuutta) kuvaavien kertoimien avulla. Kertoimista käytetään myös nimitystä turvakerroin.

Kinetiikan osalta saman lajin sisäisen vaihtelun kattamiseksi käytetään kerrointa 3,16. Samaa kerrointa 3,16 käytetään myös lajien välisen vaihtelun huomioimiseksi. Toksikodynamiikan, siis havaittujen vaikutusten osalta saman lajin sisällä vaihtelua kuvataan kertoimella 2,5. Lajien välinen vaihtelu otetaan huomioon käyttämällä kertoimen arvoa 4. Yhdessä lajin sisäistä ja välistä vaihtelua kuvaavat epävarmuuskertoimet saavat lajin toksikodynamiikan osalta arvon 10 (ts. $4 \times 2,5$) ja toksikokinetiikan osalta myös arvon 10 ($3,16 \times 3,16$).

Pitkäaikaiskokeisiin perustuva ADI ja vastaavasti akuuttiin asetelmaan perustuva aRfD saadaan jakamalla NOAEL-arvo sadalla (10×10 eli ottamalla huomioon kinetiikan epävarmuutta kuvaavan kertoimen arvo 10 ja dynamiikan epävarmuutta kuvaavan kertoimen arvo 10). Turvakertoimien käyttö perustuu alun alkaen 1950-luvulla saatuun kokeelliseen näyttöön (Lehman ym. 1954). Tuolloin saatavilla oleva aineisto oli kuitenkin suhteellisen niukka. Myöhemmin Renvick ym. jakoivat kertoimet toksikokinetiikkaa ja -dynamiikkaa kuvaaviin osiin (Renwick ym. 1991; Kuva 6).



Kuva 6. Koe-eläimillä tehtyjen pitkäaikaiskokeiden perusteella määritetään ADI ja vastaavasti lyhytkestoisten kokeiden perusteella aRfD. Kun kyse on ei-genotoksisesta eli epigeneettisestä vaikutuksesta, käytetään kynnyksarvoja, jotka perustuvat suurimman haitattoman annoksen (NOAEL) määrittämiseen. ADI ja vastaavasti aRfD-arvot saadaan jakamalla NOAEL-arvo oletusarvoisesti sadalla. Kerroin 100 muodostuu lajin sisäisen ja ulkoisen vaihtelun suuruudesta tehtyjen oletusten mukaisesti kuvan esittämällä tavalla.

Mikäli aineella on erityisen vakavia potentiaalisia vaikutuksia, esimerkiksi syöpävaara, lisääntymistoksiset ominaisuudet, hermostoon kohdistuvat vaikutukset tai immunotoksisuus, voidaan kertoimen oletusarvon 100 lukuarvoa korottaa arvoon 1 000 tai korkeammaksi. Suurempia kertoimen arvoja voidaan myös käyttää, mikäli toksikologinen aineisto on ollut puutteellinen siihen saakka kunnes kysymys on saatu ratkaistuksi. Lisäkertoimien käytölle ei siten aina ole vahvaa tieteellistä näyttöä ja lisäkertoimia käytetään myös helpottamaan päätöksentekoa. Useimmissa tapauksissa turvakertoimet ovat konservatiivisia eli mieluummin yli- kuin aliarvioivat riskiä.

Antaako 10 x 10 -turvakerroin hyvän suojan myös lapsille? EU-käytännössä lähtökohdana on, että vaaditut koejärjestelyt jo ottavat huomioon myös

herkimmät väestöryhmät, eivätkä lisäkertoimet ole tarpeen. USA:n ympäristöviranomaisen, EPA, on päätyttyä käyttämään lapsille ylimääräistä turvakertoiminta 10 (Renwick ym. 2000). Katsouksessa Dourson ym. (2002) tarkastelivat 17 vierasainetta käsittelevää kliinistä ja kokeellista tutkimusta, joissa iän vaikutus oli muuttujana. Tulosten perusteella lajien välinen turvakerroin 10 riittäisi kattamaan 67 % -100 % populaatiosta myös lasten osalta. Dourson ym. (2002) painottavat, että koska turvakertoimia 10 x 10 sovelletaan annosalueen matalimpaan osaan (esimerkiksi NOEL -arvoihin), kerroin itse asiassa pitää sisällään paljon laajemmän herkkyyden vaihtelun. Aihe on yhä keskustelun kohteena kirjallisuudessa. Toksikokinetiikkaa käsitellessä osassa tuotiin esille, että pikkulasten osalta kerroin 3,16 ei aina ole riittävä kuvaamaan iän vaikutusta kineettisiin parametreihin humaniaineistoissa.

Aineen haitallisuus ei välttämättä ole seurausta yksittäisestä, määräävästä tapahtumasta, vaan se voi syntyä tuloksena monitasoisesta tarkasteltavan yhdisteen vuorovaikutuksesta kohteen molekyylien ja rakenteiden välillä. Vaikka samanlaisen kemiallisen rakenteen omaavilla yhdisteillä on usein samoja vaikutuksia, voi ensiksi ilmenevä vaikutus olla eri yhdisteillä erilainen. Näin ollen samaan mekanismiin perustuvan vaikutuksen valitseminen riskinarvioinnin perustaksi voi kaventaa näkökulmaa ja jättää tärkeitä vaikutuksia huomiotta.

Kumulatiivista, eri aineita käsittävää riskinarviointia, pidetään erityisen perusteltuna, kun tarkastelun kohteena olevilla aineilla on sama potentiaalinen haittaa tuottava mekanismi. Annosvaste -kuvaajien yhdensuuntaisuus on myös yksi kumulatiivisen riskinarvioinnin perusedellytyksistä. Valitun yhdisteryhmän yhdisteillä ei saa olla yhteisvaikutuksia keskenään. Jos nämä lähtökohdat täyttyvät, voidaan kumulatiivisessa riskinarvioinnissa käyttää malliaineita, joiden avulla eri aineiden vaikutukset saadaan riskinarviointia varten ilmaistua malliaineen pitoisuudeksi laskettuna, ja se voidaan sitten suhteuttaa malliaineen toksikologisiin viitearvoihin (aRfD ja ADI).

Tässä esityksessä laskennalliset annokset on lähtökohtaisesti suhteutettu aRfD- ja ADI-arvoihin, ellei toisin mainita. Lähestymistapa on perusteltu, koska sillä voidaan kartoittaa altistusta herkimpien vaikutusten perusteella. aRfD ja ADI ovat myös riskiviestinnällisesti helpoimmin hahmotettavia toksisuutta kuvaavia käsitteitä.

Ensisijaisesti on käytetty EFSA:n asiantuntijakouksissa asetettuja ADI- ja aRfD -rajoja. Silloin kun näitä ei ole saatavilla, on käytetty JMPR:n käyttämiä arvoja ja jos niitäkään ei ole, on etusija annettu OECD:n käyttämille arvoille (JMPR on FAOn ja WHO:n yhteiselin). Eri lähteistä saadut aRfD- ja ADI-arvot on voitu teh-

dä jossain määrin toisistaan poikkeavilla tavoilla. EU:n nykyvaatimukset edellyttävät, että nämä aineiden haitallisuutta kuvaavat tunnusluvut määritetään käyttäen teknistä myyntiin aiottua tuotetta, mikä tarkoittaa, että aRfD ja ADI liitetään tietyn valmistajan toimittaman tehoaineen vähimmäispuhtausvaatimukseen. Relevanteilla epäpuhtauksilla on merkitystä toksikologisten viitetasojen asettamisessa, jotka siten koskevat tietyllä tuotantotavalla valmistettua tehoainetta. Aiemmin toksikologisia tutkimuksia on voitu tehdä ultrapuurilla aineilla, jolloin niiden toksisuus monesti näyttää vähäisemmältä kuin uusissa tutkimuksissa. Epäpuhtaudet on järjestelmällisesti otettu EFSA:n asettamissa ADI- ja aRfD-arvoissa huomioon, aivan ensimmäisiä 1990-luvun arvioita lukuun ottamatta. Eri tehoaineiden ADI- ja aRfD-arvot on löydettävissä tehoaineiden yhteenvetoraporteista EFSA:n internet sivuilta <<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs.htm>>.

Vaikka yksittäisten aineiden ominaisuuksista ja vaikutuksista on paljon tietoa saatavilla, tunnetaan aineiden yhteisvaikutukset huonosti. Kasvinsuojeluaineet ovat alttiina kasvien aineenvaihdunnan aiheuttamille muutoksille. EU-tason tehoainearvioinneissa kasvien aineenvaihduntatuotteille tehdään oma suppea vaarantunnistus, mikäli kasvin tuottamaa metaboliittia ei esiinny koeläimillä tehdyissä tehoainekokeissa. Tässä esitetty aineisto pohjaa valvonnan mittauksiin, joissa tiettyjä poikkeuksia lukuun ottamatta kohteena on pelkätään indikaattorina käytetty muuttumaton tehoaine. Aineiston puuttuessa ei aineenvaihduntatuotteiden aiheuttama riski ole tässä tarkastelussa voitu ottaa huomioon.

Koska aRfD- ja ADI-arvot sisältävät epävarmuustekijöitä, pyritään niihin liittämään konservatiivisia turvamarginaaleja. Nykyinen molekyylibiologinen tutkimus on tuonut esiin uutta tietoa, joka mahdollistaisi ainekohtaisten tur-

vakertoimien käytön, mutta kertoimia ei toistaiseksi ole systemaattisesti saatavilla. Toksikokineettisiin malleihin perustuvat kertoimet olisivat ilman muuta tarkempia kuin turvakertoimen 100 soveltaminen tarkasteltavasta aineesta riippumatta.

EU:n sallimille tehoaineille on tehty kattava riskinarviointi. EU-alueelle myydyt tuotteet saattavat kuitenkin sisältää jäämiä sellaisista tehoaineista, joille EU-alueella ei ole haettu tai myönnetty myyntilupaa. Muille kuin sallituille tehoaineille arvot ovat useimmin saatavissa, mutta niiden määrittäminen ei välttämättä ole yhtä luotettava, esimerkiksi aRfD- ja ADI-arvoihin vaikuttavien epäpuhtauksien osalta.

aRfD ja ADI lasketaan turvakertoimien avulla NOAEL-arvon perusteella. NOAEL-arvo pohjaa eläinkokeisiin, jopa yksittäiseen eläinkokeeseen. Turvakertoimet ja NOAEL-arvot usein oletetaan vakioiksi, mutta niiden taustalla on jakauma. Näin ollen myös aRfD- ja ADI-arvo ovat oikeita ainoastaan tietyllä todennäköisyydellä ja niitä myös tulisi tarkastella probabilistisesti. aRfD- ja ADI-arvojen luotettavuus riippuu myös päätepisteestä, jonka perusteella ne määritetään. Organofosfaattien ja karbamaattien kohdalla perusteena käytetään esimerkiksi asetyylikoliinipitoisuutta tai kolinesterasien aktiivisuusmittauksia valituissa kudoksissa, esimerkiksi punasoluissa tai aivokudoksessa. Tällainen päätepiste on helposti mitattavissa.

2.5.6. Kumulatiivinen annosvaste

Kumulatiivinen riskinarviointi on parhaiten perusteltavissa yhdisteryhmille, joilla on yhteinen vaikutusmekanismi (common mechanism group, CMG). Tässä raportissa terveysvaikutusten todennäköisyyksiä arvioidaan vaaraindeksin (HI, hazard index) avulla, joka akuuttien vaikutusten arvioimiseksi lasketaan jakamalla arvioitu altistava annos aRfD:llä

ja vastaavasti kroonisten vaikutusten arvioinnissa käytetään jakajana ADI:tä. Valittujen tehoaineryhmien eri tehoaineille lasketut vaaraindeksit voidaan laskea yhteen. Vaaraindeksien käytön etuna on niiden riskiviestinnällinen selkeys. aRfD- ja ADI-arvot on määritetty kaikille markkinoilla oleville tehoaineille ja myös suurelle osalle tehoaineita, joita ei ole hyväksytty. Vaaraindeksin käyttö on yksi helpoimmin sovellettavissa oleva menetelmä ja kaikkein kattavin perusta kumulatiivisille riskinarvioinneille.

Kumulatiivinen riskinarviointi voi perustua myös yksittäisten aineiden ns. kiintopisteannosten (benchmark-annosten) käyttöön. Kiintopisteannos ilmaisee tietyn, valitun vaikutuksen ilmaantumista tietyllä todennäköisyydellä ja se määritetään esimerkiksi tasolla 5 % maksimivaikutuksesta. Tässä lähestymistavassa annos-vastekuvaaja ja NOAEL-arvon vastine 'point of departure' saadaan matemaattisen sovituksen perusteella, jolloin se paremmin pohjaa käytettävissä olevaan havaintoaineistoon ja on numeerisesti esimerkiksi aRfD-arvoja tarkempi. Kiintopisteannoksia on toistaiseksi määritetty vain tietyille tehoaineille, mikä rajoittaa niiden järjestelmällistä käyttöä. Samalla tavalla vaikuttavien eri aineiden kiintopisteannosten perusteella lasketaan kullekin aineelle kertoimet (RPF, relative potency factor), joiden avulla saadaan kaikkien aineiden tehollinen pitoisuus ilmaistua yhden valitun malliaineen pitoisuutena. Malliaineen tulisi ominaisuuksiltaan olla edustava. Myös valitun päätepisteen (vaaran eli keskeisen vaikutuksen) tulisi edustaa kaikkia ryhmän aineita. Parhaiten kiintopisteannoksiin ja niistä lasketuihin kertoimiin perustuva riskinarviointi on aineilla, jotka rakenteellisesti ovat hyvin lähellä toisiaan. Periaatteessa kertoimien käyttö edellyttää tarkan yhteisen vaikutuksen valitsemista, annos-vastekuvaajien yhdensuuntaisuutta logaritmisella asteikolla sekä oletusta, ettei aineiden välisiä interaktioita esiin-

ny. Lopullinen arvio voidaan perustaa malliaineen aRfD- tai ADI-arvoon.

Lukuisista eri vaihtoehdoista tässä riskinarvioinnissa on valittu vaaraindeksi, koska se on riskiviestinnällisesti selkein tapa ja sen perusteena olevat toksikologiset viiteannokset, aRfD ja ADI, ovat saatavilla kaikille havaintoaineistossa esiintyvälle tehoaineille.

2.5.7 Syöpävaaran omaavat aineet

Syöpävaaralliset aineet voidaan jakaa kahteen eri luokkaan, niihin, jotka ovat samalla genotoksisia ja niihin, joilla ei ole genotoksisia vaikutuksia. Kuten aiemmassa luvussa (Apuaineet) jo todettiin TTC on Munron kokoamaan laajaan tietokantaan perustuva kynnsarvo, jota mm. FDA nykyisin soveltaa toksisuudeltaan tuntemattomien aineiden riskinarvioinnissa. Elintarvikkeissa TTC:tä on sovellettu siten, että 0,15 µg genotoksisiksi epäiltyä tai muiden yhdisteiden (myös karsinogeenisten) kohdalla 1,5 µg vaikutuksiltaan tuntematonta yhdistettä saa esiintyä 500 grammassa elintarviketta. Syöpävaarallisille aineille elintarvikkeiden sallitaksi enimmäismääräksi on asetettu määritysraja, tyyppillisesti 0,01 mg/kg tuotetta eli 5 µg /500 g. Riskinarvioinnin kannalta yhdisteryhmä on hankala, koska TTC-arvot 0,15 µg ja 1,5 µg /500 grammaa elintarviketta ovat huomattavasti analyysimenetelmien määritysrajan alapuolella. Periaatteellisesti ajatellen enimmäismäärät tulisi asettaa, paitsi genotoksisten karsinogeenien, myös muiden syöpävaarallisten aineiden osalta alemmaksi.

Syöpävaara voi olla muuttumattoman (parent) yhdisteen ominaisuus, jolloin aineenvaihdunnan seurauksena tällainen yhdiste voi muuttua haitattomaksi aineenvaihdunnan tai hajoamisen seurauksena niin kauan kuin altistus ei ylitä elimistön metabolista kapasiteettia. Olemassa on lukuisia esimerkkejä myös

yhdisteistä, joilla syöpävaara on seurausta metabolisesta aktivaatiosta. On myös esimerkkejä tehoaineista, joista syntyvät kasvien aineenvaihduntatuotteet tai elintarvikkeiden tuotannossa muodostuvat hajoamistuotteet ovat karsinogeenisia, vaikka muuttumattomalla tehoaineella ei tätä ominaisuutta olisikaan.

Niin sanotun 'one-hit' -mallin mukaan jo yksi genotoksinen molekyyli voi johtaa syövän syntyyn. 'Multi-stage' -mallin mukaan jokaisessa syövän syntyyn liittyvässä vaiheessa on puolustusjärjestelmiä. Syövän synty edellyttää mm. solujen sisäisen ja välisen signaloinnin, esimerkiksi kasvun ja jakaantumisen säätelyn epäonnistumista, genomia korjaavien mekanismien virheellistä toimintaa, immunologisen puolustuksen pettämistä, verisuoniston uudelleenmuodostusta (angiogeneesiä).

Myös syöpävaarallisille aineille on osoitettavissa annosvaste. Syöpävaaralliset yhdisteet jaotellaan toisaalta genotoksiin yhdisteisiin ja toisaalta epigeneettisesti vaikuttaviin karsinogeenihin. Jälkimmäisen ryhmän yhdisteet eivät itse reagoi suoraan DNA:n kanssa ja niiden vaikutuksille on osoitettavissa kynnsarvo. Mutaatioiden kertymisen ajatellaan liittyvän keskeisesti syövän syntyyn. Kasvua säätelevien geenien (esimerkiksi *p53*, *ras*) ajatellaan olevan keskeisessä asemassa prosessin kannalta.

Tässä esityksessä aineita, joihin liittyy syöpävaara, ei käsitelty omana ryhmänä, koska nykyisillä määritysmenetelmillä (määritysrajojen eli LOQ-arvojen vuoksi) ei ole mahdollista saada riittävän tarkkaa kuvaa altistustasosta. Voi kuitenkin todeta, että syöpävaarallisiksi epäiltyjä aineita on poistunut/poistettu varsin tehokkaasti EU-markkinoilta. Koska käyttö on kielletty, on enimmäismäärät voitu asettaa niin alas kuin on kyetty, toisin sanoen vastaamaan menetelmien määritysrajoja.

3 Altistuksen arviointi (Riskinarvioinnin vaihe 2)

3.1 Suomalaisen ruoankulutustiedot

Ruoankulutustiedot laskettiin raaka-aineiksi reseptitietojen perusteella. Tämä laskentavaihe oli välttämätön, koska valvonta perustuu raaka-aineiden pitoisuuksiin. Raaka-aineiden ryhmittely ja luokitus puolestaan perustui tehoaineiden EU-hyväksyntää varten käytettyyn luokittelujärjestelmään, jota on sovellettu ja täydennetty asetuksen EY396/2005 liitteessä I. Luokittelu käsittää noin 300 eri tuoteluokkaa, joista tähän valittiin ainoastaan kasveista saatavat tuotteet. Kaikki eri kasvistuoteluokat eivät ole tärkeitä suomalaisten kuluttajien kannalta. Karsinnan jälkeen eri luokkia jäi jäljelle noin 100 (Liite I).

Ruoan kulutustiedot analysoitiin THL:n kehittämällä ohjelmalla (Reinivuo ym. 2010), johon liitetty tietokanta käsittää yli 3 000 elintarviketta ja annoskoostumusta. Reseptitietokannan avulla aineisto muutettiin vastaamaan raaka-aineiden kulutusta. Raaka-aineiksi laskettu aineisto jaoteltiin asetuksen EY396/2005 liitteen I mukaisesti eli kulutustiedot on luokiteltu samalla tavoin kuin raportissa esitetyt pitoisuustiedot.

Simulointia varten ruoankulutustietojen prosenttipisteisiin sovitettiin @RISK-ohjelmalla jakaumat (vrt. kohta 4.5 Tilastolliset menetelmät).

3.1.1 Finravinto 2007 -tutkimus

Aikuisten kulutustiedot tätä riskinarviointiraporttia varten on saatu THL:n tekemästä laajasta Finravinto 2007 -tutkimuksesta (Paturi ym. 2008; Pietinen ym. 2008). Finravinto 2007 -tutkimuksessa 730 työikäisen miehen ja 846 naisen 48 tunnin ruoankäyttöhaastattelusta laskettiin ravintoaineiden saannit käyttäen THL:n tallennus- ja ravintolaskentaohjelmistoa sekä kansallista elintarvikkeiden koostumustietopankkia Fineliä. Osa Finravinto-tutkittavista täytti myös kahdesti kolmen päivän ruokapäiväkirjan.

Finravinto 2007 -tutkimusraporteissa kulutustiedot esitetään suhteutettuna energian kulutukseen. Tässä hankkeessa kulutustiedot suhteutettiin kehonpainoon. Kaikki kulutustiedot on laskettu raaka-aineiksi, ja kulutus ilmaistaan g/kg kehonpainoa/vrk. Tämän jälkeen THL:ssä laskettiin eri elintarvikkeiden kulutusta vastaavat prosenttipisteet.

Kroonisen altistuksen arvioinnissa kulutustiedot laskettiin ensin henkilökohtaisena kahdeksan päivän keskiarvona niiltä tutkittavilta, joilta 8 päivän keskiarvo oli saatavilla. Aineisto käsitti yhteensä 342 naista ja 264 miestä, yhteensä 606 henkilöä. THL:ssä aineistosta laskettiin prosenttipisteet. Aineistossa naisten keskimääräinen kehonpaino oli 71,0 kg ja miesten 84,6 kg (Pietinen ym. 2008).

Välittömän altistuksen arvioimiseksi kulutustietoja ei keskiarvoistettu, vaan tarkasteluun otettiin kaikki mahdolliset päivät, joilta kulutustietoja oli saatavilla. Näin tarkasteluun saatiin mukaan myös kaikki suurkulutusta vastaavat päivät.

3.1.2 DIPP-ravintotutkimus

Lasten (kolme- ja kuusivuotiaat) ruoankulutusta koskeva aineisto on kerätty DIPP-ravintotutkimuksen yhteydessä (Kyttälä P. ym. 2010; Ovaskainen ym. 2009). DIPP-ravintotutkimuksen tavoitteena on tyyppin I diabeteksen esiasteen ja kliinisen taudin ennustaminen ja ennaltaehkäiseminen (Kupila ym. 2001). Tutkimus on toteutettu Turun, Tampereen ja Oulun sairaanhoitopiireissä. Tutkimukseen rekrytoitiin vastasyntyneitä, joilla oli tyyppin I diabetekselle altistava genotyyppi, jonka ei kuitenkaan oleteta vaikuttavan ravintotottumuksiin. Ruoankulutustietoja kerättiin kolmen päivän tutkimusjaksolta, johon sisältyi yksi viikonloppuun sijoittuva tutkimuspäivä. Vanhemmat ja muut lastenhoitoon osallistuvat henkilöt saivat opastusta ja kirjallisia ohjeita ruoankulutuksen tallentamiseksi siten, että siihen sisältyivät ruoan määrä, ruoan tyyppi, tuotteiden merkit sekä valmistustavat. Tutkimushoitaja tarkisti ruokapäiväkirjan ja tarpeen vaatiessa täydensi puuttuvia merkintöjä, jotka esimerkiksi koskivat valmistustapaa, annosten kokoa ja kuvauksia.

Tässä riskinarviointitutkimuksessa käytettiin kolmivuotiailta (N=505) ja kuusivuotiailta (N=448) kerättyjä tietoja. Painoa koskevien tietojen vuoksi tähän riskinarviointiin valittu aineisto käsittää ainoastaan Pirkanmaan sairaanhoitopiiristä koottuja tietoja. Kolmivuotiaiden lasten keskimääräinen paino oli 15,2 kg ja kuusivuotiaiden 22,4 kg.

3.2 Pitoisuusaineistot

3.2.1 Elintarvikkeiden kasvinsuojeluainejäämävalvontaohjelma

3.2.1.1 Lainsäädäntö

Käytetyt pitoisuusaineistot on koottu kasvinsuojeluaineiden jäämävalvonnan tuottamista aineistoista. Kasvi- ja eläinperäisten elintarvikkeiden sekä rehujen kasvinsuojeluainejäämien valvontaa säädellään asetuksella (396/2005EY 2005). Luettelo tuotteista, joihin enimmäismääriä sovelletaan, on annettu asetuksella EY178/2006 (178/2006EY 2006). Syksystä 2008 eteenpäin sallitut enimmäismäärät (MRL) on määritetty asetuksissa EY149/2008 ja EY260/2008 (sekä näiden muutoksilla). Aiemmin sallitut enimmäismäärät annettiin komission direktiiveillä 76/895/ETY, 86/362/ETY, 90/642/ETY, 86/363/ETY sekä niiden muutoksilla. EU:n koordinoimaa monitorointiohjelmaa kehitetään vuosittain ja vuodesta 2009 lähtien monitorointiohjelma on annettu asetuksella, jonka vuosiohjelman noudattaminen on jäsenmaille pakollista. Tätä ennen monitorointiohjelman noudattaminen perustui komission suositukseen.

3.2.1.2 Kasvinsuojeluainejäämien valvontaohjelma

Evira koordinoi vuosittaisen kasvinsuojeluainejäämien valvontaohjelman valmistelua. Ohjelman suunnitteluun ja toteuttamiseen osallistuvat myös Tullilaitos ja Tullilaboratorio, Helsingin kaupungin ympäristökeskus ja MetropoliLab sekä Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto Valvira. Asiantuntijana on toiminut Kotimaiset Kasvikset ry. Valvontaa painotetaan ruokavalion kannalta keskeisiin tuotteisiin sekä tuotteisiin, joissa on aiemmin todettu määräysten vastaisia jäämiä (Kuva 7).

Evira koordinoi kotimaisten kasvipäristöjen elintarvikkeiden sekä eläinperäisten tuotteiden jäämävalvontaa. Kasvipäristö näytteet tutkitaan Tullilaboratoriossa ja eläinperäiset näytteet Evi-rassa. Tullilaitos vastaa kolmasmaa ja sisämarkkinakaupan kasvipäristöjen tuotteiden valvonnasta ja tutkittaa näytteet Tullilaboratoriossa. Valvira vastaa alkoholijuomien jäämävalvonnasta ja tutkittaa näytteensä myös Tullilaboratoriossa. Helsingin kaupungin ympäristökeskus valvoo Helsingin alueella myytäviä tuotteita, niin kotimaisia kuin ulkomaalaisia, ja tutkittaa näytteensä Metropolilabissa. Vuoteen 2006 saakka myös Kotimaiset Kasvikset ry. osallistui monitorointiin tutkituttamalla kotimaisia kasvipäristö näytteitä Tullilaboratoriossa.

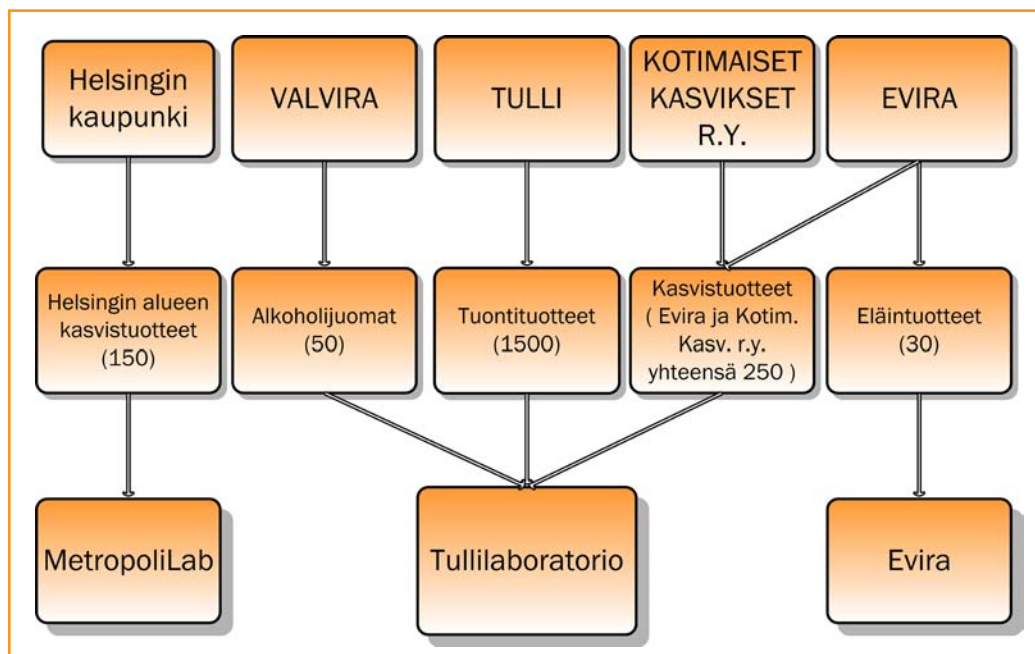
3.2.1.3 Valvonnan toteutus

Näytteenotosta vastaavat kunnalliset elintarvikkeita valvovat viranomaiset, Eviran luomutarkastajat, Tullin näytteenottajat tai tutkimuksia tekevän laboratorion näytteenottajat. Näytteet otetaan komission direktiivin 2002/63/EY mukaisesti.

3.2.1.4 Valvontatulosten koonti ja raportointi

Evira vastaa valtakunnallisten valvontatietojen raportoinnista vuosittain komissiolle ja EFSALLE.

Tulokset julkaistaan myös Eviran julkaisusarjassa: Kasvi- ja eläinperäisten elintarvikkeiden torjunta-ainejäämävalvonta: Pesticide Residue Monitoring in Finland <www.evira.fi>.



Kuva 7. Suomalainen valvontaohjelma. Vuosittaiset näytemäärät viime vuosilta on ilmaistu sulkujen sisällä. Tulokset raportoidaan kerran vuodessa Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaiselle.

3.2.1.5 Näytteet

Tämän tutkimuksen lähtökohtana oli Tullilaboratoriossa ja MetropoliLab:ssa mitatut havaintoaineistot vuosilta 2002-2008, yhteensä 10 565 näytettä (taulukko 2).

Taulukko 2. Eri laboratorioiden mitaamat näytemäärät vuosina 2002-2008.

Laboratorio	Näytemäärä
Tullilaboratorio	9 572
MetropoliLab	993
Yhteensä	10 565

3.2.3.2 Laboratoriot ja menetelmät

Viranomaistutkimuksia on tilattu kahdelta valvontalaboratoriolta, joiden analyysivalikoima on laaja. Niillä tuotteilla, joilla oli sama alkuperämaa, eivät tulostasot laboratorioiden välillä eronneet tilastollisesti. Laboratorioiden laaduntarkkailu perustuu kontrollinäytteistä saatujen tulosten tilastolliseen testaukseen, ja molemmat laboratoriot ovat akkreditoituja.

3.2.3.2.1 Tullilaboratorio

Menetelmissä TLAB-PE001 ja TLAB-PE046 näyte homogoidaan tasalaa-tuiseksi. Homogenaattia uutetaan tehosekoittimessa asetonivesi-seoksella ja kiintoaines suodatetaan pois. Torjunta-aineet erotetaan vesipitoisesta uuttesta ravistelemalla petrolietterillä ja dikloorimetaanilla. Orgaaninen liuosfaasi kuivataan ja haihdutetaan lähes kuiviin. Jännös liuotetaan heksaani/asetoniseokseen kaasukromatografista analyysia varten.

Kaasukromatografisessa analyysissä on käytetty 25 - 30 m pitkiä PAS-5 ja PAS-

1701 kapillaarikolonneja ja splitless-injektiota sekä NP-, EC-, ja MS-detektoria. (TLAB-PE001)

Nestekromatografista LC-MS/MS-analyysia varten osa näyteuutteesta haihdutetaan kuiviin ja jännös liuotetaan ennen injektiota metanoliin. Nestekromatografisessa analyysissä on käytetty Purospher Star 3 x 125 mm C18-kolonia ja ES-ionisaatiota sekä positiivisten että negatiivisten ionien detektioita. Kunkin yhdisteen analyysi perustuu kahden eri MRM-transition monitorointiin. (TLAB-PE046).

Menetelmä perustuu standardiin (AOAC 1990) AOAC Official Method 985.22.

Vuoden 2007 alusta (15.1 alkaen) näytteiden uutomenetelmä muuttui siten, että menetelmän TLAB-PE001 korvasi menetelmän TLAB-PE058. Menetelmässä TLAB-PE058 homogoinnissa näyte uutetaan asetonitriilillä. Vähän vettä sisältäviin näytteisiin lisätään vettä, koska uuton tehokkuus perustuu veden ja asetonitriilin yhteisvaikutukseen. Uutteen pH stabiloidaan sitraattipuskurilla ja siihen lisätään ennen sentrifugointia faasien erottamiseksi magnesiumsulfaattia ja natriumkloridia. Erottunut asetonitriilifaasi puhdistetaan dispersiivisellä kiinteäfaasiuutolla käyttäen PSA-sorbenttia. Uute soveltuu sellaisenaan LC MS/MS-injektiioon ja mittaus tehdään menetelmällä TLAB-PE046. Kaasukromatografinen analyysi suoritetaan kuten menetelmässä TLAB-PE001, mutta ennen injektiota uutteen liuotin vaihdetaan heksaani/asetoni-seokseen.

Monijäämämenetelmien lisäksi mittauksia on tehty erillismenetelmillä, joilla on analysoitu bromidia, dikvattia, fosforivetyä, glyfosaattia ja ditiokarbamaattien yhteenlaskettua määrää sekä fenoksiherbisidejä (dikloropropi ja dikloropropi-P, MCPA, 2,4-D, fluroksipyyri, klopyralidi, mekopropi, dikamba ja bentatsoni). Näillä menetelmillä tuotteissa aineistoissa ainoastaan positiivi-

set tulokset on raportoitu ja siten alle määritysrajan olevia tuloksia ei ole mukana. Bromidi on peräisin mm. metyylibromista, mutta bromidille itselleen ei ole asetettu toksikologisia viitetasoja ja se on jätetty tarkastelun ulkopuolelle.

3.2.3.2.3 *MetropoliLab*

Torjunta-aineet uutetaan homogoinidusta näytteestä asetonilla. Asetoniuutteesta torjunta-aineet uutetaan edelleen dikloorimetaani-petrolieetteri -seokseen ja yhdisteet analysoidaan uutteen kaasukromatografisesti. Yhdisteet tunnistetaan ja pitoisuudet lasketaan massaspektrometrilla saadun signaalin perusteella viite: AOAC 985.22/90.

3.2.3.2.4 *Näytteenotto*

Näytteenotto on suoritettu direktiivin 2002/63/EY mukaisesti. Tullin näytteet on otettu maahantuojien varastoilta. Osa näytteistä on otettu epäilyksen perusteella. Myös näistä näytteistä saadut tulokset on otettu mukaan arviointiin, vaikka ne eivät ole satunnaisnäytteitä. Toistomittauksia samoista näytteistä on sen sijaan karsittu.

3.2.3.2.5 *Analyysivalikoima*

Analyysivalikoima on muuttunut vuosien 2002-2008 aikana. Osa Suomessa hyväksytyistä tehoaineista ei kuulu mittausten piiriin. Osalla näistä valvonnan ulkopuolella olevista aineista aRfD- ja ADI-arvot ovat suhteellisen matalia. Kaksi Suomessa käytössä olevaa triatsoolia, metkonatsoli ja tritikonatsoli, puuttuvat analyysivalikoimasta, koska niiden rekisteröinti on tehty vuoden 2008 jälkeen. Myös Suomen arvioima tehoaine, kvitsalofoppi-etyyli, puuttuu aineistosta vielä vuonna 2008. Kvitsalofopit edustavat suhteellisen rasvaliukoisia tehoaineita, joita on käytetty öljykasveil-

le, joita ovat esimerkiksi auringonkukka ja rypsi.

Mittausten ulkopuolelle jääneistä aineista osaa voidaan pitää joko harvinaisena tai sellaisena, ettei aineen käytöstä voi jäädä merkittävästi jäämiä. Valikoimista puuttuvat aineet käsittävät myös aineita, joiden aRfD- ja ADI-arvot ovat niin korkeita, etteivät ne ole arvioinnin kannalta kiinnostavia. Osaa tähän ryhmään kuuluvista aineista käytetään peittausaineina, joissa tehoainejäämien tasot ovat tyypillisesti hyvin matalia.

