

1998:24

# Vetenskapliga Underlag för Hygieniska Gränsvärden 19

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden*  
*Ed. Per Lundberg*

---

ARBETE OCH HÄLSA VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-496-5 ISSN 0346-7821 <http://www.niwl.se/ah/>



*Arbetslivsinstitutet*

## Arbetslivsinstitutet

### *Centrum för arbetslivsforskning*

Arbetslivsinstitutet är nationellt centrum för forskning och utveckling inom arbetsmiljö, arbetsliv och arbetsmarknad. Kunskapsuppbyggnad och kunskapsanvändning genom utbildning, information och dokumentation samt internationellt samarbete är andra viktiga uppgifter för institutet.

Kompetens för forskning, utveckling och utbildning finns inom områden som

- arbetsmarknad och arbetsrätt,
- arbetsorganisation,
- belastningsskador,
- arbetsmiljöteknik,
- hälsoeffekter av det nya arbetslivets psykosociala problem,
- arbetsmedicin, allergi, påverkan på nervsystemet,
- kemiska riskfaktorer och toxikologi.

Totalt arbetar omkring 400 personer vid institutet. Forskning och utbildning sker i samarbete med bl a universitet och högskolor.

### ARBETE OCH HÄLSA

---

Redaktör: Anders Kjellberg  
Redaktionskommitté: Anders Colmsjö  
och Ewa Wigaeus Hjelm

© Arbetslivsinstitutet & författarna 1998  
Arbetslivsinstitutet,  
171 84 Solna, Sverige

ISBN 91-7045-496-5  
ISSN 0346-7821  
Tryckt hos CM Gruppen

# Förord

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetslivsinstitutet har till uppgift att ta fram och värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt (främst medicinskt-toxikologiskt) underlag för Arbetarskyddsstyrelsens förslag till hygieniska gränsvärden. I de flesta fall sker framtagandet av underlag på beställning av Arbetarskyddsstyrelsen. Kriteriegruppen skall inte föreslå något gränsvärde men så långt möjligt ange dos-respons- resp dos-effekt-samband samt ange den kritiska effekten vid exponering i arbetsmiljö.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser som t ex RTECS, Toxline, Medline, Cancerlit, Nioshtic och Riskline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t ex WHO, EU, US NIOSH, den Nederländska expertkommittén samt den Nordiska Expertgruppen. I några fall tar Kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, ofta i samarbete med US NIOSH eller den Nederländska expertkommittén.

Bedömningar görs av all relevant publicerad originallitteratur som återfunnits vid datasökning och i kriteriedokument. I undantagsfall används information från handböcker och "svåråtkomliga" dokument som t ex rapporter från US NIOSH och US EPA. Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet. Vid bedömningen av det vetenskapliga underlaget kvalitetsgranskas informationen i referenserna. I en del fall kan arbeten uteslutas ur underlaget om de inte uppfyller vissa kriterier. I andra fall kan de inkluderas med kommentaren att de bedöms icke vara användbara som underlag. Efter diskussion av utkasten vid Kriteriegruppens möten godkänns de och antages som Kriteriegruppens vetenskapliga underlag (consensus). Underlagen tillställs Arbetarskyddsstyrelsens sekretariat för hygieniska gränsvärden.

Detta är den 19:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 1997 till och med juni 1998. Tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 72). Redigering för tryckning har gjorts av Karin Sundström

Johan Högberg  
Ordförande

Per Lundberg  
Sekreterare

### Kriteriegruppen har följande sammansättning (juni 1998)

Olav Axelson		Yrkes- och Miljömedicin Universitetssjukhuset, Linköping
Sven Bergström		LO
Christer Edling		Arbets- och Miljömedicin Akademiska sjukhuset, Uppsala
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Francesco Gamberale		Arbetshälsoenheten Arbetslivsinstitutet
Lars Hagmar		Yrkes- och Miljömedicin Universitetssjukhuset, Lund
Johan Högberg	Ordförande	Enheten för Arbetsmedicin Arbetslivsinstitutet
Anders Iregren		Arbetshälsoenheten Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Enheten för Arbetsmedicin Arbetslivsinstitutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin Norrlands Universitetssjh. Umeå
Kjell Larsson		Enheten för Arbetsmedicin Arbetslivsinstitutet
Ulf Lavenius		Fabriksarbetareförbundet
Carola Lidén		Yrkes- och Miljödermatologi Karolinska sjukhuset, Stockholm
Per Lundberg	Sekreterare	Enh. för Toxikologi och Kemi Arbetslivsinstitutet
Bengt Olof Persson	Observatör	Enh. för Medicin Arbetsarkivstyrelsen
Bengt Sjögren		Arbetshälsoenheten Arbetslivsinstitutet
Kerstin Wahlberg	Observatör	Enh. för Kemi Arbetsarkivstyrelsen
Arne Wennberg		Internationella sekretariatet Arbetslivsinstitutet
Olof Vesterberg		Enh. för Arbetsmedicin Arbetslivsinstitutet

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden	
Dimetylamid	1
Grafit	6
Mjöldamm	13
Butylacetat	20
Diklorbensener	27
Fosforoxider	36
Kresol	43
Vätebromid	52
Naftalen	57
Sevofluran, Desfluran	68
Sammanfattning	71
Summary	71
Bilaga: Tidigare publicerade underlag	72

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Dimetylammin (DMA)

**1997-12-10**

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett dokument från den Nordiska Expertgruppen (1) samt publicerade artiklar av senare datum.

### **Kemisk-fysikaliska data. Användning**

CAS nr	24-40-3
Synonym	N-metylmetanamin
Formel	CH <sub>3</sub> -NH-CH <sub>3</sub>
Molvikt	45,08
Kokpunkt	7,4 °C
Smältpunkt	- 96 °C
Ångtryck	170 kPa (20 °C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 1,87 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,53 ppm

DMA är en lättantändlig gas vid rumstemperatur. Explosionsgränsen i luft är 2,8 - 14%. DMA kan även förekomma som en 25 - 60%-ig alkalisk vattenlösning. DMA är löslig i vatten, alkohol och eter. Ämnet har en stark lukt av ammoniak och luktgränsen har angivits till 0,047 - 0,34 ppm (1). Med nitrit kan DMA bilda dimetylnitrosamin som är levertoxiskt och carcinogent (8).

DMA används som utgångsmaterial inom kemisk och farmaceutisk industri, samt som accelerator i gummiindustri. Ämnet förekommer i pesticider, vid garvning och vid tvålframställning.

DMA förekommer naturligt i vissa födoämnen som t ex kål, selleri, majs, fisk och kaffe. DMA bildas endogen i kroppen. Dagligen utsöndras i urin omkring 15 - 25 mg DMA men den ökar kraftigt vid intag av fisk (4, 16).

### **Upptag biotransformation utsöndring**

När fyra försökspersoner drack 15 mg radioaktivt märkt vattenlösning av dimetylammin utsöndrades 94% av radioaktiviteten i urin inom tre dygn (87% under första dygnet). Små mängder (1 - 3%) återfanns i avföring och utandnings-

luft. Fem procent hade demetylerats till metylamin medan resten av dosen utsöndrades oförändrad. Upptaget från mag-tarmkanalen var snabbt ( $t_{1/2} = 8$  min) och halveringstiden för utsöndring var 6 - 7 timmar med plasma-clearance på 190 ml/min (18).

I tre grupper som ätit olika mycket fisk, 0, 390 respektive 1150 g/vecka, var utsöndringen av DMA i urin oberoende av fiskkonsumtion (16). I en tidigare studie hade personer som ätit fisk en ökad utsöndring av DMA i urin (17).

Vid studier på råttor som inandats 10 eller 175 ppm radioaktivt märkt DMA under 6 tim, återfanns de högsta mängderna radioaktivitet i nossallemhinnan omedelbart efter inhalationen. I urin utsöndrades inom 72 timmar 78 respektive 87%. Efter 72 timmar var 8 respektive 7% av radioaktiviteten kvar i kroppen (11). När råttor och mus genom gavage givits 20  $\mu\text{mol/kg}$  kroppsvikt radioaktivt märkt DMA utsöndrades 91% av radioaktiviteten i urin under det första dygnet. Efter tre dygn var 1% alltså kvar i kroppen. Huvuddelen (89% av dosen) utsöndrades oförändrat medan en liten del demetylerats (19).

När intag och utsöndring av naturligt förekommande metylaminer studerades på råttor (normal och "germ-free") uppmättes en nettosyntes av DMA med hjälp av tarmbakterier (14). Baserat på utsöndringsstudier tycks endast en liten del av DMA metaboliseras. Vid in vitro studier med mikrosomer från råttlever eller näs- och svalgslemhinna biotransformerades DMA till formaldehyd och dimetylhydroxylamin (10).

## **Toxiska effekter**

På grund av sitt höga pH-värde (12,5 vid 1 M lösning) kan kontakt ge upphov till hudirritation och nekros. En droppe i ögat på kanin gav upphov till en vit-blå färgning av hornhinnan vilken efter någon minut blev sklerotisk (12). Vid en undersökning av 5 fall av allergisk kontaktdermatit för gummihandskar testades patienterna för flera gummikemikalier inklusive DMA. DMA ansågs som möjlig orsak (9).

Några exponerings-relaterade effekter på ögon noterades inte hos personer yrkesmässigt exponerade för en blandning av ammoniak, dimetylformamid, monometylamin, DMA och trimetylamin med en total koncentration på 20  $\text{mg/m}^3$ . Av 120 exponerade personer undersöktes dock endast 75 (13).

I en annan studie fick 10 försökspersoner äta färsk fisk eller djupfryst fisk, vilken innehöll höga halter DMA bildade under frysförvaringen. Man mätte urinutsöndringen av 3-metyladenin, en DNA-alkyleringsprodukt (som en indikator på bildning av dimetylnitrosamin). Det var ingen skillnad i urinutsöndring av 3-metyladenin mellan ätare av färsk fisk och ätare av fryst fisk. När personerna dessutom intog 225 mg natriumnitrat en timme före intaget av fisk så ökades inte utsöndringen av 3-metyladenin (4).

Råttor som exponerats för 1000 ppm DMA i 6 timmar uppvisade hornhinneödem och trakeit. Vid 600 ppm förekom lätt trakeit och epitelial hyperplasi. När djuren exponerades för 2500 ppm eller högre förekom blödande trakeit, hornhinnenekros, skador på ögonlinsen, blödningar och nekros i nossallemhinnan samt

fokal levernekros (15). Enligt en opublicerad studie, citerad i ref 15, gav 18-20 veckors exponering (7 tim/dag; 5 dag/vecka) för 97 och 185 ppm DMA hornhinneskador hos marsvin och kanin men inte hos råtta och mus. Den lägre dosen gav också fettdegeneration och nekros i lever hos alla fyra djurarterna.

Tolv månaders exponering (6 tim/dag; 5 dag/vecka) för 10 ppm DMA orsakade hos råtta en ökad incidens av öroninflammation och inflammation i andningsvägarna. Några djur hade degenerativa förändringar i luktetelet. Vid 50 ppm förekom skivepitelsmetaplasi i andningsepitelet efter 6 månader och inflammation med epitelial hypertrofi och hyperplasi samt skador på luktetelet efter 12 månader. Vid 175 ppm var skadorna allvarligare med skador i nosen och hål i septum. Liknande effekter sågs hos möss vid motsvarande koncentrationer av DMA (2). Liknande skador sågs hos råttor som exponerats två år för 175 ppm. Små förändringar i näsepitelet och förändrad slemtransport i nosen iaktogs redan efter en dags exponering. Efter en vecka sågs en förlust av luktceller och svårare blödningar (6).

RD<sub>50</sub> (50% minskning av andningsfrekvens) beräknades hos råtta till 573 ppm och hos mus till 511 ppm (15). I en annan studie angavs RD<sub>50</sub> hos mus till 70 ppm (5).

Hos råtta, marsvin, kanin, apa eller hund som exponerats kontinuerligt under 90 dagar för 4,8 ppm DMA sågs inte några patologiska förändringar på lever, njure, hjärt-kärlsystem eller blod vilka kunde relateras till DMA (3). Hos samtliga arter förekom interstitiella inflammatoriska förändringar i lungan men inte några kemiskt inducerade histopatologiska förändringar. Det fanns inte några rapporter om kontroldjur eller uppgifter om undersökning av de övre luftvägarna.

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet**

I de flesta mutagentest har DMA givit ett negativt resultat, men punktmutationer inducerades i en stam av *Saccharomyces cerevisiae*. Hos råtta har inhalation av 0,27 eller 0,54 ppm DMA kontinuerligt i 90 dagar orsakat ökat antal aneuploida myeloblaster. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar (1).

Vid exponering för 50 ppm DMA under ett halvt år (6 tim/dag; 5 dagar/vecka) påvisades skivepitelsmetaplasi i andningsepitelet hos mus. Vid motsvarande exponering för 175 ppm DMA förekom metaplasi hos såväl råtta som mus (2, 6). I rapporterna sägs ingenting om observationer i andra organ.

När neutraliserad DMA dagligen gavs intraperitonealt till gravida möss under dag 1 - 17 (doser 0,25, 1, 2,5 och 5 mmol/kg kroppsvikt) sågs inte några embryonala effekter (7).

### **Dos-effekt och dos-responssamband**

Effekter av korttidsexponering för DMA är främst irritation av slemhinnor och ögon samt påverkan på andningen. Effekter har vid djurstudier setts från 70 ppm på mus och 100 ppm hos råtta. Vid högre exponeringsnivåer, över 175 ppm, påverkas nässlemhinnan. Effekter av längre tids exponering sammanfattas i Tabell



1. Lägsta observerade effektnivån (LOAEL) vid långtidsstudier på försöksdjur är 10 ppm, då smärre förändringar i nosepitel och luktsinnesceller förekom. Vid 50 ppm var effekterna kraftigare.

**Tabell 1.** Effekter på försöksdjur vid långtidsexponering för DMA (från ref 1).

Dos	Art	Effekt	Ref
5 ppm, 90 dagar	råtta, marsvin, kanin, hund, apa	interstitiella inflammatoriska förändringar i lunga; oklar relevans	3
10 ppm, 12 mån 6 tim/dag; 5 d/vecka	mus, råtta	smärre förändringar i nosepitel och luktsinnesceller	2
50 ppm, 12 mån 6 tim/dag; 5 d/vecka	mus, råtta	måttliga förändringar i nosepitel och luktsinnesceller, metaplasi	2
97-185 ppm, 8-20 veckor, 7 tim/dag; 5 d/vecka	mus, råtta, marsvin, kanin	skador på hornhinna och leverpåverkan	14
175 ppm, 1-2 år 6 tim/dag	råtta	metaplasi, kraftig påverkan på luftvägsepitel, minskad viktökning	2, 6

## Slutsatser

Baserat på huvudsakligen djurdata är den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för dimetylammin påverkan på luftvägarnas slemhinnor och luktsinnet. En icke-neutraliserad vattenlösning av dimetylammin kan ge frätskador vid direktkontakt beroende på sitt höga pH-värde.

Tillsammans med nitrit kan dimetylammin bilda dimetylnitrosamin som är carcinogen och levertoxisk.

## Referenser

1. Andersson E, Järvholm B. Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 110. Diethylamine, diethylenetriamine, dimethylamine and ethylenediamine. *Arbete och Hälsa* 1994;23:17-28.
2. Buckley LA, Morgan KT, Swenberg JA, James RA, Hamm Jr TE, Barrow CS. The toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice following a 1-year inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:341-352.
3. Coon RA, Jones RA, Jenkins Jr LJ, Siegel J. Animal inhalation studies on ammonia, ethylene glycol, formaldehyde, dimethylamine, and ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970;16:646-655.
4. Fay LB, Leaf CD, Gremaud E et al. Urinary excretion of 3-methyladenine after consumption of fish containing high levels of dimethylamine. *Carcinogenesis* 1997;18:1039-1044.
5. Gagnaire F, Azim S, Bonnet P, Simon P, Guenier JP, de Ceaurriz J. Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol* 1989;9:301-304.