Sellaiset analyysivalikoiman ulkopuolelle jääneet Suomessa rekisteröidyt aineet, joita voi pitää relevantteina, esimerkiksi koska niillä aRfD-arvo on pieni, on lueteltu liitteessä II.

3.3 Tilastolliset menetelmät

Analyyseissä on käytetty SPSS Statistic version 17.0 -ohjelmaa (Statistical Program for the Social Sciences Inc.). Eri elintarvikkeiden kulutusta kuvaavien aineistojen jakaumat mallinnettiin @RISK-ohjelmalla, jonka jälkeen mallinnettuja jakaumia käytettiin altistustason probabilistiseen laskentaan @RISK-ohjelmalla (Palisade Inc., USA). Akuutti ja krooninen altistus laskettiin erikseen.

3.3.1 Kulutustiedot

Kulutustiedoista laskettuihin prosenttipisteisiin sijoitettiin jakauma @RISK-ohjelmassa. Eri tuotteiden kulutus oletetaan toisistaan riippumattomiksi. Käytössä oleva kulutusta kuvaava havaintoaineisto koostuu yksittäisiä tuotteita koskevista kulutustiedoista. Saadun aineiston perusteella ei voi mitenkään päätellä onko eri tuotteiden kulutuksen välillä merkittäviä korrelaatioita, eikä myöskään ole selvää, voiko sitä edes päätellä kulutustietojen käsittelemättömästä havaintoaineistosta.

3.3.2 Kasvisten pitoisuustiedot

Mittausten tulokset ovat keskiarvoja tyypillisesti vähintään kymmenestä yksiköstä, joten mitattu arvo on lähellä yhden tuote-erän pitoisuuksien keskiarvoa. Erän sisäistä vaihtelua voidaan arvioida olettamalla, että variaation määrä on erästä riippumatonta (viittaus; EFSA:n raporteissa on puhuttu tästä). Erän sisäinen pitoisuusjakauma on yleensä lähellä log-normaalijakaumaa. Kun erän pitoisuuden keskiarvo on tiedossa, voidaan kuluttajan syömän määrän pitoisuus mallintaa jakaumalla.

Jos laboratorion mittaukset tuotteelle i ja aineelle j antavat pitoisuuksille havaintojoukon (x_{ij}) , arvio kuluttajan syömän määrän keskimääräiselle pitoisuudelle saadaan akuutissa tapauksessa jakaumasta:

$$Pitoisuus_{ij} = x_{ij} \times LN(\mu, \sigma^2)$$

missä $\{x_{ij}\}$ on laboratoriodien mittauksista tehty jakauma aineen j pitoisuudelle tuotteessa i ja $LN(\mu, \sigma^2)$ on log-normaalijakauma, jonka keskiarvo on 1 ja keskihajonta 0,764. Keskihajonta kertoo erän sisäisen vaihtelun suuruuden. Tällä hajonnalla jakauman 97,5 prosenttipiste on tasan kolme kertaa keskiarvo. Siis todennäköisyys sille, että kuluttajan syömän määrän pitoisuus on yli kolme kertaa erän keskiarvo, on 2,5 %. Tällöin sanotaan, että jakauman variaatiokerroin on 3.

Tämä variaatiokertoimen määritelmä eroaa hieman yleisemmästä, esimerkiksi IESTI-yhtälössä (Hamilton ym. 2004) käytetystä määritelmästä. Yleensä variaatiokerroin määritellään kuvaamaan jakaumaa yhdelle tuoteyksikölle (esim. yhdelle appelsiinille), eikä yhden kuluttajan syömälle määrälle (esim. 2,2 appelsiinille). Ero johtuu siitä, että alkuperäistä määritelmää olisi ollut liian

vaikeaa käyttää simulaatiossa kulutusaineiston esitystavan vuoksi.

Samassa tuotteessa esiintyvien aineiden pitoisuudet oletettiin toisistaan riippumattomiksi. Tätä oletusta testattiin tutkimalla appelsiinien mittaushavaintojen korrelaatiot ja niiden vaikutukset. Kävi ilmi, että ainakin appelsiineilla korrelaatioiden huomioonottaminen itse asiassa tuotti pienemmän tuloksen. Lisäksi tarkasteltiin papujen ja herneiden ometoaatti- ja dimetoaattipitoisuuksia. Näiden aineiden välillä on korrelaatio, mikä aiheutuu siitä, että ometoaatti on dimetoaatin metaboliitti. Silti korrelaatioiden huomioonottaminen ei vaikuttanut lopullisten tulosten arvioon merkittävällä tavalla.

Kroonista altistusta varten on yksittäisten pisteiden asemasta käytettävä pitoisuusjakaumasta otettuja keskiarvoja. Monesti käytetään kaikkien näytteiden keskiarvoa, mutta tässä tutkimuksessa otettiin pitoisuuden vaihtelu myös kroonisessa tapauksessa huomioon. Kroonista altistusta varten pitoisuusjakauma laskettiin ottamalla keskiarvo viidestä kymmenestä satunnaisesti valitusta pitoisuusarvosta. Tämän määrän katsottiin olevan pienin järkevä kulutuserien määrä, ja niin ollen konservatiivisin arvio. Näytteiden määrä olisi periaatteessa myös arvioitavissa lähtien liikkeelle kulutustiedoista, mutta käytännössä tämän soveltaminen on aivan liian hankalaa näin laajassa simulaatiossa.

3.3.3 Monte Carlo -simulaatio

Numeerisessa simulaatiossa arvotaan kulutustietoja DIPP- ja Finravinto 2007 -ravintotutkimuksiin perustuvista kulutusjakaumista ja mittaustuloksista. Ihmisen saama akuutti annos voidaan laskea kaavalla

$$Annos = \sum_{i,j} 100 \cdot \frac{Pitoisuus_{ij} \times Kulutus_i}{Kehonpaino \times aRfD_j}$$

jossa mukaan otetaan kuhunkin ryhmään kuuluvat tehoaineet (j) sekä tuotteet (i). Saadaan siis aRfD-arvoihin normalisoitu arvio annokselle kustakin tehoaineryhmästä, missä arvon 100 % ylittäminen vastaa aRfD-arvon ylitystä ryhmän jonkin aineen tai aineiden kombinaation suhteen. Laskemalla riittävän monta (tyypillisesti 100 000 - 500 000) annosta käyttäen satunnaisia arvoja kulutus- ja pitoisuusjakaumista, on mahdollista arvioida kaikki mahdolliset mitaus- ja kulutusaineiston kombinaatiot, ja arvioida millä yhdistelmillä esimerkiksi aRfD:n ylitys on mahdollinen. Lisäksi tämä on suora arvio siitä, kuinka suurella osalla väestöstä aRfD voi ylittyä (olettaen että aineisto on edustavaa, ts. satunnaisesti valittua).

Akuutin altistuksen arvioinnissa käytettiin kaikkia yksittäisten päivien kulutustietoja ja kaikkia yksittäisiä pitoisuustietoja. Kroonisen altistuksen arvioinnissa käytettiin keskiarvoistettuja ja kulutustietoja. Kroonisen altistuksen arviointia varten pitoisuustiedot keskiarvoistettiin ottamalla satunnaisesti kunkin tehoaineen pitoisuusaineistoista 50 havaintopistettä (sama havainto voi esiintyä useammin kuin kerran) ja käyttämällä näistä pisteistä laskettua keskiarvoa yhtenä pitoisuustietona. aRfD:n asemesta kroonisessa asetelmassa käytetään viitearvona ADI:a.

3.3.4 Määrittäjärajan alittavat tulokset

Pitoisuusaineistossa on kaikista tuotteista mitattu sama tai lähes sama analyysivalikoima, mikä tarkoittaa, että havainnoissa on suuri joukko havainnointorajan alittavia havaintoja. Koska tällaisten tulosten kohdalla tarkkaa pitoisuutta ei tiedetä, tulokset suositellaan (U.S.EPA 1998a; U.S.EPA 1998b) korvattavaksi arvolla, joka saadaan jakamalla luotettavan mittauksen alaraja luvulla kaksi (LOQ/2).

Akuuttia altistusta arvioitaessa havainnointorajan alittaville näytteille käytettiin arvona luotettavan mittauksen alarajaa (LOQ) jaettuna kahdella, mikäli tuotteista on löytynyt saman aineryhmän aineita. Mikäli jonkin tuotteen kohdalla tiettyä tehoaineryhmää ei ole lainkaan löytynyt, on siihen kuuluvien yhdisteiden pitoisuutena käytetty arvoa nolla. Kroonisessa arvioinnissa tämä lähestymistapa antaa epärealistisia tuloksia kumulatiivisesta summauksesta johtuen. Kroonista altistusta arvioitaessa nollat jätettiin nolliksi kaikissa niissä tapauksissa, joissa mittausten keskiarvo oli pienempi kuin arvo LOQ/2. Esimerkiksi appelsiininäytteissä ometoatin pitoisuuksien keskiarvo oli 0,4 µg/kg, kun arvo LOQ/2 olisi ometoatille 5 µg/kg, eli yli kymmenen kertaa suurempi. Selvästi LOQ:n tai LOQ/2:n käyttö johtaisi tällaisissa tapauksissa karkeaan pitoisuuden yliarviointiin.

Tuote/tehoaine -yhdistelmistä on jätetty lisäksi huomiotta sellaiset hyvin harvinaiset yhdistelmät, joissa tehoaineen toksikologiset viitearvot, aRfD ja ADI, ovat suuria tai joissa tuotteiden pitoisuudet ovat hyvin pieniä, koska lopputulokseen näillä ei ole vaikutusta.

Kumulatiivisen riskinarvioinnin kannalta analyysimenetelmän määrittäjäraja (LOQ) pienemmän tulokset ovat erityisen ongelmallisia, koska sitä mukaan kun analyysivalikoima laajenee, laskentaan tulee lisää näytteitä, joiden mitaustulos suurelle osalle tehoaineita jää alle määrittäjärajan. Jos näiden näytteiden kohdalla pitoisuudeksi otetaan määrittäjäraja, voidaan usean aineen altistusta tarkasteltaessa saada tulokseksi merkittävä altistus, vaikka todellisuudessa yhdestäkään näytteestä ei olisi löytynyt mitään. LOQ:n vaikutus ei kaikille tehoaineille ole yhtä suuri, mutta aineille, joiden ADI- tai aRfD-arvot ovat pieniä sillä voi olla lopputuloksen kannalta ratkaiseva merkitys.

3.3.5 Prosessointikertoimet

Mittauksiin on otettu myytävät tuotteet sellaisenaan, toisin sanoen syötävän kasvinosan lisäksi myös sellaiset kasvinosat, joita ei suoraan käytetä ravinnoksi. Tämä mm. tarkoittaa, että hedelmiä ei ole kuorittu. Ruoankäyttö puolestaan raportoidaan yleensä syötävän osan mukaan, jolloin kuoriosaa ei kaikkien tuotteiden osalta ole kulutusluvuissa mukana. Tätä eroa ei ole voitu systemaattisesti ottaa huomioon.

Tehoaineet jakautuvat eri tavoin eri kasvinosiin. On monia esimerkkejä yksittäisistä tehoaineista, joiden pitoisuus ei vähene pesemällä tai kuorimalla. Yhdisteet voivat olla systeemisiä; ne siirtyvät helposti kaikkiin kasvinosiin paitsi juurien myös kasvin vihreiden osien kautta. Tietyissä kehitysvaiheissa käytettävät yhdisteet voivat jakaantua poikkeavasti. Dimetooattia käytetään omenoiden kukinnan aikana, jonka seurauksena tämän organofosfaatin jäämiä esiintyy omenoilla hedelmälihassa itse asiassa suurempia pitoisuuksia kuin kuorissa. Jos ainetta käytetään hedelmille sadonkorjuun jälkeen, ovat pitoisuudet kuoressa korkeammat kuin hedelmälihassa. Pitkien kuljetusmatkojen aikana aineen jakautuminen voi kuitenkin jossain määrin muuttua tehoaineen ja metaboliittien hajaantuessa diffuusion vaikutuksesta vähitellen kuoresta tuotteen muihin osiin. Kaupassa myytävälle tuotteelle ei anneta käyttöohjeita, jolloin olisi hyvä lähteä siitä, että tuotteet voidaan käyttää tavalla tai toisella kokonaisuudessaan. Hedelmien kuorilla, esimerkiksi omenan kuorilla, on merkittävä ravintoarvo. Kestävän kehityksen kannalta on edullista, että pyritään käyttämään myös näitä kasvinosia.

Benomyyli hajoaa kasveissa ja ympäristössä karbendatsiimiksi. Tiofanaattimetyylin rakenne on lähes sama kuin karbendatsiimin. Kaikki kolme yhdistettä ovat bentsimidatsoli ryhmään kuuluvia fungisideja. Käytännössä hedelmien

kuoriminen ei näiden aineiden osalta vähennä altistusta.

Nämä esimerkit osoittavat sen, että hedelmien ja vihannesten riskinarvioinnin ja -hallinnan kannalta useimmiten on hyvä lähtökohta tarkastella myytävää tuotetta sellaisenaan.

Teollisuuden kannalta hedelmien kuoret ovat kiinnostava raaka-aine. Esimerkiksi sitrushedelmien kuoria käytetään niiden tarjoaman värin ja maun vuoksi makeisissa, leivonnaisissa ja monissa muissa elintarvikkeissa sekä lääkkeissä. Sitrushedelmien kuorien tarkkoja kulutustietoja ei ole saatavilla. Tässä esityksessä altistusta on arvioitu käyttäen prosessointikertoimia sitrushedelmille, banaanille ja ananakselle (taulukko 3). Muut hedelmät, esimerkiksi omena ja kaikki kasvikset, on arvioitu ilman prosessointikertoimia.

Kuluttajille suunnatuissa ohjeissa on omenan kuorien esitetty sisältävän runsaasti tärkeitä ravintotekijöitä, kun toisaalta on omenan kuorimista esitetty lähes pakollisena, jotta välttyttäisiin kuorissa esiintyvien tehoaineiden haittavaikutuksilta. Riskiviestintä on tässä suhteessa ollut ristiriitaista. Toisaalta valkoisten, kuorittujen jauhojen käyttöä ei pidetä terveellisenä, vaikka niissä tehoainejäämiä on vähemmän kuin kokoviljatuotteissa. Riski saatetaan mieltää eri tavoin eri tuotteiden kohdalla. Tuotteiden pitoisuudet on mitattu kuorimattomista tuotteista. Ainoastaan joidenkin tehoaine/hedelmä -yhdistelmien kohdalla (sitrus, ananas) on käytetty prosessointikertoimia.

Pääsääntöisesti kuoriminen ja peseminen vähentävät tehoainejäämien määrää hedelmissä. Metaboliittien kohdalla sama ei aina päde. Hedelmien peseminen on suositeltava toimenpide mahdollisten epäpuhtauksien poistamiseksi tuotteen pinnalta. Salaattien ulkolehtien poistaminen voi vähentää tehoaineiden määriä kulutettavassa tuottees-

sa. Taulukossa 3 on esitetty kuorimisen vaikutusta kuvaavia kertoimia. Kertoimien arvot on saatu tehoaineilta vaadituissa tutkimuksissa, joissa kokonaisia kuorimattomia hedelmiä on pesty orgaanisilla liuottimilla. PRAPeR-ohjelmassa esitetyt tutkimukset selvittävät jakautumista, mutta eivät anna tietoa esimerkiksi hedelmien pesemisen vaikutuksista. Koska näissä tutkimuksissa käytetään radioaktiivisesti leimattuja tehoaineita, kertoimet kuvaavat myös metaboliittien jakaantumista kuoren ja hedelmälihan välillä.

Kasvinsuojeluaineet eivät häviä kuumennettaessa, mutta ne voivat muuttaa kemiallista luonnettaan ja muuttua joko alkuperäistä haitallisemmiksi tai vaarattomiksi. Monien tehoaineiden hajoamisreitit tunnetaan riittävän tarkasti. Tehoaineiden EU-riskinarviointiohjelmassa selvitetään aineiden käyttäytyminen eri pH-alueilla ja lämpötiloissa. Koska tä-

män raportin aineistossa ei hajoamistuotteita ole mitattu, ei teollisen prosessoinnin tai kuumennuksen vaikutuksia ole voitu ottaa altistusta arvioitaessa huomioon.

Tiettyjen tuotteiden kohdalla, kuten esimerkiksi tomaattipyree tai kuivatut hedelmät, torjunta-ainejäämät väkevöityvät tuotteeseen valmistustavan vuoksi. Muun muassa näistä syistä tässä esityksessä kaikkien tuotteiden pitoisuudet on ilmaistu raaka-aineeksi laskettuna.

3.3.6 Pitoisuusaineistojen kuvaus

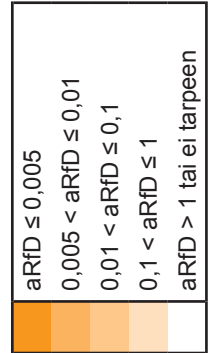
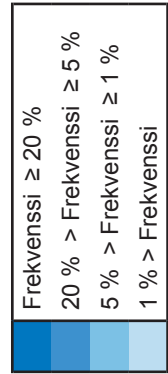
Kaikkien tuotteiden positiiviset tehoainelöydökset ja niiden frekvenssit vuosina 2002-2008 on esitetty taulukoissa 4 - 7. Kunkin tehoaineen aRfD-arvo on ilmaistu eri väreillä. Yksinkertaisuuden vuoksi aRfD-arvot on jaoteltu ryhmiin.

Taulukko 3. Hedelmien kuorimisen vaikutusta kuvaavia prosessointikertoimia, joita käytetään kasvinsuojeluaineiden jäämien pitoisuuden arviointiin. Kertoimet ilmaisevat kuinka suuri osuus tehoainejäämästä jää tuotteen syötävään osaan.

Tuote	Aine	Ryhmä	Kerroin
Ananas	Triadimefoni	Atsoli	0,1
Ananas	Triadimenoli	Atsoli	0,1
Appelsiini	Dimetooatti	Organofosfaatti	0,14
Appelsiini	Imatsaliili	Atsoli	0,13
Appelsiini	Karbendatsiimi	Karbamaatti	0,2
Appelsiini	Klorpyrifossi	Organofosfaatti	0,1
Appelsiini	Metidationi	Organofosfaatti	0,03
Appelsiini	Tiabendatsoli	Atsoli	0,09
Banaani	Imatsaliili	Atsoli	0,52
Banaani	Tiabendatsoli	Atsoli	0,31
Mandariini	Dimetooatti	Organofosfaatti	0,28
Mandariini	Metidationi	Organofosfaatti	0,06
Mandariini	Imatsaliili	Atsoli	0,07
Mandariini	Prokloratsi	Atsoli	0,11
Mandariini	Tiabendatsoli	Atsoli	0,23
Greippi	Imatsaliili	Atsoli	0,13
Greippi	Tiabendatsoli	Atsoli	0,09
Sitruuna	Imatsaliili	Atsoli	0,05
Sitruuna	Tiabendatsoli	Atsoli	0,39

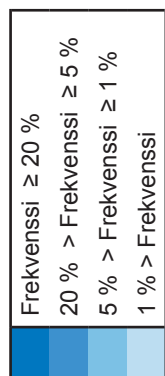
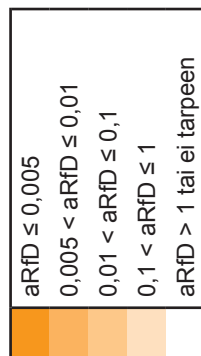
Taulukko 4. Positiivisten organofosfaattilöydösten frekvenssi (sininen) sekä yksittäisten aineiden aRfD-arvot (keltainen) luokiteltuna värien avulla. Aineisto kattaa vuodet 2002-2008.

Organofosfaatti	Greippi	Appelsiini	Sitruuna	Mandariini	Manteli	Omena	Päärynä	Persikka	Luumu	Rypäle	Mansikka	Vadelma	Herukat	Banaani	Ananas	Peruna	Porkkana	Sipuli	Tomatti	Paprika	Munakoiso	Kurkku	Kesäkurpitsa	Salaatti	Pinaatti	Yrtit	Papu, pakaste tai tuore	Herne	Maapähkinä	Riisi	Ruis	Vehnä	Mausteet				
Atsinfossi-metyyli			x				x																														
Diatsinoni		x																																			
Dimetoaatti		x																																			
EPN																																					
Fenitrotoni							x																														
Fentoaatti																																					
Fosaloni																																					
Fosmetti																																					
Isofenfossi-metyyli																																					
Klorpyrifossi																																					
Klorpyrifossi-metyyli																																					
Malationi																																					
Metamidofossi																																					
Metidationi																																					
Oksidemetoni-metyyli																																					
Ometoaatti																																					
Parationi-metyyli																																					
Pirimifossi-metyyli																																					



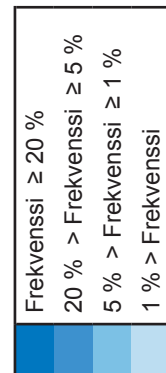
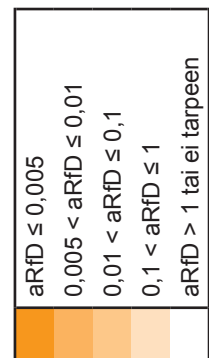
Taulukko 5. Karbamaattien ja atsolien aRFD-arvot sekä positiivisten löydösten tuotekohtaiset frekvenssit. Aineisto kattaa vuodet 2002-2008.

	Greippi	Appelsiini	Sitruuna	Mandariini	Manteli	Omena	Päärynä	Persikka	Luumu	Rypäle	Mansikka	Vadelma	Herukat	Banaani	Ananas	Perna	Porkkana	Sipuli	Tomatti	Paprika	Munakoiso	Kurku	Kesäkurpitsa	Salaatti	Pinaatti	Yrtit	Papu, pakaste tai tuore	Herne	Maapähkinä	Riisi	Ruis	Vehnä	Mausteet					
Karbamaattit	Karbaryyli	x				x						x																										
	Karbendatsiimi		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x																									
	Karbofuraani												x																									
	Kloroprofraami																																					
	Metiokarbi																																					
	Metomyyli																																					
	Oksamyylit																																					
	Pirimikarbi																																					
	Propamokarbi																																					
	Pyraklostrobiini																																					
	Tiofanaatti-metyyli																																					
	Atsolit	Biternatoli																																				
		Flusilatsoli																																				
Imatsaliili																																						
Myklobutanili																																						
Prokloratsi																																						
Syprokonatsoli																																						
Tiabendatsoli																																						
Triadimefoni																																						
Triadimenoli																																						



Taulukko 6. Pyretriinien, neonikotinoidien, endosulfaanin sekä ryhmän muut aRFD-arvot ja positiivisten löydösten frekvenssi luokiteltuna värikoodien avulla. Aineisto kattaa vuodet 2002-2008.

	Greippi	Appelsiini	Sitruuna	Mandariini	Manteli	Omena	Päärynä	Persikka	Luumu	Rypäle	Mansikka	Vadelma	Herukat	Banaani	Ananas	Perna	Porkkana	Sipuli	Tomatti	Paprika	Munakoiso	Kurkku	Kesäkurpitsa	Salaatti	Pinaatti	Yrtit	Papu, pakaste tai tuore	Herne	Maapähkinä	Riisi	Ruis	Vehnä	Mauusteet						
Pyretriinit																				x																			
	Alfa-sypermetriini																																						
	Bifentriini																																						
	Fenvaleraatti																																						
	Sypermetriini																																						
Neonikotinoidit	Asetamipridi					x																																	
	Imidaklopridi																																						
	Tiaklopridi																																						
Endosulfaani	Endosulfaani																																						
Muut	Bromidit																																						
	Fosforivety																																						
	Glyfosaatti																																						
	Klormekvatti																																						
	Klortraali-dimetyyli																																						
	Linuroni																																						
	Mepikvatti																																						
	Spinosad																																						



Taulukko 7. Ryhmän 'muut fungisidit' sisältämät aineet sekä niiden aRfD-arvot ja positiivisten löydösten frekvenssi. Aineilla ei ole yhteistä vaikutusmekanismia. Aineisto kattaa vuodet 2002-2008.

	Greippi	Appelsiini	Sitruuna	Mandarini	Manteli	Omena	Päärynä	Persikka	Luumu	Rypäle	Mansikka	Vadelma	Herukat	Banaani	Ananas	Peruna	Porkkana	Sipuli	Tomatti	Paprika	Munakoiso	Kurkku	Kesäkurpitsa	Salaatti	Pinaatti	Yrtit	Papu, pakaste tai tuore	Herne	Maapähkinä	Riisi	Ruis	Vehnä	Mausteet					
Muut fungisidit	Boskalidi						x			x	x																											
	Bromopropylaatti	x	x	x																																		
	Difenyliamiini					x						x																										
	Dimetomorfi																						x															
	Ditianioni																																					
	Ditokarbamaatit						x																															
	Dodiini					x																																
	Famoksadoni					x																																
	Fenheksamidi										x	x	x																									
	Fludoksoniili									x	x	x																										
	Iprodioni										x	x	x																									
	Kaptaani																																					
	Klorotaloniili																																					
	Mepanipyriimi																																					
	Metalaksoyli																																					
	Pyrimetanili																																					
	Syprodiini																																					
	Tolylifluaniidi																																					
	Trifloksitrobiini																																					
	Vinklotsoliini																																					

aRfD ≤ 0,005
0,005 < aRfD ≤ 0,01
0,01 < aRfD ≤ 0,1
0,1 < aRfD ≤ 1
aRfD > 1 tai ei tarpeen

Frekvenssi ≥ 20 %
20 % > Frekvenssi ≥ 5 %
5 % > Frekvenssi ≥ 1 %
1 % > Frekvenssi

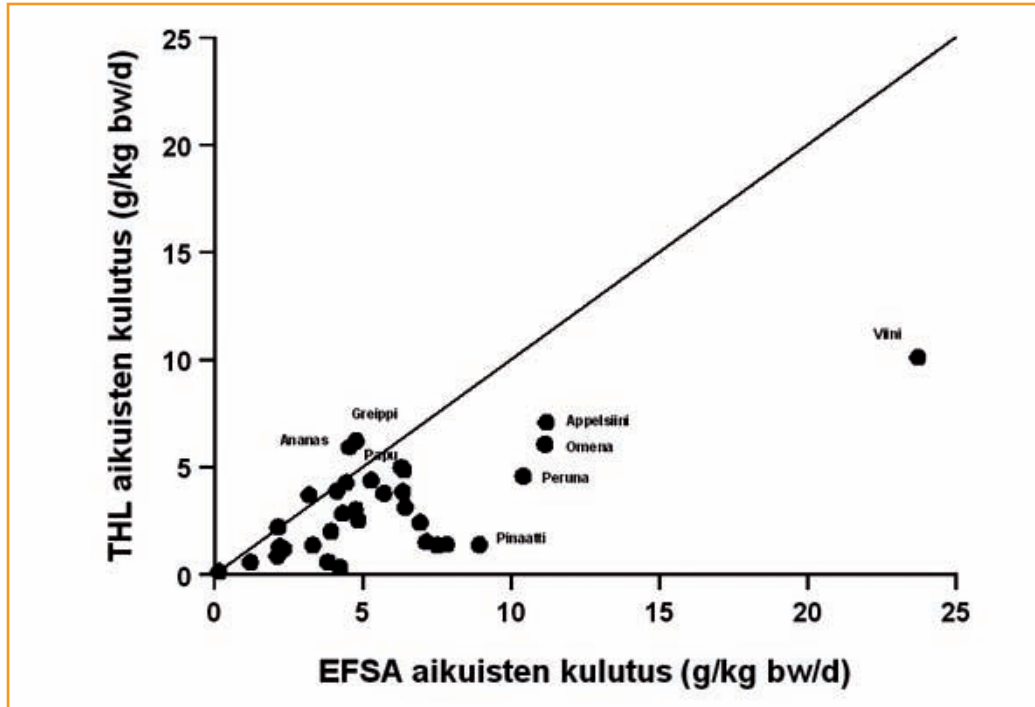
3.4 Kulutustietojen edustavuus

Tehoaineiden riskinarviointia varten PRAPeR-ohjelmassa akuuttia altistusta arvioidaan deterministisesti käyttämällä kulutustietojen prosenttipistettä 97,5 IESTI-yhtälön avulla aine kerrallaan. Akuutissa asetelmassa EFSA:n malliin on kullekin kasvituotteelle (samoin eläintuotteille) valikoitu eri jäsenmaista suurinta kulutusta vastaava arvo. Toisin sanoen kunkin tarkasteltavan tuotteen kulutusta kuvaava luku voi olla peräisin eri jäsenmaista. Varsin usein EFSA:n akuutin altistuksen arviointiin valitsema kulutustieto on peräisin kasvissyöjiä koskevista tutkimusaineistoista. Pääosin PRAPeR-ohjelmassa käytetty välittömän altistuksen arvioimiseen käytetty ruoankulutusaineisto perustuu UK:n suorittamiin tutkimuksiin (Gregory ym. 2000; Henderson ym. 2002; Hoare ym. 2004). Eri jäsenmaissa ruoankulutustietojen keräämistä ei ole tehty yhdenmukaisilla menetelmillä. Samoin ikäluokkien määritelmät vaihtelevat eri maiden aineistoissa. Suomi ei ole toimittanut akuutin altistuksen arvioimiseen soveltuvaa aineistoa EFSA:lle, joten täällä arviointi tehdään muiden jäsenmaiden aineistoja käyttämällä.

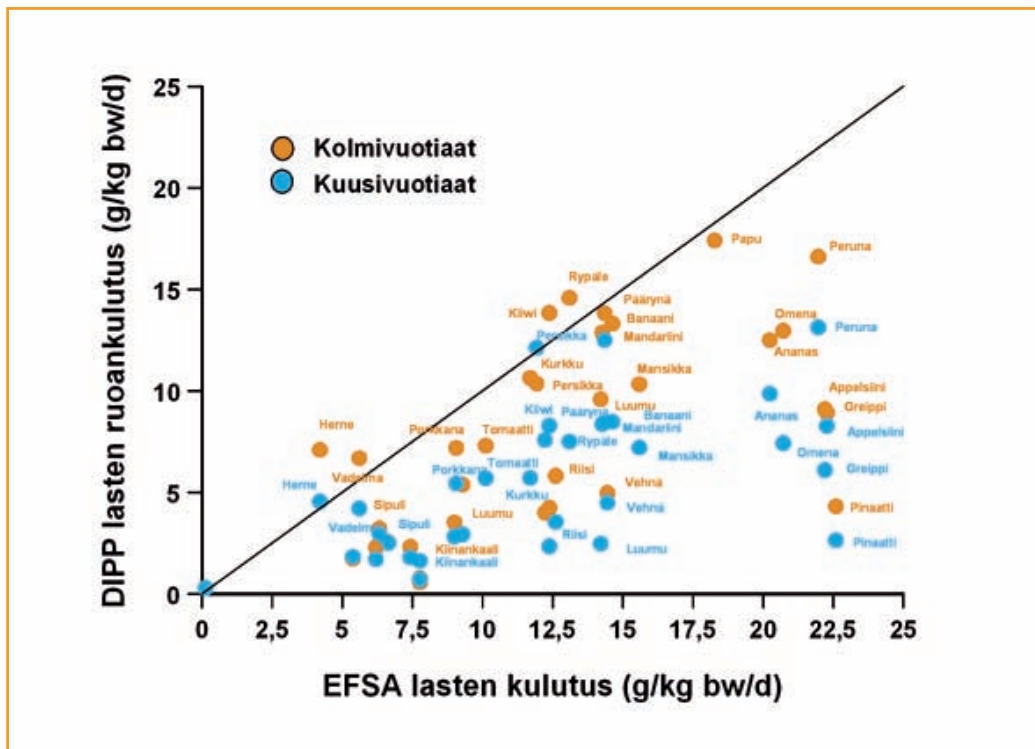
Kroonisen altistuksen arvioinnissa EFSA käyttää eri jäsenvaltioiden toimittamia aineistoja ja altistus arvioidaan jäsenmaa kerrallaan. Suomen EFSA:lle toimittama aineisto perustuu Finravinto 2002 -aineistoon. Prosenttipisteen 97,5 perusteella Suomen kasvien kulutus on muihin jäsenmaihiin nähden poikkeavan vähäistä. Sen sijaan tässä riskinarvioinnissa esitetty Finravinto 2007 -tutkimukseen perustuva ruoankulutusaineisto on ratkaisevasti lähempänä muiden jäsenvaltioiden toimittamia aineistoja.

THL:n akuutin altistuksen arviointiin soveltuvaa Finravinto 2007 -aineistoa verrattiin EFSA:n eri jäsenmaista kokemaan aineistoon. Kuva 8 esittää eri kasvituotteiden kulutuksen prosenttipistettä 97,5. Vaaka-akselilla on esitetty EFSA:n PRAPeR-ohjelmassa käytetyt kulutustiedot, jotka on saatu valitsemalla kunkin tuotteen kohdalta sen EU-jäsenmaan arvo, jossa kulutus on ollut suurinta. Pystyakseli kuvaa THL:n Finravinto 2007 -kulutustietojen 97,5 persentiiliarvoja. Kuva 8 osoittaa, että tehoaineiden riskinarvioinneissa käytetyt EFSA-mallin mukaiset kulutusluvut suojaavat myös suomalaista kuluttajaa, koska valtaosa pisteistä osoittaa kulutuksen yksittäin valituissa EU-maissa olevan suurempaa kuin Suomessa. Aikuisilla ainoastaan ananaksen ja greipin kulutus on Suomessa suurempi kuin muissa tarkastelluissa jäsenvaltioissa.

Suomalaisten ravintotottumuksissa on erityispiirteitä. Esimerkiksi uusien perunoiden tuotantoa harjoitetaan ainoastaan Pohjoismaissa. Siten muualla Euroopassa käytettyjä kasvinsuojeluaineiden perunoille asetettuja varoajoja ei Suomessa sellaisenaan voida käyttää. Suomessa kulutetaan enemmän rypsiöljyä, kun useimmissa muissa jäsenvaltioissa. Kaikkiaan vuosien 2002-2008 aikana on analysoitu ainoastaan 14 rypsiöljynäytettä, kun oliiviöljynäytteitä on ollut kaksinkertainen määrä. Seitsemän rypsiöljyn alkuperämaa oli Suomi. Rypsiöljyistä ei kuitenkaan ole löytynyt tehoainejäämiä, kun taas yhdestä oliiviöljynäytteestä löytyi beta-endosulfaania ja yhdestä fentionisulfoksidia. Näytteiden lukumäärä on kuitenkin öljyjen kulutukseen nähden pieni.



Kuva 8. Suomen (THL, Finravinto 2007) ja EFSA:n muiden EU-jäsenvaltioiden aineistoista koostamien aikuisten kulutustietojen vertailu. Esitetyt luvut koskevat akuutin altistuksen arviointiin soveltuvia ruoankulutustietoja (prosenttipiste 97,5).



Kuva 9. Suomalaisten kolmi- ja kuusivuotiaiden lasten kulutustiedot (97,5 %) verrattuna eri EU-maista koottuihin lasten korkeimpiin kulutusarvoihin. Suora esittää missä kohdassa kuviota kulutus on sama. Esitetyt luvut koskevat akuutin altistuksen arviointiin soveltuvia ruoankulutustietoja (prosenttipiste 97,5).