6. Gross EA, Patterson DL, Morgan KT. Effects of acute and chronic dimethylamine exposure on the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;90:359-376.
7. Guest I, Varma DR. Developmental toxicity of methylamines in mice. *J Toxicol Environ Health* 1991;32:319-330.
8. Haugen Å. Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 91. N-Nitrosoforbindelser og kreft. *Arbete och Hälsa* 1990;33:1-60.
9. Kaniwa M-A, Isama K, Nakamura A, et al. Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis. Application to cases from rubber gloves. *Contact Dermatitis* 1994;31:65-71.
10. McNulty MJ, Casanova-Schmitz M, Heck AH. Metabolism of dimethylamine in the nasal mucosa of the Fischer 344 rat. *Drug Metab Dispos* 1983;11:421-425.
11. McNulty MJ, Heck AH. Disposition and pharmacokinetics of inhaled dimethylamine in the Fischer 344 rat. *Drug Metab Dispos* 1983;11:417-420.
12. Mellerio J, Weale RA. Hazy vision in amine plant operatives. *Br J Ind Med* 1966;23:153-154.
13. Moeller W. Untersuchungen chronisch Amin- und Dimethyl-Formamid-Exponierter und sich daraus ergebender Konsequenzen für augenärztliche Reihenuntersuchungen. *Z Gesamt Hyg Ihre Grenzgeb* 1972;18:332-335.
14. Smith JL, Wishnok JS, Deen WM. Metabolism and excretion of methylamines in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;125:296-308.
15. Steinhagen WH, Swenberg JA, Barrow CS. Acute inhalation toxicity and sensory irritation of dimethylamine. *Am Ind Hyg Assoc J* 1982;43:411-417.
16. Svensson B-G, Åkesson B, Nilsson A, Paulsson K. Urinary excretion of methylamines in men with varying intake of fish from the Baltic Sea. *J Toxicol Environ Health* 1994;41:411-420.
17. Zeisel SH, DaCosta K-A. Increase in human exposure to methylamine precursors of N-nitrosamines after eating fish. *Cancer Res* 1986;46:6136-6138.
18. Zhang AQ, Mitchell SC, Barrett T, Ayesh R, Smith RL. Fate of dimethylamine in man. *Xenobiotica* 1994;24:379-387.
19. Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL. Fate of dimethylamine in rat and mouse. *Xenobiotica* 1994;24:1215-1221.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Grafit

1997-12-10

### **Kemisk-fysikaliska data. Användning**

CAS nr	7782-42-5, 1399-57-1, 12424-49-6, 12751-41-6
Formel	C
Molvikt	12,01
Täthet	2,09-2,23 g/cm <sup>3</sup>
Smältpunkt	sublimerar vid 3850 °C (101,3 kPa)

Grafit är en mjuk, kristallin form av kol som kan förekomma naturligt eller framställas syntetiskt. Naturlig grafit kan klassificeras som kristallint eller mikrokristallint (ibland kallat amorft) och innehåller olika föroreningar bl a kvarts. Innehållet av fri silika i naturlig grafit varierar mycket, men kan uppgå till mer än 11% (11, 27). Syntetisk grafit är nästan rent kristallint kol (21). Det kan framställas genom upphettning till 2800-3000 °C av en blandning av kol eller petroleumkoks samt koltjärebeck, en mindre mängd petroleumbaserad olja och i vissa fall antracitkol (1, 17, 24, 27). Kvartsinnehållet i syntetisk grafit har uppgivits ligga under 1% (28).

Grafit är mycket motståndskraftigt mot upphettning och kemisk påverkan och används inom bl a metallurgisk industri, gjuteriindustri och kemisk industri. Naturlig grafit används vid tillverkning av stål och gjutjärn och i pulvriserad form i gjutsand. Vid framställning av eldfast material som används i blästerugnar och i t ex deglar eller lödskopor har naturlig grafit tidigare använts mycket, men numera förekommer syntetisk grafit i stor utsträckning. Naturlig grafit används också i motor- och generatorborstar. Kolelektroder som används t ex inom stålindustri och elektrokemisk industri och material använt i atomreaktorer (neutronmoderatorer) framställs av syntetisk grafit. Vid framställning av smörjmedel används syntetisk grafit eller naturlig grafit med hög renhet. Vid tillverkning av blyertspennor används naturlig grafit i mikrokristallin form (10, 14, 21, 27).

### **Upptag, distribution, utsöndring**

Inga kvantitativa uppgifter om upptag av grafit via lungor, hud eller mag-tarmkanal har påträffats. Kvantitativa data angående distribution och utsöndring saknas också.

## Toxiska effekter

### *Humandata*

Mer än 550 fall av dammlunga har rapporterats vid yrkesmässig exponering för damm innehållande grafit (11, 22, 24, 30, 31, 32). Såväl enkla som progressiva former av dammlunga har påvisats och de uppges påminna kliniskt/röntgenologiskt om vanlig koldammlunga. Oklarheter angående dammets sammansättning förekommer ofta och kvantitativa exponeringsdata saknas vanligen helt, men många fall har karakteriserats som blanddammspneumokonioser (exponering för grafit och samtidig eller tidigare exponering för t ex andra typer av koldamm och/eller kvarts) (11, 14, 19, 26).

I några studier (8, 9, 13, 15, 16, 30) har dammlunga som enbart/huvudsakligen förorsakats av grafit uppgivits förekomma (analysresultat föreligger i vissa studier). I en studie (15, 16) rapporterades grafitpneumokonios hos en person som arbetat 17 år med att slipa syntetisk grafit. Han hade tidigare arbetat 25 år som murarhantlangare. Damm från arbetsplatsen visades innehålla mer än 90% kol och mindre än 0,02% fri silika och vid undersökning av lungvävnad indikerades frånvaro av kiselartat material. I en annan studie (ofullständigt avrapporterad) uppgavs att dammlunga konstaterats hos 8 personer, som arbetat minst 15 år vid en grafitfabrik (grafittyp angavs ej). Kvarts kunde enligt uppgift inte påvisas vid analys av grafitdamm (8). I en amerikansk studie (18) rapporterades allvarlig dammlunga hos en arbetare, som exponerats för grafitdamm (grafittyp angavs ej) under många år. Vid analys av lungvävnad och damm från arbetsplatsen påvisades ingen silika och det noterades att det kol som lungorna innehöll huvudsakligen utgjordes av grafit. I ett senare arbete (9) antydde emellertid att silika kan ha spelat viss roll vid utvecklingen av dammlunga i detta fall. Flera andra fall av pneumokonios hos personer höggradigt exponerade för grafitinnehållande damm rapporterades dock i denna referens (9) och i ett av dessa fall uppgavs att silika troligen inte bidragit till utvecklingen av pneumokonios. Analys av damm från arbetsplatsen indikerade att dammet huvudsakligen utgjordes av grafit och innehöll spår av kristallint material (ej silika).

I en japansk studie (20) över 256 personer som arbetat med tillverkning av kolektroder rapporterades sk grafitpneumokonios (röntgenologiska förändringar) hos 43,8% av arbetarna (112 fall). Antalet fall ökade markant vid exponeringstider över 10 år, men redan vid 5-9 års exponeringstid hade nästan 40% av individerna (i denna exponeringsgrupp) lättare former av röntgenförändringar. Vid uppföljning under 4 år kunde man påvisa att de röntgenologiska förändringarna förvärrades. Störningar i lungfunktionen påvisades i studien, men de uppgavs vara betydligt mindre uttalade än de röntgenologiska förändringarna. Histopatologisk undersökning gjordes i två fall (fall 1 - arbetat med tillverkning av kolektroder i 24 år, fall 2 - anställd vid fabriken i 17 år) och därvid konstaterades bl a omfattande bindvävsomvandling i lungorna. Lufthalterna uppmättes till mellan 14,5 och 138,8 mg/m<sup>3</sup> (i genomsnitt 57,6 mg/m<sup>3</sup>) eller 328-3935

(genomsnitt 967) partiklar/cm<sup>3</sup> och 68,8% av totaldammet var under 1 µm. Vid analys av på arbetsplatsen deponerat damm (röntgendiffraktion) konstaterades att mer än 99,6% utgjordes av kol, medan mindre än 0,1% utgjordes av fri silika. Vid analys av damm från lungorna genom röntgendiffraktion (2 fall) uppgavs grafit (sannolikt syntetisk grafit) ha påvisats. Författarnas slutsatser var att grafit eller kol vanligen orsakar en relativt lätt vävnadsreaktion, men att allvarlig pneumokonios kan uppkomma vid inhalation av stora mängder damm och att utvecklingen inte bara beror på dammets kvalitet utan också på kvantiteten. Det bör noteras att pneumokonios hos personer sysselsatta med tillverkning av kol-elektroder i andra fall ej relaterats till grafit utan till exponering för damm av koks och antracitkol (33).

#### *Djurdata*

I en studie på råttor (2) med exponering genom inhalation för 1, 10, 105 eller 520 mg/m<sup>3</sup> syntetisk grafit (<0,1% kvarts) under 4 timmar och efterföljande lungsköljning rapporterades tecken på övergående inflammation och makrofagaktivering vid den högsta dosen.

I en annan studie (28, 29) exponerades råttor genom inhalation för 100 mg/m<sup>3</sup> naturlig grafit (1,85% silika) respektive syntetisk grafit (< 1% silika) 4 timmar/dag under 4 dagar. Vid biokemisk och cytologisk analys (lungsköljning) efter 24 timmar påvisades svaga tecken på inflammation. Förändringarna, som var övergående, var något större vid exponering för naturlig grafit än vid exponering för syntetisk grafit. Histopatologisk undersökning visade i ett fåtal fall (syntetisk grafit) minimala foci av epitelial hyperplasi. Inga biologiskt signifikanta förändringar i lungfunktion noterades.

Vid intermittent inhalationsexponering för 100 eller 200 mg/m<sup>3</sup> grafitaerosol (renhet anges ej) under 4 veckor (råttor) rapporterades koncentrationsberoende förändringar i lungfunktionstester, som möjligen tydde på en smärre försämring av lungfunktionen. Ökad relativ lungvikt noterades också, framför allt två veckor efter avslutad exponering och vid den högre lufthalten. Vid lungsköljning påvisades koncentrationsberoende (även durations- och frekvensberoende) förändringar (inflammationssvar), som av författarna tolkades som irritations-effekter. Inga anmärkningsvärda effekter observerades vid histopatologisk undersökning (3).

Inga anmärkningsvärda effekter i lungorna rapporterades i en annan studie (5) vid inhalationsförsök på råttor och hamster med exponering för 1 mg/m<sup>3</sup> ospecificerat grafitdamm 12 timmar/dag under upp till 4 respektive 3 månader.

Syntetisk grafit innehållande 0,44% fri silika eller naturlig grafit innehållande 12,75% fri silika administrerades intratrakealt som en 5%-ig suspension (0,2 ml) vid tre tillfällen (en veckas intervall) till råttor. Djuren avlivades 31, 185, 273 eller 366 dagar efter den sista injektionen och det kunde därvid konstateras att syntetisk grafit inte inducerade märkbara inflammatoriska förändringar, medan naturlig grafit inducerade progressiv cellulär inflammation. Bindvävsomvandling (kollagen) noterades inte i nämnvärd utsträckning (23).

Vid intratrakeal injektion av 50 mg naturlig grafit till råttor och avlivning 6-9 månader senare rapporterades i en studie (12) en ökning av fina retikulinfibrer i lungorna, medan kollagen bindvävsomvandling endast påvisades i liten utsträckning. I en annan studie på råttor (4) påvisades tilltagande, men låggradig bindvävsomvandling (retikulinfibrer) 150-600 dagar efter en intratrakeal injektion av en suspension av 100 mg grafitdamm (1 ml) innehållande 1,6% kvarts.

Vid administration av 0,5 ml av en suspension (5-10 mg) av ren syntetisk grafit i luftvägarna (intratrakeal injektion) till råttor, rapporterades att bindvävsomvandling (ökning av kollagenfaser) kunde påvisas i lungorna 150 dagar eller mer efter exponeringen. Graden av bindvävsomvandling föreföll dock vara beroende av mängden damm och tilltog inte med tiden (7).

Vid injektion i luftstrupen på råttor av en suspension (1,5 ml) innehållande 100 mg ren grafit (0,24% silika) eller 98 mg ren grafit och 2 mg (2%) kvarts rapporterades att låggradig bindvävsomvandling (retikulinfibrer) kunde observeras efter c:a 11 veckor hos råttor som erhållit enbart grafit, medan samma grad av fibros påvisades efter c:a 7 veckor hos råttor som exponerats för både grafit och kvarts. I den senare gruppen tilltog graden av bindvävsomvandling efter 171 dagar och kvarstod sedan på denna nivå (25).

I en studie på får (6) undersöktes påverkan på lungorna 2,4, 6 och 8 månader efter en infusion av 100 mg grafit (suspension) i luftvägarna. Tecken på en smärre övergående inflammatorisk process kunde påvisas vid lungsköljning (efter 2 månader), men däremot noterades inte någon aktivering av fibrogena processer.

### **Carcinogenicitet, teratogenicitet, mutagenicitet**

Inga studier har påträffats.

### **Dos-effekt och dos-responssamband**

Det föreligger ett samband mellan yrkesmässig exponering för naturlig grafit och förekomsten av pneumokonios, men tillgängliga data tillåter inte någon bedömning av dos-respons- eller dos-effektsamband. Frekvens och svårighetsgrad påverkas sannolikt av halten av fri silika i dammet.

Få tillförlitliga uppgifter föreligger när det gäller syntetisk grafit, men pneumokonios har rapporterats i en studie (15, 16) hos en person som exponerats för syntetisk grafit innehållande <0,02% fri silika och i en annan studie (20) hos personer som enligt uppgift exponerats för grafit innehållande <0,1% fri silika (sannolikt syntetisk grafit). Lufthalterna uppmättes i den senare studien (20) till mellan 14,5 och 138,8 mg/m<sup>3</sup>.

Samband mellan exponering och effekt hos försöksdjur vid inhalation eller intratrakeal administration av grafit sammanfattas i tabell 1 och 2.

**Tabell 1.** Effekter på försöksdjur vid inhalation av grafit.

Exponering	Djurart	Effekt	Ref
520 mg/m <sup>3</sup> 4 tim av syntetisk grafit (<0,1% kvarts)	råtta	övergående inflammation och makrofagaktivering i lungorna	2
100 mg/m <sup>3</sup> 4 tim/dag, 4 dgr av naturlig grafit (1,85% silika) resp syntetisk grafit (<1% silika)	råtta	övergående inflammation i lungorna; minimala foci av epitelial hyperplasi i lungorna (vid exp för syntetisk grafit)	28, 29
100 mg/m <sup>3</sup> 1 tim/dag 2 dgr/v, 1 tim/dag 4 dgr/v, 4 tim/dag 2 dgr/v, 4 tim/dag 4 dgr/v under 4 veckor av ospec grafit	råtta	inflammation i lungorna (vid exp 4 dgr/v), sign ökad rel lungvikt två veckor efter avslutad exp (vid exp 4 tim/dag, 4 dgr/v), förändringar i lungfunktionstester (bl a sign ökad andningsfrekvens, sign minskad FEV)	3
1 mg/m <sup>3</sup> 12 tim/dag under upp till 4 resp 3 mån av ospec grafit	råtta, hamster	inga anmärkningsvärda effekter i lungorna	5

**Tabell 2.** Effekter på försöksdjur vid intratrakeal administration av grafit.

Exponering	Djurart	Effekt	Ref
100 mg naturlig grafit (1,6% kvarts)	råtta	tilltagande, men låggradig bindvävsomvandling (retikulinfibrer) efter 150-600 dgr	4
100 mg ren grafit (0,24% silika) resp 98 mg ren grafit + 2 mg kvarts	råtta	låggradig bindvävsomvandling (retikulinfibrer) efter 11 resp 7 veckor (efter 171 dgr högre grad av fibros i grafit/kvartsgrupp)	25
100 mg grafit	får	smärre övergående inflammationer	6
50 mg naturlig grafit	råtta	ökning av fina retikulinfibrer i lungorna efter 6-9 mån	12
21-22 mg syntetisk grafit (0,44% fri silika) resp naturlig grafit (12,75% fri silika) vid tre tillfällen	råtta	syntetisk grafit: inga märkbara inflammatoriska förändringar naturlig grafit: progressiv inflammation	23
5-10 mg ren syntetisk grafit	råtta	ökning av kollagena faser i lungorna efter 150-340 dgr	7

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för grafit är dammlunga. I många fall har det varit fråga om personer som exponerats för naturlig grafit innehållande varierande mängder fri silika, men dammlunga har även rapporterats efter exponering för syntetisk grafit. Djurdata tyder dock på att grafitdamm innehållande små mängder silika endast i ringa utsträckning framkallar bindvävsomvandling i lungorna.

## Referenser

1. ACGIH. Graphite, all forms except graphite fibers. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 6th ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc, Cincinnati, Ohio 1991 716-718.
2. Anderson RS, Thomson SM, Gutshall LL. Comparative effects of inhaled silica or synthetic graphite dusts on rat alveolar cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 1989;18:844-849.
3. Aranyi C, Rajendran N, Bradof J et al. Inhalation toxicity of single materials and mixtures: phase II - four-week inhalation toxicity study of a solid particulate aerosol in F344/N rats. *Report 1991 AD-A239009*, National Technical Information Service, USA.
4. Attygalle D, Yoganathan M. The effect of plumbago dust on the lungs of rats. *Ceylon J Med Sci* 1962;11:55-58.
5. Battigelli MC. Experimental studies on the mechanism of pulmonary injury from air pollutants. *J Environm Sci* 1970;13:25-27.
6. Bégin R, Dufresne A, Cantin A, Massé S, Sébastien P, Perrault G. Carborundum pneumoconiosis. *Chest* 1995;89:842-849.
7. Bovet P. Die Wirkung von Graphit und anderen Kohlenstoffmodifikationen im Tierversuch; zugleich ein Beitrag zur experimentellen Silikoseforschung. *Schweiz Allg Path* 1952;15:548-565.
8. Brauss FW. Röntgenologische Untersuchung über Graphiteinwirkung. *Wiss Forschungsber* 1954;63:312-313.
9. Gaensler ED, Cadigan JB, Sasahara AA, Fox EO, MacMahon HE. Graphite pneumoconiosis of electrotypers. *Am J Med* 1966;41:864-882.
10. Gustavsson P, Bellander T, Johansson L, Salmonsson S. Surveillance of mortality and cancer incidence among Swedish graphite electrode workers. *Environm Res* 1995;70:7-10.
11. Hanoa R. Graphite pneumoconiosis. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:303-314.
12. Harding HE, Oliver GB. Changes in the lungs produced by natural graphite. *Br J Ind Med* 1949;6:91-99.
13. Jaffé FA. Graphite pneumoconiosis. *Am J Pathol* 1951;27: 909-923.
14. Levy SA. Pulmonary reactions to other occupational dusts and fumes. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath Jr EP, eds. *Occupational Medicine* 3rd ed, St Louis: Mosby-Year book, 1994: 194-204.
15. Lister WB. Carbon pneumoconiosis in a synthetic graphite worker. *Br J Ind Med* 1961;18:114-116.
16. Lister WB, Wimborne D. Carbon pneumoconiosis in a synthetic graphite worker. *Br J Ind Med* 1972;29:108-110.
17. Long JC, Bushong RM, Russell R et al. Carbon and artificial graphite. In: Grayson M, ed. *Kirk-Othmer Concise Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons Inc, New York, 1985:203-204.



18. MacMahon HE. The application of X-ray diffraction in pathology (with particular reference to pulmonary graphitosis). *Am J Pathol* 1952;28: 531-532.
19. Mazzucchelli L, Radelfinger H, Kraft R. Nonasbestos ferruginous bodies in sputum from a patient with graphite pneumoconiosis. *Acta Cytolog* 1996;40:552-554.
20. Okutani H, Shima S, Sano T. Graphite pneumoconiosis in carbon electrode makers. *Proc XIV Int Congr Occup Health, Madrid 1963 , Int Congr Series no 62*, Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1964:626-632.
21. Parkes WR. *Occupational lung disorders* 2nd ed, London: Butterworth & Co Ltd, 1982:176-177, 191.
22. Pendergrass EP, Vorwald AJ, Mishkin MM, Whildin JG, Werley CW. Observations on workers in the graphite industry. *Med Radiogr Photogr* 1967;43:70-99.
23. Pendergrass EP, Vorwald AJ, Mishkin MM, Whildin JG, Werley CW. Observations on workers in the graphite industry. *Med Radiogr Photogr* 1968;44:2-17.
24. Petsonk EL, Storey E, Becker PE, Davidson CA, Kennedy K, Vallyathan V. Pneumoconiosis in carbon electrode workers. *J Occup Med* 1988;30:887-891.
25. Ray SC, King EJ, Harrison CV. The action of small amounts of quartz and larger amounts of coal and graphite on the lungs of rats. *Br J Ind Med* 1951;8: 68-73.
26. Rosenstock L, Cullen MR. Mineral dusts. In: *Clinical and Occupational Medicine* , Philadelphia Pennsylvania: WB Saunders comp, 1986: 241-249.
27. Taylor HA. Graphite. In: *Mineral facts and problems, US Bureau of mines bulletin 675* , Washington DC: US Government Printing Office 1985.
28. Thomson SA, Bergmann JD, Burnett DC et al. Comparative inhalation hazards of titanium dioxide, synthetic and natural graphite. *Proc VIIth Int Pneumoconiosis, Conf Pittsburgh, Pennsylvania, Aug 23-26, 1988*.
29. Thomson SA, Burnett DC, Carpin JC, Bergmann JD, Hilaaki RJ. Comparative inhalation screen of titanium dioxide and graphite dusts. *Report 1988 CRDEC-TR-88161, AD-A202485*, National Technical Information Service, USA.
30. Town JD. Pseudoasbestos bodies and asteroid giant cells in a patient with graphite pneumoconiosis. *Canad Med Ass J* 1968;98:100-104.
31. Uragoda CG. Graphite pneumoconiosis and its declining prevalence in Sri Lanka. *J Trop Med Hyg* 1989;92:422-424.
32. Vogt P, Ruttner JR. Graphit-pneumokoniose. *Pathologe* 1988;9:82-87.
33. Watson AJ, Black J, Doig AT, Nagelschmidt G. Pneumoconiosis in carbon electrode makers. *Br J Ind Med* 1959;16:274-285.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Mjöldamm

**1997-12-10**

Underlaget baserar sig huvudsakligen på ett kriteriedokument från den Nordiska Expertgruppen (31).

### Karakteristika och förekomst

Mjöldamm består vanligen av spannmålsdamm från vete och råg. Till en mindre del förekommer havre, korn, ris och majs. Förutom spannmål kan dammet innehålla andra komponenter (se Tabell 1).

De minsta mjöldammspartiklarna har en diameter mindre än 1  $\mu\text{m}$ , de största omkring 200  $\mu\text{m}$ . När man mäter den aerodynamiska diametern är de minsta partiklarna runt 5  $\mu\text{m}$  och de större 15-30  $\mu\text{m}$ . Mer än 50% av mjöldammspartiklarna har en aerodynamisk diameter större än 15  $\mu\text{m}$  (18). Proteinhalten i mjöl är ca 10% men i partiklar mindre än 17  $\mu\text{m}$  är proteinhalten betydligt högre (31).

Flera allergena komponenter har identifierats i mjöl. De huvudsakliga allergenen, med en molvikt på ca 15 kDa, hör till gruppen  $\alpha$ -amylasinhistorer (2, 11, 12). Den glykolyserade formen av dessa protein har föreslagits vara de mest potenta allergenen (22). Då profiliner (protein med molvikt 13-15 kDa) från andra växter (än spannmålsväxter) är kända allergen förmodar man att vete-profilin kan vara ett relevant allergen vid mjölöverkänslighet (28).  $\alpha$ - och  $\beta$ -amylas från spannmål är också allergen. Vetemjöl innehåller 0,1 - 1,0 mg  $\alpha$ -amylas/g mjöl (7, 17). Förutom spannmålsallergen kan mjöldamm även innehålla allergen med ursprung från kvalster, svamp och insekter (31).

Även om exponering för mjöldamm huvudsakligen sker i bagerier och kvarnar förekommer det även i andra sammanhang. I Tabell 2 redovisas de viktigaste arbetsplatserna och verksamheterna vilka kan ge upphov till mjöldammsexponering.

I bagerier används enzymtillsatser som degförbättringsmedel. Oftast är det  $\alpha$ -amylas från *Aspergillus oryzae*, men även andra svampenzym förekommer. Tidigare skedde tillsatsen i pulverform, men man har övergått till granulat eller vätskeform, vilket minskar dammningen (5, 17).

Kriteriegruppen har tidigare (1996-06-05) avgivit ett vetenskapligt underlag (19) om industriella enzymer, baserat på ett nordiskt kriteriedokument (4).

**Tabell 1.** Innehåll i mjöldamm (från ref 31)

Innehåll	Komponenter
Spannmål	Glykoproteiner, stärkelse
Kvalster	Dermatophagoides, Lepidoglyphus, Tyrophagus, Glycophagus, Acarus och Blomia
Svamp	Penicillium-, Aspergillus- och Alternaria-stammar
Insekter	Spannmålsvivel, Rismjölslbagge
Enzym	Maltenzym, $\alpha$ -amylas, proteas, cellulas, hemicellulaser, xylanas, glucoamylas, glukosoxidas
Kemiska tillsatser	Konserveringsmedel (t ex sorbinsyra, ättiksyra), blekmedel (t ex bensoylperoxid, kaliumbromat), antioxidanter (t ex askorbinsyra, lauryl- och propyl-gallat), emulsionsmedel och vitaminer
Andra tillsatser	Bagerijäst, sojamjöl, äggpulver, socker
Smakämnen och	Anis, kardemumma, kanel, nejlika, ingefära, lager, citron, kryddor, muskot, pepparmynta, vanilj

**Tabell 2.** Arbetsplatser och verksamheter där mjöldamm förekommer (från ref 31).

Arbetsplats	Arbetsuppgifter
Kvarnar	Malning, packning, rengöring, underhåll
Bagerier	Blandning, degblandning, brödtillverkning, rengöring
Konditorier	Vägning, blandning, produktion
Pasta-, pizza-bagerier	Produktion
Djurfoderfabriker	Blandning
Maltfabriker	Torkning, siktning, packning
Jordbruk	Malning, utfodring

## Exponering och upptag

Inom Europeiska standardiseringskommittén (CEN) har man fastställt tre kategorier när det gäller provtagning av damm (9). En inhalerbar fraktion består av partiklar som man inandas genom näsa och mun; en torakal fraktion är den del av partiklarna som kan komma nedanför larynx och en respirabel fraktion omfattar partiklar som når längst ner i luftvägarna. Under senare år har flera rapporter publicerats där mjöldamm-mätningar och allergenkonzentrationer redovisats. Även storleksfördelningen i dammet och enzymkonzentrationer i bagerier och kvarnar har beskrivits (10, 18, 26, 31).

I bagerier har medelkoncentrationen av mjöldamm under ett arbetsskift vanligen varit högre i början av processen än i slutet. Bland de högsta totaldammkoncentrationer som uppmätts är 10 mg/m<sup>3</sup> vid degblandning i bagerier och 11 mg/m<sup>3</sup> i konditorier (23, 31). I en experimentell studie minskades totaldammhälten vid vägning av mjöladditiv från 45 mg/m<sup>3</sup> med enbart allmän ventilation ner till 0,06 mg/m<sup>3</sup> när lokalt utsug och lokal lufttillförsel installerades (13).

Kort tids (30 sekunder till 4 minuter) exponering för höga dammhälder förekommer ofta i bagerier. Vid brödproduktion har det geometriska medelvärdet under 30 min mätts till 9 mg/m<sup>3</sup>, medan skiftsmedelvärdet var 0,9 mg/m<sup>3</sup> (24). Allergenkoncentrationen följde samma variationer som totaldammet (26). De högsta koncentrationerna vid såväl kvarnar som bagerier uppmättes vid rengöring.

Vid mätning i en mjölkvarn var medelkoncentrationen av respirabelt luftburet damm mellan 0,3 och 0,9 mg/m<sup>3</sup>. Den respirabla fraktionen utgjorde 23 - 31% av den totala dammkoncentrationen (1). Den respirabla fraktionen var 27% av totaldammhälten vid mindre fabriksbageri och 21% vid större bageri i Danmark (32). I svenska bagerier har torakalfraktionen beräknats till 39% och den respirabla fraktionen till 19% av mjöldammet (7). Det dammigaste arbetsmomentet var degblandning med 14,1 mg/m<sup>3</sup> inhalerbart damm, varav toraxfraktionen utgjorde 26% och den respirabla fraktionen 9%.

I allmänhet ökar allergenkoncentrationen linjärt med totaldammkoncentrationen. De högsta halterna vete-antigen uppmättes vid degblandning (medelvärde 5,3 µg/m<sup>3</sup>) och de lägsta vid ugnsgräddning (medelvärde 0,3 µg/m<sup>3</sup>) (16). Koncentrationen av α-amylas varierar beroende på arbetsområde och bagerityp. Den kraftigast exponerade gruppen är degblandare med en högsta uppmätta α-amylas exponering på 222 ng/m<sup>3</sup> (15).

Sammanfattningsvis kan sägas att de högsta halterna inhalerbart damm hittas hos degblandare i större bagerier och hos bagare i små bagerier. I större bagerier är degblandare kraftigast exponerade varefter följer brödbakare, ugnsarbetare, konditorer och packare (7, 14).

## **Toxiska effekter**

### *Irritativa och allergena effekter*

Mjölproteiner är huvudorsaken till allergier hos bagare. Hudpricktest och bronkiella provokationstest har använts och mjöl-specifika serum IgE antikroppar har varit betydelsefullt vid diagnoser av allergi mot mjöldamm (31). I en studie av 85 bagarlärlingar, 29 slumpvis utvalda friska bagare och 38 bagare med diagnosticerad yrkessjukdom svarade 5% av lärlingarna, 21% av de friska bagarna och 91% av de sjuka bagarna positivt på ett intrakutantest mot mjöl. Specifikt IgE mot vetemjöl påträffades hos 13% av lärlingarna (17% av kontroller = musikstuderande), 28% hos de friska och 80% hos de sjuka bagarna. Liknande ökade frekvenser noterades för bronkiell hyperreaktivitet (30).

Vid en kartläggning av 176 bagare och 24 "slicers and wrappers" var prevalensen för hostattacker och andnöd större hos bagare (20% mot 4%). Elva procent av bagarna uppfyllde kriterierna för arbetsrelaterad astma. Dessa hade oftare ökad bronkiell hyperreaktivitet och positivt pricktest mot vetemjöl och vanliga allergen än övriga bagare (28).

Vid en studie av ca 400 bageriarbetare kunde de indelas i en lågexponerad, en mellanexponerad och en högexponerad grupp. I de tre grupperna var medel-exponeringen för vete-allergen 0,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 0,7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  respektive 3,8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Förhållandet mellan allergenexponering och vete-specifik IgE sensibilisering observerades hos såväl atopiker som icke-atopiker. Prevalensen (2,4 i den medel-exponerade gruppen och 2,7 i den högexponerade) av arbetsrelaterade symptom ökade i grupper med högre exponering och förhållandet var starkare bland de som var sensibiliserade än de som inte var det (14).

För att bedöma risk att utveckla astma jämfördes ca 3000 bagare med oexponerade referenter. Den relativa risken att utveckla astma under bageriarbete var 1,8 gånger högre än hos referenter. Incidensen av astma var 3,0 fall per 1000 personår bland bagare jämfört med 1,8 fall bland referenter. Incidensen ökade med ökande kumulativ dammdos till 3,4 fall/1000 personår med en kumulativ dammdos på  $>30 \text{ mg}\cdot\text{år}/\text{m}^3$  (6).

Vid en studie av 183 bageriarbetare vilka exponerats för mjöldammhalter upp till  $4 \text{ mg}/\text{m}^3$  (geometriskt medelvärden 0,01-3,0) rapporterade 13% arbetsrelaterade symptom från näsa och ögon (kliande ögon, rinnande näsa, nysningar) och diagnosticerad rinit och 9% rapporterade arbetsrelaterade luftvägssymptom (tryck över bröstet, pip ljud, andtäppa, kronisk hosta) eller diagnosticerad astma. Hos 5% var pricktest mot mjöl positivt och 28% var positiva mot något bageriantigen (mjöl, jäst, enzym, kvalster eller mögel). När dammkoncentrationen var 1,7-11,0  $\text{mg}/\text{m}^3$  (geometriska medelvärden) rapporterade 30% av 96 bageriarbetare symptom från ögon och näsa, 17% luftvägssymptom och 35% var positiva mot något bageriantigen (23).

I en studie kunde de exponerade bagarna och mjölnarna indelas i tre exponeringsgrupper: lågexponerade med i medeltal  $< 1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ; medel-exponerade 1-5  $\text{mg}/\text{m}^3$  och högexponerade  $> 5 \text{ mg}/\text{m}^3$ . I de tre grupperna rapporterades symptom från öga och näsa hos 11%, 15% respektive 31% och luftvägssymptom hos 5%, 3% respektive 11%. (Grupperna bestod av 104, 90 respektive 62 bageriarbetare.) Positivt pricktest mot bageriantigen visades hos 17%, 25% respektive 30% (8, 25).

Symptom från andningsvägarna och metakolinprovokationstest har redovisats för 44 mjölexponerade arbetare och 164 kontroller vilka inte varit exponerade för mjöldamm men möjligen för andra typer av damm. Medel-exponeringen för mjöldamm var lägre än  $3,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  med undantag för "special bread baking" där medelvärdet var  $41,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Jämförde man symptom för symptom var det ingen säkerställd skillnad mellan mjölexponerade och kontroller. Däremot angavs "ett eller flera symptom" signifikant oftare hos mjölexponerade. Positivt metakolintest var vanligare hos mjöldammsexponerade (3).