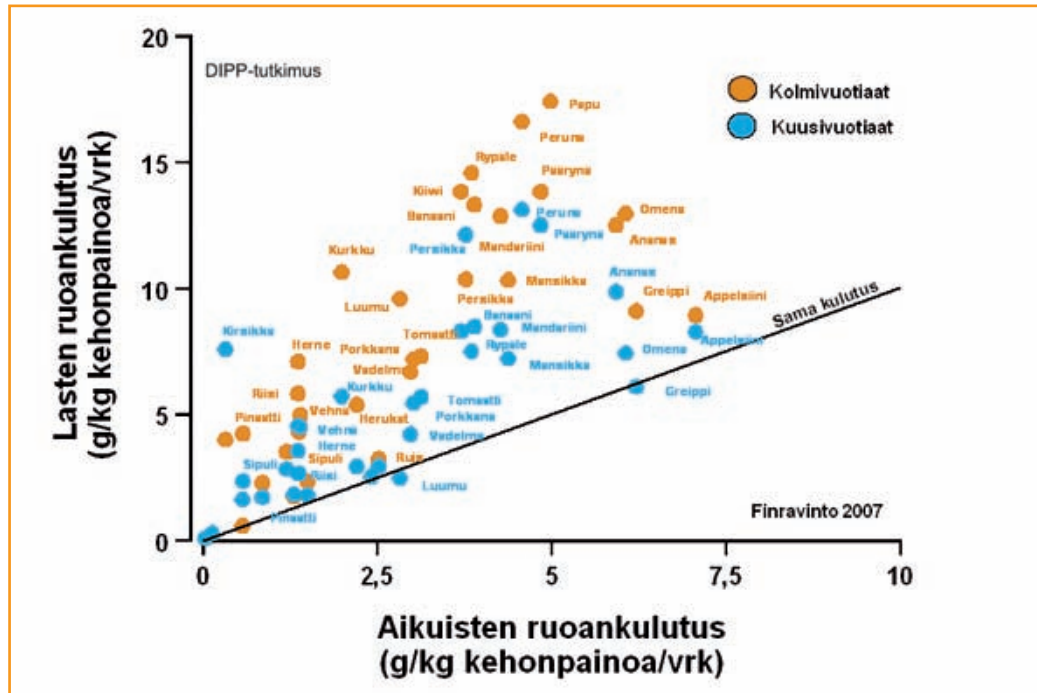
Kuva 9 esittää kulutuksen prosenttipistettä 97,5 kolmi- ja kuusivuotiailla lapsilla. Vaaka-akselilla on esitetty EFSA:n PRAPeR-ohjelmassa käytetyt lasten ruoankulutustiedot, jotka on saatu valitsemalla kunkin tuotteen kohdalta sen jäsenmaan arvo, jossa kulutus on ollut suurinta. EFSA:n aineisto käsittää eri ikäisiltä lapsilta koottuja tietoja, jotka pääosin ovat peräisin UK:n julkaisemista raporteista.

Kuvan pystyakseli vastaa THL:n Finravinto 2007 -kulutustietojen 97,5 persenttiilarvoja. Kuva osoittaa, että tehoaineiden riskinarvioinneissa käytetyt EFSA-mallin mukaiset kulutusluvut suojaavat myös suomalaisia lapsia, koska valtaosa pisteistä osoittaa kulutuksen yksittäin valituissa EU-maissa olevan suurempaa kuin Suomessa. Herneen, vadelman, kiivin ja rypäleiden kulutus kolmivuotiailla suomalaislapsilla on korkeampi kuin lapsilla muissa jäsenmaissa, kun tarkastellaan kulutuksen prosenttipisteitä 97,5.

Papujen kulutustasoon Suomessa vaikuttaa yksittäinen kuusivuotiaiden aineistossa oleva suuri kulutushavainto, koska papujen osalta aineisto on hyvin pieni. Yksittäinen suuri arvo (41 g/kg kehonpainoa/vrk) johtui soijamaidon erittäin suuresta kulutuksesta (1600 ml) yksittäisenä päivänä. Kuivatuista pavuista ei ollut saatavilla lainkaan tehoaineiden pitoisuustietoja, joten tällä yksittäisellä kulutushavainnolla ei lainkaan ole vaikutusta lopputulokseen ja se jätettiin pois aineistosta.

EFSA:n determinististä mallia käytetään EU-tasolla tehoaineiden hyväksymisnettelyissä sekä enimmäismäärien turvallisuuden testauksessa. EFSA:n kokoaamat kulutustiedot on valittu valitsemalla jäsenmaiden toimittamista aineistoista kunkin tuotteen korkeimmat kulutustiedot. Vertailtaessa EFSA:n mallia tässä käytettyihin kulutustietoihin voidaan havaita, että EFSA:n mallissa käytetyt kulutustiedot ovat odotetusti korkeampia kuin THL:n aineistossa. EFSA:n malli on siten turvallinen myös suomalaisten osalta. Ainoastaan kolmivuotiaiden lasten herneiden, kiivin, rypäleiden ja vadelman kulutus Suomessa on korkeampaa kuin muissa Euroopan maissa, kun tarkastellaan jakaumaa prosenttipisteen 97,5 kohdalta.

Suomalaisten kolmi- ja kuusivuotiaiden lasten kulutustietoja (edelleenkin jakaumien prosenttipisteen 97,5 kohdalta) verrataan kuvassa 10 suomalaisten aikuisten kulutustietoihin. Vaikka hedelmien kulutus on lapsilla aikuisia yleisempää, kuusivuotiailla lapsilla monien hedelmien kulutus, kuten appelsiini, greippi ja omena, poikkeaa suhteellisen vähän aikuisten kulutuksesta. Suuria eroja aikuisten ja lasten välillä voidaan todeta tavallisten kasvituotteiden, kuten papu, peruna ja kurkku kohdalla. Ero kulutuksessa näiden tuotteiden kohdalla on viisinkertainen aikuisiin verrattuna. Myös kurkun kulutuksessa ero tämän ikäisillä lapsilla on lähes viisi kertaa suurempi kuin aikuisilla kulutusjakauman tässä osassa. Käytännössä lapset kuluttavat mitä tahansa kasvituetta merkittävästi enemmän kuin aikuiset.



Kuva 10. Suomalaisten kolmi- ja kuusivuotiaiden lasten kulutustiedot aikuisten kulutustietoihin verrattuna, kun tarkastelun kohteeksi otetaan kulutuksen prosenttipiste 97,5 % Finravinto 2007 - tutkimuksen perusteella. Suora esittää kuvan kohtaa, jossa kulutus on sama. Esitetyt luvut koskevat akuutin altistuksen arviointiin soveltuvia ruoankulutustietoja (prosenttipiste 97,5).

3.5 Pitoisuustietojen edustavuus

Mittauksiin otettujen näytteiden satunnaisuus on tilastollisen harhattomuuden edellytyksiä. Mittausaineistossa osa valituista näytteistä on otettu epäilyksen perusteella, ja niissä vastaavasti esiintyy enemmän positiivisia löydöksiä ja myös korkeampia pitoisuuksia kuin muissa näytteissä. Tällaisista näytteistä tehdyt mittaukset sisältävät informaatiota, mutta korkeiden pitoisuuksien vuoksi helposti painottavat kokonaiskuva. Tarkoituksellisesti epäilyn perusteella valituilla harvoilla näytteillä ei kuitenkaan ole vaikutusta silloin, kun satunnaisesti otettujen näytteiden lukumäärä on suuri. Valittujen näytteiden ja satunnaisnäytteiden tarkastelu erillisinä ryhminä ei tuntunut perustellulta, koska lähes kaikissa tapauksissa epäilyn perusteella otettujen näytteiden tulokset näyttivät olevan osa samaa jakaumaa kuin sa-

tunnaisesti otetut näytteet. Aineistosta poistettiin joitakin sellaisia epäilyyn perustuvia mittauksia, jotka oli tehty samasta erästä ainoastaan varmistusten vuoksi toistomittauksina. Korkeimmat havainnot otettiin kuitenkin systemaattisesti laskentaan mukaan.

Thaimaalaisista tuotteista on löytynyt suhteellisen usein tehoainejäämiä (Kasvinsuojeluainejäämät, Tullilaboratorion tutkimustuloksia 2009). Kaikkiaan Suomeen tuotiin vihanneksia ja hedelmiä Thaimaasta n. 8 miljoonan euron edestä vuonna 2009. Luku vastasi n. 17 % Suomen Thaimaan tuonnista (Lehtola 2010). Thaimaalaisista tuotteista on eniten mitattu riisi- ja yrttinäytteitä. Kaikkiaan thaimaalaisista sipuleista on mittauksia tehty ainoastaan 25 erästä. Tehoaineiden sypmermetriini, iprodioni, difenokonatsoli, flusilatsoli, diflubenturoni, klorotaloniili, klorpyrifossi, karbofuraani, karbendatsiimi, inoksa-

dimetomorfi, diflubentsuroni ja difenokonatsoli jäämiä todettiin näistä näytteistä. Sipuleiden karbendatsiimipitoisuudet olivat hyvin suuria, enimmillään 1,9 mg/kg, kun enimmäismäärä sipuleilla on 0,1 mg/kg. Sipulinäytteet oli otettu epäilyn vuoksi ja mittauksia oli toistettu. Tähän riskinarvioon toistomittauksista otettiin mukaan ainoastaan korkein arvo. Siitä huolimatta thaimaalaisen sipulien suuri pitoisuus on määrävä arvioitaessa sipulien aiheuttamaa karbendatsiimialtistusta. Kaikkien thaimalaisista sipuleista tehtyjen mittausten ottaminen mukaan laskentaan olisi tuntuvasti vääristänyt arviota. Thaimalaisista pavuista löydettiin lisäksi korkeita oksamyylipitoisuuksia ja kiellettyä organofosfaattia, EPN:ää.

Sipuleiden suomalaisen tuotannon osuus kulutuksesta on yli 70 %, kun suomalaisten sipuleiden osuus tutkituissa näytteissä oli noin 23 %. Vaikka kotimaisten sipuleiden tuotannosta osa menee vientiin, silti aineistossa muiden maiden, erityisesti Thaimaan, osuus on selvästi yliedustettu.

Vuosina 2004 ja 2006 Tullilaboratoriossa mitattiin kahdesta hollantilaisesta salaattista hyvin korkeita metomyyli-pitoisuuksia. Näiden mittausten edustavuutta on hyvin vaikea arvioida. Ne ovat käytännössä ainoat tapaukset kun salaateista on löytynyt metomyyliä. Näitä tuloksia ei otettu arvioinnissa huomioon, sillä ne selvästi eivät ole edustavia.

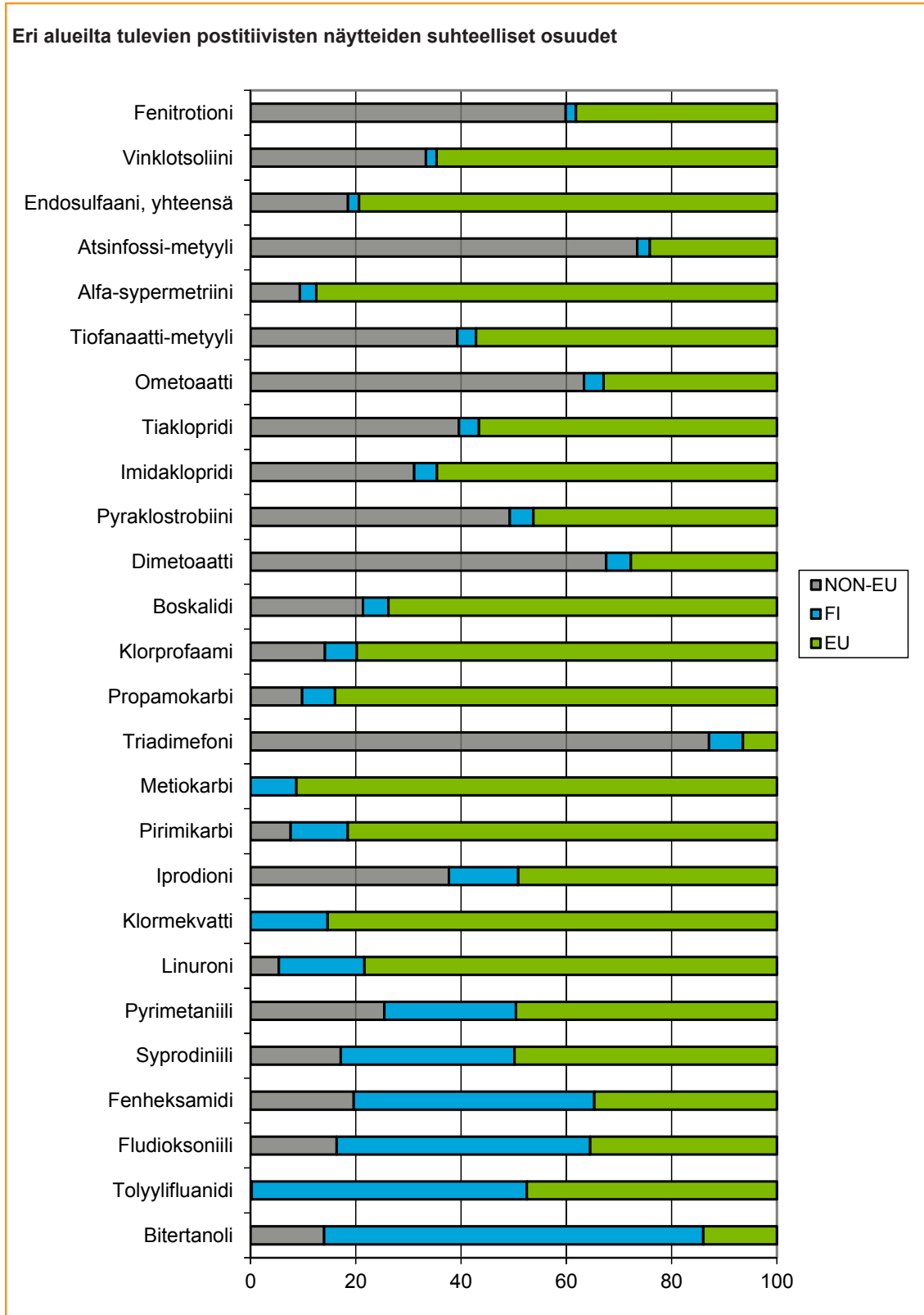
Kaikkia Suomessa rekisteröityjen valmisteiden tehoaineita ei löydy analyysivalikoimasta. Kvitsalofoppi-etyyli on myös yksi Suomessa hyväksytyistä tehoaineista, joiden pitoisuustietoja ei ole saatavilla. Suomessa rekisteröityjä triatsoli-ryhmän aineita puuttuu myös mittausvalikoimasta. Merkittävimmät Suomessa käytössä olevat tehoaineet, joista ei ole mittauksia saatavilla, on lueteltu liitteessä II.

3.5.1 Suomalaisista tuotteista löytyneet tehoainejäämät

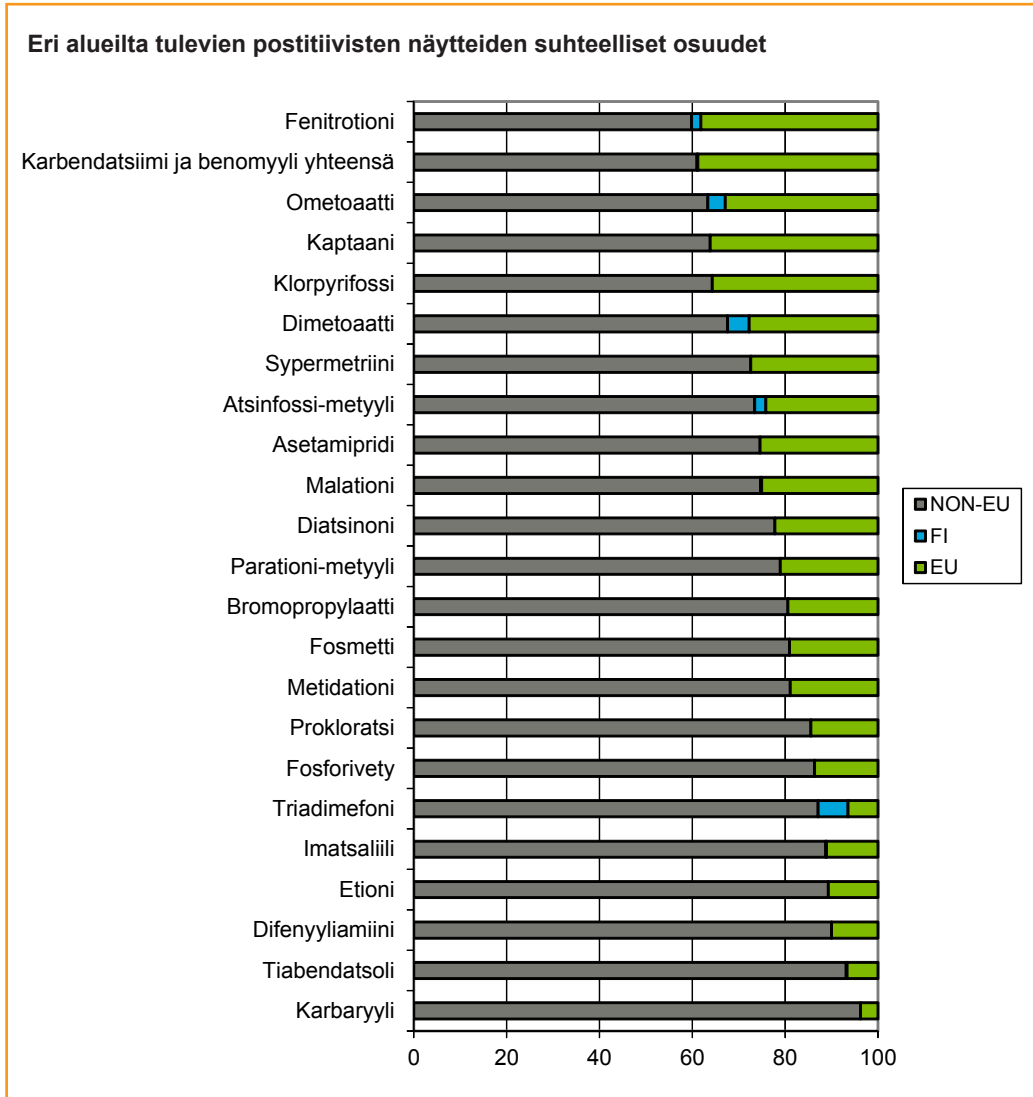
Positiivisten näytteiden alkuperää tarkasteltiin erikseen, ajatuksena selvittää välittömän eli akuutin altistuksen lähteitä. Tarkastelun kohteena on nimenomaan positiiviset näytteet, huomioidatta niiden näytteiden frekvenssiä, joista analyyseissä ei ole löytynyt mitään. Ns. nollanäytteet eivät siten ole tarkastelussa mukana.

Maatalouskäytännöt vaihtelevat eri maissa ja siten eri maista peräisin olevissa elintarvikkeissa on erilainen positiivisten näytteiden jäämäprofiili (Kuvat 11 ja 12). Fludioksoniilia on löytynyt suomalaisista tuotteista enemmän kuin ulkomaisista tuotteista. samoin bitertanoli- ja tolyylifluanidi-altistus on tullut lähes yksinomaan suomalaisista tuotteista. Tolyylifluanidi on fungisidi, jonka käyttöä EU-alueella aluksi rajoitettiin. Syynä rajoitukseen oli veden otsonoinnin yhteydessä muodostuva nitrosoamiini, NDMA. Suomessa tolyylifluanidin käyttö sallittiin niillä alueilla, joissa aine ei juomaveden mukana joudu otsonointiprosessiin. Vuoteen 2008 saakka EU-jäsenvaltioista tolyylifluanidia sisältäviä valmisteita on ollut käytössä enää seitsemässä muussa jäsenvaltiossa (BE, CZ, DE, LT, PL, SK, UK). Vuoden 2008 jälkeen aine poistettiin positiivilistalta ja sen seurauksena tolyylifluanidin käyttöä luovuttiin kokonaan myös Suomessa.

Vuoden 2010 alussa Suomessa rekisteröidyissä valmisteissa oli käytössä kaikkiaan 164 tehoainetta. Aineet käsittävät 9 kasvunsäädettä, 60 kasvitautiainetta (fungisidia), 56 rikkakasviainetta (herbisidia) ja 38 tuhoeläinainetta (insektisidit, akarisisidit).



Kuva 11. Tärkeimmät suomalaisista tuotteista löytyneet tehoaineet tuontituotteisiin verrattuna. Kuvio esittää ainoastaan positiivisia löydöksiä. Esiintymisfrekvenssiä ei ole otettu huomioon. Aineisto kattaa vuodet 2002-2008.

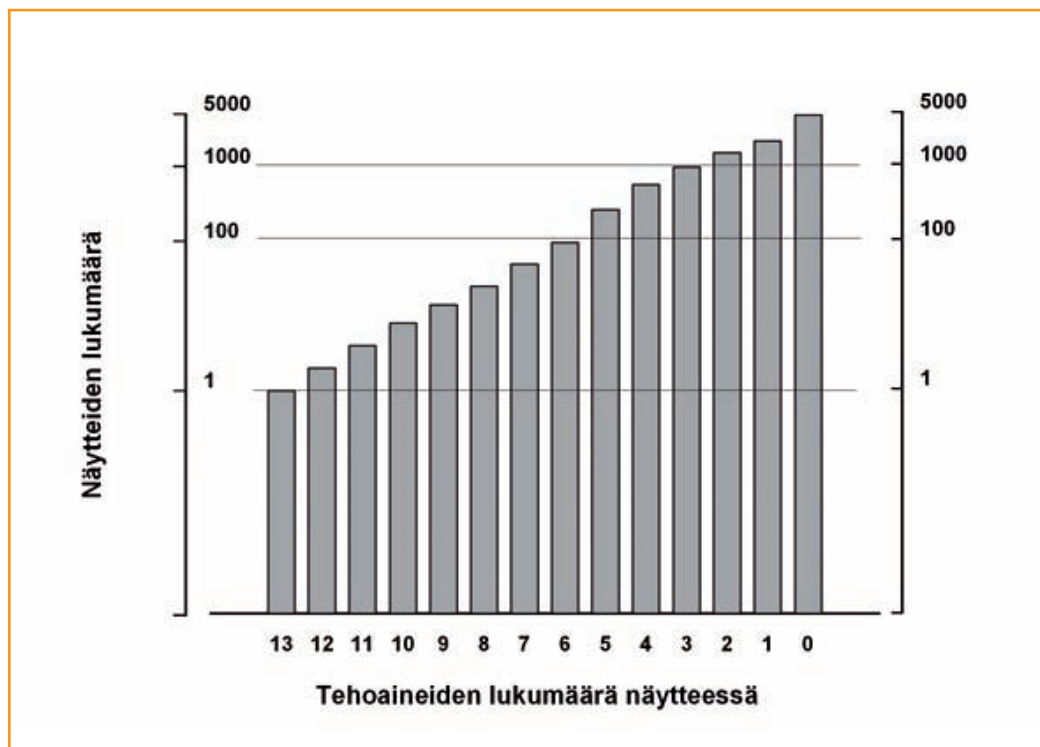


Kuva 12. Tärkeimmät EU:n ulkopuolelta tuotujen tuotteiden tehoaineet. Kuva perustuu ainoastaan positiivisiin löydöksiin, ts. esiintymisfrekvenssiä ei ole otettu huomioon. Aineisto kattaa vuodet 2002-2008.

3.5.2 Eri tehoaineiden samanaikainen esiintyminen

Suurin lukumäärä eri tehoaineita löytyi vuonna 2005 otetusta paprikanäytteestä, yhteensä 13 eri tehoainetta. Saman tehoaineen aineenvaihduntatuotteet, esim. ometoaatti ja dimettoaatti tai endosulfaanit, on laskettu yhdeksi tehoaineksi (Kuva 13). Niin kauan kuin kunkin yksittäisen tehoainejäämän pitoisuus ei ylitä sille asetettua enimmäismäärää, tuote on laillisesti kaupattavissa, toisin sanoen tuotteen sisältämien tehoaineiden lukumäärästä riippumatta.

Lähempi aineiston tarkastelu osoittaa, että samasta näytteestä löytyneet tehoaineet useimmiten ovat satunnaisia. Poikkeuksena tästä on organofosfaattien ryhmä, joita esiintyy usein sellaisissa näytteissä, joissa on löytynyt useampaa tehoainetta. Tullilaboratorion ja MetropoliLabin toimittamissa aineistoissa vuosilta 2002-2008, näytteiden kokonaismäärä oli 10 565, josta organofosfaatteja löytyi 3 075 näytteestä.



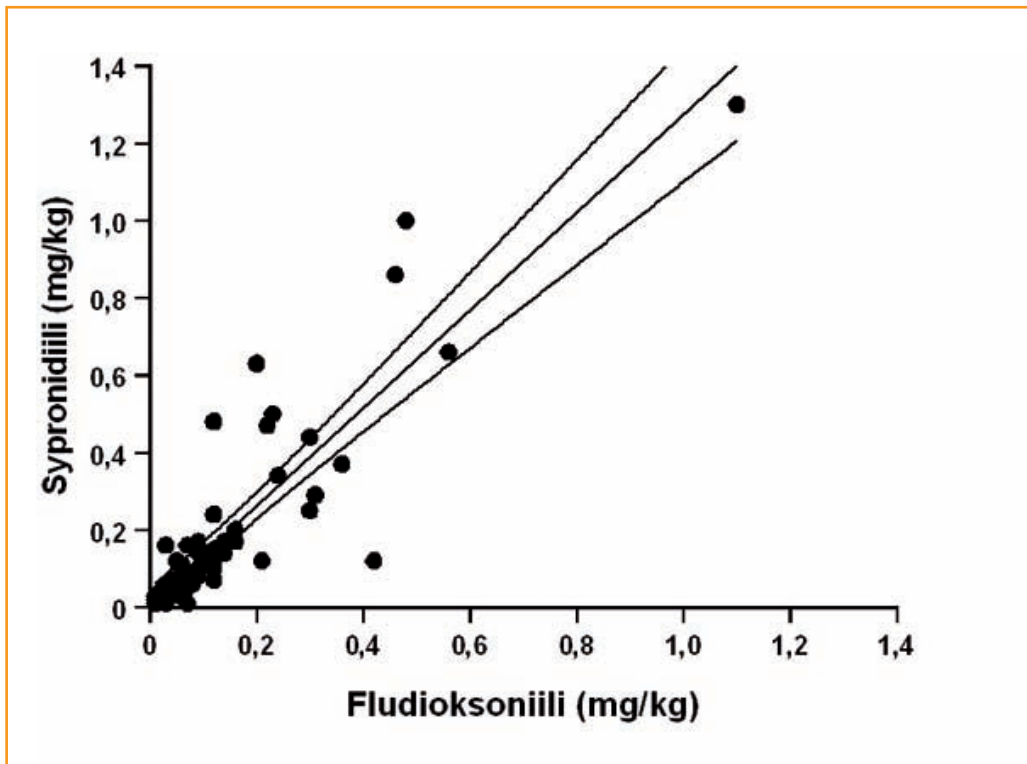
Kuva 13. Samasta näytteestä löytyneiden tehoaineiden lukumäärien jakauma. Kuvan pystyakselin asteikko on logaritminen.

Pitoisuusaineistoissa esiintyy eri tehoaineiden välisiä korrelaatioita, mutta useimmiten syynä on poikkeavien arvojen (outlier) esiintyminen, eivätkä löydetyt korrelaatiot ole siten todellisia. Merkittävä poikkeus on samoissa valmisteissa esiintyvät tehoaineet, joiden jäämätasot voivat korreloida voimakkaasti. Syprodiiniili ja fludioksoniili ovat fungisideja, joita käytetään samassa valmisteessa mm. mansikoiden tuotannossa. Kuva 14 esittää näiden kahden tehoaineen jäämäpitoisuuksien välistä korrelaatiota. Fludioksoniili on fenyylipyrroli-ryhmän fungisidi.

Fludioksoniin kuluttajan kannalta relevantteja riskinarvioinnin määritelmiin sisällytettyjä kasvimetaboliitteja tunnetaan seitsemän. Vastaava esimerkki on MCBA:ta ja diklorproppia sisältävät valmisteet. Havaintoaineistossa ei ole mitattu diklorproppia, ja havaintoaineistoon on osunut ainoastaan yksi

MCBA-tulos, joten näiden aineiden välisillä suhteilla ei ole merkitystä. Klormekvatti esiintyy ruista sisältävissä näytteissä yhdessä pirimifossin kanssa 39 näytteessä. Tolyylifluanidi esiintyi yhdessä fenheksamidin kanssa 17 näytteessä.

Tehoainemetaboliittien tasoja ei valvonnan ohjelmissa pääsääntöisesti ole mitattu. Tehoaine dimetoaatti on yksi merkittävä poikkeus. Siitä muodostuvaa toksisempaa metaboliittia, ometoaattia, mitataan erikseen. Kumpaakin tehoainetta on myös käytetty erikseen eri valmisteissa, johon valvontaa varten valittu mittauskäytäntö ilmeisesti perustuu. Ometoaatti on poistunut EU-markkinoilta vuonna 2003. Sen sijaan dimetoaattia sisältäviä valmisteita on edelleen rekisteröity myös Suomessa. Pitoisuusaineistossa näiden kahden yhdisteen jäämäpitoisuuksien välillä oli tilastollisesti merkitsevä heikko korrelaatio.



Kuva 14. Mansikoista löydettyjen syprodiiniili- ja fludioksoniilijäämien välinen korrelaatio ($r^2 = 0,72$).

4 Altistustason yleisarvio

Tässä raportissa käytetään järjestelmällisesti esitystapaa, jossa kuvataan graafisesti valittujen altisteiden tai niiden summaa vastaavien annostasojen (x-akseli) ylittymisen todennäköisyyttä (pystyakseli). Kuvassa 15 on esitetty graafisesti lyhyen aikavälin eri annostasojen ($\mu\text{g}/\text{kg}$ kehonpainoa/vrk) todennäköisyys, kun simulaatiossa kaikki aineet on arvioitu yhdessä. Kuva 14 ei kerro altistuksen merkityksestä, koska eri aineiden vaikutuksia ei ole ryhmitelty, eikä vaikutuksiin liittyviä raja-arvoja ole kuvaajien laskennassa otettu huomioon.

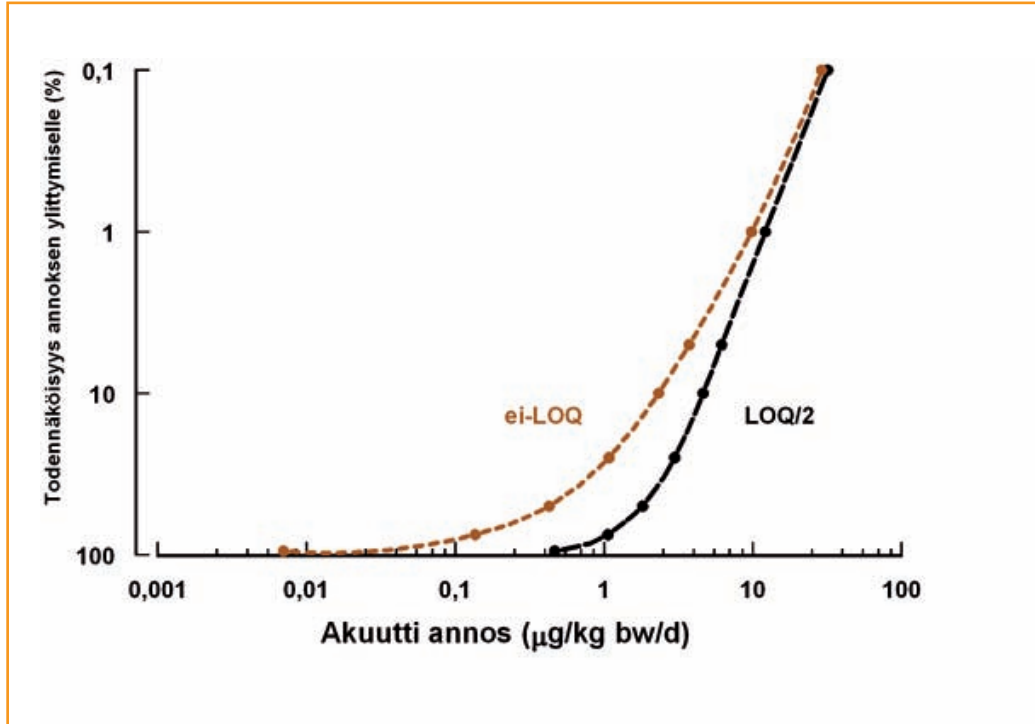
Kuvissa (esimerkiksi kuvassa 15) todennäköisyyden arvo 0,1 % kertoo, että vastaava käyrältä luettu kaikkia aineita vastaava annostaso voi ylittyä keskimäärin yhdellä (simuloidulla) henkilöllä sadasta.

Jos jonkin aineen mittaustulokset tuotteessa (luokassa) ovat kaikki nolliä, on kyseisen aineen tuloksina käytetty lukuarvoa nolla. Jos tietystä tuotteesta on kerrankin löytynyt tiettyä tehoainetta, on sen tuotteen osalta kaikki nollatulokset korvattu arvolla, joka on kunkin tehoaineen määrittäjäraja jaettuna kahdella eli LOQ/2-arvoilla. Kuvassa 15 nolla-arvoihin liittyvän laskennallisen epävarmuuden suuruutta on havainnollistettu laskemalla kaikkien aineiden

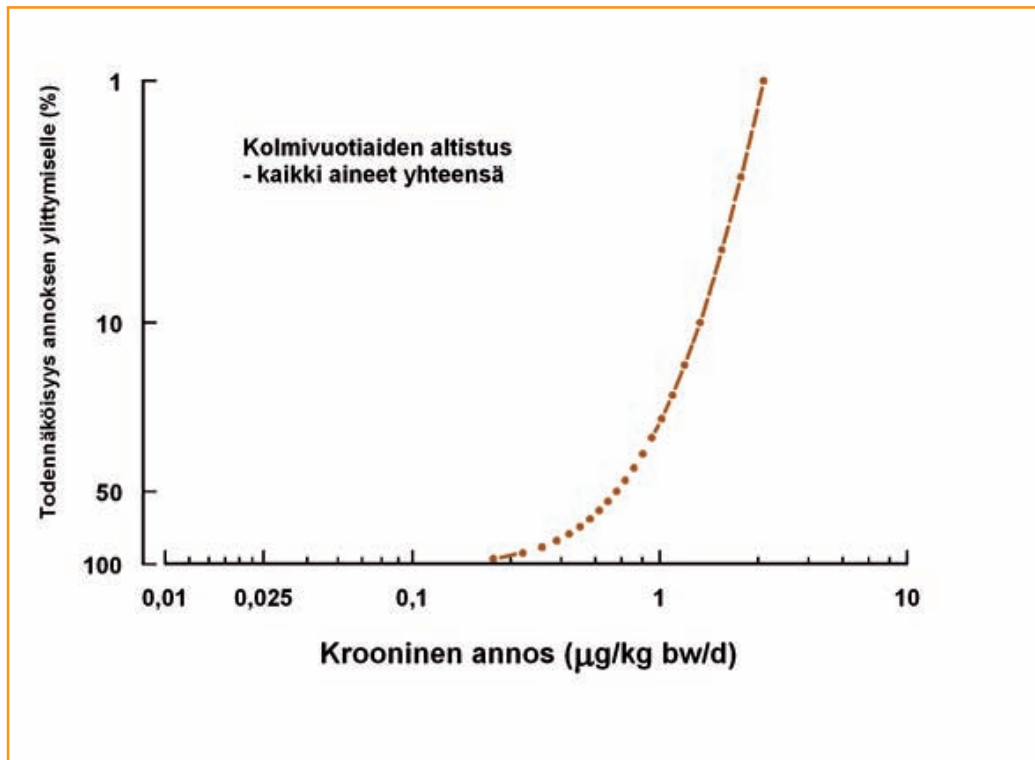
yhteenlaskettu annos ($\mu\text{g}/\text{kg}$ kehonpainoa) kahdella tavalla; siten, että kaikki nollatulokset on asetettu arvoon nolla (ei-LOQ) ja toisaalta on käytetty kunkin tehoaineen määrittäjäraja jaettuna lukuarvolla kaksi (LOQ/2) lukuarvon nolla asemasta. Koska kaikista nollatuloksista ei voi todeta onko niiden absoluuttinen, todellinen arvo nolla vai jokin määrittäjäraja (LOQ) lähellä oleva arvo, voidaan olettaa että todellinen altistumistaso on näiden kahden käyrän välisellä alueella. Käyrän loppupäässä mielenkiintoisimmalla alueella eli aineiston suurimmilla annoksilla LOQ:n merkitys on vähäisempi kuin matalilla annoksilla.

Kuvan 15 perusteella aikuisten krooninen altistus on 50 prosentin todennäköisyydellä 1,02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kehonpainoa eli noin 75 $\mu\text{g}/\text{yksilö}$ (miesten ja naisten keskimääräiset kehonpainot 71 ja 84,6 kg). Tässä tutkimuksessa käytetyn aineiston perusteella aikuisista 10 prosentilla akuutti altistus eli suurin päivänannos on vähintään 1,85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kehonpainoa eli noin 140 $\mu\text{g}/\text{henkilö}$.