**Tabell 3.** Samband mellan exponering för mjöldamm och redovisade symptom.

Antal exp.	Dammhalt medelvärde mg/m <sup>3</sup>	Yrkesrelaterade symptom (%)			Positiva pricktest (%)		Referens
		öga/näsa	luftväg	hud	mjöl	bageriallergen	
104	< 1	11	5	2	2	17	8, 25
378	0,9-2,1	7	5	NR	NR	34	32
183	0,01-3,0	13	9	NR	5	28	23
90	1 - 5	15	3	10	6	25	8, 25
62	> 5	31	11	10	5	30	8, 25
117	0,6-6,0	16	9	NR	NR	36	32
96	1,7-11,0	30	17	NR	5	35	23
44	0,7-41,3	18	23	5	11	NR	3
	luftallergen µg/m <sup>3</sup>						
90	< 100	11	4	1	1	15	8, 25
83	100-215	14	4	6	5	28	8, 25
83	> 230	27	10	13	6	26	8, 25

NR = icke rapporterat

Vid en undersökning av 99 traditionella bagare från 56 bagerier, 117 bagare från 9 brödfabriker och 81 packare (som kontrollgrupp) från samma fabriker, uppmättes i traditionella bagerier totalmjöldammhalter på i medeltal 0,9 - 2,1 mg/m<sup>3</sup> och i fabrikerna 1,0-14,3 mg/m<sup>3</sup>. Kliniskt bedömdes om det förelåg yrkesrelaterad astma och/eller rinit. Astma noterades i 8,6% av fabriksbagarna, i 4,7% av de traditionella bagarna och i 0% av kontrollerna. För yrkesrelaterad rinit var motsvarande siffror 16,2%, 7,4% respektive 1,2% (27, 32).

När 322 personer från moderna bagerier, mjölförpackningsindustrier och kvarnar besvarade frågeformulär rapporterade 14% arbetsrelaterade bröstsymptom, 29% symptom från öga/näsa samt 9% från hud. Sensibilisering bedömdes hos 335 personer genom pricktestning. Fem procent var positiva mot mjölallergen och lika många mot  $\alpha$ -amylas (8).

Bagare är en högriskgrupp för handeksem och kontakturticaria (20, 21).

### Dos-respons och dos-effekt-samband

Trots att det föreligger en stor mängd rapporter avseende sensibilisering och allergier efter exponering för mjöldamm är det få som har rapporterat samband mellan exponeringsnivåer och effekter. En sammanställning av studier med exponeringsnivå och effekter redovisas i Tabell 3. Studierna är beskrivna i texten ovan. Höga korta (upp till 30 minuter) exponeringstoppar är vanligt förekommande men vetenskapliga data tillåter inte någon bedömning av förhållandet mellan exponering och effekt.

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid exponering för mjöldamm är symptom från ögon och andningsvägar, inklusive astma. Mjöldamm kan vara allergiframkallande på luftvägar och hud. Något NOAEL värde kan inte baseras på tillgängliga data. Betydelsen av korta höga (peak) exponeringar går inte heller att bedöma.

## Referenser

1. Awad El Karim MA, Gad El Rab MO, Omer AA, El Haimi YAA. Respiratory and allergic disorders in workers exposed to grain and flour dusts. *Arch Environ Health* 1986;41:297-301.
2. Barber D, Sanchez-Monge R, Gomez L, et al. A barley flour inhibitor of insect alpha-amylase is a major allergen associated with baker's asthma disease. *FEBS Lett* 1989;248:119-122.
3. Bohadana AB, Massin N, Wild P, Kolopp M-N, Toamain J-P. Respiratory symptoms and airway responsiveness in apparently healthy workers exposed to flour dust. *Eur Respir J* 1994;7:1070-1076.
4. Brisman J. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 111 Industrial Enzymes. *Arbete och Hälsa* 1994;25:1-26.
5. Brisman J, Belin L. Clinical and immunological responses to occupational exposure to alpha-amylase in the baking industry. *Br J Ind Med* 1991;48:604-608.
6. Brisman J, Järholm BG. Occurrence of self-reported asthma among Swedish bakers. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:487-493.
7. Burdorf A, Lillienberg L, Brisman J. Characterization of exposure to inhalable flour dust in Swedish bakeries. *Ann Occup Health* 1994;38:67-78.
8. Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour. *Occup Environ Med* 1994;51:579-583.
9. European Committee for Standardisation. Workplace atmospheres - Size fraction definitions for measurement of airborne particles. *European Standard EN 481*. 1993.
10. Fonn S, Groeneveld HT, De Beer M, Becklake MR. An environmental and respiratory health status to grain dust in a Witwatersrand grain mill: Comparison of workers' exposure assessment with industrial hygiene survey findings. *Am J Ind Med* 1993;24:401-411.
11. Fränken J, Stephan U, Mayer HE, König W. Identification of alpha-amylase inhibitor as a major allergen of wheat flour. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:171-174.
12. Gomez L, Martin E, Hernandez D, et al. Members of the alpha-amylase inhibitors family from wheat endosperm are major allergens associated with baker's asthma. *FEBS Lett* 1990;261:85-88.
13. Heinonen K, Kulmala I, Säämänen A. Local ventilation for powder handling - combination of local supply and exhaust air. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996;57:356-364.
14. Houba R. *Occupational respiratory allergy in bakery workers. Relationships with wheat and fungal  $\alpha$ -amylase aeroallergen exposure*. Thesis. Landbouwwuniversiteit Wageningen, The Netherlands 1996, 172 p.
15. Houba R, Heederik DJJ, Doekes G, van Run PEM. Exposure-sensitization relationship for  $\alpha$ -amylase allergens in the baking industry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:130-136.
16. Houba R, van Run P, Heederik D, Doekes G. Wheat antigen exposure assessment for epidemiological studies in bakeries using personal dust sampling and inhibition ELISA. *Clin Exp Allergy* 1996;26:154-163.
17. Jauhiainen A, Luohelainen K, Linnainmaa M. Exposure to dust and alpha-amylase in bakeries. *Appl Occup Environ Hyg* 1993;8:721-725.

18. Lillienberg L, Brisman J. Flour dust in bakeries - a comparison between methods. *Ann Occup Hyg* 1994;38 suppl 1:571-575.
19. Lundberg P (ed). Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 17. *Arbete och Hälsa* 1996;24:38-45.
20. Meding B, Brisman J, Järvholm B. Risk factors for hand eczema in bakers. *Jadassohn Centenary Congress*. London: 9-12 October 1996:37 (Abstract 144).
21. Meding B, Brisman J, Järvholm B. Förekomst av handeksem och kontakturtikaria hos bagare. 44. *Nordiska Arbetsmiljömötet* Nådendal: 27-29 augusti 1995;145 (Abstrakt).
22. Mena M, Sanchez-Monge R, Gomez L, Salcedo G, Carbonero P. A major barley allergen associated with baker's asthma disease is a glycosylated monomeric inhibitor of insect alpha-amylase: cDNA cloning and chromosomal location of the gene. *Plant Mol Biol* 1992;20:451-458.
23. Musk AW, Venables KM, Crook B, et al. Respiratory symptoms, lung function and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989;46:636-642.
24. Nieuwenhuijsen MJ, Lowson D, Venables KM, Taylor AJN. Flour dust exposure variability in flour mills and bakeries. *Ann Occup Hyg* 1995;39:299-305.
25. Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford CP, Lowson D, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Newman-Taylor AJ. Dust and flour aeroallergen exposure in flour mills and bakeries. *Occup Environ Med* 1994;51:584-588.
26. Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford CP, Lowson D, Tee RD, Venables KM, Newman-Taylor AJN. Peak exposure concentrations of dust and flour aeroallergen in flour mills and bakeries. *Ann Occup Hyg* 1995;39:192-201.
27. Petersen NL, Mikkelsen S, Wilhardt P. Allergic sensitisation and allergic diseases in Danish bakers. In: *25th International Congress on Occupational Health. Book of Abstracts I*. Stockholm, 15-20 September 1996:282 (abstract).
28. Prichard MG, Ryan G, Musk AW. Wheat flour sensitisation and airways disease in urban bakers. *Br J Ind Med* 1984;41:450-454.
29. Rihs HP, Rozynek P, Maytaube K, Welticke B, Baur X. Polymerase chain reaction based cDNA cloning of wheat profilin: A potential plant allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:190-194.
30. Thiel H, Ulmer WT. Bakers' asthma: Development and possibility for treatment. *Chest* 1980;78:400-405.
31. Tiikkainen U, Louhelainen K, Nordman H. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 120 Flour Dust. *Arbete och Hälsa* 1996;27:1-51.
32. Wilhardt P, Mikkelsen S, Nüchel Petersen L, Wittrock J. *Forebyggelse af allergi hos bagare. Kortlægning af melstøvseksponering og helbredsundersøgelser*. København: Arbejdsmiljøfondet, 1993. (på danska, engelskt abstrakt)



# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Butylacetater

1998-02-11

Underlaget, som omfattar isomererna n-butylacetat, iso-butylacetat, sec-butylacetat och tert-butylacetat, baseras i huvudsak på ett kriteriedokument framtaget i samarbete med den holländska expertkommittén (21). Kriteriegruppen har tidigare (1984-06-06) lämnat ett vetenskapligt underlag för n-butylacetat (13).

### Kemisk-fysikaliska data. Användning

#### *n-butylacetat*

Namn	n-butylacetat, normal butylacetat
Synonymer	1-butylacetat, ättiksyrebutylester
CAS nr	123-86-4
Formel	$\text{CH}_3\text{-CO-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$
Molvikt	116,16
Kokpunkt	127 °C (101,3 kPa)
Smältpunkt	- 77 °C (101,3 kPa)
Ångtryck	1,07 kPa (20 °C)
Fördelningskoefficient, log $K_{ow}$	1,82
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,207 ppm; 1 ppm = 4,83 mg/m <sup>3</sup>

n-Butylacetat är vid rumstemperatur en färglös lättantändlig vätska med fruktig lukt. Lukttröskeln har angivits till 10 ppm (21). Ångorna kan ge explosiva blandningar med luft och explosionsgränsen har angivits till 1,2 - 7,5% (vol) i luft. I vatten och under inverkan av ljus sönderdelas estern till syra och alkohol. Isomeren är löslig i vatten (7 g/l; 20 °C) samt blandbar med alkoholer, eter, ketoner, estrar, kolväten och andra organiska lösningsmedel.

n-Butylacetat används som lösningsmedel inom flera områden som t ex för nitrocellulosa, lacker och kosmetika. Det förekommer som komponent i syntetiska smakämnen, vid produktion av fotografisk film, lim, plast och säkerhetsglas och som extraktionsmedel i farmaceutisk industri (24). Exponeringsnivåer av n-butylacetat inom färgindustrin har uppmätts till 9 mg/m<sup>3</sup> (som medelvärden) med toppar på upp till 1500 mg/m<sup>3</sup> (12, 22). Vid sprutmålning, där det samtidigt förekom exponering för flera lösningsmedel, har halten n-butylacetat i en studie uppmätts till 37,6-134 mg/m<sup>3</sup> (21). Det finns flera mätdata i samband med målning och i färgindustri (21) men där saknas vanligen uppgift om vilken

isomer av butylacetat man mätt. I de flesta fall torde det ha rört sig om n-butylacetat och/eller iso-butylacetat.

*iso-butylacetat*

Namn	iso-butylacetat
Synonymer	2-metyl-1-propylacetat,
ättiksyreisobutylester	
CAS nr	110-19-0
Formel	$\text{CH}_3\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$
Molvikt	116,16
Kokpunkt	117 °C (101,3 kPa)
Smältpunkt	- 99 °C (101,3 kPa)
Ångtryck	2,0 kPa (20 °C)
Fördelningskoefficient, log $K_{ow}$	1,60
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,207 ppm; 1 ppm = 4,83 mg/m <sup>3</sup>

Iso-butylacetat är vid rumstemperatur en färglös vätska med fruktaktig lukt. Explosionsgränsen i luft har angivits till 2,4 - 10, 5% (vol). Iso-butylacetat är löslig i vatten (7,0 g/l; 20°C) samt i alkohol, aceton och eter.

Iso-butylacetat används som lösningsmedel för lacker och färgborttagningsmedel och är en komponent i hydraulvätska (24). I färgindustri har iso-butylacetat i koncentrationer upp till drygt 100 mg/m<sup>3</sup> uppmätts och vid sprutmålning mellan 37 och 134 mg/m<sup>3</sup> (21).

*sec-butylacetat* (existerar i D- och L-form)

Namn	sec-butylacetat, sekundär butylacetat
Synonymer	2-butylacetat
CAS nr	105-46-4
Formel	$\text{CH}_3\text{-CO-O-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_3$
Molvikt	116,16
Kokpunkt	112 - 117 °C (101,3 kPa)
Smältpunkt	- 74 °C (101,3 kPa)
Ångtryck	2,5 kPa (20 °C)
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,207 ppm; 1 ppm = 4,83 mg/m <sup>3</sup>

Sec-butylacetat är vid rumstemperatur en färglös vätska med fruktig lukt. Explosionsgränsen i luft har angivits till 1,7 - 9,8% (vol) och lösligheten i vatten till 30 g/l (20 °C). Isomeren är också löslig i alkohol, aceton och eter.

Sec-butylacetat används som lösningsmedel för nitrocellulosa och nagellack och vid ytbehandling av papper. Några yrkeshygieniska mätdata har inte återfunnits.

### *tert-butylacetat*

Namn	tert-butylacetat, tertiär butylacetat
Synonymer	ättiksyre-tert-butylester
CAS nr	540-88-5
Formel	$\text{CH}_3\text{-CO-O-C}(\text{CH}_3)_3$
Kokpunkt	97-98 °C (101,3 kPa)
Smältpunkt	inga tillgängliga data
Ångtryck	inga tillgängliga data
Fördelningskoefficient, log $K_{ow}$	1,38
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,207 ppm; 1 ppm = 4,83 mg/m <sup>3</sup>

Tert-butylacetat är vid rumstemperatur en färglös vätska med fruktig lukt. Isomeren är praktiskt taget olöslig i vatten men löser sig i lösningsmedel som alkohol och eter.

Tert-butylacetat används som lösningsmedel för lacker och som antiknackningsmedel i motorbränslen (24). Några yrkeshygieniska mätdata har inte återfunnits.

### **Upptag, biotransformation, utsöndring**

Det föreligger inte några kvantitativa data över upptag av butylacetater.

När sövda råttor exponerades via trakea för 34000 mg n-butylacetat/m<sup>3</sup> i en timme eller 4800 mg/m<sup>3</sup> i fem timmar uppnåddes snabbt konstant blodnivå av n-butylacetat och n-butanol. Efter avslutad entimmesexponering eliminerades n-butylacetat från blod inom en minut medan halveringstiden för n-butanol var 5 minuter (4, 6). Liknande försök med tert-butylacetat visade en kontinuerlig ökning av blodnivåerna under exponeringen och, efter avslutad exponering, en tvåfasisk elimination av acetatet med halveringstid på 5 och 70 minuter (4).

Butylacetater hydrolyseras lätt till syra och alkohol i blod, lever, tunntarm och luftvägar vilket visats in vitro i homogenat (3, 11). När n-butylacetat satts till blodprov från människa var hydrolyshalveringstiden 4 minuter, men hela 300 minuter när tert-butylacetat testades (4).

Den bildade ättiksyran oxideras via citronsyrecykeln till koldioxid och vatten. Isobutanol och n-butanol metaboliseras genom alkoholdehydrogenas och aldehyddehydrogenas till motsvarande syror vilka oxideras till koldioxid. sec-Butanol metaboliseras också genom alkoholdehydrogenas till metyletylketon vilken utsöndras i utandningsluft eller urin eller metaboliseras vidare. tert-Butanol metaboliseras långsammare. Eliminationen sker i urin som glukuronidkonjugat och aceton och via utandningsluft som aceton och koldioxid (23).

Med ett system innehållande cytokrom P450 2B4 (från kaninlever) visades att sec-butylacetat hydroxylerades till en instabil hemiketal (2-hydroxy-2-acetoxybutan) följt av en sönderdelning till 2-butanon (metyletylketon) (16).

## Toxiska effekter

### Humandata

I en studie med frivilliga försökspersoner angav de flesta att 3-5 minuters exponering för n-butylacetat, 970 mg/m<sup>3</sup>, var irriterande för luftstrupen och exponering för 1450 mg/m<sup>3</sup> var dessutom irriterande för näsa och ögon (15). I en senare studie exponerades frivilliga försökspersoner för 70, 350, 1050 eller 1400 mg/m<sup>3</sup> under 20 minuter eller 70 eller 700 mg/m<sup>3</sup> under 4 timmar. De högsta koncentrationerna orsakade minimal irritation i ögon och andningsvägar (7).

En arbetare i penicillinproduktion som utvecklat eksem på händer, armar och ansikte reagerade i lapptest positivt på n-butylacetat (5% i olivolja). Under sökningen innefattade även en kontrollgrupp på 36 patienter vilka alla var test-negativa (17). I sensibiliseringsstudier på människa rapporterades n-butylacetat (4 eller 10% i petrolatum) inte ge irritation eller sensibilisering. North American Contact Dermatitis Group har listat n-butylacetat som eksemorsakande ingrediens i kosmetika efter det att 1 av 149 lapptestade patienter reagerat positivt (2).