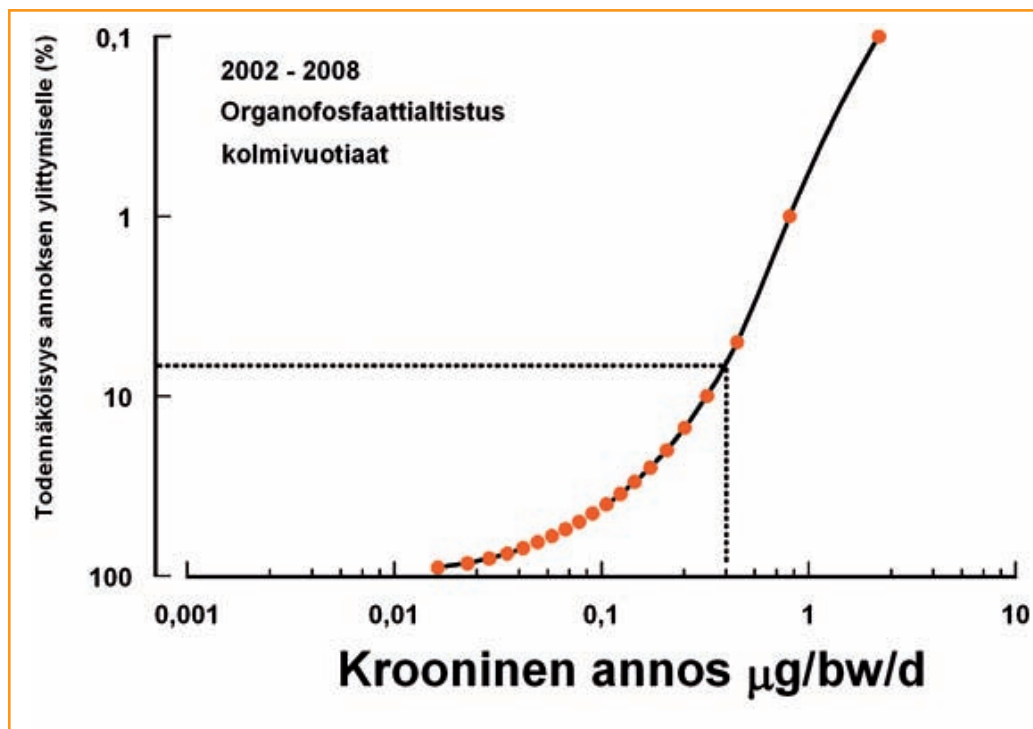
Kuvan 16 kokonaisaltistusta esittävä kuvaaja on laskettu yllä esitetyllä tavalla käyttämällä 'nollatulosten' asemasta arvoa LOQ jaettuna kahdella. Kuvaan on otettu viimeiset vuodet, 2007-2008, ja simulaatiossa käytetty kolmivuotiaiden lasten ruoankulutustietoja.



Kuva 15. Kasvinsuojeluaineiden päivittäisen (akuutin) altistuksen yhteenlaskettu summa aikuisilla (mikrogrammaa/kg kehonpainoa/vrk). Pysty akseli kuvaa altistuksen todennäköisyyttä siten, että arvo 1% vastaa yhtä henkilöä sadasta. LOQ/2-kuvaajan (musta) laskemisessa nollatulokset on korvattu arvolla määrittäysraja/2, kun taas ei-LOQ -kuvaajan (ruskea) piirtämisessä määrittäysrajan alapuolisille tuloksille on käytetty arvoa nolla.



Kuva 16. Krooninen kokonaisaltistus kolmivuotiailla lapsilla.



Kuva 17. Organofosfaattien yhteenlaskettu krooninen altistustaso mikrogrammaa per kehonpaino per vuorokausi kolmivuotiailla lapsilla. Pilkkuviivan osoittama annos 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ vastaa organofosfaateille ehdotettua TTC-arvoa (Munro ym. 2008).

Minkä tahansa pieninä määrinä esiintyvän yhdisteen altistusta on mahdollista verrata Munron ym. laatiman tietokannan TTC-arvoihin, jotka kuvaavat yleistä toksikologista kynnysarvoa (toxicological threshold concentration). TTC-arvo (toxicity threshold concentration) perustuu Munron ym. (Munro ym. 1999; Munro ym. 2008; Munro 2010) luomaan tietokantaan, jota ajan myötä on täydennetty (Kroes ym. 2000; Kroes ym. 2002; Kroes ym. 2005). TTC-kynnysarvon johtamisessa on lisäksi käytetty turvamarginaalia 100. TTC-arvon alapuolella pitoisuus voidaan katsoa turvalliseksi riippumatta aineen toksisista ominaisuuksista, mukaan lukien syöpävaarallisuus ellei syöpävaara perustu rakenteen perusteella arvioituun genotoksisuuteen. Munron tietokannan yhdisteet on jaettu kolmeen eri toksisuusluokkaan (Cramer ym. 1978). TTC-arvot koskevat kroonista altistusta ja ne on määritetty kunkin toksisuusluokan voimakkaimmin vaikuttavien aineiden perusteella.

Munron tietokannan perusteella toksisimman luokan (luokka III) kynnyspitoisuus (TTC) vastaa annosta 1,5 $\mu\text{g}/\text{henkilö}/\text{vrk}$. Kehonpainoon suhteutettuna tämä TTC-arvo vastaa annosta 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$. TTC-arvoa on sovellettu myös siten, että suurin elintarvikkeessa oleva epäpuhtauden pitoisuus, johon ei tarvitse kiinnittää huomiota, on 1,5 mikrogrammaa per puoli kiloa elintarviketta.

Munron tietokannasta on johdettu myös kaikkia kasvinsuojeluaineissa käytettyjä organofosfaatteja koskeva raja-arvo (TTC). Yllä olevassa kuvassa 17 on esitetty krooninen organofosfaattien kokonaisaltistus kolmivuotiailla lapsilla. Näiden organofosfaattien TTC on 18 $\mu\text{g}/\text{yksilö}/\text{vrk}$ (Munro ym. 2008), joka tietokannan perusteella vastaa kehonpainoon (Munron tietokannassa arvo 60 kg) suhteutettuna arvoa 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$. Munron ym. ehdottama organofosfaatteja koskeva raja-arvo ei vielä ole laajassa käytössä, mutta tämän rajan alapuolel-

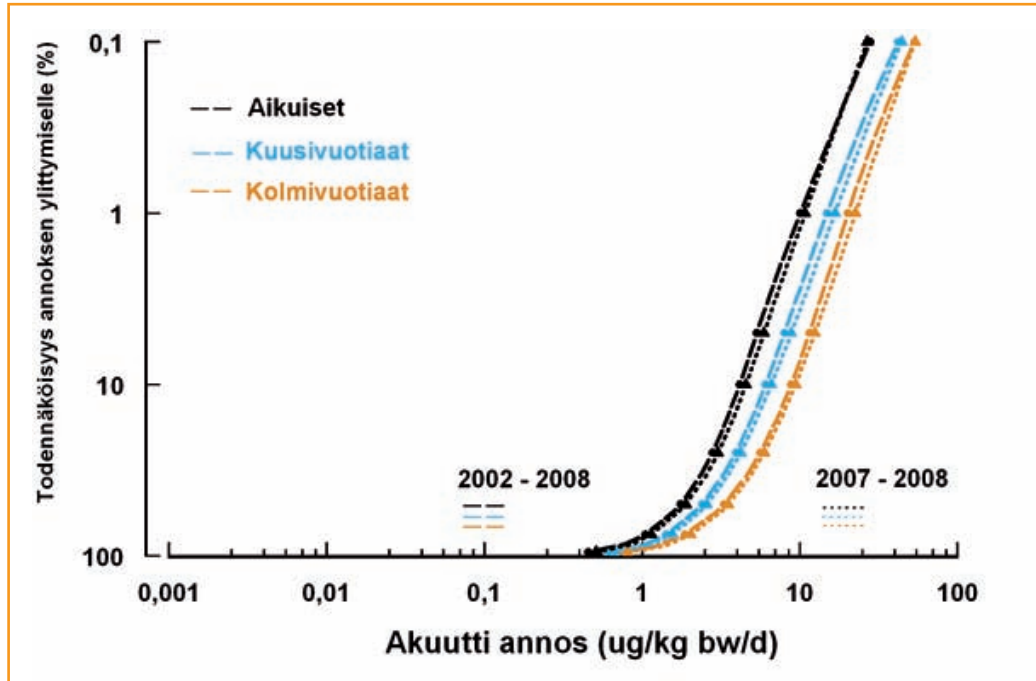
la terveysvaikutusten esiintymistä voi Munron ym. (2008) mukaan pitää merkityksettömänä, olipa kyse mistä kasvi- tuotannon organofosfaatista tahansa.

Kuviosta voi todeta, että suomalaisista kolmivuotiaista lapsista lähes 90 prosentilla krooninen organofosfaattialtistus on organofosfaateille ehdotetun TTC-annoksen alapuolella, eli heidän kohdallaan ei ole merkitystä mille organofosfaatille he altistuvat. Muilla pitkäaikainen (krooninen) organofosfaattialtistus ylittää TTC-tason. Siten organofosfaattialtistuksen lähempi tarkastelu on perusteltua, koska TTC-arvot ylittyvät. Lisäksi pelkkä organofosfaattien altistustason tarkastelu ei riitä, koska kuluttajat altistuvat samaan aikaan myös muille samalla tavalla vaikuttaville aineille, kuten karbamaateille. TTC-arvojen hyödyntäminen onnistuu parhaiten, kun tarkastellaan yksittäistä, vaaraa aiheuttavaa ainetta.

Vertailun vuoksi lääkkeissä esiintyville epäpuhtauksille käytetään Euroopassa kynnysarvoa 1,5 µg/vrk/henkilö, mikäli lääkkeen käyttö kestää yli vuoden ja alle kuukauden kestävässä lääkkeen käytössä on TTC-kynnysarvoksi esitetty arvoa 120 µg/vrk/henkilö (Müller ym. 2006). Ainoastaan lääkkeille on pohdittu akuuttiin asetelmaan soveltuvaa TTC-arvoa. Jos analogisesti tarkastellaan kasvinsuojeluaineita ravinnon sisältäminä epäpuhtauksina, akuutissa asetelmassa arvo 120 µg/vrk ylittyy sekin.

Koska merkittävä osa sekä kroonisesta että akuutista kokonaisaltistuksesta ylittää TTC-kynnysarvot, tehoainealtistuksen mahdollisia terveysvaikutuksia ei voida näin suoraan sivuuttaa. Akuuttia ja kroonista altistusta on sen vuoksi erikseen luonnehdittava aine- tai aineryhmäkohtaisesti suhteuttamalla altistus toksikologisiin viiteannoksiin eli esimerkiksi aRfD- tai ADI -arvoon.

Pienintä todennäköisyyttä ja samalla suurinta altistusta vastaavien simuloitujen henkilöiden tarkastelu osoittaa, että edelleen kyse on realistisista dieeteistä. Yksittäistuloksia ei ole mahdollista tarkemmin esitellä rajallisessa sivumäärässä. Suurimmat altistukset näyttäisivät syntyvän kahta reittiä, joko siten, että on kulutettu täysin kohtuullinen määrä suuren pitoisuuden omaavaa harvinaista tuotetta tai siten, että kulutusprofiiliin on valikoitunut monista eri tuoteryhmistä sellaisia tuotteita, jotka kaikki sisältävät saman ryhmän tehoaineita. Eri tuotteiden merkitystä arvioidaan seuraavaksi tehoaineryhmittäin luvussa '5. Riskin luonnehdinta'. Verrattaessa aineiston kahta viimeistä vuotta kaikki vuodet käsittävään aineistoon (Kuva 18) voidaan todeta ettei akuutti altistustaso (µg/kg kehonpainoa) ole muuttunut vuosien 2002-2008 aikana. Luvun 5 tarkoituksena on myös selvittää, onko altistuksen suhteen tapahtunut laadullisia muutoksia.



Kuva 18. Eri annostasojen (mikrogrammaa/kg kehonpainoa) yhtä päivää koskeva (akuutti) todennäköisyys aikuisilla (sininen) ja kolmivuotiailla lapsilla (oranssi). Pysty akseli kuvaa millä todennäköisyydellä käyrien vaaka-akselilta luetut annokset voivat ylittyä. Vuosia 2007-2008 koskevat osa-aineistot (pilkkuviiva) eivät poikkea koko aineistoa esittävästä kuvaajista.

5 Riskin luonnehdinta (Riskinarvioinnin vaihe 3)

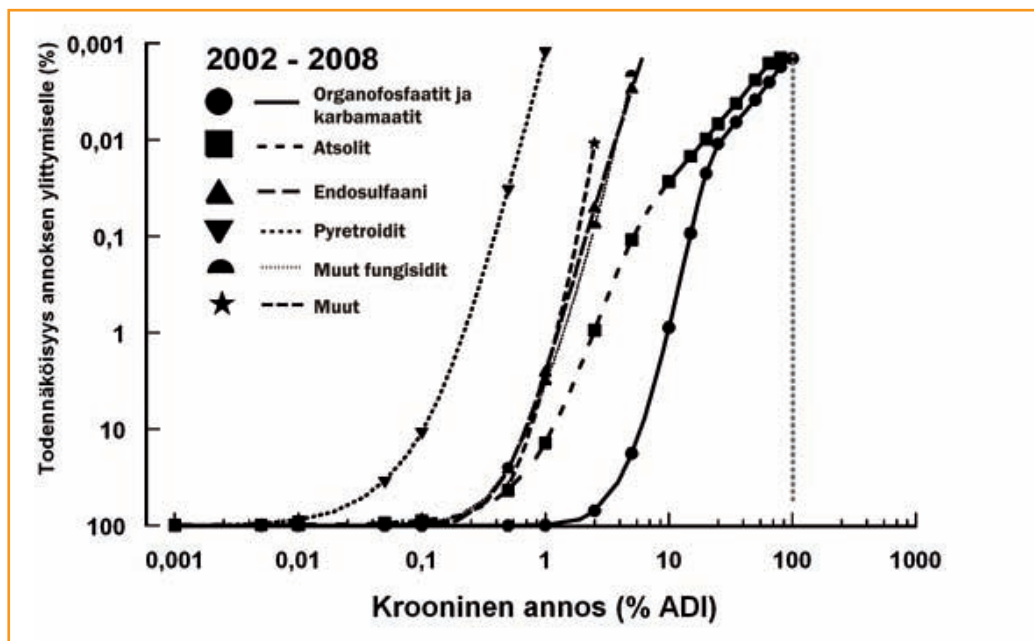
5.1 Tehoaineryhmittäin arvioitu krooninen altistus

Eri tehoaineryhmiä koskevan kroonisen altistuksen todennäköisyys aikuisilla arvioitiin samoin kuin akuutti altistus, mutta pitoisuustiedot keskiarvoistettiin havainnoista kutakin simulaatiokertaa varten poimittujen pitoisuuksien yli. Toisin kuin akuutin altistuksen arvioissa, käytetyt ruoankulutustiedot eivät vastanneet yksittäisiä päiviä, vaan yhden yksilön aineistosta laskettuja usean eri ajankohdan keskiarvoja (vrt. kpl. Aineisto ja menetelmät).

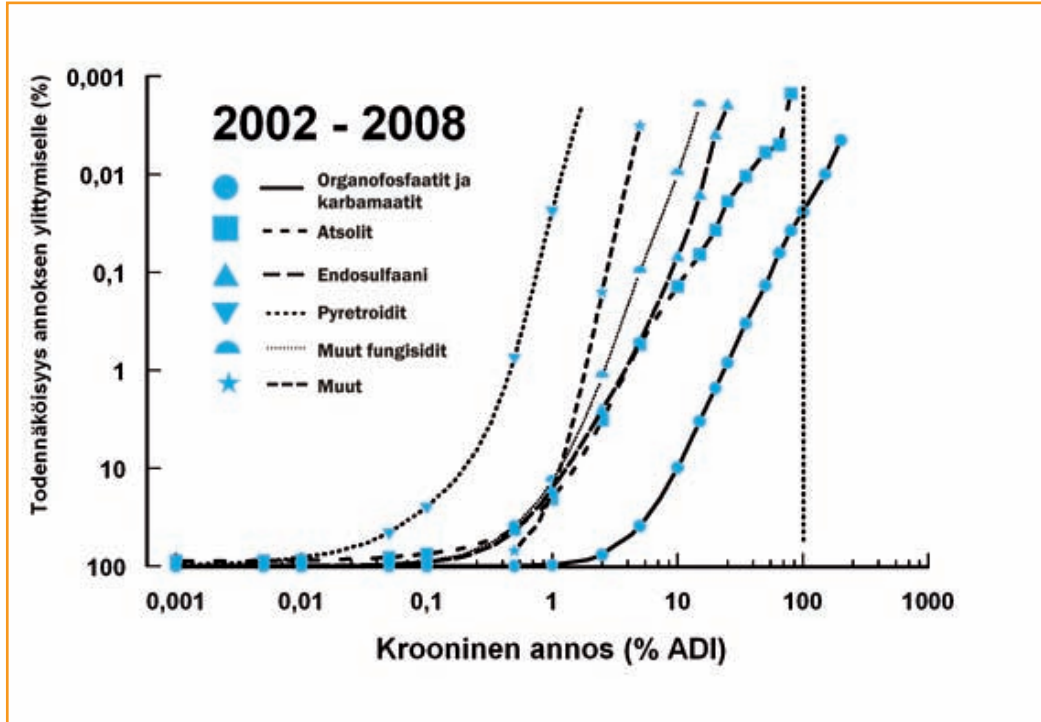
Tulokset on esitetty kuvissa 19 - 21. Mikään aineryhmistä tai kuhunkin ryh-

mään kuuluvista aineista ei ylitä kroonisen altistuksen viitetasoa, ADI, 0,1 prosentoin todennäköisyydellä.

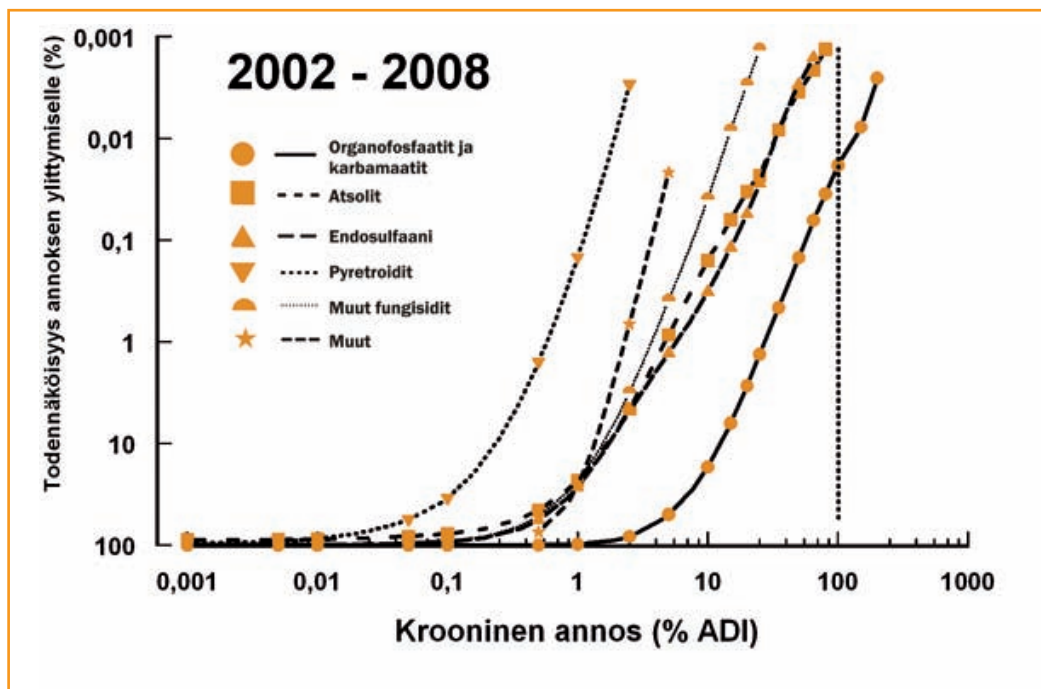
Kolme- ja kuusivuotiailla lapsilla todennäköisyys ADI:n ylittymiselle on yli 10 kertaa suurempi kuin aikuisilla. Ero on suurempi kuin kohdan 4.1 'Altistuksen arviointi' perusteella voisi odottaa. Ero ei siten selity yksistään jäämien määrän perusteella vaan kyse on myös millaisille kasvinsuojeluaineiden jäämille eri väestöryhmät altistuvat. Organofosfaatit ja karbamaatit muodostavat keskeisen altistuksen lähteen. Aikuisilla todennäköisyys ADI:n ylittymiselle on huomattavasti pienempi kuin 0,01 %. Lapsiryhmät lähes ylittävät tasolle 0,01 %.



Kuva 19. Krooniseen altistukseen liittyvät todennäköisyydet aikuisilla.



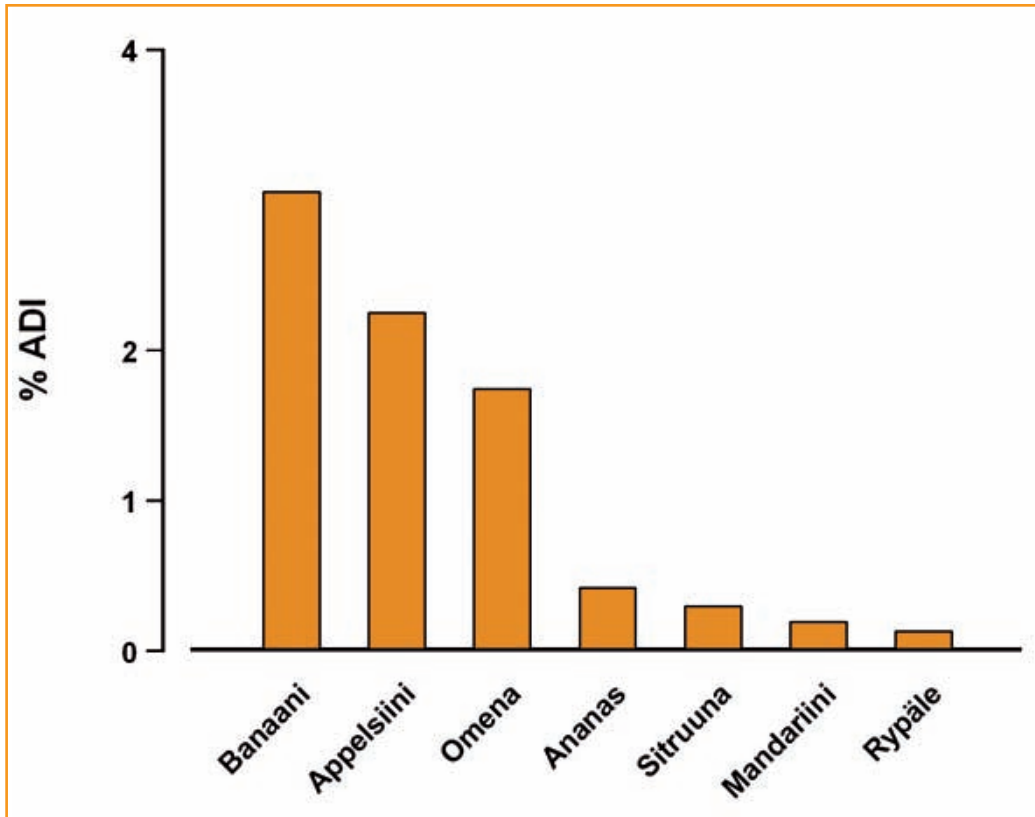
Kuva 20. Krooniseen altistukseen liittyvät todennäköisyydet kuusivuotiailla lapsilla.



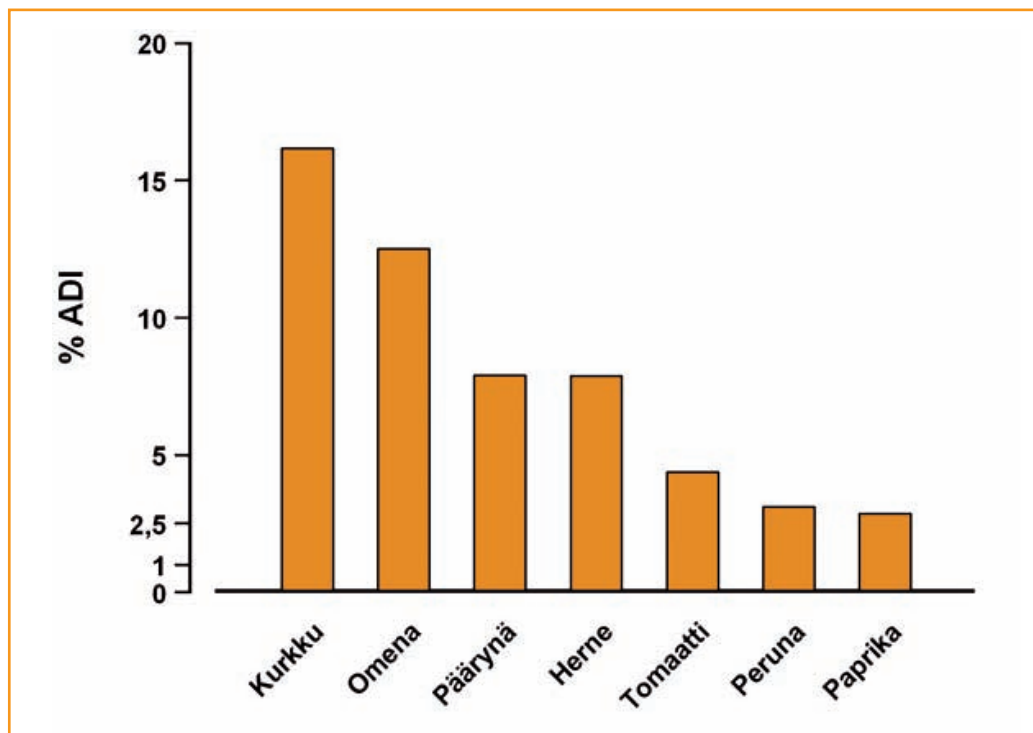
Kuva 21. Krooniseen altistukseen liittyvät todennäköisyydet kolmivuotiailla lapsilla.

Keskiarvoistamisprosessin vuoksi suuret yksittäiset arvot kroonisen altistuksen arvioinnissa eivät yleensä vaikuta lopputulokseen. Harvinaiset, korkeintaan muutaman kerran vuosina 2002-2008 esiintyneet tehoaineet on jätetty kroonista altistustasoa arvioitaessa ulkopuolelle, koska muuten LOQ:n vaikutus muodostuisi määrääväksi. Valinta on tehty vertaamalla kunkin aineen LOQ-arvoa kunkin tuotteen mitausten keskiarvoon. Muuten sellaisten aineiden kohdalla, joissa tietyssä tuoter ryhmässä on löytynyt positiivinen tulos, on määrittäjärajan eli LOQ:n alle jäävät tulokset korvattu arvolla LOQ/2, kuten muuallakin tässä esityksessä.

Kaikilla ryhmillä, sekä aikuisilla että lapsilla, krooninen altistustaso on hyväksyttävällä tasolla. ADI:n ylittymisen todennäköisyys on lähes 0,01 %. Aikuisilla todennäköisyys on huomattavasti pienempi. Kolmivuotiaiden osalta kuvassa 22 on esitetty merkittävimmät atsoleiden tuottamaan krooniseen altistustasoon myötävaikuttavat tuotteet, kun todennäköisyystaso on 0,01 %. Kuvassa 23 kolmivuotiaiden altistustasoon vaikuttavat tuotteet on esitetty organofosfaattien osalta.



Kuva 22. Kuvassa 21 esitetyn kolmivuotiaiden aineistoon perustuvan simulaation tärkeimmät atsoleita sisältävät tuotteet kun kroonisen altistuksen todennäköisyys on 0,01 % tai pienempi.



Kuva 23. Tärkeimmät organofosfaatti-karbamaatti -ryhmän aineiden lähteet kroonisessa altistuksessa kolmivuotiailla, kun todennäköisyystaso on 0,01 % tai pienempi.

5.2 Kasvinsuojeluaineiden välitön (akuutti) altistus

Altistus määräytyy toisaalta kulutuksen suuruuden ja toisaalta tuotteissa esiintyvien pitoisuuksien perusteella. Akuutissa asetelmassa pyritään selvittämään yksittäisenä päivänä saatu altistustaso. @RISK-ohjelmalla laskettiin eri todennäköisyystasoja vastaavat annokset valituille aineryhmille, joita ovat atsoliyhdisteet, karbamaatit ja organofosfaatit sekä ryhmät 'muut fungisidit' ja 'muut', joiden vaikutusmekanismit ovat erilaisia.

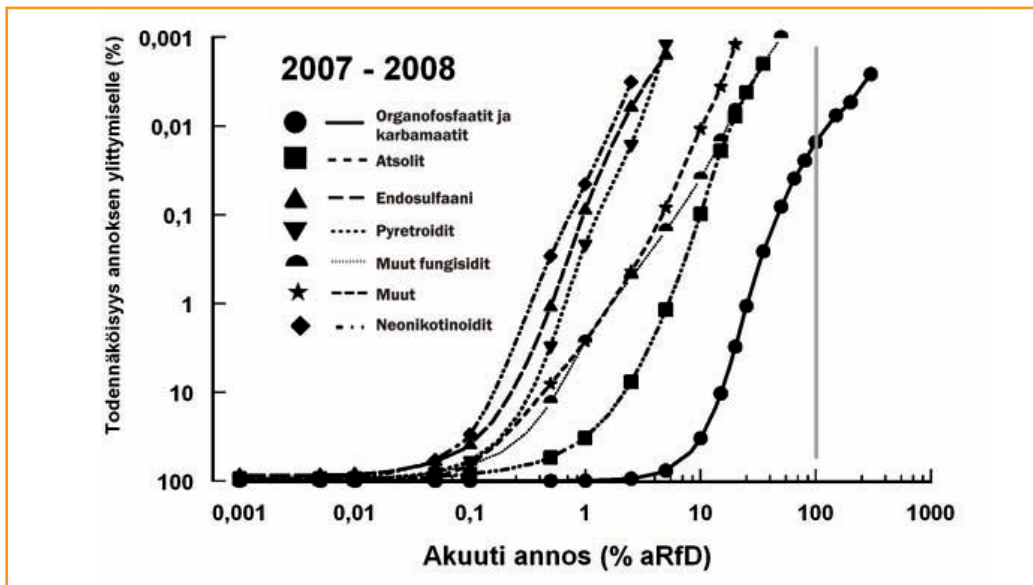
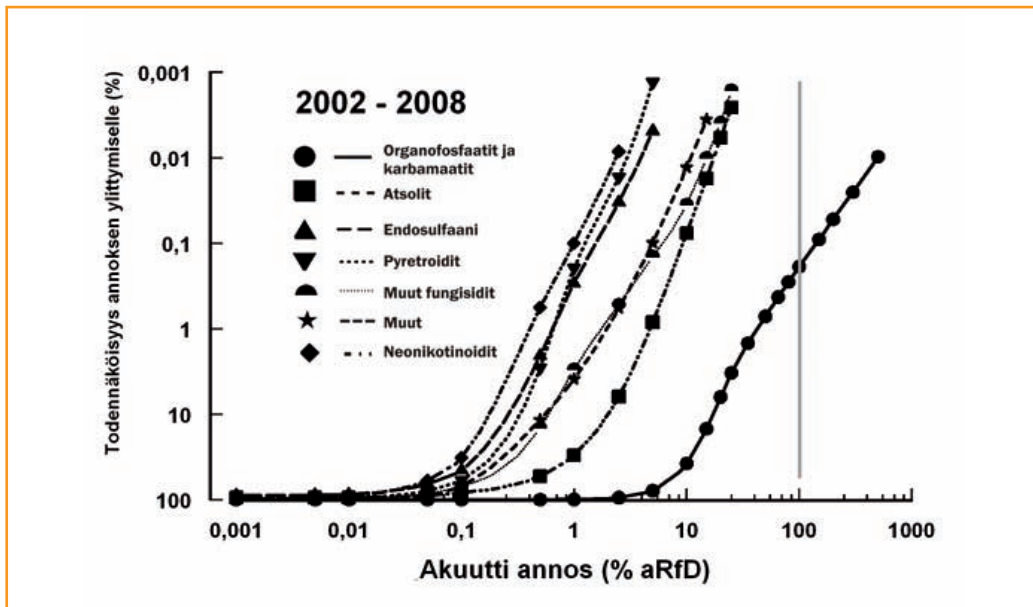
Havaintoaineisto sisältää monia satunnaisesti esiintyviä aineita, joita ei ole hyväksytty tai haettu ns. positiivilistalle. Näiden satunnaisesti esiintyvien aineiden esiintymistiheys on niin alhainen, että niitä kaikkia ei ole otettu mukaan kokonaisaltistuksen arviointiin, koska näillä aineilla ei ollut vaikutusta kumulatiivisen arvion lopputulokseen.

5.2.1 Tehoaineryhmittäin arvioitu akuutti altistus

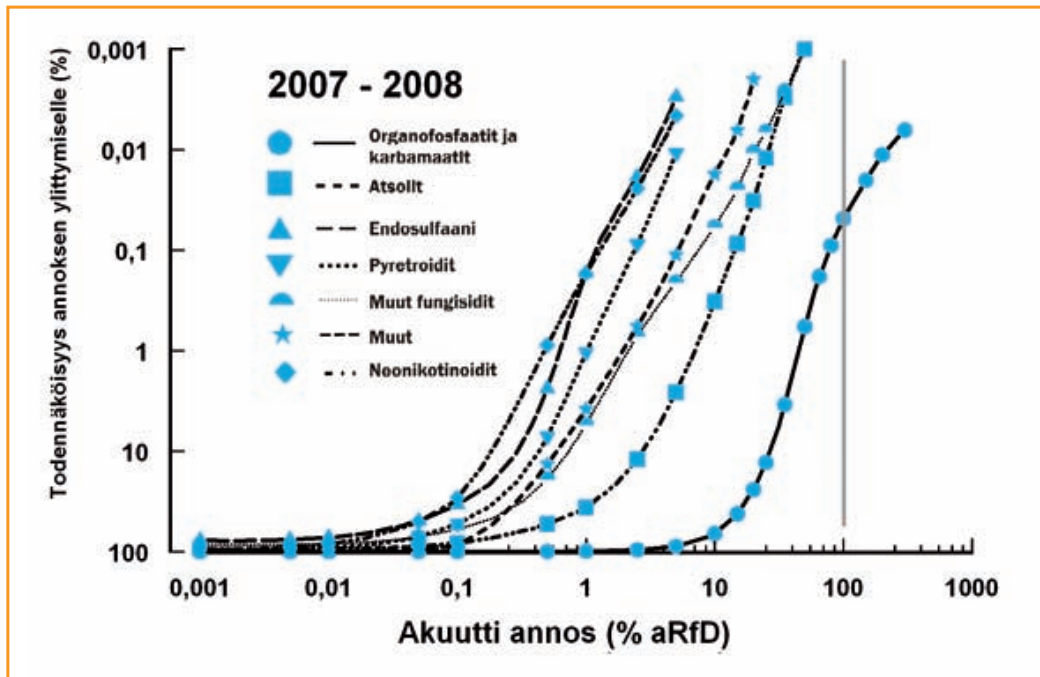
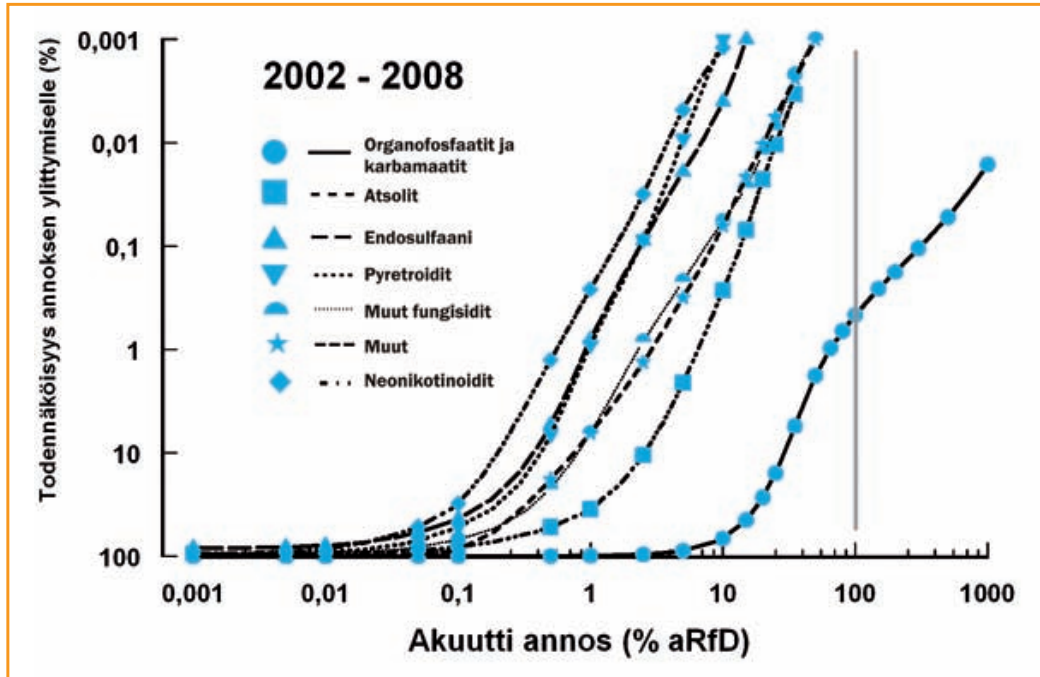
Akuutin altistuksen arviointi tehoaineryhmien tasolla on esitetty kuvissa 24 - 26. On huomattava, ettei eri tehoaineryhmiin liittyvien altistusten todennäköisyyksiä voi suoraviivaisesti laskea yhteen jo pelkästään sen vuoksi, että ne eivät varsinkaan pienillä todennäköisyyksillä välttämättä vastaa samoja simuloituja kuluttajia. Simulaation aikana on mahdollisuus laskea valitun aRfD:hen suhteutetun altistustason todennäköisyys kaikkien (eli minkä tahansa) tehoainejäämän suhteen. Jokaiseen kuvaan on piirretty 'yhteensä' kuvaaja, mutta kuvaaja jää näkymättömiin organofosfaatti-karbamaatti -ryhmää esittävän kuvaajan alle. Muiden tehoaineiden altistumista kuvaavat todennäköisyydet ovat organofosfaatteihin ja karbamaatteihin verrattuna pieniä.