Det föreligger flera epidemiologiska studier där n-butylacetat varit ett av flera lösningsmedel för vilka exponering skett. I dessa studier har irritationseffekter och effekter på nervsystemet påvisats, men det går inte att bedöma n-butylacetats bidrag till visade effekter.

För övriga isomerer har några humandata inte återfunnits.

### Djurdata

*n-Butylacetat.* Ingen hudirritation noterades när 0,5 ml n-butylacetat applicerades under gasväv (halvocclusivt) under 4 timmar på kaninrygg, medan allvarlig irritation erhöles efter en 24-timmars occlusionsperiod (21). Instillation av 0,005 ml n-butylacetat i kaninöga gav kraftiga irritationer ("severe burn") (19). Så kallad "Draize score" på 8, 11, 19 och 2 var resultatet av instillation av n-butylacetatlösningar som var 100%, 30, 10 respektive 3% (9).

n-Butylacetat var inte sensibiliserande när det testades med det klassiska maximization testet på marsvin och inte heller med alternativtestet "mouse swelling ear" (5). Vid studier på mus (2 olika stammar) har RD<sub>50</sub> (50% minskning av andningshastigheten) bestämts till 3470 mg/m<sup>3</sup> respektive 8340 mg/m<sup>3</sup> (1, 10, 14).

Resultat från LC<sub>50</sub> studier med råttor har givit värden från 740 mg/m<sup>3</sup> till över 42930 mg/m<sup>3</sup>. Följande värden finns rapporterade (mg/m<sup>3</sup>): 740, 1800, 5055, 9700, 32000 och 42930, samtliga avser 4 timmars exponering (opublicerade data, refererade i kriteriedokumentet (21)). Studien med det lägsta rapporterade värdet har en design som gör att djuren troligen exponerats för högre koncentrationer (21). De kliniska tecken man iakttagit vid studierna innefattar ögonirritation och effekter på nervsystemet (hypoaktivitet, ataxi, ökad andningshastighet, narkos). Vid undersökning av de avlidna djuren noterades missfärgning av lungor, alveolär blödning, nekros av alveolära epitelceller och ödem.

Enligt en opublicerad studie refererad i kriteriedokumentet (21), exponerades Sprague-Dawley råttor (båda könen) under 13 veckor (6 tim/dag; 5 dagar/vecka)

för n-butylacetat i koncentrationerna 0, 2420, 7260 eller 14520 mg/m<sup>3</sup>. Samtliga djur överlevde. I de båda högsta dosgrupperna noterades minskad kroppsvikt nekros av luktepitelet (alla djur i högsta dosgruppen; 10/20 djur i näst högsta dosgruppen). I den lägsta dosgruppen noterades inte några exponeringsberoende effekter. I en liknande studie, opublicerad men refererad i kriteriedokumentet, gjordes en neurotoxicitetsstudie med exponering i 13-14 veckor. Några tecken på neurotoxicitet noterades inte i någon av exponeringsgrupperna.

*Iso-butylacetat.* Hud- och ögonirritation har testats, dock ej enligt nuvarande standardiserade metoder. Iso-butylacetat visades vara "lätt irriterande" på kaninhud och orsakade en "moderat" inflammation i kaninöga (20). Hos möss har ett RD<sub>50</sub>-värde, som mått på luftvägsirritation, bestämts till 3890 mg/m<sup>3</sup> (1, 14). Fyra timmars exponering för 38900 mg/m<sup>3</sup> orsakade död hos 4 av 6 råttor (20).

*sec-Butylacetat.* Det föreligger inte några data avseende sec-butylacetat.

*tert-Butylacetat.* Ett RD<sub>50</sub>-värde har för möss bestämts till ca 76000 mg/m<sup>3</sup> (1, 14). I övrigt saknas data avseende tert-butylacetat.

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet**

n-Butylacetat har visats vara negativ i mutagentest med olika stammar av *Salmonella typhimurium*, både i närvaro och frånvaro av metaboliserande system. Isomeren har inte heller inducerat kromosomaberrationer eller polyploidi i hamsterfibroblaster (8, 18, 25). För övriga isomerer föreligger inte några mutagenicitetsdata.

Några carcinogenicitetsdata föreligger inte för någon av isomererna.

En opublicerad reproduktionstoxikologisk studie finns refererad i kriteriedokumentet (21). Grupper av råttor som exponerats under och/eller före graviditeten för 7260 mg n-butylacetat/m<sup>3</sup> uppvisade toxiska effekter (minskad relativ kroppsvikt, absolut levervikt och ökad relativ njur- och lungvikt) hos mödrarna. Dessutom förekom minskad fostervikt och ökade incidenser av förbening hos fostren. Liknande resultat erhöles i en motsvarande studie på kanin, där exponeringsdosen var densamma som i rättstudien (21). För övriga isomerer föreligger inte några data.

### **Dos-respons och dos-effektförhållande**

Irritativa effekter i ögon, hud och slemhinnor av n-butylacetat har noterats hos människa vid 4 timmars exponering för 700 mg/m<sup>3</sup> (7), och efter ett par minuters exponering för knappt 1000 mg/m<sup>3</sup> (15).

Från djurdata har exponering för 7260 mg n-butylacetat/m<sup>3</sup> i 13 veckor orsakat toxiska effekter på råttor och kanin (21), medan 2420 mg/m<sup>3</sup> kan anses som en NOAEL-nivå i dessa djurstudier. Hos möss har RD<sub>50</sub> beräknats till 3470 mg/m<sup>3</sup> (7, 14).

För övriga isomerer finns det inte tillräckligt med data för att bedöma något dos-respons- eller dos-effektförhållande.

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för n-butylacetat är irritation av ögon, hud och slemhinnor. För iso-butylacetat torde irritation vara den kritiska effekten men data är osäkrare. För övriga isomerer saknas det data för att ange någon kritisk effekt.

## Referenser

1. Bos PMJ, Zwart A, Reuzel PGJ, Bragt PC. Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *CRC Crit Rev Toxicol* 1992;21:423-450.
2. CIR. Final report on the safety assessment of ethyl acetate and butyl acetate. *J Am College Toxicol* 1989;8:681-705.
3. Dahl AR, Miller SC, Petridou-Fischer J. Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and Syrian hamsters. *Toxicol Lett* 1987;36:129-136.
4. Essig KM, Groth G, Freundt KJ. Different elimination of n-butyl acetate and t-butyl acetate. *Arch Pharmacol* 1989;suppl 340:R33 (abstract).
5. Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW, Reilly C, Walsh RD. Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;84:93-114.
6. Groth G, Freundt KJ. Blutalkohol unter Anwesenheit von n-Butylacetat. *Blutalkohol* 1991;28:166-173.
7. Iregren A, Löf A, Toomingas A, Wang Z. Irritation effects from experimental exposure to n-butyl acetate. *Am J Ind Med* 1993;24:727-742.
8. Ishidate Jr M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 1984;22:623-636.
9. Kennah II HE, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundam Appl Toxicol* 1989;12:258-268.
10. Korsak Z, Rydzynski K. Effects of acute combined inhalation exposure to n-butyl alcohol and n-butyl acetate in experimental animals. *Int J Occup Med Environ Health* 1994;7:273-280.
11. Longland RC, Shilling WH, Gangolli SD. The hydrolysis of flavouring esters by artificial gastrointestinal juices and rat tissue preparations. *Toxicology* 1977;8:197-204.
12. Lundberg I, Håkansson M. Normal serum activities of liver enzymes in Swedish paint industry workers with heavy exposure to organic solvents. *Br J Ind Med* 1985;42:596-600.
13. Lundberg P (ed). Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 5. *Arbete och Hälsa* 1984;43:85-90.
14. Muller J, Greff G. Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué à quatre familles chimiques. *Food Chem Toxicol* 1984;22:661-664.
15. Nelson KW, Ege Jr JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:282-285.
16. Peng H-M, Raner GM, Vaz ADN, Coon MJ. Oxidative cleavage of esters and amides to carbonyl products by cytochrome P450. *Arch Biochem Biophys* 1995;318:333-339.

17. Roed-Petersen J. Allergic contact dermatitis from butyl acetate. *Contact Dermatitis* 1980;6:55.
18. Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jap J Ind Health* 1985;27:400-419.
19. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC. Range-finding toxicity data. List V. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1954;10:61-68.
20. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data. List VI. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1962;23:95-107.
21. Stouten H. DECOS and SCG basis for an occupational standard. n-, iso-, sec-, and tert-butyl acetate. *Arbete och Hälsa* 1998; accepted for publication.
22. Wang J-D, Chen J-D. Acute and chronic neurological symptoms among paint workers exposed to mixtures of organic solvents. *Environ Res* 1993;61:107-116.
23. WHO (World Health Organization). Butanols - four isomers: 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, isobutanol. *IPCS Environmental Health Criteria* 1987;65:1-141.
24. Zaleski J. Butyl acetates. In: Thurman RG, Kauffman FC, eds. *Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents Vol 3*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1992:247-255.
25. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1992;19 suppl 21:2-141.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

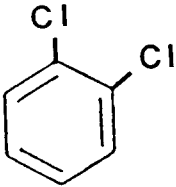
## Diklorbensener

1998-02-11

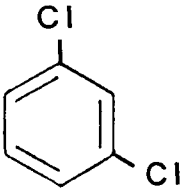
Underlaget baseras på ett dokument (12) framtaget av den Nordiska Expertgruppen. Det omfattar de tre isomererna av diklorbensenen; orto-diklorbensenen (o-DCB), meta-diklorbensenen (m-DCB) och para-diklorbensenen (p-DCB).

### Kemisk-fysikaliska data Användning

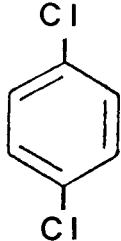
#### *o*-DCB

Namn	orto-diklorbensenen, 1,2-diklorbensenen
CAS-nr	95-50-1
Formel	$C_6H_4Cl_2$
Strukturformel	
Molvikt	147,01
Smältpunkt	- 17 °C
Kokpunkt	180 °C
Ångtryck	0,20 kPa (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,1663 ppm; 1 ppm = 6,01 mg/m <sup>3</sup>

#### *m*-DCB

Namn	meta-diklorbensenen, 1,3-diklorbensenen
CAS nr	541-73-1
Formel	$C_6H_4Cl_2$
Strukturformel	
Molvikt	147,01
Smältpunkt	- 25 °C
Kokpunkt	173 °C
Ångtryck	0,31 kPa (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,1663 ppm; 1 ppm = 6,01 mg/m <sup>3</sup>

#### *p*-DCB

Namn	para-diklorbensenen, 1,4-diklorbensenen
CAS nr	106-46-7
Formel	$C_6H_4Cl_2$
Strukturformel	



Molvikt	147,01
Smältpunkt	53 °C
Kokpunkt	174 °C
Ångtryck	0,13 kPa (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,1663 ppm; 1 ppm = 6,01 mg/m <sup>3</sup>

o-DCB och m-DCB är vid rumstemperatur färglösa vätskor, medan p-DCB är fast (vita-färglösa kristaller). Samtliga isomerer är blandbara med alkohol, eter och bensen.

o-DCB används som lösningsmedel för tjära, gummi mm, som avfettningsmedel för metaller, läder etc och som ingrediens i polermedel. Det används vidare för syntes av herbicider och insekticider. m-DCB används vid produktion av klorfenoler. p-DCB har i stort sett samma användningsområde som o-DCB (12). Tidigare har p-DCB använts som doftmedel i urinoarer och i malkulor men detta är numera förbjudet i Sverige (19).

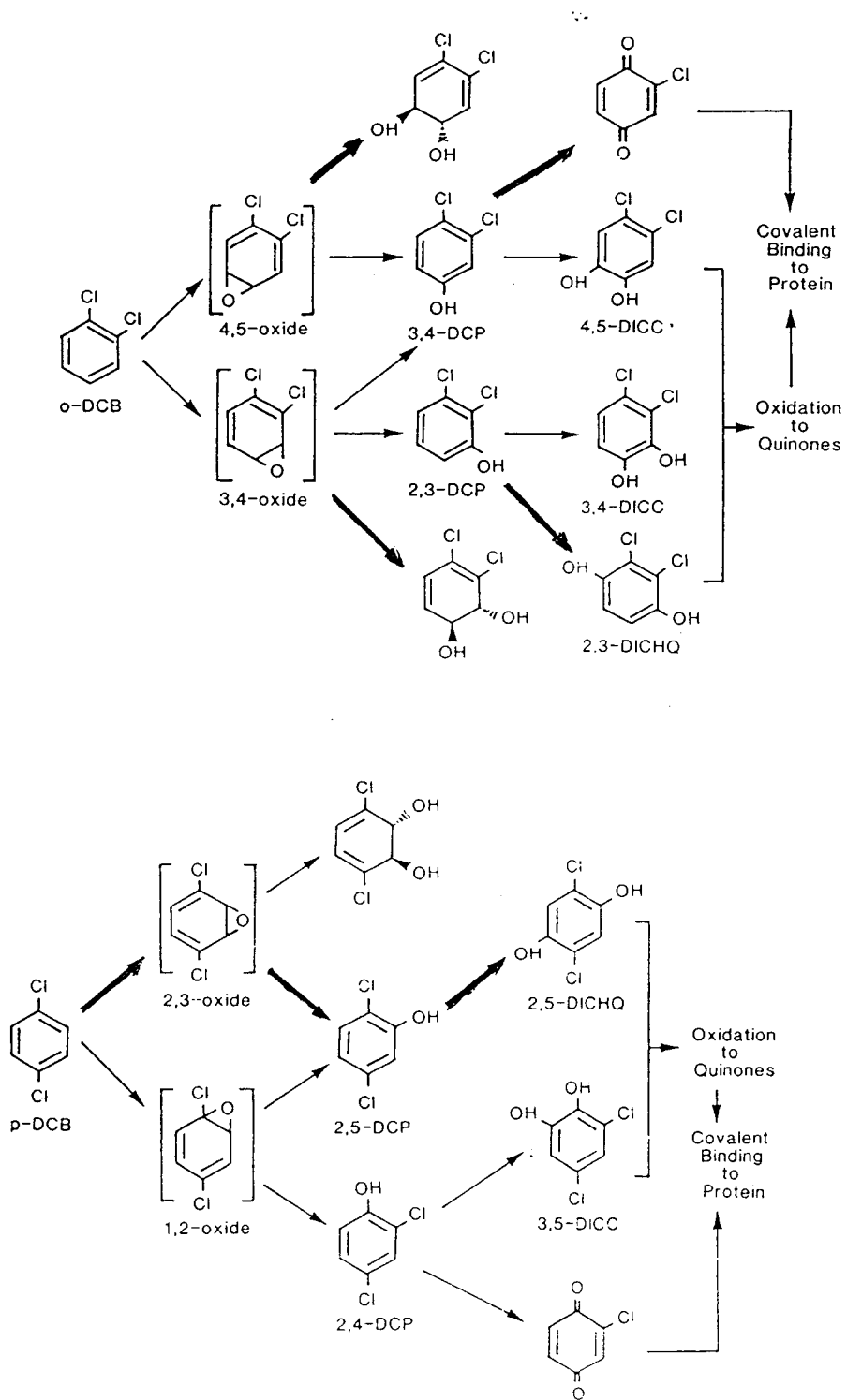
### Upptag biotransformation utsöndring

Vid yrkesmässig exponering upptas DCB via inandning och hudkontakt. Det saknas kvantitativa data på upptag. Baserat på tillgängliga data tycks DCB tas upp relativt lätt via lungor och mag-tarmkanalen (12). I de flesta djurstudier har DCB givits oralt.

Det saknas kvantitativa data över distribution av DCB i människa. Efter exponering i den allmänna miljön har små mängder o-DCB och p-DCB påvisats i blod, fettväv och bröstmjölk. Vid administration av radioaktivt märkt p-DCB till råttor fanns den högsta radioaktiviteten i fett, njure och lever och de lägsta i lungor, muskler och plasma. Förhållandet var detsamma oavsett administrationsväg; via lungor, mage eller subkutant. När det gäller njure och lever föreligger hos råttor en könsskillnad vad avser distributionen av p-DCB. Skillnaderna tycks hänga ihop med de njurtoxiska effekter man sett hos hanar och de levertoxiska man sett hos honor (12, 27).

Diklorbensener biotransformeras och utsöndras huvudsakligen i urin. Biotransformationen omfattar tre faser; cytokrom P-450 metabolism, konjugeringsreaktioner samt enterohepatisk cirkulation av metaboliter och deras metabolism av tarmenzymer. I Fig 1 visas biotransformationsvägarna för två DCB (2). Andra studier ger stöd för data presenterade i Fig 1.

Vid studier av cytokrom P450 isoenzymer har man funnit att CYP2E1 spelar den största rollen vid biotransformationen av o-DCB (4). Individuella skillnader i CYP2E1 enzymaktivitet i lever, orsakat av induktion eller inhibering genom andra kemiska ämnen, kan tänkas påverka den individuella hälsorisen. Sålunda kan kraftig konsumtion av alkohol påverka metabolismen av DCB (26). Bestämning av 2,5-diklorfenol i urin kan användas som index på exponering för p-DCB. Någon motsvarande metod för monitorering av exponering för o-DCB eller m-DCB föreligger inte (12).



**Fig 1.** Metabolismsschemata för oxidation i mikrosomer av o-DCB och p-DCB. Kraftigare pilar markerar huvudmetabolismvägar (från refs 2, 12).

## Toxiska effekter

### *Humandata*

Vid en industriell studie mättes lufthalterna av o-DCB. Analys av 40 prov visade koncentrationer från 1 till 44 ppm med ett medelvärde på 15 ppm. Vid dessa nivåer ansågs lukten som obehaglig. Hos personer som experimentellt exponerats för o-DCB i halter upp till 50 ppm noterades inte någon ögon- eller näsirritation men lukten kunde kännas. När koncentrationen översteg 100 ppm gav det upphov till rinnande ögon, hosta och andtäppa (17). När 26 arbetare exponerades under 4 arbetsdagar (8 tim/dag) av misstag för o-DCB definierades lufthalten som "karakteristisk stark lukt". De flesta exponerade fick ögon- näsa- halsirritation; tio personer hade dessutom kraftig huvudvärk och kände trötthet, illamående och yrsel. Endast fyra personer angav symptomfrihet (30).

När det gäller p-DCB kändes lukten igen från och med 15 ppm och vid koncentrationer mellan 80 och 160 ppm ansågs ångorna av p-DCB smärtsamt irriterande; över 160 ppm var det svårt att andas. Inga irritationseffekter rapporterades vid 15 - 85 ppm (medelvärde 45 ppm) (16).

Efter en överdriven, icke yrkesmässig användning av p-DCB (i form av malkulor) under sex år rapporterades hos en kvinna symptom som utvecklades till allvarlig cerebral påverkan med ataxi, svårigheter att artikulera, muskelsvaghet i benen och långsammare reflexer. Efter upphörd exponering försvann symptomen inom 8 månader (20). I ett annat fall utvecklade en kvinna encefalopati med allvarliga synstörningar, ataxi, darrningar mm efter flera månaders exponering (missbruk) för p-DCB ångor. Kvinnan återhämtade sig snabbt efter upphörd exponering (25).

### *Djurdata*

*o-DCB*. Ett RD<sub>50</sub>-värde (50% minskning av andningsfrekvensen) hos möss bestämdes till 181 ppm. Den lägsta testkoncentrationen, 116 ppm gav en andningsfrekvens som var 26% lägre än normal (7).

I en studie (15) exponerades hanrättor upp till 10 timmar för 539-977 ppm och dos-beroende effekter noterades. Djuren överlevde 2 tim vid den högsta dosen. De symptom som uppträdde var slöhet, obalans, ögonirritation andningssvårigheter och medvetlöshet.

I ett par studier har leverpåverkan studerats. I en studie exponerades hanrättor under 4 tim för olika nivåer o-DCB från 204 till 774 ppm och olika serumenzym mättes 24 timmar senare. En dosberoende ökning, jämfört med kontroller, av bl a glutamatdehydrogenas och glutamat-pyruvat-transaminas (ALT) noterades (6). I en annan liknande studie, där rättor exponerades under 4 tim för nivåer från 245 till 739 ppm, erhöles liknande resultat. När djuren exponerades för 374-386 ppm under 4 tim ökade glutamatdehydrogenas-aktiviteten i serum upp till 13 gånger jämfört med kontroller. Samtidigt ökade glutation-S-transferasaktiviteten i levern medan cytokrom P450 nivån inte påverkades (5). En minskning av halten glutation i levern, vilken skedde före ökningen av plasma ALT, har noterats efter

intraperitoneal administration av o-DCB, men inte efter administration av p-DCB (2, 3).

I en 13-veckorsstudie gavs upp till 4000 mg o-DCB/kg kroppsvikt dagligen genom gavage till råttor och möss. Leverskador hos råttor noterades vid administration av 125 mg/kg eller mer (23). Hos möss (hanar) iaktogs tubulär degeneration i njurarna vid 120 mg/kg givet under två år, 5 dagar per vecka (23). Några tecken på att o-DCB skulle vara carcinogent i mus eller råttor noterades inte i denna 2-årsstudie, där de dagliga doserna var 60 eller 120 mg/kg. De iakttagna njurskadorna medieras troligen inte via ett  $\alpha_2$ -mikroglobulinkomplex som vid exponering för p-DCB (8).

När försöksdjur exponerats för 4796 mg/m<sup>3</sup> (ca 800 ppm) 7 tim/dag, 5 dagar/vecka i 69 dagar noterades darrningar, svaghet, viktsminskning, ögonirritation (16). Sex till sju månaders exponering för 93 ppm gav inte upphov till några skadliga effekter hos råttor, marsvin eller kanin (17).

*p-DCB*. Två studier avseende hudsensibilisering (GPMT) resulterade i att p-DCB ansågs som svagt hudsensibiliserande och klassificerades som ett grad II-allergen enligt Magnusson-Kligmans skala (12). Akut levertoxicitet tycks inte orsakas av p-DCB i motsats till o-DCB (vid samma dos). Skillnaden ansågs bero på skillnader i biotransformation och bildning av reaktiva metaboliter (2).

I en 13-veckors studie där p-DCB gavs dagligen med gavage till råttor och möss 5 dagar/vecka erhöles hos hanrattor nefropati (tubulär degeneration) när den givna dosen var 300 mg/kg kroppsvikt. Vid dosen 600 mg/kg såg man hos råttor ökad relativ levervikt (24).

*m-DCB*. När råttor erhöles m-DCB via magsond upp till 2800 mg/kg kroppsvikt som engångsdos noterades efter 24 timmar centrilobulära skador i lever när dosen var 129 mg/kg, levernekros och ökade serumenzymnivåer vid dosen 450 mg/kg (1). Levercellsnekros, ökad levervikt och förhöjda halter serumenzym noterades hos hanmöss som erhöles 300 mg/kg via magsond (29).

### **Mutagenicitet carcinogenicitet teratogenicitet**

Det finns fyra fallrapporter avseende DCB-relaterad cancer (leukemier) hos människa, men data tillåter inte någon bedömning av cancerrisken. Inte i något av fallen har någon exponeringsnivå angivits och orsakssamband mellan exponering för DCB och cancer kan inte fastställas (12).

I en studie, där 26 arbetare exponerades under 4 arbetsdagar (8 tim/dag) av misstag för o-DCB, definierades lufthalten som "karakteristisk stark lukt". Vid analys av perifera leukocyter påvisades kromosomala aberrationer i ca 9% av celler från de exponerade jämfört med 2% hos 10 kontrollpersoner. Vid en uppföljning 6 månader senare kvarstod en överfrekvens av aberrationer hos exponerade jämfört med oexponerade (30). Avsaknad av information om eventuell

annan samtidig exponering gör att man inte säkert kan koppla kromosomaberrationerna till exponering för o-DCB.

Vid in vitro test har o-DCB visats ge i huvudsak negativa resultat för mutagenicitet och genotoxicitet. Negativa resultat erhöles även vid in vivo studier avseende kromosomaberrationer i benmärgsceller. Man gjorde bedömningen att o-DCB icke har genotoxisk aktivitet (12). I flera olika in vitro och in vivo test har p-DCB visats vara icke genotoxisk.

Mutageniciteten undersöktes med flera olika stammar av *Salmonella typhimurium* såväl i frånvaro som närvaro av metaboliserande system. Inte i någon av testerna visade sig m-DCB mutagen (9).

Vid en uppföljande 2-årsstudie med p-DCB förekom hos hanråtta njurtumörer (adenocarcinom) vid dosen 150 mg/kg. Vid dosen 300 mg/kg sågs hos möss nefropati, hyperplasi i binjure och hepatocellulär nekros, samt levertumörer. Medan det fanns klara evidens för adenocarcinom i tubulära njurceller hos råttanar fanns inga tecken på cancer hos honråttor. Hos möss förekom hos såväl hanar som honor hepatocellulära carcinom och adenom (24). Dessa tumörer har diskuterats som speciesspecifikt svar hos känsliga musstammar på mitogena men ej genotoxiska stimuli (10, 11). Dock bör noteras, att i en senare japansk studie, vars originaldata ej varit tillgängliga vid sammanställning av detta underlag, rapporterades, att möss av båda könen och av en annan musstam (BDF1) fått hepatocellulära cancertumörer, vilka kan relateras till inhalation av p-DCB (EU-dokument, för närvarande ej officiellt). Vid de dosnivåer, vilka gav njurcancer hos hanråttor, var cellproliferationen i njurar förhöjd, vilket, tillsammans med bland annat komplexbindning, anger att p-DCB orsakade tumörer medieras via ett  $\alpha_2$ -mikroglobulinkomplex (8, 11, 28).

Vid testning för bedömning av tumörpromotionsaktivitet användes leverfocimetoden som indikationsmedel. Hos råttor visade m-DCB inte någon tumörpromotionsaktivitet (15).

IARC har 1987 bedömt o-DCB och p-DCB (18). o-DCB placerades i grupp 3 (ämnet går inte att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa), medan p-DCB placerades i grupp 2B (Ämnet är möjligen cancerframkallande för människa). Vid denna tidpunkt gjorde IARC inte några mekanistiska bedömningar.

I en teratologistudie exponerades råttor och kanin för upp till 400 ppm o-DCB under graviditeten. En viss toxicitet hos moderdjuren (minskad kroppstillväxt) noterades vid högsta dosen men o-DCB ansågs inte vara teratogen eller fetotoxisk (14). Strukturella förändringar i testiklar och påverkan på spermatogenesisen har visats hos råttor som erhållit 800 mg/kg kroppsvikt intraperitonealt (21).

I en teratologistudie med p-DCB exponerades kaniner för upp till 800 ppm 6 tim/dag under dag 6-18 av graviditeten. Inga tecken på missbildningar hos fostren kunde ses (14). I en tvågenerations reproduktionsstudie på råttor skedde exponering för upp till 539 ppm 6 tim dagligen under 10-11 veckor i respektive generation. Inga effekter på reproduktionen kunde noteras (22). När upp till 1000 mg/kg kroppsvikt gavs med magsond till råttor under dag 6 - 15 noterades en

förlångsammad tillväxt hos mödrarna när dosen var 500 mg/kg eller högre. En ökning av skeletala variationer hos fostren observerades vid 750 och 1000 mg/kg. De embryotoxiska effekterna ansågs vara en sekundär effekt av maternell toxicitet och p-DCB ansågs inte vara en teratogen (13).

### Dos-respons och dos-effektförhållande

Rapporterade humandata avseende o-DCB och p-DCB redovisas i Tabell 1. För m-DCB föreligger inte några tillämpliga data.

**Tabell 1.** Effekter av o-DCB och p-DCB på människa (från ref 12).

Konc. o-DCB	Effekt	Ref
15 ppm (1-44 ppm) "industriellt"	Ingen obehaglig lukt	17
50 ppm	Lukten kändes, men ingen irritation av ögon och näsa	17
100 ppm	Irritation av ögon och andningsvägar	17
<hr/>		
p-DCB		
15-30 ppm	svag lukt	16
30-60 ppm	stark lukt	
45 ppm (15-85 ppm)	ingen irritation	
80-160 ppm	smärtsam irritation även för aklimatiserade	
105 ppm (50-170 ppm)	irritation i ögon och näsa	
>160 ppm	"irrespirabel" koncentration	

### Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för o-DCB är irritation i ögon och slemhinnor. I industriell miljö har ett NOAEL på 50 ppm rapporterats. Lukten känns ner till ca 15 ppm. Från djurförsök har ett LOAEL för levertoxicitet angivits till 100 mg/kg kroppsvikt hos råttor och 250 mg/kg hos mus. En fallrapport visar på ett samband mellan exponering för o-DCB och kromosom-aberrationer men in vitro tester anger att o-DCB saknar genotoxisk aktivitet

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för p-DCB är irritation i ögon och slemhinnor. Ett NOAEL på 45 ppm har angivits. Lukten igenkänns ner till ca 15 ppm. Tester anger att p-DCB saknar genotoxisk aktivitet. p-DCB har inducerat njurtumörer hos hanrattor. Tillgängliga data talar för att mekanismen för njurtumörernas uppkomst inte är relevant för människa. p-DCB har också inducerat levertumörer hos möss. Relevansen för människa även när det gäller dessa lever-

tumörer kan ifrågasättas, om än på ett osäkrare underlag än det som gäller njurtumörerna. I avvaktan på ett närmare klarläggande av levertumörernas uppkomst-sätt bör p-DCB betraktas som en humancarcinogen.

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för *m*-DCB kan ej bedömas. Det saknas data för att kunna ange något NOAEL/LOAEL värde.

## Referenser

1. Allis JW, Simmons JE, House DE, Robinson BL, Berman E. The differential hepatotoxicity and cytochrome P450 responses of Fischer-344 rats to the three isomers of dichlorobenzene. *J Biochem Toxicol* 1992;7:257-264.
2. den Besten C, Ellenbroek M, van der Ree MAE, Rietjens IMCM, van Bladeren PJ. The involvement of primary and secondary metabolism in the covalent binding of 1,2- and 1,4-dichlorobenzenes. *Chem Biol Interact* 1992;84:259-275.
3. den Besten C, Vet JJRM, Besselink HT, Kiel GS, van Berkel BJM, Beems R, van Bladeren PJ. The liver, kidney, and thyroid toxicity of chlorinated benzenes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111:69-81.
4. Bogaards JJP, van Ommen B, Wolf CR, van Bladeren PJ. Human cytochrome P450 enzyme selectivities in the oxidation of chlorinated benzenes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;132:44-52.
5. Brondeau MT, Ban M, Bonnet P, Guenier JP, de Ceaurriz J. Acetone compared to other ketones in modifying the hepatotoxicity of inhaled 1,2-dichlorobenzene in rats and mice. *Toxicol Lett* 1989;49:69-78.
6. Brondeau MT, Bonnet P, Guenier JP, de Ceaurriz J. Short-term inhalation test for evaluating industrial hepatotoxicants in rats. *Toxicol Lett* 1983;19:139-146.
7. de Ceaurriz J, Gagnaire F, Ban M, Bonnet P. Assessment of the relative hazard involved with airborne irritants with additional hepatotoxic or nephrotoxic properties in mice. *J Appl Toxicol* 1988;8:417-422.
8. Charbonneau M, Strasser Jr J, Lock EA, Turner Jr MJ, Swenberg JA. Involvement of reversible binding to  $\alpha_2\mu$ -globulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;99:122-132.
9. Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS. Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett* 1985;25:33-40.
10. Eldridge SR, Goldsworthy TL, Popp JA, Butterworth BE. Mitogenic stimulation of hepatocellular proliferation in rodents following 1,4-dichlorobenzene administration. *Carcinogenesis* 1992;13:409-415.
11. Eldridge SR, Tilbury LF, Goldsworthy TL, Butterworth BE. Measurement of chemically induced cell proliferation in rodent liver and kidney: a comparison of 5-bromo-2'-deoxyuridine and [<sup>3</sup>H]thymidine administered by injection or osmotic pump. *Carcinogenesis* 1990;11:2245-2251.
12. Elovaara E. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 122. Dichlorobenzenes. *Arbete och Hälsa* 1998;4:1-76.
13. Giavini E, Broccia ML, Prati M, Vismara C. Teratologic evaluation of p-dichlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986;37:164-168.
14. Hayes WC, Hanley Jr TR, Gushow TS, Johnson KA, John JA. Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:190-202.
15. Herren-Freund SL, Pereira MA. Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environ Health Perspect* 1986;69:59-65.
16. Hollingsworth RL, Rowe VK, Oyen F, Hoyle HR, Spencer HC. Toxicity of paradichlorobenzene; determinations on experimental animals and human subjects. *Arch Ind Health* 1956;14:138-147.