EU:n tehoaineiden riskinarvioinnin tuloksena ainoastaan neljäsosa vuonna 1993 markkinoilla olleista tehoaineista on tätä kirjoitettaessa säilynyt markkinoilla. Tehoaineiden määrän laskun voi olettaa näkyvän myös altistuksen arvioissa. Hyvin toksisten, esimerkiksi syöpävaarallisten aineiden, enimmäismäärät on viety käytössä olevien analyysimenetelmien määrittämisrajoille. Tämän kehityksen vuoksi aineisto on analysoitu kahdella eri tavalla: laske-
malla ensiksi todennäköisyydet eri altis-

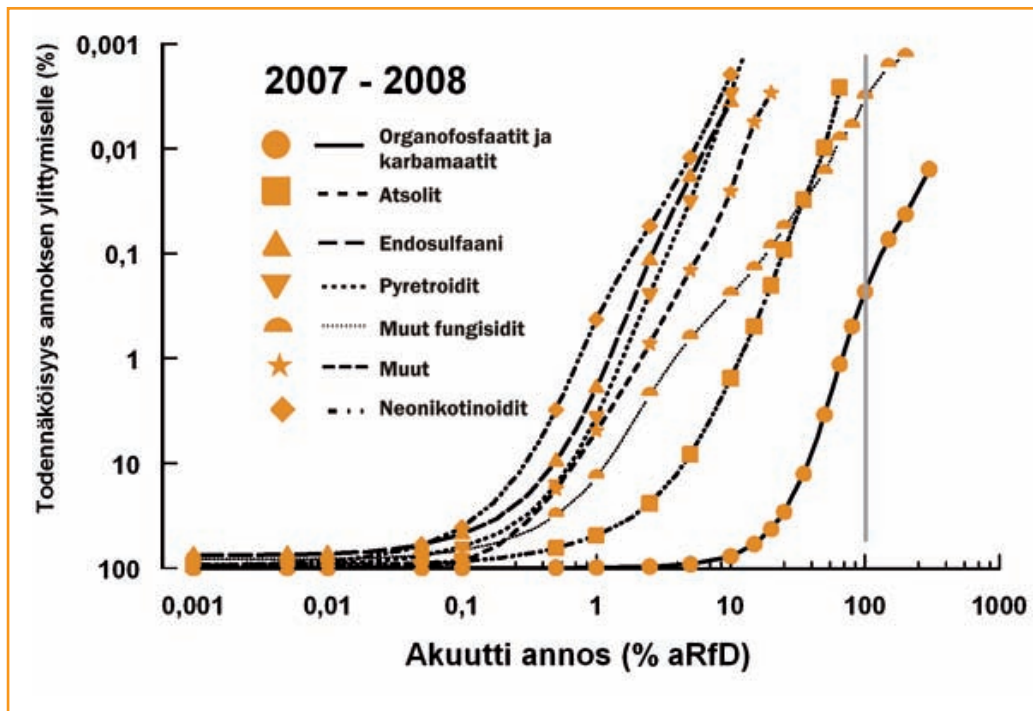
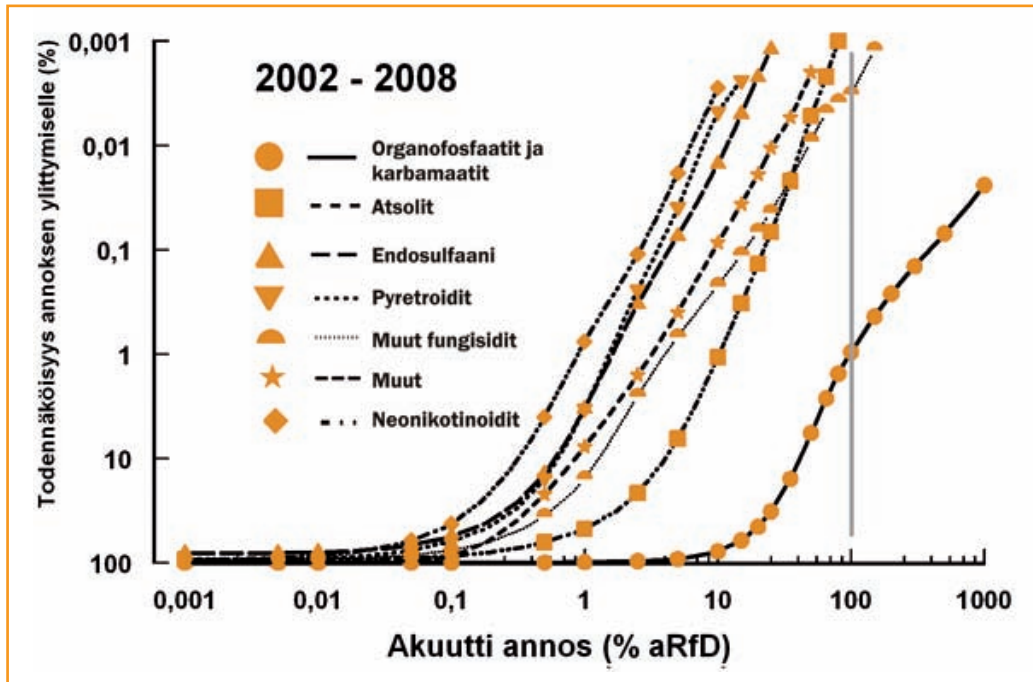
tustasoille koko (2002-2008) aineistosta ja sen jälkeen käyttäen aineiston kah-
ta viimeistä vuotta (2007-2008). Kuvassa 27 esitetään yhteenvetona organo-
fosfaattien altistustasossa tapahtuneet muutokset. Kuvien perusteella voidaan todeta, että merkittävää altistustason laskua on tapahtunut ainoastaan organo-
fosfaattien kohdalla. Osassa 5.3.1 tarkastellaan organofosfaatti-karbamaatti-
ryhmää ja osassa 5.3.2 altsoliryhmää yksityiskohtaisemmin.



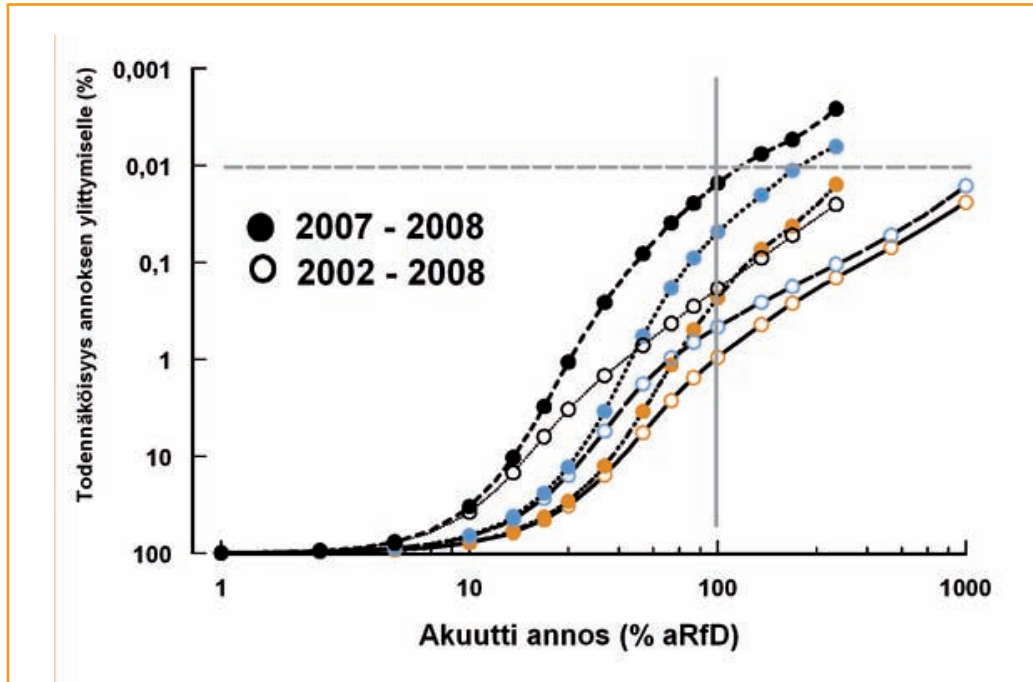
Kuvat 24 A ja B. Eri tehoaineryhmien akuutin altistuksen todennäköisyydet aikuisilla koko aineistossa ja vuosina 2007-2008. 'Yhteensä'-kuvaaja jää 'organofosfaatti - karbamaatti'-kuvaajan alle.



Kuvat 25 A ja B. Eri tehoaineryhmien akuutin altistuksen todennäköisyydet kuusivuotiailla lapsilla koko aineistossa ja vuosina 2007-2008. 'Yhteensä'-kuvaaja jää kokonaisuudessaan organofosfaatti-karbamaatti -kuvaajan (OF) alle.



Kuvat 26 A ja B. Eri tehoaineryhmien akuutin altistuksen todennäköisyydet kolmivuotiailla lapsilla koko aineistossa ja vuosina 2007-2008. 'Yhteensä'-kuvaaja jää kokonaisuudessaan organofosfaatti-karbamaatti -kuvaajan alle.



Kuva 27. Yhteenveto kuvissa 24-26 esitettyjen organofosfaatti- ja karbamaatti-ryhmän aiheuttaman altistuksen todennäköisyyksistä aikuisilla (mustat kuvaajat) sekä kolmi- ja kuusivuotiailla lapsilla (oranssit ja siniset kuvaajat). Aineiston perusteella kolmivuotiailla aRfD ylittyy noin yhdellä sadasta aineistossa 2002-2008 (avoimet ympyrät) ja noin yhdellä tuhannesta, kun tarkastellaan pelkästään vuosia 2007-2008 (suljetut ympyrät).

5.2.2 Karbamaatit ja organofosfaatit

Keskimääräinen aRfD:hen suhteutettu annostaso ei ole vuosien myötä muuttunut. Edellisen kappaleen kuvat (24-27) antavat kuitenkin viitteen siitä, että todennäköisyys aRfD:n ylittymiselle on organofosfaatti-karbamaatti-ryhmän osalta vähentynyt aikuisilla noin kymmenkertaisesti. Samansuuntaisen muutoksen voi todeta kuusivuotiailla lapsilla, mutta sen sijaan kolmivuotiailla lapsilla muutos näyttää pienemmältä, ollen vain noin viisinkertainen. Muiden tehoaineryhmien kohdalla ei ole nähtävissä viitteitä muutoksesta missään tutkituista ikäryhmistä. Dimetooattia lukuun ottamatta kaikki elintarvikkeiden organofosfaattijäämät tulevat Suomen rajojen ulkopuolelta.

Yksi tärkeimmistä altistusta aiheuttavista, organofosfaatteihin kuuluvista tehoaineista on EPN (taulukko 8). Yhdiste ei ole Dir 91/414 positiivilistalla, joten

sen käyttö EU-alueella on kiellettyä. EPN-pitoisuuksia on löytynyt viidestä kaikkiaan sadan mitatun tuoreen pappnäytteen joukosta. Kaikki EPN:ää sisältäneet pavut olivat peräisin Thaimaasta. Korkein EPN-pitoisuus oli 2,20 mg/kg, kun enimmäismääräksi on asetettu 0,01 mg/kg. Näin korkeat yksittäiset pitoisuudet heijastuvat altistusarvioissa, koska aineistossa ei eri tuotteiden markkinaosuuksia ole otettu huomioon.

Karbamaatteihin kuuluva metomyyli oli koko aineistossa (2002-2008) tärkein ryhmän altistusta aiheuttava tehoaine. Metomyylialtistus on merkittävästi pidentunut tarkasteltaessa kahta viimeistä vuotta (2007-2008). Pinaateista marraskuussa 2002 tehdyt yksittäiset korkeat metomyyliy-pitoisuudet vaikuttavat merkittävästi arvioituun metomyylialtistuksen tasoon (tarkasteltaessa todennäköisyyttä 0,01 % mikä vastaa yhtä henkilöä kymmenestä tuhannesta). Suurin pinaateista tuolloin löydet-

ty metomyylipitoisuus oli 12.5 mg/kg (taulukko 9). Koko aineiston kahdeksasta pinaattituloksesta vain yksi alitti nykyisen pinaatille asetetun metomyylin enimmäismäärän. Myös salaateista on ennen vuotta 2007 löytynyt joitakin korkeita metomyylipitoisuuksia.

Metomyylin aRfD on hyvin alhainen 0,0025 mg/kg kehonpainoa. aRfD-arvo on poikkeuksellisesti asetettu humaani-kokeen perusteella. Todennäköisyydellä 0,01% aRfD:n ylitys noin 20-kertaisesti, vastaa annosta noin 0,1 mg/kg kehonpainoa. Annoksen 0,2 mg/kg kehonpainoa on kirjallisuudessa kuvattu aiheuttavan lisääntynyttä syljen erityistä. Metomyylin tuottamat oireet liittyvät parasympaattisen hermoston yliaktiivisuuteen, joka ensimmäiseksi ilmenee pupillien laajentumisena ja syljen erityksen lisääntymisenä. Laskennallinen altistustaso on siten puolet alimmasta välittömiä oireita tuottavasta annoksesta ja luultavasti herkimmillä väestöryhmillä jo aiheuttaa oireita.

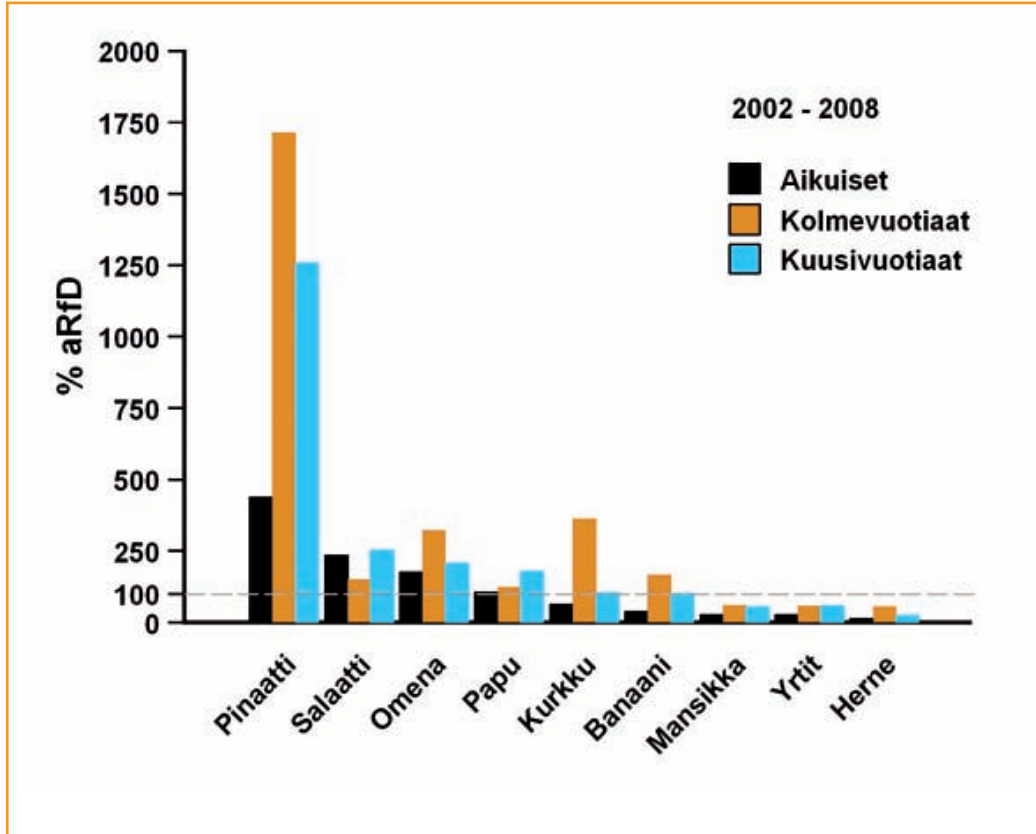
Aineiston viimeisten kahden vuoden (2007 ja 2008) aikana oksamyylin ja EPN ovat tulleet merkittävimiksi lähteiksi. Kun aiemmin pinaatti oli tärkein altistusta aiheuttava tuote, on se vuosien 2007-2008 perusteella ollut kurkku ja tomaatti (Kuvat 28-31). Rakenteeltaan oksamyylin kuuluu ryhmään N-metyylikarbamaatit. Kurkun ja salaatin oksamyylin enimmäismäärät ovat muuttuneet vuodesta 2007 alkaen. Kun enimmäismäärä oli vuonna 2006 kurkulle 1,0 mg/kg, niin vuonna 2007 se oli 0,02 mg/kg. Taso 0,01 mg/kg on tällä hetkellä valittu enimmäismääräksi kaikille muille tuotteille mausteita ja mandariinia lukuun ottamatta.

On huomattava, ettei kuvien prosentiosuuksia eri tuotteille voi laskea yhteen, koska simulaatiossa eri tuotteiden kuluttajat eivät välttämättä ole samoja yksilöitä. Kuvat ainoastaan auttavat hahmottamaan mitkä lähteet altistuksen kannalta ovat suurimpia altistustasoja (ja pieniä todennäköisyyksiä) tarkasteltaessa tärkeimpiä.

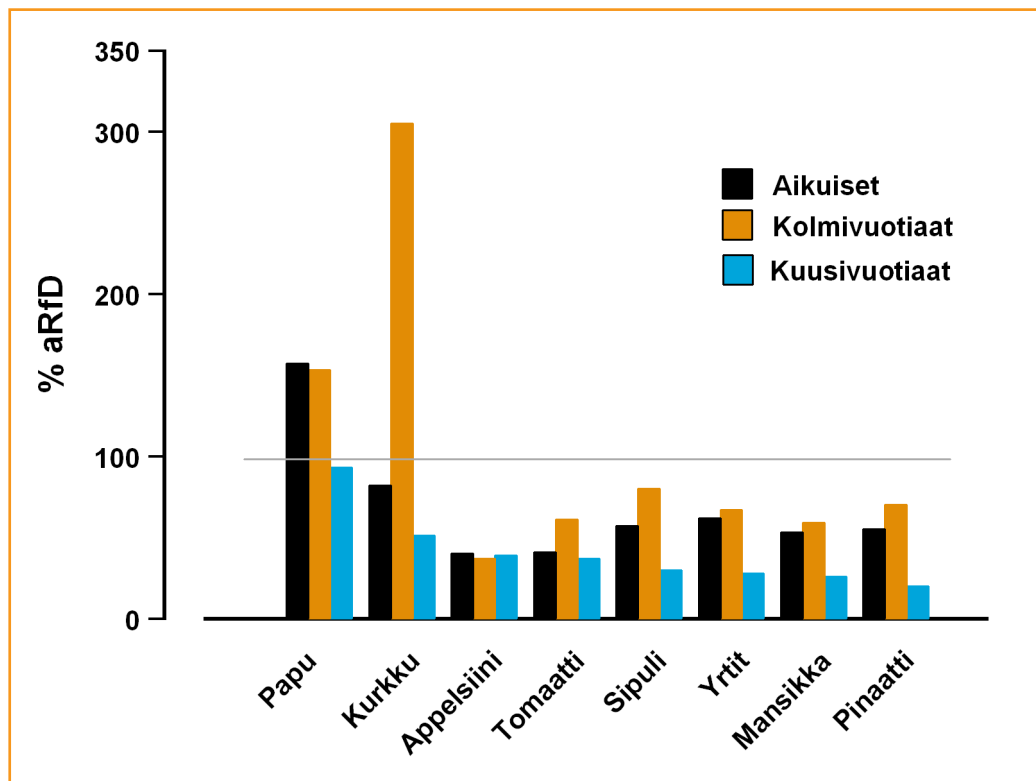
Kuvan 32 perusteella monista kasviksista, kuten salaatti ja kurkku, ovat suurimmat organofosfaattien ja karbamaattien huippupitoisuudet karsiutuneet vuosien 2007 ja 2008 aikana. Sen sijaan banaani on esimerkki pääasiassa EU:n ulkopuolelta tuodusta tuotteesta, jossa muutosta ei ole lainkaan tapahtunut.

Taulukko 8. Tärkeimmät yksittäiset organofosfaatit ja karbamaatit tuotekohtaisesti. Ometoaattia ei käytetä Suomessa, mutta sitä muodostuu sallitusta tehoaineesta dimetooatista. EPN on EU:ssa kielletty tehoaine. Taulukon karbamaatteja ei käytetä Suomessa.

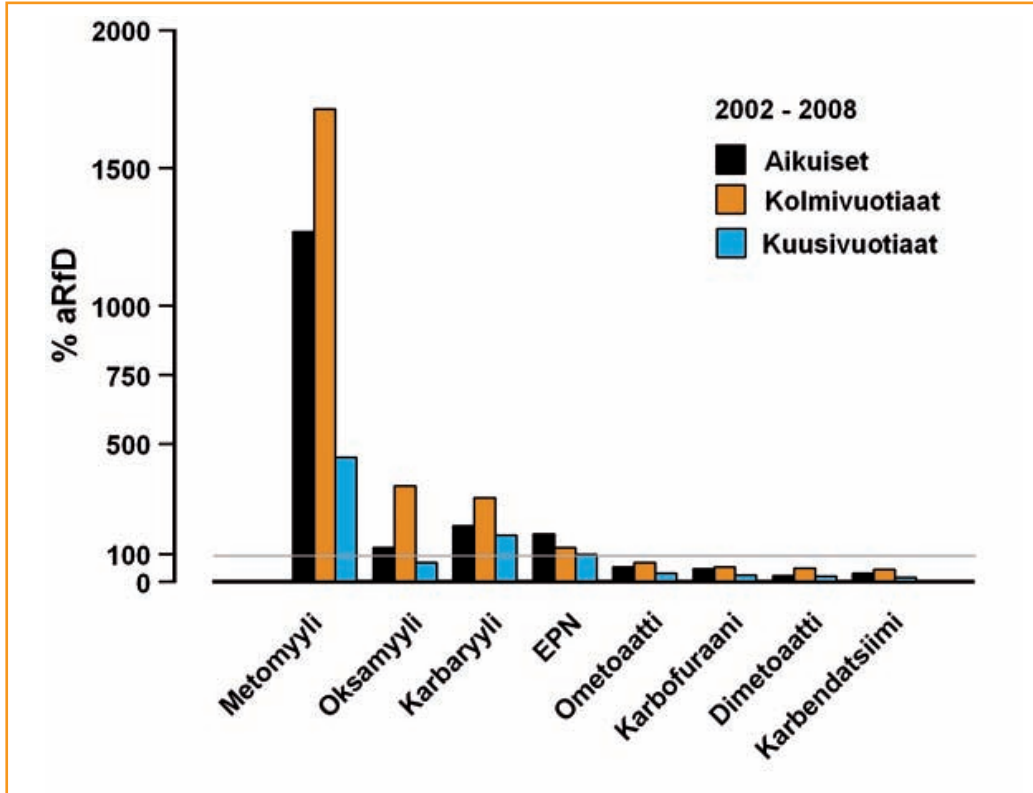
Tuote	Aine
Papu, pakaste tai tuore	EPN
Kurkku	Oksamyylin
Appelsiini	Fenitrotioni (ei prosessointikerrointa)
Tomaatti	Oksamyylin
Sipuli	Karbendatsiimi
Yrtit	Karbofuraani
Mansikka	Metomyylin (vain 1 löydös)
Pinaatti	Ometoaatti
Herne	Ometoaatti



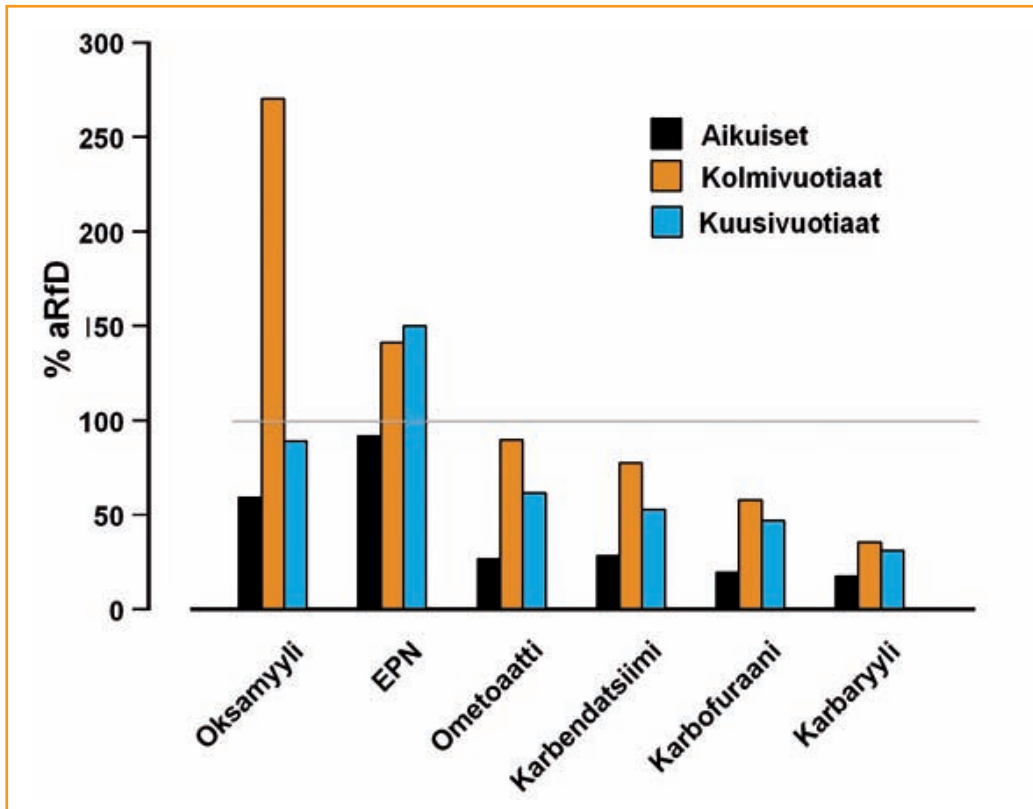
Kuva 28. Tärkeimmät organofosfaatti- ja karbamaattialtistuksen lähteet, kun todennäköisyys on 0,01 %. Eri tuotteita vastaavat akuutit altistustasot % aRfD:stä. Aineisto vuosilta 2002-2008.



Kuva 29. Eri tuotteita vastaava organofosfaattien ja karbamaattien annostaso, jolle altistuu korkeintaan 0,01 % kustakin ikäryhmästä. Aineisto vuosilta 2007-2008.



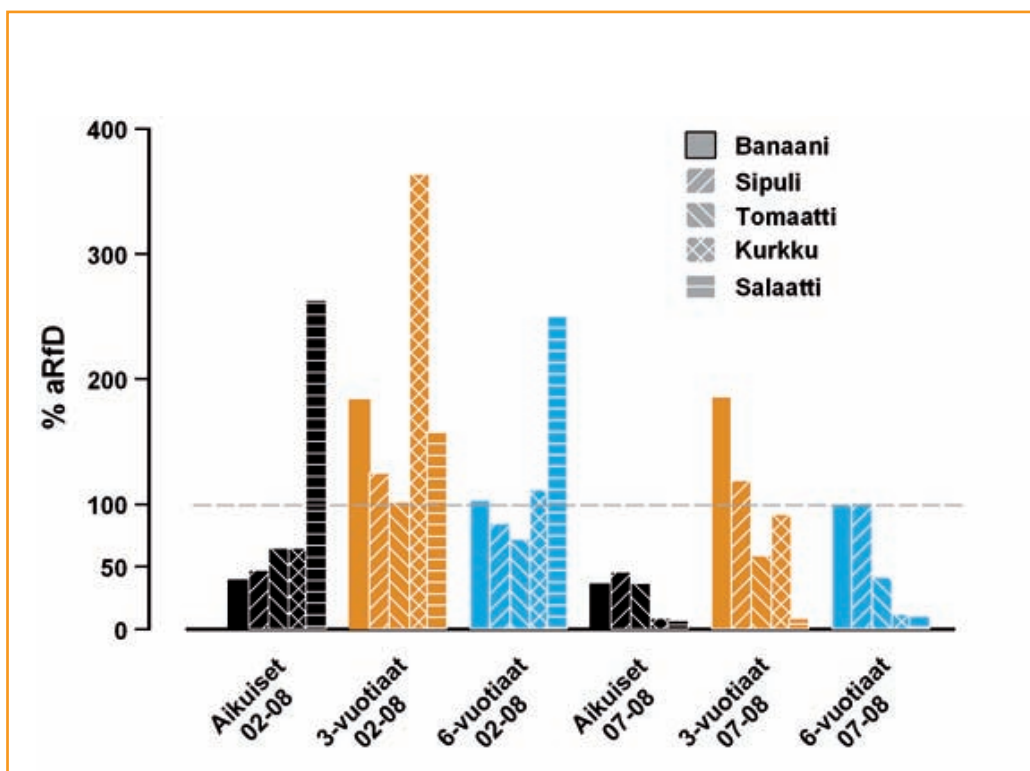
Kuva 30. Eri organofosfaatteja ja karbamaatteja vastaavat altistustasot % aRfD:stä, kun todennäköisyys on 0,01 %. Eri tuotteita vastaavat akuutit altistustasot % aRfD:stä. Aineisto vuosilta 2002-2008.



Kuva 31. Eri organofosfaatteja ja karbamaatteja vastaavat annostasot % aRfD:sta, jolle altistuu 0,01 % kustakin ikäryhmästä. Aineisto vuosilta 2007-2008.

Taulukko 9. Metomyyliä sisältäneet tuotteet vuosilta 2002-2008.

	Tuotteen luokitus	Karbaryylihöydyösten lukumäärä	Keskiarvo
Muut sitruhedelmät	110990	1	,036
Päärynä	130020	2	,036
Aprikoosi	140010	2	,059
Viinirypäleet	151010	1	,034
Mansikka	152000	1	,075
Paprika	231020	10	,038
Munakoiso	231030	6	,038
Kurkku	232010	6	,040
Kesäkurpitsa	232030	1	,032
Meloni	233010	1	,014
Vesimeloni	233030	2	,055
Kukkakaali	241020	1	,015
Salaatti	251020	6	,742
Pinaatti	252010	8	2,452
Yrtit	256000	5	,153
Papu, pakastettu tai tuore	260020	11	,085
Tee	600010	10	,096
Siemenmausteet	800000	2	,014
Kaikkiaan		76	,370



Kuva 32. Yhteenveto organofosfaatti-karbamaatti -ryhmän tärkeimmistä tuotteista akuutin altituksen kannalta vuosia 2002-2008 ja 2007-2008 vastaavien aineistojen perusteella, kun todennäköisyystaso on 0,01 %.

Karbaryyli on lähes viime vuosiin saakka ollut yksi keskeisiä tehoainealtistuksen aiheuttajia ja tärkeä karbamaattiryhmän aine, jota on käytetty hyvin laajasti etenkin kehittyvissä maissa.

EU:n markkinoilta (positiivilistalta) karbaryyli poistettiin komission päätöksellä (2007/355/EC) 21.5.2007. Syyinä tähän ns. non-inkluusiopäätökseen oli aineen EFSA:n asiantuntijakokouksissa (PRAPeR) todettu toksisuus. Kasviaineenvaihduntatuotteiden todettiin olevan yhtä toksisia kuin muuttumaton tehoaine. Lisäksi karbaryylin epäillään olevan syöpävaarallinen, mutta sitä ei ole pidetty genotoksisena (EFSA 2006). Työperäisen altistusten yhteydessä on saatu viitteitä karbaryylin aiheuttamista kromosomipoikkeamista (Xia ym. 2005). Karbaryylin toksisuuden vuoksi ainetta sisältävien valmisteiden markkinointi on kielletty ja karbaryylin enimmäismäärät asetettu määräysrajalle. Käyttökiellon seurauksena vuoden 2006 jälkeen ovat karbaryylitasot elintarvikkeissa olleet vähäisiä. Myös metidationin pitoisuudet ja esiintymistiheys ovat mittausjakson aikana vähentyneet huomattavasti. Ravinnon välittämä altistus on vuoteen 2007 saakka ollut kohtalaisen suuri.

Vuosina 2002-2006 suuri osa (79,9 %) sellaisista näytteistä, joista löytyi karbaryyliä, ylitti nykyisen (asetettu 1.9.2009) karbaryyli-enimmäismäärän, joka on mausteita lukuun ottamatta 0,05 mg/kg. Karbaryylitasot ovat non-inkluusiopäätöksen jälkeen (2006) jo seuraavana vuonna laskeneet voimakkaasti. Sitä ennen karbaryylin aiheuttama altistus on ollut hallitseva. Kulutustiedot huomioiden omena on ennen vuotta 2007 ollut merkittävin karbaryylialtistuksen

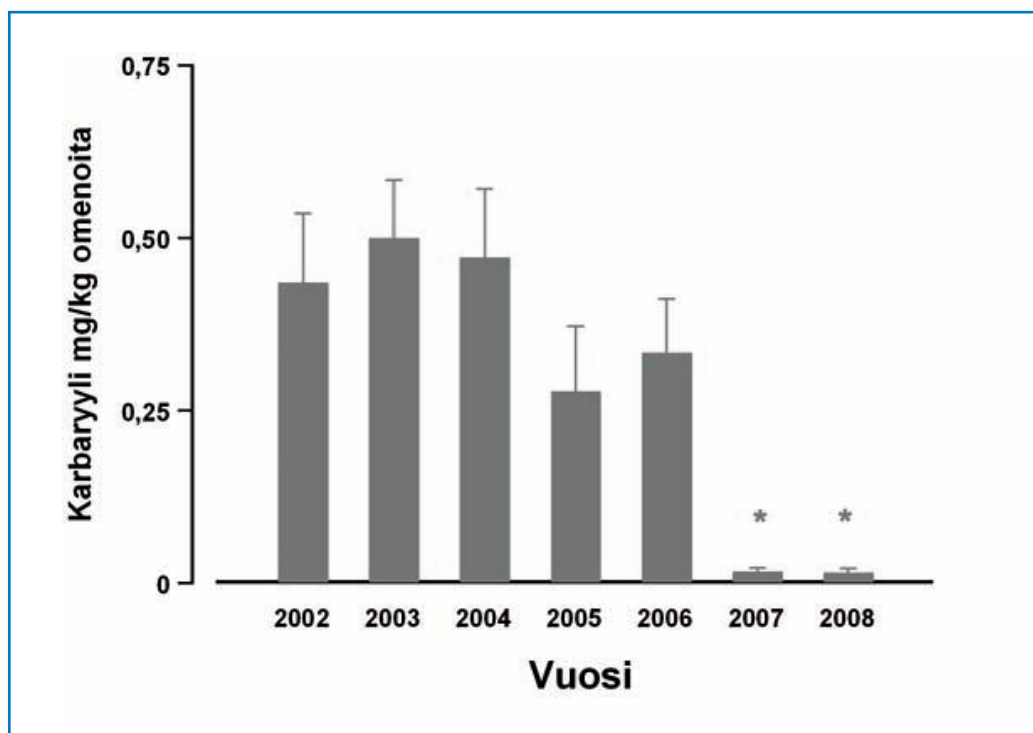
aiheuttaja (taulukko 10). Kuvan 33 pylväsdiagrammissa esitetään karbaryylitasot omenoissa vuosina 2002-2008 (keskiarvo + SD). Ennen vuotta 2007 havaittuja karbaryyliylikantoja vastaava altistus oli suurempi kuin millään muulla yksittäisellä karbamaatilla.