17. Hollingsworth RL, Rowe VK, Oyen F, Torkelson TR, Adams EM. Toxicity of o-dichlorobenzene. Studies on animals and industrial experience. *Arch Ind Health* 1958;17:180-187.
18. IARC. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Supplement 7, Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1987:192-193.
19. Kemikalieinspektionen. *Föreskrifter om begränsningar i hanteringen av 1,4-diklorbensen*. Kemikalieinspektionens författningssamling, KIFS 1989:3
20. Miyai I, Hirono N, Fujita M, Kameyama M. Reversible ataxia following chronic exposure to parachlorobenzene. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988;51:453-454.
21. Murthy RC, Migally N, Doye A, Holovack MJ. Effect of para-dichlorobenzene on testes of rats. *Adv Contracept Deliv System* 1987;3:35-39.
22. Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, et al. Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene vapor in CD rats. *Teratology* 1989;39:470-471.
23. NTP. *Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,2-Dichlorobenzene (o-Dichlorobenzene) (gavage studies)*. National Toxicology Program, Report No 255, 1985.
24. NTP. *Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dichlorobenzene (gavage studies)* National Toxicology Program, Report No 319, 1987.
25. Reygagne A, Garnier R, Chataigner D, Echenne B, Efthymiou M-L. Encéphalopathie due a l'inhalation volontaire répétée de para-dichlorobenzene. *J Toxicol Clin Exp* 1992;12:247-250.
26. Riihimäki V, Elovaara E. Ethanol-solvent interactions in humans. In: Imbriani M, DiNucci A, ed. *Effetti della interazione tra etanolo e solvent*. Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina Riabilitativa, Fondazione Clinica del Lavoro, IRCCS, 1991:51-65.
27. Umemura T, Takada K, Ogawa Y, Kamata E, Saito M, Kurokawa Y. Sex difference in inhalation toxicity of p-dichlorobenzene (p-DCB) in rats. *Toxicol Lett* 1990;52:209-214.
28. Umemura T, Tokumo K, Williams GM. Cell proliferation induced in the kidneys and livers of rats and mice by short term exposure to the carcinogen p-dichlorobenzene. *Arch Toxicol* 1992;66:503-507.
29. Umemura T, Saito M, Takagi A, Kurokawa Y. Isomer-specific acute toxicity and cell proliferation in livers of B6C3F1 mice exposed to dichlorobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;137:268-274.
30. Zapata-Gayon C, Zapata-Gayon N, Gonzales-Angulo A. Clastogenic chromosomal aberrations in 26 individuals accidentally exposed to ortho dichlorobenzene vapors in the National Medical Center in Mexico City. *Arch Environ Health* 1982;37:231-235.



# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Fosforoxider

1998-02-11

Underlaget behandlar fosfortrioxid och fosforpentoxid.

### Kemisk-fysikaliska data. Användning

#### *Fosfortrioxid*

CAS nr	1314-24-5
Synonymer	difosfortrioxid
Formel	$P_2O_3$ ( $P_4O_6$ )
Molvikt	109,95
Kokpunkt	173 °C
Smältpunkt	23,8 °C
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 4,56 mg/m <sup>3</sup> (20 °C) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,22 ppm (20 °C)

#### *Fosforpentoxid*

CAS nr	1314-56-3
Synonymer	difosforpentoxid, fosfor(V)oxid, fosforsyraanhydrid
Formel	$P_2O_5$ ( $P_4O_{10}$ )
Molvikt	141,94
Kokpunkt	605 °C*
Smältpunkt	562 °C*
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 5,89 mg/m <sup>3</sup> (20 °C) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,17 ppm (20 °C)

---

\* värden från ref 12. I annan litteratur anges andra värden på kok- och smältpunkter.

Fosfortrioxid bildas vid oxidation av fosfor om syretillgången är begränsad och temperaturen låg. Ämnet bildar färglösa kristaller, som smälter vid rumstemperatur. Vid reaktion med kallt vatten produceras långsamt fosforsyrighet, medan varmt vatten under häftig reaktion ger fosforhydrider, röd fosfor och fosforsyra. Vid uppvärmning i luft tänds fosfortrioxid vid ca 70 °C och brinner till fosforpentoxid (6, 11). Små mängder fosfortrioxid kan troligen bildas vid förbränning av röd och vit fosfor (6, 15).

Fosforpentoxid, som är ett vitt fast ämne bildas vid oxidation av fosfor vid tillräcklig syretillförsel. Det framställs kommersiellt genom förbränning av fosfor i en ström av luft. Ämnet tar mycket lätt upp vatten och övergår genom stegvisa reaktioner till fosforsyra (vid reaktionen avges värme). Rök bildad vid förbränning i luft av röd eller vit fosfor består till en början huvudsakligen av fosforpentoxid, men övergår vid normal fuktighet successivt till fosforsyra (5, 6, 8, 15). Fosforpentoxid används p g a sin stora affinitet till vatten som torkmedel (5). Det används också vid bl a tillverkning av fosforylklorid, akrylatestrar och ytaktiva substanser och som katalysator vid luftspolning av asfalt (8).

### **Upptag biotransformation utsöndring**

Inga studier avseende upptag, metabolism eller utsöndring av fosfortrioxid eller fosforpentoxid har påträffats, men fosforpentoxid övergår vid kontakt med fukt (t ex på hud och slemhinnor) till fosforsyra (15).

Det kan noteras, att fosfatjonen är en normal komponent i kroppen och att upptaget vid normal yrkesmässig exponering för fosforsyra inte har bedömts vara så stort att det ger ett signifikant tillskott till fosfatpoolen i kroppen (7, 9).

### **Toxiska effekter**

#### *Humandata*

Fosforpentoxid i pulverform eller som rök är irriterande/frätande på ögon, luftvägar och hud och kan förorsaka allvarliga brännskador (8, 10). Ett fåtal studier (opublicerade) föreligger där man både rapporterat exponeringsnivåer (rök) och symptom hos exponerade personer. I dessa studier framgår dock inte klart vilken kemisk sammansättning röken har, eftersom inga analysdata föreligger. I två äldre studier citerade i ref 8 (från 1935 och 1944) uppgavs att symptom från luftvägarna observerats hos personer som exponerats för rök av vit fosfor. I den ena studien rapporterades hosta och halsirritation hos 108 män som under en ospecificerad period exponerades för 87-1770 mg/m<sup>3</sup>. Detta experiment ledde enligt uppgift till att exponering för rök i koncentrationer från 700 mg/m<sup>3</sup> respektive 1000 mg/m<sup>3</sup> bedömdes som plågsamt för arbetande respektive vilande personer. I den andra studien exponerades män i en kammare för 185-592 mg/m<sup>3</sup> under 5-15 minuter. Halsirritation, hosta, tryckkänsla i bröstet och snuva (nasal discharge) rapporterades och det uppgavs att 514 mg/m<sup>3</sup> (15 minuter) var nära den koncentration vid vilken allvarliga effekter (ej närmare specificerade) kunde befaras.

Opublicerade uppgifter från Rushing, 1957 (citerade bl a i ref 1), ger vid handen att exponering för 100 mg/m<sup>3</sup> rök av fosforpentoxid upplevts som outhärdligt av alla utom tidigare exponerade arbetare. Det uppges vidare att lufthalter mellan 3,6-11,3 mg/m<sup>3</sup> kunnat tolereras, men förorsakat hosta hos ej acklimatiserade arbetare. Koncentrationer mellan 0,8-5,4 mg/m<sup>3</sup> var enligt samma källa (Rushing, 1957, citerad i ref 1) märkbara, men upplevdes ej som obehagliga

(exponeringstider anges inte i något fall). I avsaknad av ytterligare data kan uppgifterna inte bedömas närmare.

#### *Djurdata*

I ett abstrakt (4) rapporterades  $LC_{50}$ -värden, som uppgavs gälla för fosforpentoxidrök (från brinnande röd fosfor). Stor skillnad i känslighet noterades mellan olika djurslag.  $LC_{50}$ -värdena beräknades till 61 (marsvin), 271 (mus), 1217 (råtta) och 1689  $mg/m^3$  (kanin) och dödsfallen inträffade vanligen under eller i nära anslutning till exponeringen. Många råttor och kaniner som dog uppvisade akut inflammation och nekros i luftstrupens/struphuvudets slemhinnor samt blödningar och svullnad i lungorna, medan marsvin som dog endast uppvisade smärre inflammatoriska förändringar i luftvägarna. Hos marsvin som överlevde noterades områden med nekros i struphuvudets och luftstrupens slemhinnor (undersökning 14 dagar efter exponeringen). Inga exponeringsrelaterade effekter i luftvägarna kunde påvisas hos överlevande djur vid exponering för lufthalterna 450 (råtta, kanin), 111 (mus) respektive  $< 36 mg/m^3$  (marsvin).

I en annan studie (6) exponerades råtta för rök sannolikt innehållande en blandning av partiella hydrolyserade produkter av fosforpentoxid bl a cyklotetrafosforsyra, som bildats efter förbränning av röd fosfor/butylgummi (95:5) innehållande smärre mängder mineralolja och talk (även små mängder fosfin ingick i röken). I försöket exponerades djuren för i genomsnitt 3150-8460  $mg/m^3$  rök (2720-6420  $mg/m^3$  uppmätt som fosforsyra; motsvarar c:a 1970-4650  $mg/m^3$  fosforpentoxid) under 1 timme eller 1530  $mg/m^3$  rök (1210  $mg/m^3$  uppmätt som fosforsyra; motsvarar c:a 880  $mg/m^3$  fosforpentoxid) under 4 timmar. Skador (bl a svullnad, sår, blödning, inflammation) på struphuvud, struplock och luftstrupe noterades hos de djur som dog, medan deformerat struplock påvisades hos överlevande djur. Påtagliga lungförändringar (bl a svullnad, blödningar) förekom framför allt hos djur som exponerats för koncentrationer från 5360  $mg/m^3$  (c:a 3200  $mg/m^3$  uttryckt som fosforpentoxid).  $LC_{50}$ -värdet rapporterades vara 4330  $mg/m^3$  (c:a 2920  $mg/m^3$  uttryckt som fosforpentoxid).

Kanin och råtta exponerades under 30 minuter för rök från två olika pyrotekniska blandningar innehållande röd fosfor (95% fosfor + 5% butylgummi resp 97% fosfor + 3% butadienstyren). Lufthalterna uppgavs till 3200  $mg/m^3$  resp 3100  $mg/m^3$  (680 resp 670  $mg/m^3$  uttryckt som fosfor; c:a 1560  $mg/m^3$  resp 1535  $mg/m^3$  omräknat till fosforpentoxid). Båda blandningarna gav inflammatoriska förändringar i bl a struphuvud, luftstrupe och lungor (alveolit, bronkopneumoni). Blodstockning i levern påvisades hos några enstaka försöksdjur som dog, men om ett samband med exponeringen föreligger är osäkert. Inga anmärkningsvärda histologiska förändringar observerades i njurar, binjurar, mjälte eller bukspottkörtel (13).

Vid exponering av råtta under 2, 4 eller 13 veckor (300-1200  $mg/m^3$  2,25 timmar/dag, 4 dagar/vecka) för rök genererad vid förbränning av röd fosfor/butylgummi (95:5) rapporterades ansträngd andning vid den högsta dosnivån (3). Signifikant reduktion av kroppsvikt och födoämnesintag (råtta)

observerades vid exponering för 750 och 1200 mg/m<sup>3</sup> under 13 veckor (2). Minimal till kraftig bindvävsomvandling i lungorna (råtta) påvisades vid lufthalter från 750 mg/m<sup>3</sup> (vid en fosforsyrakoncentration på 70% motsvarar detta nivåer från c:a 380 mg/m<sup>3</sup> fosforpentoxid) och frekvens/svårighetsgrad ökade vid ökad dos och exponeringstid. Hos några djur med 13 veckors exponering konstaterades tecken på minimal bindvävsomvandling redan vid dosnivån 300 mg/m<sup>3</sup> (motsvarar vid en fosforsyrakoncentration på 70% c:a 150 mg/m<sup>3</sup> fosforpentoxid) (3), medan 13 veckors exponering för 50 mg/m<sup>3</sup> enligt ovan beskrivna exponeringsschema inte uppgavs (2, 3) förorsaka mätbar lungfibros (inga närmare detaljer om den delstudien föreligger). Vid doser från 300 mg/m<sup>3</sup> (vid 13 veckors exponering) påvisades även signifikant minskad (övergående) baktericid aktivitet i lungorna. Smärre, övergående biokemiska förändringar i alveolära makrofager (ATP-nivåer, 5'-nukleotidasaktivitet) noterades vid olika dosnivåer (300 - 1200 mg/m<sup>3</sup>) och exponeringstider (3).

I en annan studie (14) undersöktes effekterna av exponering för rök från brinnande röd fosfor/polyvinylbutyral (95:5) på råtta, marsvin och mus. Försöksdjuren exponerades för i genomsnitt 128 eller 16 mg/m<sup>3</sup> uttryckt som fosfor 1 timme/dag 5 dagar/vecka under 36 veckor (möss) eller 40 veckor. Exponeringsnivåerna motsvarar vid omräkning till fosforpentoxid 293 respektive 37 mg/m<sup>3</sup> (om man antar att röken kan jämföras med rök från två olika pyrotekniska blandningar innehållande 95 - 97% röd fosfor (ref 13) kan dessa värden motsvara c:a 600 mg/m<sup>3</sup> respektive 75 mg/m<sup>3</sup> rök). Vid den högre dosnivån påverkades överlevnaden hos både marsvin och möss; alla marsvin i denna dosgrupp dog under eller i nära samband med första exponeringen och vid histologisk undersökning påvisades lungskador. Hos marsvin i lågdosgruppen noterades en något ökad förekomst ( $p < 0,05$ ) av kronisk interstitiell nefrit och fler djur dog i denna grupp än i kontrollgruppen. Hos råttor och möss påvisades reducerad tillväxt (dosberoende), men inga behandlingsrelaterade effekter observerades i undersökta organ, förutom möjligen en ökad ansamling av makrofager i lungorna hos möss (dosberoende). Det skall dock noteras att patologisk undersökning i många fall gjordes först 19 månader efter studiens början.

I en opublicerad studie (8) uppgavs att effekter på luftvägarna påvisats på råtta vid exponering för rök från brinnande vit fosfor 15 minuter/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor. Exponeringsnivåerna uppgavs vara 1161, 589 och 193 mg/m<sup>3</sup>. Vid den högsta dosnivån dog 40% av djuren och inflammation i bl a luftstrupe, struphuvud och bronker noterades. Smärre inflammatoriska förändringar i luftstrupen observerades hos djur i mellandosgruppen, men i lågdosgruppen påvisades endast ett djur med trakeit. Inga systemeffekter (klinisk kemi, hematologi, kropps-, organvikter) uppgavs ha påvisats i någon av dosgrupperna. LOAEL var enligt författarna 193 mg/m<sup>3</sup>.

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet**

I en opublicerad studie (8) rapporterades att mutagen effekt (genmutationer i könsceller) inte kunde påvisas vid prövning på bananflugor. Flugorna tillfördes

0,01 - 10% av ett kondensat av rök från brinnande vit fosfor via födan under 42 timmar. I en annan opublicerad studie (8) uppgavs att mutagen effekt, uttryckt som signifikant dosrelaterad ökning av antalet resorberade embryon, inte hade påvisats på råttor efter upprepad exponering av handjur för 500 eller 1000 mg/m<sup>3</sup> rök från vit fosfor (15 minuter/dag, 5 dagar/vecka, 10 veckor) och parning med obehandlade honor.

**Tabell 1.** Effekter hos försöksdjur vid inhalation av rök från brinnande röd fosfor.

Exponering	Djurslag	Effekter	Ref
4330 mg/m <sup>3</sup> 1 tim (c:a 2920 mg/m <sup>3</sup> fosforpentoxid*)	råttor	LC <sub>50</sub> , kraftig svullnad av struphuvudet, deformerat struplock	6
3100-3200 mg/m <sup>3</sup> 30 min (c:a 1535-1560 mg/m <sup>3</sup> fosforpentoxid**)	råttor, kanin	inflammatoriska förändr. i struphuvud, luftstrupe o. lungor	
1689 mg/m <sup>3</sup> §, 1 tim	kanin	LC <sub>50</sub>	4
1530 mg/m <sup>3</sup> 4 tim (880 mg/m <sup>3</sup> fosforpentoxid*)	råttor	2/10 dog: kraftig svullnad o inflammation i struphuvudet, deformerat struplock	6
1217 mg/m <sup>3</sup> §, 1 tim	råttor	LC <sub>50</sub>	4
750 mg/m <sup>3</sup> 2,25 tim/dag, 4 dgr/v, 2, 4 eller 13 v (380 mg/m <sup>3</sup> fosforpentoxid*)	råttor	minimal till mild bindvävsomvandling i lungorna, minskad baktericid aktivitet i lungorna (13 v), reduktion av kroppsvikt (13 v)	2, 3
600 mg/m <sup>3</sup> 1 tim/dag 5 dgr/v, 36-40 v (293 mg/m <sup>3</sup> fosforpentoxid**)	råttor, mus, marsvin	dödsfall, lungskador, minskad tillväxt, ökad ansamling av makrofager i lungorna (möss)	14
300 mg/m <sup>3</sup> 2,25 tim/dag, 4 dgr/v, 13 v (150 mg/m <sup>3</sup> fosforpentoxid*)	råttor	minimal bindvävsomvandling i lungorna, minskad baktericid aktivitet i lungorna	3
271 mg/m <sup>3</sup> §, 1 tim	mus	LC <sub>50</sub>	4
75 mg/m <sup>3</sup> 1 tim/dag 5 dgr/v, 36-40 v (37 mg/m <sup>3</sup> fosforpentoxid**)	råttor, mus, marsvin	dödsfall, minskad tillväxt, något ökad förekomst av nefrit (marsvin), ökad ansamling av makrofager i lungorna (möss)	14
61 mg/m <sup>3</sup> §, 1 tim	marsvin	LC <sub>50</sub>	4

§ anges som fosforpentoxidrök

\*halten fosforpentoxid har beräknats på basis av koncentrationen av fosforsyra

\*\*halten fosforpentoxid har beräknats på basis av koncentrationen av fosfor

Inga data beträffande carcinogenicitet har påträffats i litteraturen.