Tiettyjen tehoainejäämien esiintyvyys riippuu vuodenaikasta. Karbaryyli on esimerkki tehoaineesta, jota esiintyy kesällä useammin kuin talvella. Imatsalilla esiintyy puolestaan useammin joulun ja alkukevään aikana kuin kesällä. Korkein havaittu yksittäinen karbaryyli-pitoisuus on ollut 12,5 mg/kg (EU:n ulkopuolelta tuotu basilika) vuodelta 2008. Tammi-helmikuussa karbaryyliä ei käytännöllisesti katsoen minään vuonna ole löytynyt lainkaan, vaikka analyysyjä on tehty kaikkiaan 664 (tammikuu) ja 764 (helmikuu) näytteestä. Kausivaihtelu johtuu todennäköisimmin siitä, että hedelmien tuonti eri maista vaihtelee vuodenaikojen mukaan ja heijastaa eri tuontimaiden viljelykäytäntöjä. Karbaryylin kuluttajariskin todennäköisyydet poikkeavat verrattaessa talvikuukausia kesäkuukausiin.

Nykyinen EU:ssa käytetty karbaryylijäämiä koskeva riskinarvioinnin määritelmä käsittää muuttumattoman tehoaineen lisäksi metaboliitit 4-hydroksikarbaryyli ja 5-hydroksikarbaryyli, joilla on sama hermosolujen asetylikoliiniesteraasia estävä vaikutus kuin karbaryyllillä. Omenoilla näitä yhdisteitä esiintyi yhtä paljon kuin muuttumattoman tehoainetta, mutta enimmäismäärän asettamisessa niitä ei ole otettu huomioon. Mainittujen metaboliittien pitoisuuksia ei ole käytettävissä, eikä niiden merkitystä kuluttajan kannalta ole sen vuoksi voitu tässä raportissa arvioida.

Taulukko 10. Karbaryyliä sisältäneet tuotteet vuosilta 2002-2008.

	EFSan luokitus	Karbaryyilöydösten lukumäärä	Keskiarvo
Greippi	110010	8	,24
Muut sitrushedelmät	110990	2	,05
Omena	130010	145	,43
Päärynä	130020	8	,30
Persikka	140030	1	,02
Viinirypäleet	151010	2	,59
Vadelma	153030	4	,05
Ananas	163080	7	,74
Yrtit	256000	5	3,00
Papu, pakastettu tai tuore	260020	2	,04
Siemenmausteet	800000	2	4,10
Kaikkiaan		186	,52



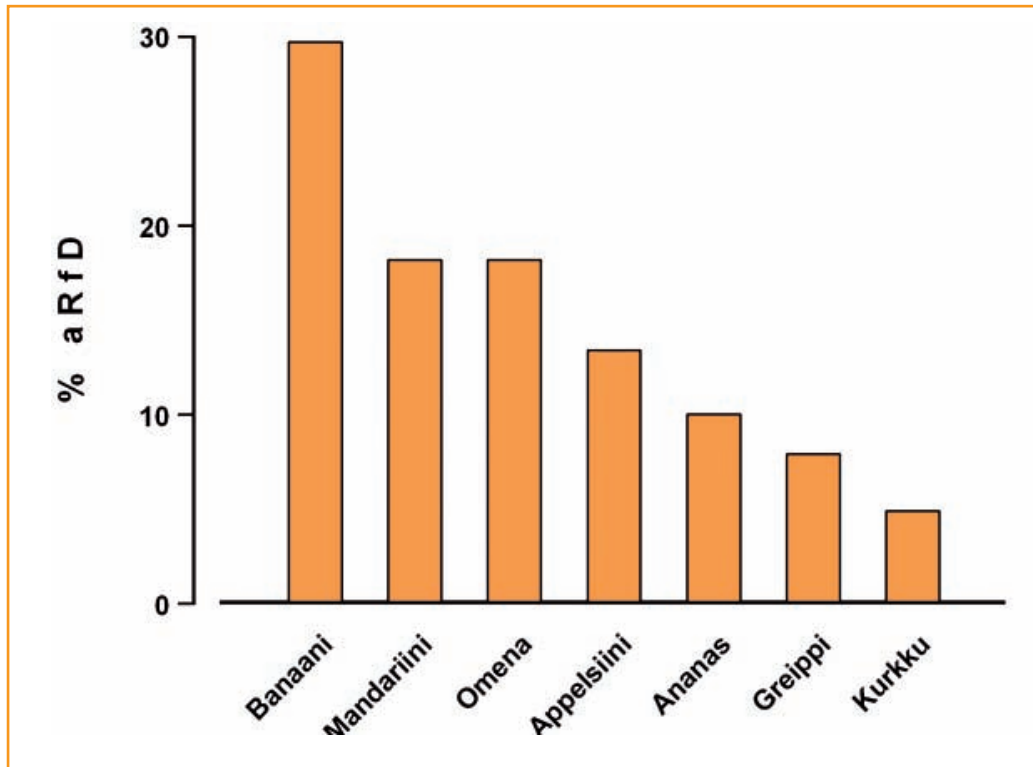
Kuva 33. Omenoiden karbaryylitasot (mg/kg) vuosina 2002-2008. Vuodet 2007 ja 2008 eroavat tilastollisesti merkitsevästi aiemmista vuosista ($p < 0,0001$, yksisuuntainen varianssianalyysi ja Scheffen post-hoc -testi). Pylväät kuvaavat keskiarvoa ja virhejanat keskiarvon keskivirhettä.

5.2.3 Atsolit

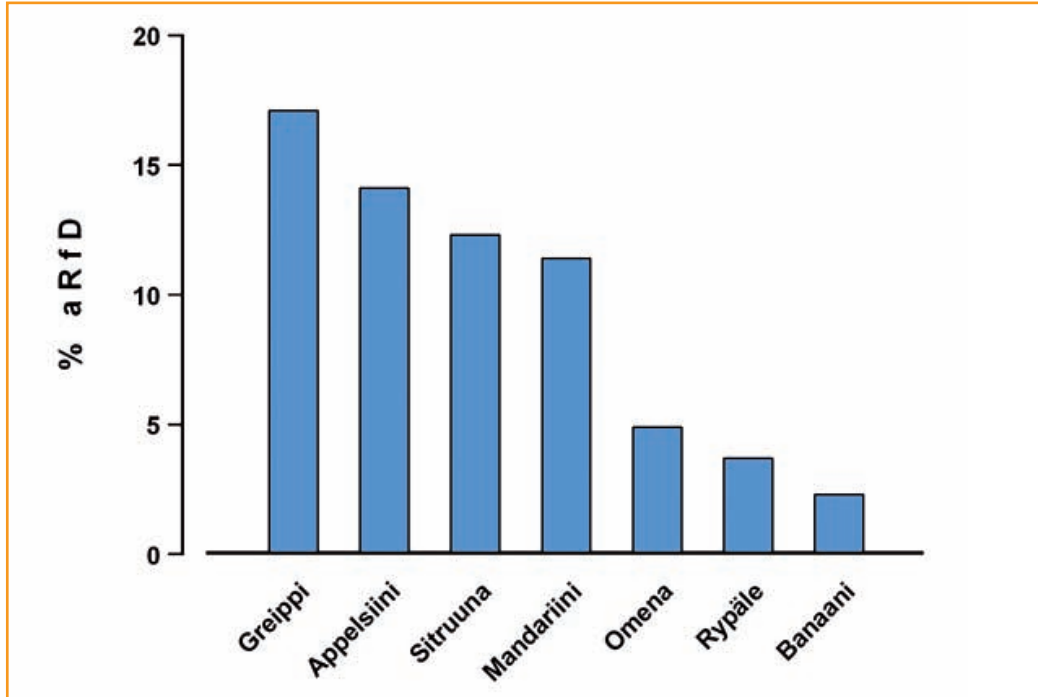
Keskeisimmät atsolit- ja triatsolialtistusta aiheuttavat tuotteet on esitetty kuvissa 34 ja 35 sen ryhmän osalta, jolla altistuksen todennäköisyys on 0,01 %. Atsoleita rakenteellisesti muistuttavia triatsoleja on käsitelty vielä erikseen kohdassa 5.5.1, koska atsolien tuottama altistus jää hyvin alhaiseksi. Tärkeimmät atsolilähteet kolmivuotiailla lapsilla ovat banaani, omenat ja sitrus-hedelmät. Pienten erojen ja suhteellisen suurten virhemarginaalien vuoksi tuotteita ei voi asettaa tärkeysjärjestyksen. Kuusivuotiailla lapsilla on

banaanin ja omenan merkitys huomattavasti pienempi kuin kolmivuotiailla.

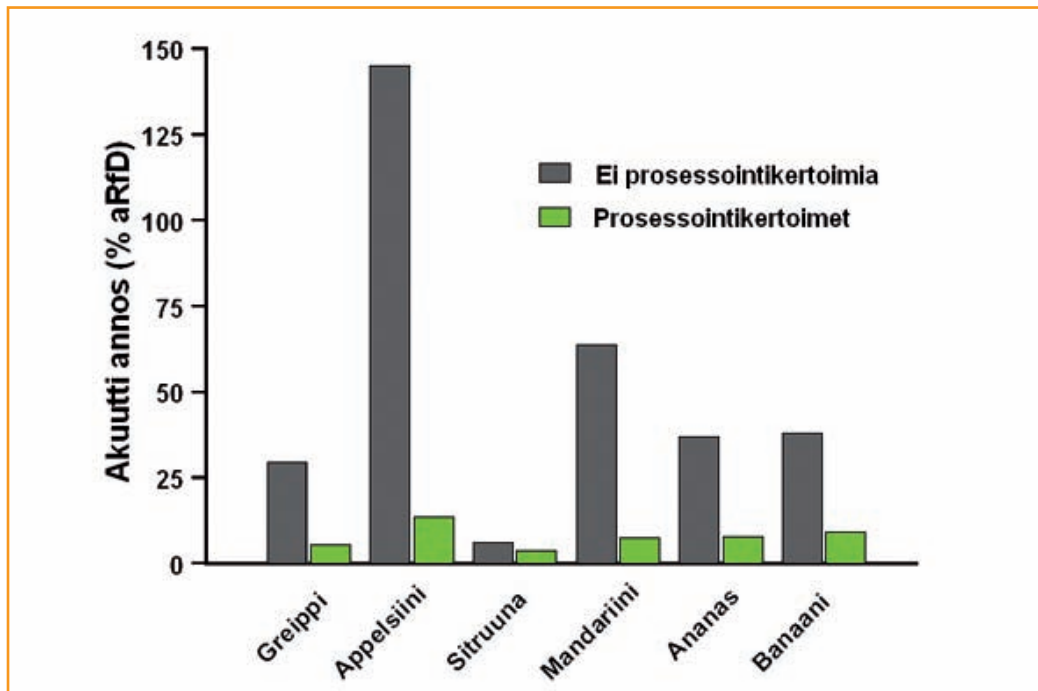
Hedelmien kuoriminen vähentää tuotteessa mahdollisesti esiintyvien tehoainejäämien määrää. Myös prosessointikertoimien vaikutusta altistumistasoon selvitettiin laskemalla altistustaso sekä ilman kertoimia että ottamalla kertoimet huomioon. Taulukon 3 prosessointikertoimet (luku 3.3.5 'Prosessointikertoimet') kuvaavat kuorimisen vaikutusta altistumistasoon. Kuvassa 36 on prosessointikertoimien vaikutusta atsoliyhdisteiden altistustasoihin vertailtu tuotekohtaisesti.



Kuva 34. Eri tuotteita vastaavat atsolit-altistustasot kolmivuotiailla lapsilla aRfD-arvoihin suhteutettuna, kun todennäköisyystaso on 0,01 %. Kaikki kuluttajat eivät käytä samoja tuotteita. Altistustasoa kuvaavat prosentit eivät siten vastaa samoja simuloituja kuluttajia eivätkä sen vuoksi ole yhteenlaskettavissa. Taulukossa 3 esitettyjä prosessointikertoimia on käytetty laskennassa.



Kuva 35. Eri tuotteita vastaavat atsoliatistustasot kuusivuotiailla lapsilla aRfD-arvoihin suhteutettuna todennäköisyydellä 0,01 %. Prosentit eivät vastaa samoja simuloituja kuluttajia eivätkä sen vuoksi ole yhteenlaskettavissa. Taulukossa 32 esitetyjä prosessointikertoimia on käytetty laskennassa.



Kuva 36. Aikuisten akuutti atsoliatistus todennäköisyydellä 0,01 %, kun prosessointikertoimet (kuorimisen vaikutus) on otettu huomioon (vihreät pylväät) verrattuna tilanteeseen, jossa kertoimia ei ole huomioitu (harmaat pylväät).

5.2.4 Muut tehoaineryhmät

aRfD:hen suhteutettu altistus ryhmän 'muut' ja 'muut fungisidit' tehoaineiden tuottamille jäämille alittaa todennäköisyydeltään 0,01 %. Altistus on organofosfaatteihin ja karbamaatteihin verrattuna hyvin vähäistä. Kaikissa todennäköisyyskuvissa on piirretty 'yhteensä' -kuvaaja, joka kokonaisuudessaan jää organofosfaatteja ja karbamaatteja esittävän kuvaajan alle eikä näy yhdessäkään kuvassa. Ryhmä 'Muut fungisidit' vastaa suurimmasta altistuksesta, mutta aRfD:n ylittymisen todennäköisyys on huomattavasti pienempi kuin 0,01 %. Tässä ryhmässä vaaranaiheuttajien mekanismit eivät ole samoja, joten ryhmän käyttö yliarvioi riskiä. Pyretroidien aiheuttama akuutti altistus on niin vähäinen, ettei voida sanoa millä todennäköisyydellä aRfD voisi ylittyä. Neonikotinoidien aiheuttama altistus on kaikkein vähäisin. Koska neonikotinoidien aRfD-arvot ovat suhteellisen korkeita, on ymmärrettävää, ettei niiden ylittäminenkään tapahdu helposti.

5.3 Tulosten epävarmuuden arviointi

5.3.1 Triatsolit, vertailua

Tuoreessa EFSA:n ja RIVM:n raportissa käytettiin probabilistista simulaatiota triatsolien aiheuttaman altistuksen arvioimiseen (EFSA 2009; van Klaveren ym. 2009). Raportissa altistusta on verrattu käyttämällä eri maiden kulutustietoja ja tuotteiden pitoisuustietoja. Suomalaisen aikuisten kulutustiedot eivät olleet tutkijoiden käytössä. Siten raportti tarjosi mahdollisuuden verrata tässä esityksessä saatuja tuloksia muiden maiden vastaaviin tuloksiin. Triatsolialtistus vaihteli eri maiden välillä huomattavasti. Ruotsalainen aineisto tarjoaa luontevimman vertailukohtaan, koska kulutustietojen voidaan olettaa olevan lähempänä suomalaisia tottumuksia muihin EU-maihin verrattuna.

RIVM-raportin aineisto käsitti seuraavat triatsolihdisteet: flusilatsoli, bitertanolli, syprokonatsoli, dinikonatsoli, epokikonatsoli, propikonatsoli, triadimefoni, difenokonatsoli, myklobutaniili, tebukonatsoli ja triadimenoli.

Kuvaa 37 varten laskentatapaa muutettiin vastaamaan RIVM-tutkijoiden käyttämää menetelmää siten, että kaikkien eri triatsolihdisteiden pitoisuudet on ilmaistu yksikössä mikrogrammaa/kg kehonpainoa/vrk flusilatsoliksi laskettuna. RIVM-raportti perustuu siis malliaineen käyttöön, joka on valittu yhteisen vaikutuksen perusteella. aRfD-arvojen asemasta on käytetty kertoimia, joilla kuvataan kunkin aineen toksisuutta malliaineeksi valittuun flusilatsoliin verrattuna. Kertoimien laskemiseksi on kaikille ryhmän aineille valittu yksi yhteinen vaikutus, joka perustuu samaan mekanismiin. Valittu vaikutus, faskraniaalisten (kasvoihin ja kalloon liittyvät muutokset) epämuodostumien frekvenssi perustuu suurilla annoksilla tehtyihin kokeisiin, eikä ole relevantti ravinnon välittämän altistustason kannalta, mutta se tarjoaa mahdollisuuden teoreettisesti verrata eri triatsoleja toisiinsa. RIVM-raportin perusteella ei ole selvää onko valittu vaikutus seurausta akuutista vai kroonisesta altistuksesta, mutta arviointia varten on asetelmaksi valittu akuutti altistus. Kunkin aineen eläinkokeissa saadulta annosvastekuvaajalta on otettu annos, joka vastaa 5 prosentin vaikutusta maksimivaikutukseen nähden eli ns. kiintopisteannos (benchmark dose). Eri atsoleiden kiintopisteannokset on suhteutettu toisiinsa siten, että flusilatsolin kertoimeksi saadaan arvo 1.

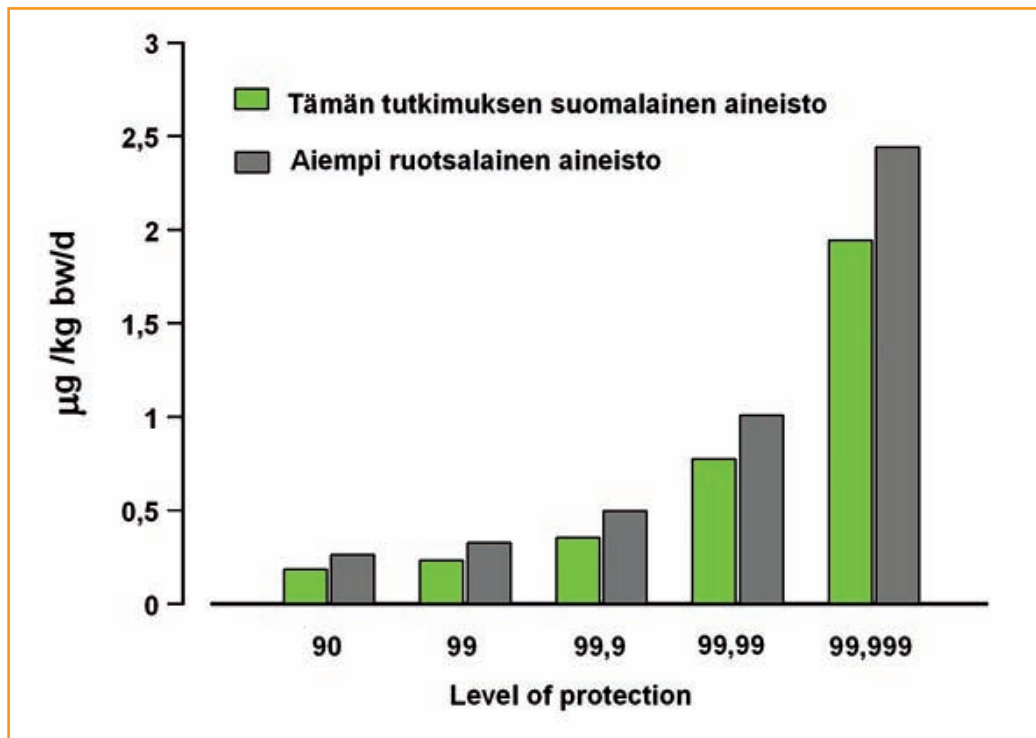
van Klavierin ym. (2009) raportissa ei oteta millään tavoin huomioon tuotteissa esiintyvien triatsolimetaboliittien aiheuttamaa riskiä, koska mitattuja pitoisuuksia ei ollut tutkimusryhmän käytettävissä.

Kuvassa 36 on verrattu tässä raportissa laskettua suomalaisten altistustasoa aiemmin julkaistuun ruotsalaisten altistustasoon. Tämän raportin tulokset ovat hyvin lähellä ruotsalaisia arvoja ja virhemarginaalit huomioon ottaen niitä voi pitää identtisinä. Hollannissa toimiva Institute of Food Safety (RIVM) ja EFSA käyttävät riskiviestinnällisistä syistä todennäköisyyden asemasta suojaustasoa (LoP, level of protection), joka saadaan vähentämällä todennäköisyys arvosta 100 %. Siten todennäköisyys 0,01 % vastaa suojaustasoa 99,99 %.

Kuvan 37 annos todennäköisyydellä 0,01 % (eli 99,99 % Level of Protection) on noin 2 µg/kg flusilatsoniksi laskettuna eli noin 40 % aRfD:stä. On kuitenkin huomattava, että flusilatsoliksi laskettu annos on saatu kertomalla eri triatsolien pitoisuudet kullekin yhdisteelle saadulla

kertoimella, joka on määritetty tarkastelemalla yhtä triatsolien vaikutuksista. Atsolien aRfD-arvot noudattavat samaa järjestystä kuin kiintopisteannoksen perusteella lasketut kertoimet, mutta flusilatsolin kerroin on poikkeava eikä ole suhteessa sille asetettuun aRfD-arvoon. aRfD-arvoihin perustuvalla probabilistisella laskentatavalla saatiin tässä raportissa tulokseksi, että 0,01 prosentin todennäköisyydellä altistustaso atsoleille on noin 10 % aRfD:stä, mikä on ristiriidassa kiintopisteannoksiin pohjautuvan laskentatavan kanssa.

Kertoimien laskentaa varten malliaineen valinta on kriittinen kiintopisteannoksiin perustuvassa laskentatavassa. Koska koko laskenta pohjaa yhteen malliaineeseen, tulisi malliaineen olla edustava kaikkien ryhmän yhdisteiden suhteen.



Kuva 37. Tämän raportin aineistojen perusteella laskettu suomalaisten aikuisten akuutti altistus (vihreät pylväät) triatsoliyhdisteille verrattuna aiempaan ruotsalaiseen arviointiin (harmaat pylväät) van Klaveren ym. (2009) julkaisema ruotsalaisia koskeva arvio perustuu ruotsalaisten aikuisten ruoankulutus- ja pitoisuustietoihin. Vihreät pylväät kuvaavat tässä raportissa saatuja tuloksia. Todennäköisyys on ilmaistu EFSA:n käyttämällä tavalla LoP:nä (Level of Protection). Siten arvo 99,99 % vastaa todennäköisyyttä 0,01 %.

5.3.2 Tietokonesimulaatioiden toistettavuus

Kun @RISK-simulaatioiden askelmääräksi on akuutin altistuksen arvioimiseksi valittu 500 000, simulaatioiden toistaminen antaa varsin toistettavia tuloksia. Toistettaessa kolmivuotiaiden lasten simulaatioita käytetyillä parametreilla (vastaten kuvaa 14A), saadaan koko altistus/aRfD -alueella todennäköisyyksien variaatiokertoimeksi (CV) ylimmillään n. 7 %, toisin sanoen todennäköisyyskäyrien epävarmimmalla alueella eli silloin kun todennäköisyystaso on 0,01 %.

Kroonisen altistuksen simulaatiot ovat erittäin toistettavia. Todennäköisyystasolla 0,01 % variaatio (CV %) on organofosfaateille pienempi kuin 2,5 %. Karbamaateille vastaava CV % on 2,2 %, atsoleille 5,7 %, pyretriineille 1,8 %, endosulfaaneille 2,5 % ja ryhmälle 'muut fungisidit' CV % on 0,7 %.

5.3.3 Bootstrap -tarkastelu

Vaikka simulaatioiden tuottamat tulokset ovat koherentteja ja toistettavia, simulaatioiden tulos voi olla herkkä alkuperäisen mittausaineiston sisältämille variaatiolähteille. Mittausten epävarmuus lisääntyy, kun pitoisuushavaintojen lukumäärä on pieni tai kun tietyn tuotteen kuluttajien määrä tai kulutuksen frekvenssi on pieni. Jos sama määrä näytteitä olisi otettu analyysiin, mutta toisista tuote-eristä, on mahdollista, että tulokset olisivat jossain määrin erilaisia. Tämän vuoksi akuuttia altistusta kuvaavien tulosten vakautta tarkasteltiin vielä toistamalla simulaatioita bootstrap-tekniikalla 500 kertaa. Kussakin simulaatiossa oli 100 000 askelta.

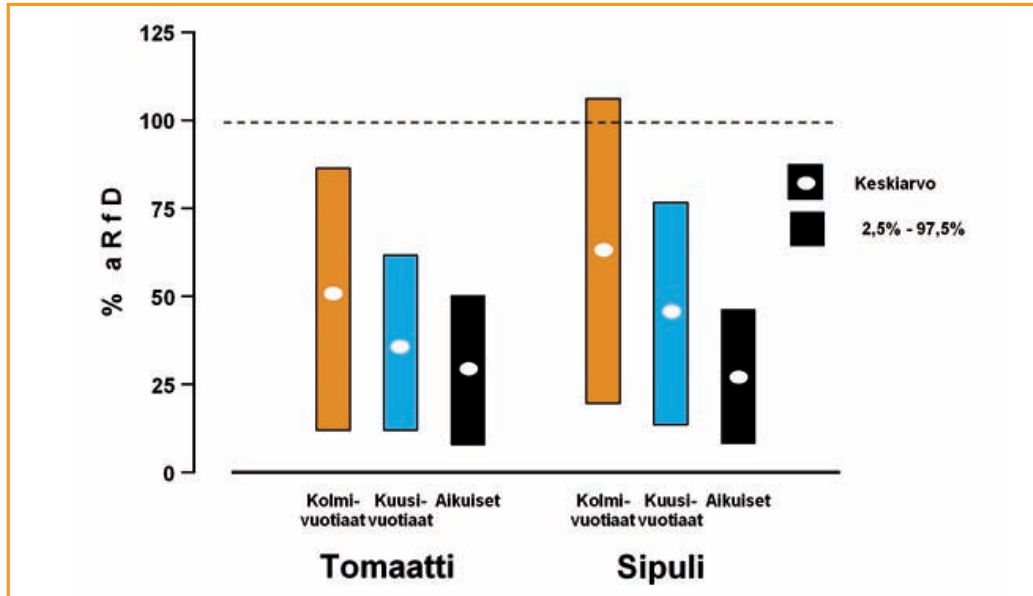
Bootstrap-tarkastelussa kunkin tuotteen ja tehoaineen alkuperäisestä pitoisuus-

aineistosta otetaan uusia otoksia, jotka sisältävät yhtä monta tulosta kuin alkuperäinen aineisto sillä erotuksella, että uusissa otoksissa sama alkuperäinen pitoisuus voi esiintyä useammin kuin kerran. Uudet otokset painottavat siten alkuperäisen pitoisuusaineiston yksittäisiä arvoja kullakin simulaatiokerralla eritavalla. Silloin kun simulaatiot samasta aineistosta ovat toistettavia, antaa bootstrap-analyysi tietoa ennen kaikkea siitä, kuinka vakaa (robusti) pitoisuusaineisto on.

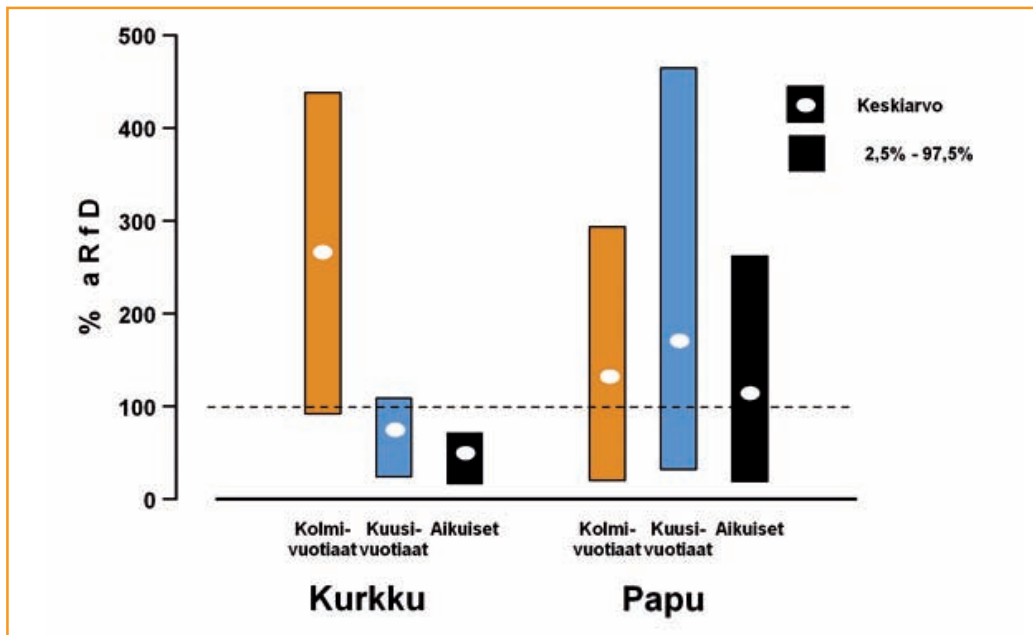
Sama tarkastelu tulisi periaatteessa tehdä myös kulutusaineistolle. Niiden tuotteiden osalta, joiden käyttäjiä havaintoaineistossa on suhteellisen paljon, aineiston epähomogeenisyyden ts. epävakauden tuottama virhe jää vähäiseksi, mutta tilanne ei välttämättä ole sama niiden tuotteiden osalta, jossa kulutusfrekvenssi on pienempi. Koska käytössä oleva kulutusaineisto ei sisältänyt yksittäisten kuluttajien tietoja, vaan ainoastaan jakaumien prosenttipisteet, kulutustietoja koskeva aineiston vakauden arviointi on bootstrap-tekniikalla käytännössä lähes mahdotonta.

Mitä pienempiä todennäköisyyksiä tarkastellaan, sitä suuremmaksi muodostuu epävarmuus. Aineiston epähomogeenisyys vaikuttaa todennäköisyysestimaattien epävarmuuteen. Useiden tehoaineiden kohdalla on tilanne, jossa muuten suhteellisen homogeeniselta näyttävässä aineistossa on muutama korkea tulos.

Bootstrap-analyysi tehtiin käyttämällä vuosina 2007-2008 kerättyä organofosfaattien ja karbamaattien pitoisuusaineistoa, yksittäin kurkulle, pavulle, tomaatille ja sipulille. Arvioinnin tarkkuus vaihtelee tuotekohtaisesti, kuten kuvista 38 ja 39 ilmenee.



Kuva 38. Pitoisuusaineiston vakaus bootstrap-tekniikalla arvioituna organofosfaattien ja karbamaattien osalta altistuksen arvioinnissa tomaatilla ja sipulilla. Aineisto vuosilta 2007-2008. Todennäköisyystaso 0,01 %.



Kuva 39. Aineiston epävakaus bootstrap-tekniikalla arvioituna organofosfaattien ja karbamaattien osalta altistuksen arvioinnissa tuoreella kurkulla ja tuoreella pavulla. Aineisto vuosilta 2007-2008. Todennäköisyystaso 0,01 %. Kuvassa papu tarkoittaa tuoreita ja pakastettuja papuja.

Valvonnan suuntaamisen kannalta olisi suuri etu, jos eri tuotteet voitaisiin helposti asettaa tärkeysjärjestykseen. Kuvien 38 ja 39 perusteella voi todeta, että aineisto ei kaikilta osin ole vakaa. Kurkun kohdalla ikäryhmien altistus eroaa merkittävästi vielä, kun aineiston yksittäisten havaintojen painotusta vaihdellaan. Tästä on ainakin se seuraus, että kun kuvissa 28 ja 29 verrataan eri tuotteiden välittämää organofosfaatti- ja karbamaattialtistusta, tuotteita ei voi suoraan asettaa tärkeysjärjestykseen. Kolmivuotiailla kurkku on todennäköisesti tärkeämpi kuin muut tuotteet. Papu näyttää kuvassa 29 tärkeältä lähteeltä, mutta bootstrap-tarkastelussa saadun suuren hajonnan vuoksi papujen merkitystä tulisi edelleen selvittää aineiston kokoa kasvattamalla.

5.3.4 Deterministisen ja probabilistisen lasketun altistuksen vertailu

Laskennallisesti tehoaineiden kumulatiivinen riskinarviointi on mahdollista toteuttaa ainoastaan probabilistisesti. Yksittäiseen aineeseen liittyvää riskiä eri tuotteissa tai jopa yksittäisessä tuotteessa on mahdollista arvioida myös deterministisesti empiiristen ns. IESTI-yhtälöiden avulla. Valvonnan yksittäisten havaintojen arviointi pohjaa IESTI-yhtälöihin (Hamilton ym. 2004). IESTI-yhtälöitä käytetään myös arviotaessa enimmäismäärien turvallisuutta. Sen selvittämiseksi kuinka hyvin probabilistinen arvio vastaa totuttua IESTI-yhtälöllä saatua arviota, joidenkin keskeisten tuote/tehoaine -yhdistelmien tuottamaa altistusta arvioitiin molemmilla menetelmillä. IESTI-yhtälöllä saadaan laskettua annos mg/kg kehonpainoa, joka voidaan sitten suhteuttaa aRfD:hen.

Vertailuun valittiin sellaisia tuotteita, joihin sovelletaan IESTI-yhtälöä:

$$IESTI = (U * HR * v - (LP - U) * HR) / bw$$

jossa

U on tuotteen yksikköpaino (kg),
HR suurin jäämäpitoisuus (mg/kg)
LP on annoksen koko prosenttipisteessä 97,5 (ts. suuri annoskoko)
v = variaatiokerroin, joka on määritelty eri tuotteille
ja bw on tarkasteltavan populaation kehonpainon (kg) keskiarvo

IESTI-yhtälössä käytetään (arvioitua) suurinta havaittua pitoisuutta, joka vastaa prosenttipistettä 97,5. Koska ei voida olla varmoja edustaako pieni havaintojoukko tuote-erän kaikkia yksittäisiä osia, pitoisuustulokseen sovelletaan vielä variaatiokerrointa. Kertoimen suuruus on arvioitu tuotekohtaisesti. Tuotteen ruoankulutustiedoista valitaan laskentaa varten prosenttipiste 97,5. IESTI-yhtälöllä on haettu altistustason prosenttipistettä 99,99, mutta käytännössä, variaatiokertoimen vuoksi ollaan vähän korkeammalla eli $(1-0,975)^*(1-0,975)^*(1-0,975)$, mikä vastaa LoP-tasoa 99,998 %. Probabilistisessa simulatioissa käytettiin todennäköisyyttä 0,01 % (eli LoP -tasoa 99,99 %).

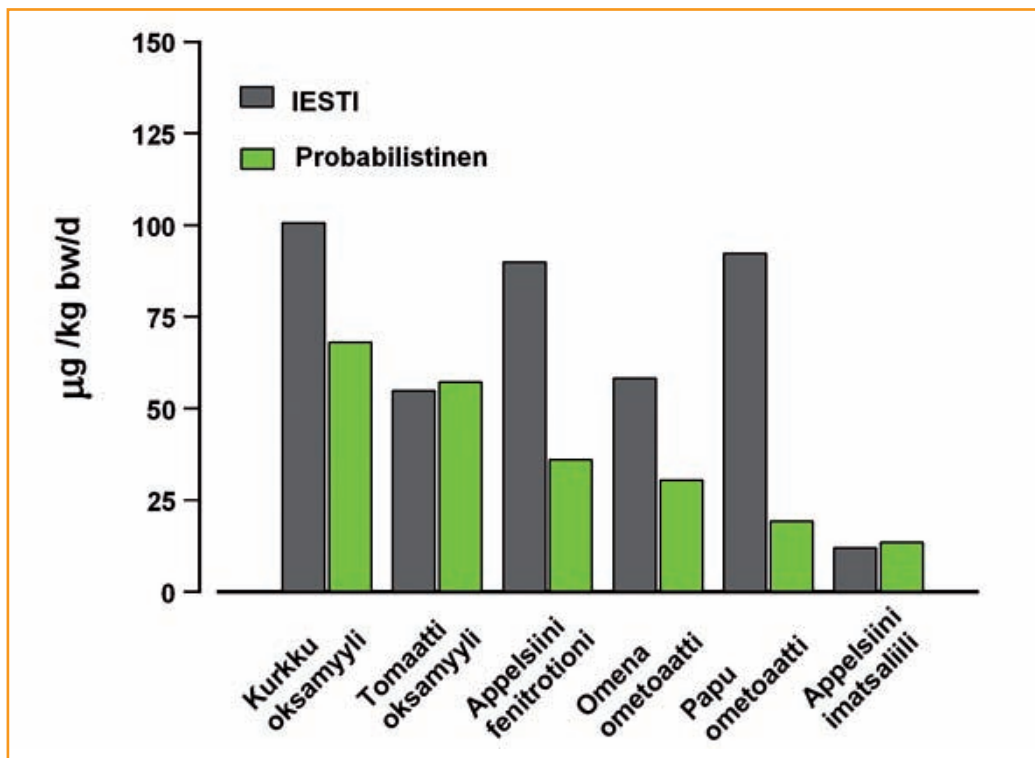
Lähtökohtaisesti laskentatavat eivät välttämättä anna identtisiä tuloksia. Probabilistisessa laskentatavassa kulutusfrekvenssit ja jäämien esiintymisfrekvenssit otetaan huomioon. IESTI on kokeellisesti saatu yhtälö, joka on tarkoitettu yksittäisten aineiden ja tuotteiden enimmäismäärien arviointiin, mihin käyttöön IESTI-yhtälöiden katsotaan soveltuvan parhaiten.

Kuvassa 39 on vertailtu IESTIn ja probabilistisen laskentatavan (99,99 %, eli todennäköisyys 0,01 %) antamia tuloksia toisiinsa käyttämällä laskennassa yhtä valvontalaboratorioiden tuottamasta aineistosta valittua tuotetta ja tehoainejäämää kerrallaan. Tuloksiin vaikuttaa

myös aineistojen epähomogeenisyys (esim. epäilyksen vuoksi otetut näytteet). Vastaavuutta voidaan pitää hyvänä, vaikka aine- ja tuotekohtaisia eroja esiintyy.

Kulutusaineistossa tuoreita papuja kuluttavia henkilöitä oli hyvin vähän. Tietokone-laskennan tuottamat simuloitut henkilöt söivät papuja yhtä harvoin, mikä tulee ilmi IESTI-yhtälön ja probabilistisen arvon erona kuvassa 40.

IESTI sen sijaan ei ota kulutusfrekvenssejä eikä positiivisten näytteiden esiintymisfrekvenssejä huomioon. Tämä on todennäköisin syy IESTIn ja probabilistisen laskentatavan välisiin eroihin, koska silloin kun frekvenssit ovat suuria, esimerkiksi tomaatin ja appelsiinin kohdalla, menetelmät antavat samoja tuloksia.



Kuva 40. Deterministisellä (IESTI-yhtälö 2a, Hamilton ym. 2004) ja probabilistisellä menetelmällä saatujen tuote/tehoaine -kohtaisten altistusarvioiden vertailu.

6 Pohdinta

Tässä tutkimuksessa on selvitetty ravinnon välittämää altistumista kasvinsuojeluvalmisteissa käytetyille tehoaineille. Aiemmistä Suomessa tehdyistä hankkeista poiketen hankkeessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (kroonisen) altistuksen lisäksi lyhytaikaista (akuuttia) altistusta. Usean tehoaineen samanaikainen arviointi on ensimmäistä kertaa toteutettu suomalaisilla aineistoilla. Arvio toteutettiin probabilistisella tietokonesimulaatiolla, mikä kumulatiivisen altistuksen arvioinnissa on käytännössä ainoa tarkoitukseen soveltuva laskennallinen menetelmä. Ensimmäistä kertaa selvitettiin myös suomalaisten lasten altistustasoa kasvituotannossa käytetyille tehoaineille. Altistusta verrattiin toksikologisiin viitearvoihin.

Aikuisilla krooninen kokonaisaltistus on todennäköisyydellä 50 % noin 75 µg/yksilö. Arvo vastaa aiemman suomalaisen tutkimuksen keskiarvoa 49,9 µg (Penttilä ym. 2000). Aiempi arvio pohjaa tuotteiden vuosittaisen myynnin perusteella laskettuihin kulutustietoihin eli siten pelkästään krooniseen asetelmaan. Penttilä ym. tutkimuksen aineistossa (2000) eri tehoaineiden lukumäärä oli 100 eli huomattavasti suppeampi kuin tämän tutkimuksen 250 tehoainejäämän aineisto. Kummassakaan tutkimuksessa analyysivalikoima ei ole kattava hyväksytyjen aineiden osalta. Penttilä ym. tutkimus painottaa kiellettyjä aineita enemmän kuin tämän tutkimuksen aineisto. Penttilä ym. (2000)

siteeraavat aiempia vuotta 1980 koskevia arvioita, joiden mukaan pelkästään organofosfaattien krooninen altistus on tuolloin ollut 70 µg henkilöä ja vuorokautta kohden ja kokonaisaltistus noin 150 µg/henkilö/vrk. Menetelmät ovat kokeneet suuria muutoksia 1980-luvun jälkeen, joten tulokset eivät suoraan ole vertailukelpoisia. Organofosfaatit ja karbamaatit ovat tärkeimmät altisteet tämän ja myös aiempien tutkimusten perusteella. Muilla aineilla ei aineiston perusteella näytä olevan lainkaan merkitystä.

Tehoaineryhmittäin jaotellussa pitkäaikaisaltistuksen arvioissa todennäköisyys ADI-arvon ylittämiseksi jää aikuisilla huomattavasti alle tason 0,01 %, mitä pidetään hyväksyttävänä. Todennäköisyys 0,01 % vastaa koko väestön tasolla 5 miljoonan asukkaan maassa 500 henkilön ryhmää. Kolmi- ja kuusivuotiailla lapsilla altistus on hiukan aikuisten tasoa korkeampi, mutta näissä ryhmissä todennäköisyys ADI-arvon ylittymiselle on lähes 0,01 prosenttia.

Kun kroonisen altistuksen voi tämän tutkimuksen perusteella arvioida pysyneen 2000-luvulla turvallisella tasolla, on lyhytaikaisen altistuksen taso vaihdellut. Myös akuutissa asetelmassa organofosfaatteihin ja karbamaatteihin kuuluvat tehoaineet muodostavat kuluttajan kannalta tärkeimmän altistusta aiheuttava aineryhmän.

Tämän tutkimuksen mukaan kolmivuotiailla organofosfaattien akuutti altistus 0,01 prosentin todennäköisyydellä on vähän yli 2 µg/kg. Arvo on pienempi kuin voisi odottaa Boon ym. julkaiseman hollantilaiseen aineiston perustuvan aikuisten altistuksen arvion 3,9 µg/kg perusteella (Boon ym. 2008).

On kuitenkin syytä ottaa huomioon, että varsin monilla kunkin organofosfaatin kasvimetaboliatuotteella on edelleen samoja ominaisuuksia kuin muuttumattomalla tehoaineella niin pitkälle kuin fosforia sisältävä molekyyliosa säilyy koskemattomana. Dimetooatista muodostuu kasveissa tätä toksisempaa ometooattia. Tiettyjen organofosfaattien kohdalla aktiivisia aineenvaihduntatuotteita esiintyy muuttumatonta tehoainetta suurempina pitoisuuksina.

Pinaatin tuottama altistus on ylittänyt aRfD:n yli kymmenkertaisesti, kun todennäköisyystaso on 0,01 % tai pienempi. Muita merkittävää akuuttia altistusta aiheuttavia tuotteita ovat olleet salaatti, omena, papu ja kurkku. Metomyyli ja oksamyli ovat olleet tärkeimpiä altistusta aiheuttavia yksittäisiä aineita. Kumpaakaan tehoainetta sisältäviä valmisteita ei ole rekisteröity Suomessa, joten mainittujen aineiden jäämät suomalaisessa dieetissä tulevat ulkomailta.

Organofosfaatit ovat osoittautuneet sekä kuluttajien että työntekijöiden kannalta hankaliksi tehoaineiksi, mikä on johtanut monien ryhmän aineiden poistumiseen Suomen markkinoilta. Positiivisella organofosfaattien määrä on ratkaisevasti vähentynyt. Ryhmän aineet ovat tehokkaita insektisidejä, ja niiden käyttöön on olemassa taloudellinen houkutus. EU:n ulkopuolella ne ovat käytetyimpiä kasvinsuojeluvälineiden tehoaineita. Sen vuoksi on ilmeistä, että organofosfaattialtistus tulee jatkumaan, mutta vasta lähivuodet osoittavat kuinka suuri merkitys EU:n tähän yhdisteryhmään kohdistu-

neilla riskinhallintatoimenpiteillä tulee olemaan. Organofosfaateilla pyrittiin aikanaan korvaamaan sellaiset ravintoketjuista hitaasti poistuvat organoklooriyhdisteet, kuten esimerkiksi DDT, joiden käyttö kiellettiin 1970-luvulla. Nyt on puolestaan tullut organofosfaattien vuoro väistyä markkinoilta.

Organofosfaattien ja karbamaattien jälkeksen seuraavaksi tärkein aineryhmä on atsolit. Tämän tutkimuksen suomalaisiin aineistoihin perustuvaa triatsolien altistustasoa verrattiin ruotsalaisiin aineistoihin perustuviin aiemmin julkaistuihin tuloksiin. Erot olivat mitättömiä ja hyvin virherajojen sisällä, mikä osoittaa menetelmän luotettavuutta, jos oletetaan, että ruoankulutustottumuksissa ei esiinny suuria eroja. Muilla tehoaineryhmillä ei käytännössä ole kuluttajan kannalta merkitystä.

Probabilistista lähestymistapaa ei toistaiseksi ole käytetty riskinhallintatoimenpiteiden perusteena. Yleisin tapa arvioida altistusta pohjaa yksinkertaiseen deterministiseen arviointiin, jossa käytetään IESTI-yhtälöä. Tätä lähestymistapaa noudatetaan järjestelmällisesti silloin, kun tehoaineen jäämäpitoisuus tuotteessa ylittää enimmäismäärän. Suurin ero IESTIn ja probabilistisen lähestymistavan välillä on se, että IESTI ei lainkaan kykene ottamaan huomioon samanaikaisesti esiintyviä tehoaineita. Probabilistista altistuksen arviointia on mahdollista soveltaa myös aineistoihin, jotka käsittävät yksittäisen tehoaineen pitoisuushavaintoja yksittäisessä tuoter ryhmässä.

Verrattaessa IESTI-yhtälön tuloksia aine kerrallaan tehtyihin probabilistisiin arviointeihin yleensä saatiin samaa tasoa olevia tuloksia, joitakin poikkeuksia lukuun ottamatta. Valtaosa näiden kahden menetelmän eroista muodostuu siitä, että IESTI-yhtälö ei ota huomioon kuinka usein positiivisia löydöksiä esiintyy. Toistaiseksi probabilistisia arviointitapoja ei ole sovellettu valvonnassa eikä

tehoaineiden tai tuotteiden rekisteröinneissä. Probabilistinen lähestymistapa on varsin työläs.

Kyse on myös näkökulmaerosta. Probabilistinen simulaatiotekniikka arvioi altistuksen tasoa väestötasolla. Sen avulla voi saada arvion siitä kuinka suuren väestönosan altistus on todennäköisesti alle valitun kynnyksarvon. Periaatteessa IESTI-yhtälön avulla on helppo tarkastella tilannetta pienen (huono-onnisen) suurkuluttajajoukon kannalta. IESTI-yhtälöitä voi soveltaa jopa yksittäisen tuotteen riskiä arvioitaessa.

Käytettyjen kasvinsuojeluvalmisteiden laatu on yksi todennäköisistä lyhytaikaiseen altistukseen vaikuttavista tekijöistä. Monissa maissa valmisteiden laatu kuuluu valvontaohjelmiin. Saksa on julkaissut kasvinsuojeluvalmisteiden laatua koskevia yhteenvetoja. Niiden mukaan viidesosassa markkinoilla olevista valmisteista oli merkittäviä poikkeamia. Pahimmillaan valmiste saattoi sisältää rekisteröidyn tehoaineen lisäksi rekisteröimätöntä, ts. Saksassa kiellettyä, tehoainetta (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010). Tyypillinen poikkeama koski valmisteiden muuta koostumusta. Jos valmisteen apuaineiden määrät eivät vastaa alkuperäistä koostumusta, seurauksena voi olla tehoaineen epätasainen jakautuminen tai sakkautuminen käyttöliuoksissa, mikä puolestaan voi aiheuttaa tehoaineen epäsäännöllisen jakaantumisen käsiteltävälle alueelle. Valmisteväarennökset, joita välitetään mm. internetin välityksellä, voivat olla merkittävä uhka paitsi taloudellisesti myös kuluttajaturvallisuuden kannalta. Myös Suomessa tehdään tehokasta markkinoilla olevien valmisteiden vaatimustenmukaisuuden valvontaa. Yhteenvetoraporttien perusteella Suomessa poikkeamia on todettu huomattavasti vähemmän ja ne ovat olleet lievempiä kuin Saksassa.

Altistuksen arviointiin sisältyviä virhelähteitä on koottu taulukkoon 11. Valvonta seuraa tehoaineiden jäämätasoa toisaalta satunnaisnäyttein toisaalta epäilyksen perusteella otettujen näytteiden avulla. Useimpien tehoaineiden kohdalla näiden kahden otannan välillä ei ole tilastollisesti merkittävää eroa: tulokset ovat selvästi peräisin samasta perusaineistosta. Thaimaalaisissa tuotteissa epäiltiin olevan enemmän jäämiä ja sen vuoksi vuonna 2007 ne joutuivat tehotarkkailun kohteeksi. Näytteistä löytyi määräysten vastaisia pitoisuuksia ja myös tehoaineita. Organofosfaatti EPN löytyi tuossa yhteydessä tuoreista pavuista. EPN:n ja muiden vastaavien satunnaislöydösten painoarvoa on vaikea arvioida. Ennakolta epäiltyjen näytteiden analyysi voi tuoda positiivisen harhan aineistoon. Toisaalta altistus tyypillisesti muodostuu hyvin alhaisesta perustasosta, jota satunnaiset korkeammat lyhytaikaiset altistukset muuntelevat. Kiellettyjä aineita tai muuten määräysten vastaisia pitoisuuksia esiintyy koko ajan, joten kokonaisaltistuksessa kyse on myös siitä, kuinka oikein näiden poikkeavien havaintojen frekvenssi kyetään arvioimaan. Tässä käytetty lähestymistapa on konservatiivinen eli se todennäköisesti yliarvioi todellista altistusta tässä suhteessa.

Tehoaineiden lukumäärä on dramaattisesti vähentynyt ja uusia tehoaineita on tullut markkinoille. Käytössä olevien tehoaineiden käyttö tulee laajenemaan, koska markkinoilta poistuneet tehoaineet ja valmisteet korvautuvat osaksi niillä. Laboratorioiden analyysivalikoima ei kata kaikkia käytössä olevia tehoaineita. Säännöllisin väliajoin olisi toteutettava kokonaisvaltaisia altistuksen arviointeja.

Altistuksen arvioinneissa joudutaan käyttämään suuria aineistoja. Virhemarginaalit jäävät siitä huolimatta suuriksi.

Suurten aineistojen kokoaminen on hyvin työlästä. Yleensä ruoan kulutustietoaineistot on koottu ravitsemukseen liittyviä tutkimuksia varten. Tämä ei välttämättä palvele toksikologisia tutkimustarpeita parhaalla mahdollisella tavalla, koska mahdollista riskiä sisältävien tuotteiden kuluttajia ei aina löydy riittävästi tarkasteltavan populaation sisällä. Pienet, mutta hyvin kohdenneet tutkimukset saattavat tulevaisuudessa oleellisesti helpottaa ja tarkentaa altistustason seurantaa. Käytettiin mitä tahansa lähestymistapaa, on laskennallisten tulosten vertaaminen biomonitoroinnin tuloksiin tärkeä vaihe tulosten validoimiseksi.

Kuluttajien riskitason pitäminen alhaisena edellyttää jatkuvaa työtä sekä riskinhallinnan että riskinarviointien alueilla. EU:n kieltämiä aineita käytetään yhä suuria määriä varsinkin kehittyvissä maissa, mikä ilmenee harvalukuisena, mutta toistuvana määräysten vastaisen tuotteiden esiintymisenä myös valvonnan mittauksissa. Kulutusaineistojen laajentaminen ja ajanmukaisuus edellyttävät suuria ponnisteluja. Sen vuoksi pienet, hyvin kohdenneet tutkimukset voivat tarjota mahdollisuuden antaa uutta, syvällistä tietoa kuluttajariskien tasosta ja ennen kaikkea mahdollisuuden käytössä olevien laskennallisten arvioiden validointiin riippumattomilla menetelmillä.

Elintarvikkeille asetetut enimmäismäärät ovat tuote- ja tehoainekohtaisia, ja ne perustuvat viljelmillä tehtäviin valvottuihin kenttäkokeisiin, eivätkä sitten kuvaa kyseessä olevan tehoaineen ominaisuuksia. Enimmäismäärien turvallisuutta arvioidaan erikseen, jolloin laissa säädettyinä tavoitteena on, ettei yksittäisen tuotteen turvallisuus vaarannu. Kulutustietojen avulla ADI- tai aRfD -arvoihin suhteutetut enimmäismäärät vaihtelevat maatalouskäytännöstä riippuen hyvin laajalla alueella. Kulutuksesta riippuen yhdessä maassa turvallinen enimmäismäärä voi aiheuttaa huolta toisessa. EFSA:n tarjoamissa dietäärisissä malleissa tietoja on koottu eri jäsenmaista. Eri maiden toimittamien ruoankulutustietojen laskentamenetelmät vaihtelevat. Suomen osalta akuutin altistuksen arviointiin soveltuvat tiedot ovat kokonaan puuttuneet, samoin lapsiryhmiä koskevat aineistot. Koska enimmäismäärät asetetaan tuote- ja tehoainekohtaisesti kokonaisuutta huomioimatta, tarvitaan kuluttajien suojaamiseksi enimmäismäärien valvonnan rinnalla kasvinsuojeluaineiden kumulatiivista riskinarviointia, joka perustuu aineiden vaikutusmekanismeihin.

Taulukko 11. Arvioinnin tulokseen vaikuttavia virhelähteitä.

Virhelähde	Vaikutus	Suunta
Valitut tuotteet	Valvonta kohdistuu usein tuotteisiin, joissa kokeumuksen pohjalta epäillään olevan suuria pitoisuuksia. Tämä voi johtaa altistuksen yliarviointiin. Merkittävä osa mittauksen kohteena olevista tuotteista tuodaan maahan EU:n ulkopuolelta, eikä ole selvää kuinka hyvin maakohtainen tuotevalikoima edustaa kulutusta. Epäilyn perusteella otetut näytteet sisältävät kuitenkin informaatiota ja niitä sen vuoksi ei voi sivuuttaa.	+
Pitoisuusaineiston koko	Osassa tuotteista on liian pieni määrä havaintoja, jotta annoksia voitaisiin tarkasti arvioida. Joko kyseinen tehoaine on hyvin harvinainen (esim. EPN) tai tuotteesta ei ole otettu montaa näytettä (esim. banaani, sipuli, papu).	- / +
Pitoisuusjakaumat	Pitoisuushavaintojoukkoon ei soviteta tilastollisia jakaumia vaan laskussa käytetään suoraa mittauspisteiden otantaa. Tällöin arvio suurimmille pitoisuuksille voi jäädä liian pieneksi. Toisaalta jos suuria arvoja sattumalta löytyy tavallista enemmän, lasku saattaa yliarvioida niiden frekvenssin ja siten myös altistuksen.	+
Kulutus	Osa kulutusjakaumista sovitettiin pienillä havaintoaineistoilla. Sovitukset olivat konservatiivisia, joten tämä lähinnä voi johtaa tulosten yliarviointiin.	+
Kasvien syötävä osuus	Ruoankulutustiedot perustuvat kasvien ja hedelmien syötävään osaan, kun taas pitoisuusmittaukset pääosin kohdistuvat myytävään tuotteeseen, jolloin esimerkiksi hedelmät mitataan kuorineen. Lopullinen vaikutus riippuu tehoainejäämien jakaantumisesta kasvin tai hedelmän syötävään osaan toisin sanoen vaikutus on tehoainekohtainen. Syötävän osan ylijäävät kasvinosat muodostavat teollisuudessa sivuvirtoja, joita käytetään esim. väri- ja aromiaineiden tuottamiseen ja joista on vaikea saada tarkkoja kulutustietoja.	+/-
Prosessointikertoimet	Prosessointikertoimia ei ole olemassa jokaiselle tuote/aine -yhdistelmälle. Laskussa oletettiin prosessointi (esim. kuoriminen) vain sitruhedelmille ja banaaneille, ja näissäkin tapauksissa kerroin löytyi vain osalle aineista. Kasvinosien poistaminen (kuoriminen) vähentää pitoisuuksia, sen sijaan esimerkiksi kuumennuksen vaikutukset eivät ole näin selkeitä, ja ne voivat johtaa yhtä hyvin yli- kuin aliarviointiin.	+
Metabolia	Jos haittavaikutukset välittävä osa molekyylistä säilyy myös aineenvaihdunnan tuotteissa, vaikuttavat metaboliitit samaan tapaan kuin muuttumaton tehoaine. Tietty tehoaineet ovat ns. aihio-tehoaineita, jotka on suunniteltu siten, että ne muuttuvat aktiiviseksi tehoaineeksi vasta käytön yhteydessä. Toisaalta aineenvaihdunnassa syntyvät tuotteet ovat muuttumatonta tehoainetta haitallisempia. Katso myös kohta valvonnan ja riskinarvioinnin jäämän määritelmien erot.	-
Analyyssivalikoima	Valvontalaboratoriot monitoroivat vain osaa käytössä olevista kasvinsuojeluaineista.	-

Virhelähde	Vaikutus	Suunta
Variaatiokerroin	Käytetty variaatiokerroin on useimmissa tapauksissa konservatiivinen. Oletus siitä, että variaatiokerroin on aina sama, johtaa todennäköisesti annosten yliarviointiin useimmissa tapauksissa. Joissain harvoissa yksittäistapauksissa voi erien sisäinen variaatio myös olla suurempaa kuin mallissa on oletettu.	+/-
Valvonnan ja riskin-arvioinnin jäämän määritelmien erot	<p>Tehoaineet muuttuvat kasveissa ja eläimissä sekä prosessoinnin aikana, esim. kuumennettaessa. Tietyissä tapauksissa alkuperäistä tehoainetta ei tuotteista löydy, mutta sen sijaan niistä syntyneitä metaboliitteja ja hajoamistuotteita, joilla voi potentiaalisesti olla vähemmän, enemmän tai yhtä haitallisia ominaisuuksia kuin muuttumattomalla tehoaineella.</p> <p>Valvonnan käyttämä jäämän määritelmä</p> <ul style="list-style-type: none"> • tähtää kaupan esteiden poistamiseen, mittausten kohteena myytävä tuote • varmistaa että hyvää maatalouskäytäntöä noudatettu • pyrkii poistamaan markkinoilta sellaiset tuotteet, joiden korkea jäämätaso saattaisi aiheuttaa riskiä kuluttajalle • mahdollisimman suoraviivainen, usein muuttumaton tehoaine, mikä mahdollistaa suurien näytemäärien analysoinnin <p>Riskinarvioinnin käyttämä jäämän määritelmä</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaikki toksikologisesti relevantit metaboliitit mukana • mittauksia tehdään ainoastaan tehoaineen/valmisteen hyväksymisprosessin yhteydessä • soveltaminen edellyttää itsenäisiä tutkimuksia 	-

+ tarkoittaa annoksen yliarviointia, - aliarviointia

7 Johtopäätökset

Altistustasoa on tyypillisesti arvioitu aine kerrallaan käyttämällä deterministisiä menetelmiä. Myös valmistaiden käyttö ja kutakin käyttöä vastaavat enimmäismäärät arvioidaan aine kerrallaan. Tyypillisesti kuluttajat altistuvat useille aineille samanaikaisesti. EU-alueella käytetään tuotannossa edelleen satoja eri aineita. Tässä asetelmassa probabilistinen lähestymistapa antaa paremmin todellisuutta vastaavan kuvan, koska se ottaa huomioon ravinnon kokonaisuuden, toisin sanoen eri ruoankulutustasot ja kaikki tuotteissa esiintyvät tehoainejäämät. Ainoastaan probabilistisilla menetelmillä on mahdollista saada numeerista tietoa myös riskinarviointiin sisältyvästä epävarmuudesta. Yksittäisiin aineisiin kohdistuvia päätöksiä on pakko tehdä, mutta samalla tulisi huomioida kuinka yksittäinen päätös vaikuttaa kokonaisuuteen. Tehokkaat riskinhallintapäätökset edellyttävät riskinarviointeja, joka huomioivat paitsi suomalaisten ravintotottumukset, myös herkkimmät väestöryhmät. Suomalaisia lapsia koskevia aineistoja on nyt saatu kasvinsuojeluaineiden riskinarvioinnin käyttöön ensi kertaa.

Tämän riskinarvioinnin perusteella kokonaisaltistusta kasvinsuojeluaineille kuvaa matala pitkäaikaisaltistus, jota eri aineiden lyhytaikaiset altistushuiput muuntelevat. Eri tehoainejäämille altistutaan päivittäin eri kasvi- ja hedelmätuotteiden välityksellä, mutta myös yksittäinen tuote voi sisältää useiden eri

tehoaineiden jäämiä, jotka ovat peräisin eri käsittelykerroilta tai jotka ovat seurausta monitehoisten valmistaiden yleistyvästä käytöstä. EU:n tehoaineiden riskinarviointiohjelman seurauksena vain murto-osa vuonna 1993 markkinoilla olleista tehoaineista on nykyisin viljelijöiden käytettävissä. Niin Suomessa kuin muuallakin suurinta altistusta aiheuttava ryhmä on ollut organofosfaatit ja karbamaatit. Tällä hetkellä EU-alueella valtaosa organofosfaateista on poistunut markkinoilta.

Tarkasteltaessa pitkäaikaista altistusta probabilistisen mallinnuksen avulla ADI:n ylittyminen on kaikissa ikäryhmissä harvainen ilmiö, sen todennäköisyys on noin 0,01 %. Lyhytaikaisen altistuksen asetelmassa tilanne eri väestöryhmien kannalta ei ole ollut yhtä hyvä. Organofosfaattien ja karbamaattien kynnyсарvo aRfD ylittyy kolmi-vuotiailla lapsilla aineiston perusteella helposti. aRfD:n ylittymisen todennäköisyys on tässä ryhmässä ollut lähes yksi sadasta. Jos tarkastellaan aineiston kah-ta viimeistä vuotta (2007 ja 2008), on todennäköisyys aRfD:n ylittymiselle vähentynyt, muttei vielä riittävästi. Aikuis-ten osalta ollaan jo lähellä tavoitetta eli todennäköisyyttä 0,01 %. Saatavilla oleva aineisto ja menetelmät viittaavat siihen, että aRfD:n ylitys on kaikissa ryhmissä mahdollista myös tavanomaisella dieetillä, jos huono-onnisesti onnistuu valitsemaan suuria pitoisuuksia sisältä-

viä elintarvikkeita. Kolmivuotiaiden altistustason kehitystä tulisi seurata.

Yksittäisistä tuotteista käsillä olevan aineiston perusteella tavalliset kasvikset, kuten tomaatti, kurkku ja sipuli sekä hedelmistä banaani ovat olleet keskeisiä altistusta aiheuttavia tuotteita kolmivuotiailla. Kun muissa mainituissa tuotteissa pitoisuushuiput ovat tässä ainer ryhmässä käyneet harvinaisemmiksi, ei banaanien jäämätasoissa tai jäämien esiintyvyydessä ole tapahtunut lainkaan muutosta. Suurinta altistusta aiheuttavat tuotteet saatiin esille, mutta aineiston koko ja rakenne ei vielä ole riittävä, jotta kaikki keskeisimmät altistusta välittävät tuotteet voitaisiin yksiselitteisesti asettaa keskinäiseen tärkeysjärjestykseen.

Myönteistä kehitystä on tapahtunut, mutta kolmivuotiaiden kohdalla organofosfaattien ja karbamaattien lyhytaikaiselle altistukselle tavoitteena pidettyä korkeintaan 0,01 prosentin todennäköisyyttä aRfD:n ylittymiselle ei ole vielä saavutettu. Siirtymäaikojen vuoksi joitakin sellaisia organofosfaatteja on ollut käytössä vielä vuonna 2008,

joiden käyttö nykyisin on kokonaan kielletty. Työtä on erityisesti tehtävä valmisteiden rekisteröinnin yhteydessä, esimerkiksi varoajoja asetettaessa, millä on suora vaikutus laskennallisten enimmäismäärien tasoon. Vaikka käytettyjen tehoaineiden määrä Euroopassa on vähentynyt, on edelleen tärkeä seurata kokonaistilannetta. Muiden kuin organofosfaattien ja karbamaattien osalta tilanne on kokonaisuudessaan hyvä. Siten valvontaa on mahdollista edelleen kohdistaa niihin aineisiin, jotka herkimmin voivat tuottaa välittömiä vaikutuksia.

Kasvien kulutus on Suomessa ollut yksi Euroopan alhaisimmista. Tuotantotavoista riippumatta kasvien hyödyistä on olemassa vahvaa näyttöä ja niiden käytön lisäämistä suositellaan. Lyhytaikaista altistustasoa kasvinsuojeluaineille on mahdollista vähentää valitsemalla Euroopassa ja etenkin Suomessa tuotettuja kasviksia ja hedelmiä. Kasvinsuojeluaineiden pitkäaikaisaltistus ei aseta esteitä kasvien kulutuksen lisäämiselle. Lapsiin kohdistuvaa altistusta kasvinsuojeluaineille on kuitenkin seurattava.

Liite I Tuotteiden luokittelu

Tutkimuksessa käytetty elintarvikeraaka-aineiden (tuotteiden) luokittelu. Koodit pohjaavat mm. tehoaineiden hyväksymisprosessissa käytettyihin luokituksiin, jotka on esitetty myös direktiivissä (396/2005/EY 2005).

	Tuote	Sisältö
110010	Greippi	Kuorittu, kuorimaton ja mehu
110020	Appelsiini	Kuorittu, kuorimaton, marmeladi ja mehu
110030	Sitruuna	Kuorittu, kuorimaton ja mehu
110050	Mandariini	Kuorittu, kuorimaton ja mehu
120010	Manteli	Manteli, marsipaani
120030	Cashew	Cashew
120050	Kookospähkinä	Kookoshiutale, kookosmaito
120060	Hasselpähkinä	Hasselpähkinä
120110	Saksanpähkinä	Saksanpähkinä
130010	Omena	Kuorittu, kuorimaton, sose, kuivattu ja mehu
130020	Päärynä	Kuorittu, kuorimaton ja mehu
140010	Aprikoosi	Kivetön tuore, säilyke sokeriliemessä, kuivattu
140020	Kirsikka	Kivetön, kivellinen
140030	Persikka	Kuorittu kivetön, kuorimaton kivellinen ja säilyke sokeriliemessä
140040	Luumu	Kivellinen ja kivetön, kuivattu
151010	Rypäle	Rypäleet, rusinat
151020	Viini	Valkoviini, punaviini
152000	Mansikka	Tuore, hillottu
153030	Vadelma	Tuore
154030	Herukat	Mustaherukka, punaherukka, mustaherukkamehu
161010	Taateli	Kivellinen kuivattu taateli
161020	Viikuna	Tuore
161030	Oliivi	Kivetön, kivellinen
163010	Avokado	Kuorittu kivetön, kuorellinen kivellinen
162010	Kiivi	Kuorittu, kuorimaton
163020	Banaani	Kuorittu, kuorimaton, kuivattu lastu
163080	Ananas	Kuorittu, kuorimaton, säilyke, mehu

	Tuote	Sisältö
211000	Peruna	Tuore, kuivattu, ranskanperuna, perunalastu, perunasipulisekoitus, perunahiutale
212020	Bataatti	Kuorittu
213010	Punajuuri	Tuore, säilyke
213020	Porkkana	Tuore, vihannessekoitus
213030	Juuriselleri	Tuore
213050	Maa-artisokka	Tuore
213060	Palsternakka	Tuore
213080	Retiisi	Tuore
213100	Lanttu	Tuore
213110	Nauris	Tuore
220010	Valkosipuli	Tuore
220020	Sipuli	Tuore, kuivattu
231010	Tomaatti	Tuore, aurinkokuivattu, ketsuppi, pyree, sose, mehu
231020	Paprika	Tuore (punainen, keltainen, vihreä)
231030	Munakoiso	Tuore
232010	Kurkku	Tuore, maustekurkku, pikkelsi, relissi, kurkkusalaatti
232030	Kesäkurpitsa	Tuore
233010	Meloni	Hunajameloni, verkkomeloni (kuorittu ja kuorimaton)
233030	Vesimeloni	Kuorittu ja kuorimaton
234000	Maissi	Tähkä (kokonainen), jyvät
241010	Parsakaali	Tuore
241020	Kukkakaali	Tuore
242010	Ruusukaali	Tuore
242020	Keräkaali	Tuore
243010	Kiinankaali	Tuore
251020	Salaatti	Tuore salaatti
252010	Pinaatti	Tuore
256000	Yrtit	Persilja, tilli, ruohosipuli, timjami, rosmariini, oregano, meirami, basilika
260010	Papu	Tuore vihreä papu, palkojen kera
260040	Herne	Tuore, ilman palkoja
300010	Papu (kuiva)	Ruskea, valkoinen, valkoinen tomaattikastikkeessa, kikherne, soijamaito (?)
300020	Linssi (kuiva)	Vihreä ja ruskea
300030	Herne (kuiva)	Kuivattu herne
401010	Pellavansiemen	Pellavansiemen
401020	Pähkinät	Maapähkinä, suolapähkinä
401040	Seesaminsien	Kuorineen
401050	Auringonkukansiemen	Auringonkukansiemen, auringonkukkaöljy
401060	Rypsi	Rypsiöljy
401070	Soijapapu	Tuore, jauho, femisoija, rouhe, tofujogurtti, soijajogurtti, hapatettu soijavalmiste, maito, öljy
401990	Muut öljysiemenet	Ruokaöljy
402010	Oliiviöljy	Oliiviöljy
800000	Mausteet	Maustepippuri, mustapippuri, valkopippuri, viherpippuri, cayennepippuri, paprikajauhe, kaneli, inkivääri, kardemumma, curry

Liite II

Suomessa käytettyjä, arvioinnin ulkopuolelle jääneitä tehoaineita

Suomessa rekisteröityjen valmisteiden riskinarvioinnin kannalta relevantteja tehoaineita, jotka eivät sisälly valvontamittauksiin, järjestettynä aRfD-arvon mukaan. Sellaisia tehoaineita, joille aRfD-arvoa ei tarvita, ei ole sisällytetty luetteloon.

Tehoaine	Käyttötarkoitus Suomessa	Tyyppi	aRfD	ADI
Fiproniili	Ripsiäisten torjuntaan koristekasveista sekä kurkun ja tomaatin taimikasvatuksessa kasvihuoneesta. Suomessa fiproniilin myynti on loppunut vuonna 2008.	TEV	0,009	0,0002
Metkonatsoli	Härmän, ruostetautien ja tähkäfusarioosin torjuntaan ohralla, vehnällä, rukiilla ja ruisvehnällä ruskolaikun, syysvehnänharmaalaikkutaudin ja vehnänlehtilaikkutaudin (<i>Drechslera tritici-repentis</i>) torjuntaan syys- ja kevätvehnällä, rengaslaikun torjuntaan rukiilla ja ruisvehnällä, verkko-laikun ja rengaslaikun torjuntaan ohralla sekä pahkahomeen (<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>), kuivamädän (<i>Phoma lingam</i>) ja laikkutaudin (<i>Alternaria brassicae</i>) torjuntaan rypsiillä ja rapsilla.	KT	0,01	0,01
Tralkoksidiimi	Hukkakauran ja luohon torjuntaan ohra- ja vehnäviljelyksiltä.	RK	0,01	0,005
Beta-syflutriini	Sokerijuurikkaan, rypsin ja rapsin siementen teolliseen peittaukseen taimia vioittavien tuhohyönteisten, kuten kirppojen ja kasviluteiden, torjumiseksi.	TEV	0,02	0,003
Glufosinaatti-ammonium	Rikkakasvien torjuntaan peruna-, porkkana-, pinaatti-, avomaankurkku-, kesäkurpitsa-, siemensipuli-, mansikka-, hedelmäpuu-, herukka-, vadelmaviljelyksiltä ja puuvartisten koristekasvien taimistoista sekä rypsin ja siemenapilan varsiston hävittämiseen.	RK	0,021	0,021
Etefoni	Kasvunsäätöön ja lakoutumisen estämiseen ohra-, syysvehnä-, kevätvehnä-, ruis-, rypsi- ja rapsiviljelyksillä.	KS	0,03	0,03
loksiniili	Rikkakasvien torjuntaan kylvö-, istukas- ja taimisipuliviljelyksiltä (<i>Allium cepa</i> var. <i>cepa</i> , kepasipuli).	RK	0,04	0,005

Tehoaine	Käyttötarkoitus Suomessa	Tyyppi	aRfD	ADI
Tritikonatsoli	Ohran siementen peittaukseen itävyyttä alentavien homesienten, ohran lentonoen, ohran viirutaudin ja verkkolaikun sekä ohran tyvi- ja lehtilaikun torjumiseksi	KT	0,05	0,025
Fluatsinami	Perunaruton ja sipulin naattihomeen torjuntaan.	KT	0,07	0,01
Fuberidatsoli	Siemenviljan peittaukseen ohran, vehnän ja kauran nokitautien, ohran viirutaudin, ohranverkkolaikun, ohran tyvi- ja lehtilaikun, kauranlehtilaikkutaudin, syysviljojen lumihomeen sekä itävyyttä alentavien siemenlevintäisten homesienten torjumiseksi.	KT	0,08	0,0072
Desmedifaami	Rikkakasvien torjuntaan sokeri- ja punajuurikasviljelyksiltä.	RK	0,1	0,03
Fenoksaproppi-P-etyyli	Hukkakauran ja luohon torjuntaan ohra-, vehnä-, ruis- ja ruisvehnäviljelyksiltä.	RK	0,1	0,01
Prokloratsimangaanikloridikompleksi	Kasvitautilien torjunta herkkusieniviljelmillä. Prokloratsia ei ole myyty vuoden 2003 jälkeen.	KT	0,1	0,01
Prosulfokarbi	Rikkakasvien torjuntaan peruna- ja kuminaviljelyksiltä.	RK	0,1	0,005
Protiokonatsoli	Siemenviljan peittaukseen ohran, kevätvehnän ja kauran nokitautien, vehnän ruskolai-kun, ohran viirutaudin, ohran verkkolaikun, ohrantyyvi- ja lehtilaikun, kauranlehtilaikkutau-din sekä itävyyttä alentavien siemenlevintäis-ten homesienten torjumiseksi.	KT	0,2	0,05
Tribenuronimetyyli	Rikkakasvien torjuntaan syys- ja kevätiljaviljelyksiltä sekä nurmien suojaviljoista.	RK	0,2	0,01
Bentatsoni	Rikkakasvien torjuntaan apilaa tai sinimailasta sisältävistä nurmista ja niiden suoja-viljoista, vilja-herne-seosviljoista, apila- ja sinimailasviljelyksiltä, palkokasvi-, avomaan-kurkku-, pellava-, istukas- ja taimisipuli- sekä mäkikuismaviljelyksiltä.	RK	0,25	0,1
Kvinmerakki	Rikkakasvien torjuntaan rypsi- ja rapsivilje-lyksillä.	RK	0,3	
Tepraloksidiimi	Heinämaisten rikkakasvien torjuntaan papu-, sokeri-juurikas-, rapsi-, porkkana-, herne-, sipuli-, purjosipuli-, punanata-, kaali- ja peru-naviljelyksillä ja taimitarhoilla.	RK	0,4	0,025
Bifenoksi	Rikkakasvien torjuntaan syys- ja kevätiljois-ta.	RK	0,5	0,3
Dikloroproppi-P	Rikkakasvien torjuntaan syys- ja kevätiljoista sekä apilattomien nurmien suojaviljoista.	RK	0,5	0,06
Metatsaklori	Rikkakasvien torjuntaan ristikkukaisilta kevät-öljykasviviljelyksiltä, kukka- ja keräkaalivilje-lyksiltä, lanttuviljelyksiltä sekä härkäpapu- ja pensaspapuviljelyksiltä.	RK	0,5	0,08
Mankotsebi	Perunaruton sekä herukoiden ja karviaisen laikkutautien torjuntaan.	KT	0,6	0,05
Tiraami	Käyttöohjeessa mainittujen kasvien siemen-ten peittaukseen sienitautien torjumiseksi.	KT	0,6	0,01

Liite III

Keskeiset lyhenteet ja määritelmät

Akarisidi	Punkkien torjuntaan käytetty kasvinsuojeluaine.
Annosvaste	Annosvaste kuvaa testiaineen (tehoaineen, lääkkeen ym.) annoksen ja vaikutuksen (terveysvaikutuksen eli ns. päätepisteen) välistä suhdetta.
aRfD	Akuutin altistumisen viiteannos (acute reference dose) on kynnyksarvo, jolla tarkoitetaan arviota elintarvikkeissa ja juomavedessä olevan aineen tuottamasta annoksesta - ilmaistuna suhteessa kehonpainoon - joka voidaan nauttia lyhyen ajanjakson kuluessa, yleensä yhden vuorokauden aikana, ilman että kuluttajalle aiheutuu havaittavissa olevaa riskiä asiaa koskevien tutkimusten perusteella ja ottaen huomioon väestön herkäät ryhmät.
ADI	Accepted Daily Intake. "Hyväksyttävällä päiväsaannilla" tarkoitetaan arviota elintarvikkeissa olevan aineen määrästä - ilmaistuna suhteessa kehonpainoon - jolle voidaan altistua päivittäin koko elinajan, ilman että kuluttajille aiheutuu tilastollisesti havaittavissa olevaa riskiä kaikkien arvioinnin aikana tiedossa olleiden seikkojen perusteella ja ottaen huomioon väestön herkäät ryhmät (kuten lapset ja sikiöt). 'Hyväksyttävyyttä' perustuu eläinkokeista turvakertoimien avulla ekstrapoloituihin kynnyksarvoihin (IPCS 1987). ADI:n rinnalla käytetään ilmaisua RfD (viiteannos, Reference Dose, WHO 1987), myös lyhenne cRfD (chronic reference dose) esiintyy kirjallisuudessa.
CCC	Klormekvattikloridi
Dietäärinen altistus	Ravinnon välittämä altistus vierasaineille. Altistus yksinkertaisimmillaan arvioidaan laskennallisesti kertomalla pitoisuustieto sen tuotteen kulutuksella, jossa kyseessä oleva aine esiintyy.
DIPP	DIPP on tyypin 1 diabeteksen ennustamista ja ehkäisyä tutkiva projekti, joka on ollut toiminnassa vuodesta 1994 lähtien. Tutkimuksessa vastasyntyneiltä etsitään tyypin I diabetekselle altistavia perintötekijöitä. Seulontaan osallistuvat Turun, Tampereen ja Oulun yliopistolliset keskussairaalat: http://research.utu.fi/dipp/index.php
EFSA	European Food Safety Authority, Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen
Enimmäismäärä	kts. MRL
EPN	Etyyli-p-nitrofenyyli tionobentseenifosfonaatti
Herbisidi	Rikkakasvien torjunta-aine eli tuotannon kannalta haitallisten kasvien rajoittamiseen tarkoitettu tehoaine.
Herkkä väestöryhmä	'Herkillä väestöryhmillä' tarkoitetaan henkilöitä, jotka on otettava erityisesti huomioon arvioitaessa kasvinsuojeluaineiden akuutteja ja kroonisia terveysvaikutuksia. Laissa mainittuja herkkiä väestöryhmiä ovat raskaana olevat ja imettävät naiset, sikiöt, imeväiset ja lapset, vanhukset sekä henkilöt, jotka työnsä tai asuinpaikkansa vuoksi altistuvat pitkällä aikavälillä korkeille torjunta-ainepitoisuuksille (Yhteisöäädös 1107/2009).

Fungisidi	Sienten ja homeiden kasvua rajoittava kasvinsuojeluaine, ts. kasvitaudeilta suojaava tehoaine.
IESTI	International Estimation of Short Term Intake, joukko yhtälöitä (yhtälöt 1,2,3a, ja 3b), joita käytetään etenkin valvonnassa dietääriseen altistuksen arviointiin sekä arvioitaessa enimmäismäärien turvallisuutta (Hamilton ym. 2004).
Insektisidi	Hyönteisten torjuntaan käytetty tehoaine vrt akarisidi.
JMPR	"The Joint FAO/WHO Meetings on Pesticide Residues" on FAO:n ja WHO:n asettama riippumaton tehoaineiden turvallisuutta käsittelevä asiantuntijaryhmä.
Jäämä, kasvinsuojeluainejäämä, residue	Jäämillä tarkoitetaan yhtä tai useampaa kasveissa tai kasvituotteissa tai niiden pinnalla, syötävissä eläinperäisissä tuotteissa, juomavedessä tai muualla ympäristössä olevaa ainetta, jonka esiintyminen on seurausta kasvinsuojeluaineiden käytöstä, myös näiden aineenvaihduntatuotteita sekä hajoamis- tai reaktiotuotteita.
Jäämän määritelmä	Ratkaistaessa sitä, mitkä yhdisteet sisällytetään jäämän määritelmään, huomiota on kiinnitettävä yhdisteiden toksikologiseen merkitykseen, todennäköisesti esiintyviin määriin ja hyväksynnän jälkeistä valvontaa ja seurantaa varten ehdotettujen analyttisten menetelmien käyttökelpoisuuteen. EFSA:n julkaisemissa tehoainekohtaisissa konklusioraporteissa on kaksi jäämän määritelmää: 1) valvontaa varten laadittu määritelmä, jota käytetään valvontalaboratorioissa ja se perustuu sellaisten mitattavien komponenttien valintaan, jotka soveltuvat käytössä oleville menetelmille, usein tämä määritelmä on käsittänyt ainoastaan muuttumattoman tehoaineen. 2) riskinarvioinnin määritelmä, joka kattaa kaikki relevantit, eli vaaraa ja mahdollisia riskejä aiheuttavat jäämäkomponentit, jotka muuttumattoman tehoaineen lisäksi voivat olla myös kasvi- tai eläinmetaboliitteja sekä hajoamistuotteita.
Kasvinsuojeluaine	Kasvinsuojeluaineella tarkoitetaan tehoainetta sekä yhtä tai useampaa tehoainetta sisältävää valmistetta siinä muodossa, jossa se toimitetaan käyttäjälle ja joka on tarkoitettu: a) suojelemaan kasveja tai kasvituotteita kasvintuhoojalta; b) vaikuttamaan kasvien elintoimintoihin muulla tavoin kuin ravinteina; c) vaikuttamaan kasvituotteiden säilyvyyteen, jollei näihin aineisiin ja valmisteisiin sovelleta elintarvikelisiä aineita koskevia erityissäännöksiä; d) tuhoamaan haitallisia kasveja; taikka e) tuhoamaan kasvin osia tai estämään kasvien haitallista kasvua;
Kasvunsääde	Tehoaine, joka vaikuttaa kasvien elintoimintoihin muulla tavoin kuin ravinteena. Käytetään esimerkiksi viljan lakoontumisen estämiseksi, hedelmien kypsymisen hidastamiseksi kuljetuksen aikana tai estämään rönkyjen muodostusta.
Kiintopisteannos	Kiintopisteannos (benchmark dose) eli annos, joka aikaansaa tietyn suuruisen vaikutuksen suurimpaan vasteeseen verrattuna (esim. 5 % tai 10 % maksimivaikutuksesta). Käytetään saman mekanismin omaavien tehoaineiden arvioinnissa. ADI- ja aRfD-arvoista poiketen, kiintopisteannoksia ei ole systemaattisesti lueteltu ja niiden määritelmät eivät vielä ole yhdenmukaisia.
Kumulatiivinen riskinarviointi	Kumulatiivinen riskinarviointi on analyysi, joka ottaa huomioon useiden agenssien tai aineiden samanaikaisen altistuksen eri lähteistä. Kumulatiivinen riskinarviointi on myös mahdollista tehdä yhdelle aineelle, jolle altistutaan eri lähteistä, esim. eri elintarvikkeista. Kumulatiivista riskinarviointia voidaan käyttää kartoittamaan aineryhmiin liittyviä raja-arvojen ylityksiä. Aineryhmät voidaan myös rajata tarkasti toksikologisen päätepisteen tai mekanismin perusteella, jolloin tarkastelun kohteena on yksi huolellisesti valittu vaara eli terveysvaikutus.

LOD	Limit of Determination, mitattavan aineen eli analyytin pienin pitoisuus, joka voidaan havaita tietyllä menetelmällä.
LoP	Level of Protection ilmaisee kuinka suuri osa väestöstä tai tarkasteltavasta populaatiosta jää alle ylimmän turvallisen altistustason. EFSA:n ohjeistuksissa suositellaan arvoa 99,99 %, mikä vastaa todennäköisyyttä 0,01 %, jolloin tarkasteltavan altistustason voi ylittää yksi henkilö kymmenestä tuhannesta
LOQ	Limit of Quantification eli LOQ (IUPAC) on alin pitoisuus, jolla yksiselitteisesti voidaan osoittaa analyytin läsnäolo sellaisella tavalla, jolla saanto ja suhteellinen keskihajonta (RSD) ovat hyväksyttävällä tasolla. LOQ-pitoisuudesta käytetään myös nimitystä LOD eli Limit of Determination tai menetelmän alin validointiraja. Kasvinsuojeluainejäämien yhteydessä määrittäminen (usein kvantitointiraja) määritellään alhaisimmaksi testatuksi pitoisuudeksi, jossa saadaan hyväksyttävä keskisaanto (tavallisesti 70—110 % suhteellisen standardipoikkeaman ollessa mieluummin ≤ 20 %; joissakin perusteluissa tapauksissa voidaan hyväksyä alhaisemmat tai korkeammat keskisaannot sekä korkeammat suhteelliset standardipoikkeamat).
MRL	Maximum Residue Level, enimmäismäärä ilmaisee yhden tehoaineen suurimman sallitun jäämäpitoisuuden (valvonnan jäämän määritelmän mukaisesti) elintarvike-raaka-aineessa eli tuotteessa. Enimmäismäärän asettaminen pohjaa kenttäkokeisiin, joissa kasvinsuojeluun tarkoitettua valmistetta käytetään valmistajan esittämällä tavalla. Enimmäismäärä ei kuvaa aineen haitallisuutta, vaan sitä vastaako valmisteen käyttö valmisteen lupaehtoja, toisin sanoen onko elintarvike tuotettu hyvää maatalouskäytäntöä (GAP) noudattaen. Enimmäismäärä ei saa vaarantaa elintarvike raaka-aineen turvallisuutta. Turvallisuutta arvioitaessa samassa tuotteessa esiintyviä muita samalla tai eri tavalla vaikuttavia tehoainejäämiä ei oteta huomioon. Enimmäismäärät eivät korreloi ADI ja aRfD -arvojen kanssa.
NOAEL-arvo	No Adverse Effect Level. Haitaton annos on kynnyсарvo, joka vastaa suurinta tehoaineannosta, jonka eläinkokeissa ei ole havaittu tuot-tavan tilastollisesti merkittävää haittavaikutusten esiintyvyyden tai vakavuuden lisääntymistä. NOAEL-arvoja käytetään toksikologisten viiteannosten esim. ADI:n ja aRfD:n asettamisessa. NOAEL-tasolla voi esiintyä tiettyyn tehoaineeseen liittyviä vaikutuksia, mutta ne eivät ole sellaisia, jotka voidaan tulkita haitallisia vaikutuksia edeltäviksi oireiksi.
PPP Annex I -luettelo	EU-lainsäädännössä hyväksytyjen tehoaineiden luettelo, ns. positiivi-luettelo. Direktiivin 91/414/EEC Liite I.
PRAPeR	PRAPeR (Pesticide Risk Assessment Peer-Review) on Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen, EFSA:n, koordinoima tehoaine-riskinarviointien tieteellinen vertaisarviointiprosessi, jossa arviointityö on jaettu jäsenmaiden kesken. EU-jäsenmaat, Suomi mukaan lukien, ovat laatineet kullekin maalle arvioitavaksi määrättyjä tehoaineita koskevat riskinarvioinnit, joita EFSA:n ja muiden jäsenvaltioiden edustajat kommentoivat. Myös suurelle yleisölle on varattu mahdollisuus kommentointiin.
Riski	Riskillä tarkoitetaan tarkasteltavan tekijän (agenssin) aiheuttamien haittavaikutusten todennäköisyyttä organismissa, populaatiossa tai ekosysteemissä. Riskillä ymmärretään myös sellaisten haittavaikutusten esiintymistihyettä, jotka ovat seurausta altistumisesta mainitulle tekijälle.
Riskinarviointi	Tieteelliseen näyttöön perustuva prosessi, johon tyypillisesti kuuluu vaaranarviointi, ja joka käsittää vaaran tunnistamisen sekä siihen liittyen annosvasteen selvittämisen, altistustason arviointi ja riskin luonnehdinta.

Saanti, saanninarviointi	Vrt. dietäärinen altistus. Toisinaan saanti käsitettä käytetään kuvaamaan imeytyvää osuutta, toisinaan taas sitä määrää (ravinto)ainetta, joka saadaan ravinnon mukana. Virallisissa dokumenteissa esiintyy myös termi saantoarvio. Altistus on suositeltavampi käsite silloin kun kyse on vierasaineista. Elimistöön imeytyneestä altistuksen osuudesta käytetään tässä raportissa käsitettä sisäinen annos.
Tehoaine	Kasvinsuojeluaineen tehoaineella tarkoitetaan aineita tai pieneliöitä, mukaan lukien virukset, joilla on yleinen tai erityinen vaikutus kasvintuhoojiin taikka kasveihin, kasvinosiin tai kasvituotteisiin. Lainsäädännössä kasvinsuojelu-aineella tarkoitetaan sekä tehoainetta että valmistetta.
Torjunta-aine	Torjunta-aine on termi, joka kattaa kaikki aineet tai tuotteet, joilla eliminoidaan haitallisia eliöitä (organismeja). Torjunta-aineet jaetaan käytön perusteella kasvinsuojeluaineisiin ja biosideihin. Sama aine voi kuulua kumpaankin ryhmään.
Tuote	Hyödyke, tässä raportissa elintarvikeraaka-aine, jota voidaan käyttää sellaisenaan tai prosessoinnin jälkeen elintarvikkeena.
Vaara	Vaara on yhden tai useamman tarkasteltavan tekijän sellainen luontainen ominaisuus tai ominaisuuksien joukko, jonka seurauksena tekijän vaikutuspiiriin voi olosuhteista riippuen liittyä haittavaikutuksia ihmiselle, muille organismeille tai ympäristölle (Duffus J.H. ym. 2007).
Vaaran arviointi	Vaaran arviointi perustuu tietoihin aineen luontaisista ominaisuuksista, ja sen tarkoituksena on ihmisten terveydelle aiheutuvan vaaran tai ympäristövaarojen arviointia. Sama vaara voi esiintyä eri aineilla. Vaaran arviointi sisältää vaaran tunnistamisen ja annosvasteen selvittämisen.

Viitteet

Internet Communication Towards a thematic strategy on the sustainable use of pesticides. 2010 http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/chemical_products/l21288_en.htm

63/2002/EY (2002) Komission direktiivi 63/2002/EY, annettu 11 päivänä heinäkuuta 2002, yhteisön näytteenottomenettelyistä kasvi- ja eläinperäisten tuotteiden torjunta-ainejäämien virallisessa tarkastuksessa ja direktiivin 79/700/ETY kumoamisesta (ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

76/895/ETY (1976) Neuvoston direktiivi 76/895/ETY, annettu 23 päivänä marraskuuta 1976, hedelmien ja vihannesten torjunta-ainejäämien enimmäismäärien vahvistamisesta

86/363 (1986) Neuvoston direktiivi 86/362/ETY, annettu 24 päivänä heinäkuuta 1986, viljojen torjunta-ainejäämien enimmäismääristä

86/363/ETY (1986) Neuvoston direktiivi 86/363/ETY, annettu 24 päivänä heinäkuuta 1986, eläinkunnasta peräisin olevissa elintarvikkeissa ja niiden pinnassa olevien torjunta-ainejäämien enimmäismäärien vahvistamisesta

90/642/ETY (1990) Neuvoston direktiivi 90/642/ETY, annettu 27 päivänä marraskuuta 1990, torjunta-ainejäämien enimmäismäärien vahvistamisesta

tietyille kasvikkunnasta peräisin oleville tuotteille, mukaan lukien hedelmät ja vihannekset

91/414/ETY (1991) Neuvoston direktiivi 91/414/ETY, annettu 15 päivänä heinäkuuta 1991, kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta.

149/2008 (2008) Komission asetus (EY) No:o 149/2008, annettu 29 päivänä tammikuuta 2008, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 396/2005 muuttamisesta sen liitteen I kattamien tuotteiden jäämien enimmäismääriä koskevien liitteiden II, III ja IV vahvistamiseksi (ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

178/2006EY (2006) Komission asetus (EY) N:o 178/2006, annettu 1 päivänä helmikuuta 2006, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 396/2005 muuttamisesta liitteen I vahvistamiseksi niiden elintarvikkeiden ja rehujen luetteloimiseksi, joihin torjunta-ainejäämien enimmäismääriä sovelletaan.

396/2005EY (2005) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus, annettu 23 päivänä helmikuuta 2005, torjunta-ainejäämien enimmäismääristä kasvi- ja eläinperäisissä elintarvikkeissa ja rehuissa tai niiden pinnalla sekä neuvoston direktiivin 91/414/ETY muuttamisesta liite 1.

- 1107/2009/EY (2009) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1107/2009, annettu 21 päivänä lokakuuta 2009, kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta sekä neuvoston direktiivien 79/117/ETY ja 91/414/ETY kumoamisesta
- AOAC (1990) Organochlorine and organophosphorus pesticide residues, gas chromatographic method 985.22. kirjassa Cunniff, P. A. (toim.), AOAC Arlington MD sivut 10 - 11.
- Bar-On, P., Millard, C. B., Harel, M., Dvir, H., Enz, A., Sussman, J. L. ja Silman, I. (2002) Kinetic and structural studies on the interaction of cholinesterases with the anti-Alzheimer drug rivastigmine. *Biochemistry* 41, 3555 - 3564.
- Birks, J., Evans, J. G., Iakovidou, V., Tsolaki, M. ja Holt, F. E. (2009) Rivastigmine for Alzheimer's disease *Cochrane Database of Systematic Reviews* 15 (2)
- Bjorling-Poulsen, M., Andersen, H. R ja Grandjean, P. (2008) Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe *Environ. Health* 7, 50 -
- Blystone, C. R., Lambright, C. S., Cardon, M. C., Furr, J., Rider, C. V., Hartig, P. C., Wilson, V. S. ja Gray, L. E., Jr. (2009) Cumulative and antagonistic effects of a mixture of the antiandrogens vinclozolin and iprodione in the pubertal male rat *Toxicol. Sci.* 111, 179 - 188.
- Boon, P. E., van der Raaij, M. T. ja van Klaveren, J. D. (2008) Cumulative risk assessment of the exposure to organophosphorus and carbamate insecticides in the Dutch diet *Food Chem. Toxicol.* 46, 3090 - 3098.
- Borzelleca, J. F. (2000) Paracelsus: herald of modern toxicology. *Toxicol. Sci.* 5, 32 - 4.
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2010) Examination of plant protection product samples - Annual Report 2009. (Referat 206 - Labor für Formulierungschemie)
- Cockcroft, D. W. ja Gault, M. H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16, 31 - 41.
- Cramer, G. M., Ford, R. A. ja Hall, R. L. (1978) Estimation of toxic hazard--a decision tree approach. *Food Cosmet. Toxicol.* 16, 255 - 276.
- de Zulueta, J., Mujtaba, S. M. ja Shah, I. H. (1980) Malaria control and long-term periodicity of the disease in Pakistan *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 74, 624 - 632.
- Doherty, M., Raffaele, K., Farwell, Dapson, S., Schumacher, K., Arthur, J. ja Hardy, J. (2006) 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compounds.
- Dourson, M.L., Charnley, G. ja Scheuplein, R. (2002) Differential Sensitivity of Children and Adults to Chemical Toxicity: II. Risk and Regulation. *Reg. Tox. Pharmacol.* 35, 448-467.
- Duffus, J.H., Nordberg, M. ja Templeton, D. M. (2007) Glossary of terms used in toxicology, 2nd edition (IUPAC Recommendations 2007) *Pure Appl. Chem.* 79, 1153 - 1344.
- EFSA (2006) Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbaryl. *EFSA Scientific Report* 80, 1 - 71.
- EFSA (2009) Scientific Opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure through food from these pesticides on human health. *The EFSA J* 7, 1 - 187.

EFSA scientific panel (2007) Reasoned opinion on the potential chronic and acute Risk to consumers' health arising from proposed temporary eu MRLs according to regulation (EC) no 396/2005 on maximum residue levels of pesticides in food and feed of plant and animal origin.

ElDesoky, E. S. (2007) Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly *Am. J. Ther.* 14, 488 - 498.

Elintarvikelaki 23/2006.

Friis-Hansen, B. (1961) Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition *Pediatrics* 28, 169 - 181.

Ginsberg, G., Hattis, D., Sonawane, B., Russ, A., Banati, P., Kozlak, M., Smolenski, S. ja Goble, R. (2002a) Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature *Toxicological Sciences* 66, 185 - 200.

Ginsberg, G., Hattis, D., Sonawane, B., Russ, A., Banati, P., Kozlak, M., Smolenski, S. ja Goble, R. (2002b) Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicological Sciences* 66, 185 - 200.

Gregory, J., Lowe S., Bates C.J., Prentice A., Jackson L.V., Smithers G., Wenlock, R. ja Farron M. (2000) National Diet and Nutrition Survey: Young people aged 4 to 18 years. (Volume 1: Report of the diet and nutrition survey)

Grigoryan, H., Li, B., Anderson, E. K., Xue, W., Nachon, F., Lockridge, O. ja Schopfer, L. M. (14-8-2009) Covalent binding of the organophosphorus agent FP-biotin to tyrosine in eight proteins that have no active site serine. *Chem. Biol. Interact.* 180, 492 - 498.

Hamilton, D., Ambrus, A., Dieterle, R., Felsot, A., Harris, C., Petersen, B., Racke, K., Wong, S. S., Gonzalez, R., Tanaka, K., Earl, M., Roberts, G ja Bhula, R. (2004) Pesticide residues in food - acute dietary exposure *Pest Management Science* 60, 311 - 339.

Henderson, L., Gregory J. ja Swan G (2002) Types and quantities of Food consumed.

Hoare, J., Henderson, L., Bates, C.J., Prentice, A., Birch, M., Swan, G. ja Farron, M. (2004) The National Diet and Nutrition Survey of Adults aged 19-64 years.

JMPR (1999) Procedures for estimating acute reference dose. Pesticide residues in food—1998. 14 - 17.

Kemikaalilaki 1198/1999.

Kleiber, M. (1961) The fire of life. An introduction to animal energetics., Wiley et Sons New York

Kroes, R., Galli, C., Munro, I., Schilter, B., Tran, L., Walker, R. ja Wurtzen, G. (2000) Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing *Food Chem Toxicol* 38, 255 - 312.

Kroes, R., Kleiner, J. ja Renwick, A. (2005) The threshold of toxicological concern concept in risk assessment *Toxicological Sciences* 86, 226 - 230.

Kroes, R. ja Kozianowski, G. (2002) Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment. *Toxicology Letters* 127, 43 - 46.

Kupila, A., Muona, P., Simell, T., Arvilommi, P., Savolainen, H., Hamalainen, A. M., Korhonen, S., Kimpimäki, T., Sjooroo, M., Ilonen, J., Knip, M. ja Simell, O. (2001) Feasibility of genetic and immunological prediction of type I diabetes in a population-based birth cohort *Diabetologia* 44, 290 - 297.

- Kyttälä P., Erkkola, M., Kronberg-Kippilä C., Tapanainen H., Veijola R., Simell O., Knip M. ja Virtanen S.M. (2010) Food consumption and nutrient intake in Finnish 1- to 6-year -old children.
- Lehman, A. J. ja Fitzhugh, O. G. (1954) 100-fold margin of safety. *Assoc. Food Drug Off. U.S.Q. Bull.* 18, 33-35.
- Lehtola, V. (2010) *Finpro Maaraportti Thaimaa.*
- Li, B., Schopfer, L. M., Grigoryan, H., Thompson, C. M., Hinrichs, S. H., Masson, P. ja Lockridge, O. (2009) Tyrosines of human and mouse transferrin covalently labeled by organophosphorus agents: a new motif for binding to proteins that have no active site serine. *Toxicol. Sci.* 107, 144 - 155.
- Li, Q. (2007) New mechanism of organophosphorus pesticide-induced immunotoxicity. *J. Nippon Med. Sch* 74, 92 - 105.
- Lipinski, C. ja Hopkins, A. (2004) Navigating chemical space for biology and medicine. *Nature* 432, 855 - 861.
- Lockridge, O. ja Schopfer, L. M. Review of tyrosine and lysine as new motifs for organophosphate binding to proteins that have no active site serine. *Chem. Biol. Interact.* 187, 344- 348.
- Lotti, M. ja Moretto, A. (2005) Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol. Rev.* 24, 37 - 49.
- Lotti, M. ja Moretto, A. (2006) Do carbamates cause polyneuropathy? *Muscle Nerve* 34, 499 - 502.
- Mahmood, I. (2007) Application of allometric principles for the prediction of pharmacokinetics in human and veterinary drug development. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 1177 - 1192.
- Mahmood, I. (2010) Theoretical versus empirical allometry: Facts behind theories and application to pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.* 99, 2927 - 2933.
- Makris, S. L., Thompson, C. M., Euling, S. Y., Selevan, S. G ja Sonawane, B. (2008) A lifestage-specific approach to hazard and dose-response characterization for children's health risk assessment. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 83, 530 - 546.
- Malin, R., Knuuti, J., Janatuinen, T., Laaksonen, R., Vesalainen, R., Nuutila, P., Jokela, H., Laakso, J., Jaakkola, O., Solakivi, T. ja Lehtimäki, T. (2001) Paraoxonase gene polymorphisms and coronary reactivity in young healthy men. *J. Mol. Med.* 79, 449 - 458.
- Manthripragada, A. D., Costello, S., Cockburn, M. G., Bronstein, J. M ja Ritz, B. (2010) Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease. *Epidemiology* 21, 87 - 94.
- Matsuda, K., Buckingham, S. D., Kleier, D., Rauh, J. J., Grauso, M ja Sattelle, D. B. (2001) Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 22, 573 - 580.
- Matsuda, K., Kanaoka, S., Akamatsu, M ja Sattelle, D. B. (2009) Diverse actions and target-site selectivity of neonicotinoids: structural insights. *Mol. Pharmacol.* 76, 1 - 10.
- Mino, C., Arevalo, M., Sanchez, M. E. ja Leone, P. E. (2004) Chromosome and DNA damage analysis in individuals occupationally exposed to pesticides with relation to genetic polymorphism for CYP 1A1 gene in Ecuador. *Mutat. Res.* 562, 77 - 89.
- Morselli, P. L., Franco-Morselli, R. ja Bossi, L. (1980) Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related dif-

ferences and therapeutic implications. *Clin. Pharmacokinet.* 5, 485 - 527.

Müller, L., Mauthe, R. J., Riley, C. M., Andino, M. M., Antonis, D. D., Beels, C., DeGeorge, J., De Knaep, A. G., Ellison, D., Fagerland, J. A., Frank, R., Fritschel, B., Galloway, S., Harpur, E., Humfrey, C. D., Jacks, A. S., Jagota, N., Mackinnon, J., Mohan, G., Ness, D. K., O'Donovan, M. R., Smith, M. D., Vudathala, G. ja Yotti, L. (2006) A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 44, 198 - 211.

Munro, I. C. (2010) Application of Threshold of Toxicological Concern in Food Safety Decisions *International Journal of Toxicology* 29, 130 - 131.

Munro, I. C., Kennepohl, E. ja Kroes, R. (1999) A procedure for the safety evaluation of flavouring substances. *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Food Chem Toxicol* 37, 207 - 32.

Munro, I. C., Renwick, A. G. ja Danielewska-Nikiel, B. (2008) The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment *Toxicology Letters* 80, 151 - 156.

Ovaskainen, M. L., Nevalainen, J., Uusitalo, L., Tuokkola, J. J., Arkkola, T., Kronberg-Kippila, C., Veijola, R., Knip, M. ja Virtanen, S. M. (2009) Some similarities in dietary clusters of pre-school children and their mothers *Br. J. Nutr.* 102, 443 - 452.

Paturi, M., Tapanainen, H. ja Reinivuo, H. (2008) *Finravinto 2007 -tutkimus.* (B23/2008)

Penttilä, P.-L., Siivinen, K. ja Korkka, L. (2000) Torjunta-aineiden saannin arviointi kasviksista ja viljasta.

Pietinen, P., Paturi M., Reinivuo, H., Tapanainen H., Korhonen T., Hirvonen, T., Ovaskainen, M. L., Männistö, S., Vähätalo, L. ja Valsta, L. (2008) *Finravinto 2007 -tutkimus: Ravintotottumukset ovat kehittyneet enimmäkseen myönteiseen suuntaan Suomen Lääkärilehti* 33, 2595 - 2599.

Reinivuo, H., Hirvonen, T., Ovaskainen, M. L., Korhonen, T. ja Valsta, L. M. (2010) Dietary survey methodology of FINDIET 2007 with a risk assessment perspective *Public Health Nutrition* 13, 915 - 919.

Renwick, A. G. (1991) Safety factors and establishment of acceptable daily intakes. *Food Addit. Contam* 8, 135 - 149.

Renwick, A. G., Dorne, J. L. ja Walton, K. (2000) An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 31, 286 - 296.

Shahar, E., Bentur, Y., Bar-Joseph, G., Cahana, A. ja Hershman, E. (2005) Extrapyramidal parkinsonism complicating acute organophosphate insecticide poisoning. *Pediatr. Neurol.* 33, 378 - 382.

Strolin, Benedetti, M. ja Baltes, E. L. (2003) Drug metabolism and disposition in children. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 17, 281 - 299.

U.S.EPA (1998a) A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues into Human Health Dietary Exposure Assessments. (Draft. 63 FR 67063- 67066.)

U.S.EPA (1998b) Assigning Values to Nondetected/Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Dietary Exposure Assessments. (Draft. 63 FR 67063-67066)

van Klaveren, J. D., van Donkersgoed G., van der Voet, H., Stephenson C. ja Boon, P. E. (2009) Cumulative Exposure Assessment of Triazole Pesticides.(Project number: 872.447.01)

Verweij, P. E., Snelders, E., Kema, G. H., Mellado, E. ja Melchers, W. J. (2009) Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? *Lancet Infect. Dis.* 9, 789 - 795.

Wolansky, M. J. ja Harrill, J. A. (2008) Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol. Teratol.* 30, 55 - 78.

Xia, Y., Cheng, S., Bian, Q., Xu, L., Collins, M. D., Chang, H. C., Song, L., Liu, J., Wang, S. ja Wang, X. (2005) Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers *Toxicol. Sci.* 856, 15 - 623.

Yu, D. T., Peterson, J. F., Seger, D. L., Gerth, W. C. ja Bates, D. W. (2005) Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 147, 55 - 767.