I en opublicerad reproduktionsstudiestudie (8) rapporterades effekter på råtta efter exponering för 500 eller 1000 mg/m<sup>3</sup> rök av vit fosfor 15 minuter/dag 5 dagar/vecka före (hanråtta 10 veckor; honråtta 3 veckor) under och efter graviditet. Inga yttre missbildningar eller signifikanta effekter på kullstorlek påvisades, men den genomsnittliga kroppsvikten hos ungarna var lägre i högdosgruppen än i övriga grupper och dessa ungar visade också signifikant lägre överlevnad än övriga. Effekterna uppgavs bero på sämre vård av avkomman på grund av allmän försvagning av moderdjuren efter exponeringarna. I en annan del av undersökningen noterades en dosberoende ökning av incidensen av en typ av skelettvariation hos foster vid exponering för rök av vit fosfor dag 6-15 under graviditeten (500 eller 1000 mg/m<sup>3</sup>; 15 minuter/dag). Hos fostren i högdosgruppen observerades även några andra typer av förändringar (viscerala), men signifikansen av dessa fynd är osäker. Ingen information om eventuell toxicitet hos moderdjuren lämnades i denna del av studien.

### **Dos-effekt/dos-responssamband**

Inga humandata som kan utgöra grund för en dos-effekt eller dos-responsbedömning av fosfortrioxid eller fosforpentoxid föreligger, men opublicerade data tyder på en koncentrationsberoende påverkan på luftvägarna.

Effekter på försöksdjur vid inhalation av rök från brinnande röd fosfor (sannolikt huvudsakligen innehållande fosforpentoxid och/eller hydrolysisprodukter) sammanfattas i Tabell 1.

### **Slutsatser**

Den kritiska effekten vid exponering för fosforpentoxid, baserat på data från rök, är luftvägsirritation. Det kan inte uteslutas att det är hydrolysisprodukter som ger effekten. De kemiska egenskaperna hos fosforpentoxid innebär att ämnet också kan vara irriterande/frätande på ögon och hud.

För fosfortrioxid tillåter inte data fastställande av kritisk effekt.

### **Referenser**

1. ACGIH. Phosphoric acid. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 6th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc, 1991:1250-1251.
2. Aranyi C, Henry MC, Vana SC, Gibbons RD, Iverson WO. Effects of multiple intermittent inhalation exposures to red phosphorus/butyl rubber obscuring smokes in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol* 1988;1:65-78.
3. Aranyi C, Vana SN, Bradof JN, Sherwood R. Effects of inhalation of red phosphorus/butyl rubber combustion products on alveolar macrophage responses in rats. *J Appl Toxicol* 1988;8:393-398.
4. Ballantyne B. Acute inhalation toxicity of phosphorus pentoxide smoke. *Toxicologist* 1981;1:140.

5. Beliles RP, Beliles EM. Phosphorus, selenium, tellurium, and sulfur. In Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* 4th ed. New York: John Wiley and Sons, 1993:785-788.
6. Burton FG, Clark ML, Miller RA, Schirmer RE. Generation and characterization of red phosphorus smoke aerosols for inhalation exposure of laboratory animals. *Am Ind Hyg Ass J* 1982;43:767-772.
7. Commission of the European Communities. Occupational exposure limits. Criteria document for phosphoric acid. Luxemburg: *Health and Safety Series*, 1992.
8. EPA. Environmental Criteria and Assessment Office. *Summary review of health effects associated with elemental and inorganic phosphorus compounds*. Springfield, VA: US Environmental Protection Agency, US Department of Commerce, NTIS PB91-102327, 1990.
9. European Commission. Occupational exposure limits. Recommendations of the scientific expert group 1991-92. Luxemburg: *Health and Safety Series*, 1994.
10. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the eye*, 4th ed. Springfield, Illinois: CC Thomas Publ, 1993: 1158.
11. Hägg G. *Allmän och Oorganisk Kemi*, femte upplagan. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1963: 537-538.
12. Lide DR, Frederikse HPR. *CRC Handbook of chemistry and physics*. New York: CRC Press Inc 1995-1996:4-76.
13. Marrs TC. Histological changes produced by exposure of rabbits and rats to smokes produced from red phosphorus. *Toxicol Lett* 1984;21:141-146.
14. Marrs TC, Colgrave HF, Edginton JAG, Rice P, Cross NL. The toxicity of a red phosphorus smoke after repeated inhalation. *J Hazard Mater* 1989;22:269-282.
15. Payne MP, Shillaker RO, Wilson AJ. *Toxicity review 30. Phosphoric acid, phosphorus pentoxide, phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride, phosphorus pentasulphide*. Sudbury, Suffolk, UK: Health and Safety Executive, 1993.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Kresol

1998-02-11

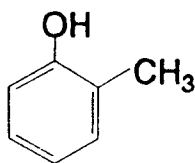
Underlaget baseras i huvudsak på ett kriteriedokument framtaget i samarbete med den holländska expertkommittén (14), och behandlar de tre isomererna orto-, meta- och para-kresol.

### Kemisk-fysikaliska data Användning

#### *orto-kresol*

CAS nr 95-48-7  
Synonymer o-kresylsyra, 1-hydroxy-2-metylbensen, 2-hydroxytoluen, 2-metylfenol

#### Formel



Summaformel  $C_7H_8O$ ;  $C_6H_4(OH)CH_3$   
Molvikt 108,14  
Kokpunkt 191 °C (101,3 kPa)  
Smältpunkt 30,9 °C (101,3 kPa)  
Ångtryck 0,032 kPa (20 °C)  
Fördelningskoefficient  $\log K_{ow}$  1,95  
Omräkningsfaktorer 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,22 ppm (20 °C; 101,3 kPa)  
1 ppm = 4,50 mg/m<sup>3</sup>

Vid rumstemperatur förekommer o-kresol som vitt kristallint ämne/gulaktig vätska. Isomeren är löslig i vatten (26 mg/l), alkohol, eter, aceton, bensen och kloroform. Lukten är fenol-lik och luktgränsen har angivits till 0,65 ppm.

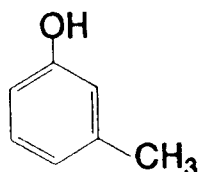
Isomeren används som lösningsmedel och desinfektionsmedel. Den är en intermediär vid framställning av en lång rad produkter.

#### *meta-kresol*

CAS nr 108-39-4  
Synonymer m-kresylsyra, 1-hydroxy-3-metylbensen, 3-hydroxytoluen, 3-metylfenol



Formel



Summaformel	$C_7H_8O$ ; $C_6H_4(OH)CH_3$
Molvikt	108,14
Kokpunkt	202,2 °C (101,3 kPa)
Smältpunkt	11,5 °C (101,3 kPa)
Ångtryck	0,005 kPa (25 °C)
Fördelningskoefficient log $K_{ow}$	1,96
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,22 ppm (20 °C; 101,3 kPa) 1 ppm = 4,50 mg/m <sup>3</sup>

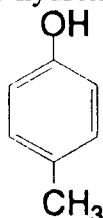
Vid rumstemperatur är m-kresol en färglös till gulaktig vätska med fenolliknande lukt. Luktgränsen har angivits till 0,00028 ppm. Ämnet är lösligt i vatten (23 mg/l), alkohol, eter, aceton, bensen och kloroform.

Vid produktion av herbicider och insekticider förekommer m-kresol som intermediär. Även vid framställning av kosmetika används m-kresol

*para-kresol*

CAS nr	106-44-5
Synonymer	p-kresylsyra, 1-hydroxy-4-metylbensen, 4-hydroxytoluen, 4-metylphenol

Formel



Summaformel	$C_7H_8O$ ; $C_6H_4(OH)CH_3$
Molvikt	108,14
Kokpunkt	201,9 °C (101,3 kPa)
Smältpunkt	34,8 °C (101,3 kPa)
Ångtryck	0,005 kPa (25 °C)
Fördelningskoefficient log $K_{ow}$	1,94
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,22 ppm (20 °C; 101,3 kPa) 1 ppm = 4,50 mg/m <sup>3</sup>

Vid rumstemperatur är p-kresol kristallint men övergår lätt till en gulaktig vätska. Lukten är fenolliknande och luktgränsen har angivits till 0,045 ppm. Isomeren är löslig i vatten (22 mg/l), alkohol, eter, aceton, bensen och kloroform.

Inom kosmetikaindustri används p-kresol för bildning av antioxidationsmedel. Ofta används en blandning av m- och p-kresol vid produktion av herbicider och som desinfektions- och konserveringsmedel.

Kommersiellt förekommer teknisk kresol (CAS nr 1319-77-3) som är en blandning av de tre isomererna och som innehåller små mängder fenol och xylenoler. Denna produkt är en färglös till gul eller skär vätska med fenolaktig lukt. Kokpunkten är 191-203 °C och smältpunkten 11-25 °C. En 50%-ig (v/v) lösning av kresol i ett såpartat lösningsmedel går under namnet Lysol.

Blandningar av kresoler används bl a som avfettningsmedel, som konserveringsmedel i skäroljor, vid malm-flotation och vid träimpregnering.

### **Upptag biotransformation utsöndring**

Det saknas kvantitativa data på upptag av kresoler hos människa. Toxikologiska data visar att kresoler kan upptas via hud. Vid in vitro studier med p-kresol har 4 µg/cm<sup>2</sup> applicerats på stratum corneum från mus (i en diffusionscell). Den kumulativa genomströmningen var 69%, 74% resp 77% av applicerad dos efter 6, 12 resp 24 timmar (7). Kaniner som erhållit 100 eller 200 mg kresol (enstaka isomerer) per kg kroppsvikt genom gavage utsöndrade 75-90% av dosen i urin inom 24 timmar, vilket tydde på ett nästan fullständigt upptag från mag-tarmkanalen (4).

Huvuddelen av upptaget kresol utsöndrades hos kanin som konjugat (60-70% av dosen som glukuronider; 10-15% som sulfater). Den givna dosen var 100 eller 200 mg/kg kroppsvikt av respektive isomer (4). Vid in vitro studier med rått-levermikrosomer visades att den oxidativa metabolismen av p-kresol skiljer sig från de två andra isomererna (15, 16).

Den mikrobiella floran i tarmen kan bilda p-kresol från tyrosin i födan. Urin från 10 friska personer har uppgivits innehålla 51,8 mg p-kresol per dag (2, 12).

### **Toxiska effekter**

Hudkontakt med kresoler kan resultera i allvarlig hudirritation och dermatit. Kresoler anses dessutom vara kraftigt ögonirriterande på människa (14). Det finns flera fallrapporter som beskriver effekterna av oralt intag (avsiktligt eller oavsiktligt) av kresoler. Effekterna är irritation av mun och svalg, buksmärtor och uppstötningar, hemolytisk anemi, ökad hjärtverksamhet, lever- och njurskador, huvudvärk, ansiktsförslamning, trötthet koma och död. Hudkontakt har dessutom givit effekter på nervsystemet, lever och njure samt orsakat död hos människa (9).

När Draize-test på öga genomförts på kanin konstaterades att de individuella isomererna samtliga var starkt ögonirriterande. De olika isomererna har också visats vara kraftigt irriterande när de applicerats på rakad kaninhud (17).

Baserat på beräknade LD<sub>50</sub>-värden för råtta, mus och kanin verkar m-kresol vara mera toxisk än de två övriga isomererna, vilka har nästan dubbelt så höga LD<sub>50</sub>-värden (14).

*orto-kresol*. I ett kriteriedokument från NIOSH (9) redovisas en rysk studie som anger att koncentrerad aerosol av o-kresol (nivå och exponeringslängd ej angivet) verkade irriterande på andningsvägarna. Korta (ej preciserat) exponeringar för 1,4 ppm o-kresol orsakade slemhinneirritation i näsa och andningsvägar hos 8 av 10 frivilliga försökspersoner.

När 10 personer med dermatit och kontaktallergi (fenol-formaldehyd) lapptestades med 81%-ig o-kresollösning (i etanol) erhöles positivt svar hos 4 personer. Tre av dessa reagerade positivt på 8,1%-ig lösning men inte på 0,81%-ig lösning. Ingen av 20 kontrollpersoner reagerade positivt på ortokresollösning (5).

I en studie med möss i avsikt att studera in vivo mutagenicitet injicerades 200 mg o-kresol per kg kroppsvikt intraperitonealt. Inom 21,5 timmar uppvisade mössen letargi, "gåshud" och rinnande ögon (6). Den intraperitoneala dos o-kresol som givit upphov till konvulsioner hos 50% av djuren beräknades till 117 mg/kg kroppsvikt (1). En total intravenös dos på 50-60 mg o-kresol/kg kroppsvikt orsakade hos råttor excitation med muskelryckningar (8).

I en studie från NTP (10) matades grupper av råttor och möss för o-kresol under 28 dagar. Grupperna erhöles 0, 300, 1000, 3000, 10 000 respektive 30 000 ppm i födan. Inga råttor, men tre möss, dog och inga kliniska tecken på toxicitet noterades. För hanråttor angavs LOAEL till 3000 ppm i födan, då en ökad relativ lever- och njurvikt förekom. Detta motsvarar ca 260 mg/kg kroppsvikt dagligen. För honråttor var motsvarande LOAEL 10 000 ppm i födan ( $\approx$  880 mg/kg). För möss (båda könen) var LOAEL 3000 ppm i födan, då förhöjd relativ levervikt iaktogs. Detta motsvarar ungefär en daglig dos på 550 (hanar) - 750 (honor) mg/kg kroppsvikt.

I en motsvarande 13-veckorsstudie erhöles grupper av råttor 0, 1880, 3750, 7500, 15000 eller 30 000 ppm o-kresol i födan. I denna studie erhöles ett LOAEL för båda könen på 7500 ppm i födan, motsvarande ca 500 mg/kg kroppsvikt dagligen. Liksom i föregående studie var det förhöjda levervikter som utgjorde effekten (10). I en tidigare studie refererad i ref 10 fick grupper av råttor o-kresol i majsolja genom gavage under 13 veckor. De dagliga doserna var 0, 35, 175 respektive 600 mg/kg kroppsvikt. I den högsta dosgruppen sågs effekter som letargi, tremor, andningssvårigheter, kramper och koma. Inga histopatologiska förändringar kunde observeras. Ett LOAEL på 600 mg/kg var således resultatet från denna studie.

I en opublicerad studie, refererad i ref 14, undersöktes neurotoxiciteten av o-kresol. Under 13 veckor erhöles grupper av råttor genom gavage dagliga doser av 0, 50, 175, 450 eller 600 mg/kg kroppsvikt. Vid den högsta dosen dog 4/10 hanar och 7/10 honor och vid 450 mg/kg avled två djur. Man såg inte några skador på hjärna eller nervvävnad och inte heller några effekter i beteendetester.

Även möss har studerats i en 13-veckors studie där grupper av djur erhöles o-kresol i födan. Doserna var 0, 1250, 2500, 5000, 10000 och 20000 ppm i födan. För handjur anges 1250 (lägsta testade dos) som LOAEL då det förekom ökning av den relativa levervikten. Det motsvarar en daglig dos på ca 200 mg/kg

kroppsvikt. För hondjur sågs samma effekt vid 5000 ppm i födan, motsvarande ca 935 mg/kg kroppsvikt (10).

*meta-kresol.* Vid en studie på möss injicerades 200 mg m-kresol intraperitonealt. Inom 21, 5 timmar uppvisade djuren letargi och rinnande ögon (6). Den intraperitoneala dos som givit upphov till kramper hos 50% av djuren beräknades till 102 mg/kg kroppsvikt (1).

I en 28-dagars studie erhöll grupper av råttor och möss m-kresol i födan. Doserna var 0, 300, 1000, 3000, 10 000 och 30 000 ppm i födan. Inga kliniska tecken på toxicitet och inga histopatologiska förändringar iakttoogs. LOAEL var för råttor, båda könen, 10000 ppm i födan, motsvarande ca 870 mg/kg kroppsvikt dagligen. De effekter som noterades var ökad relativ lever- och njurvikt. Hos möss var LOAEL för hanar 3000 ppm i födan, motsvarande en daglig dos på 520 mg/kg kroppsvikt. Hos honmöss förekom förhöjd relativ levervikt även i den lägsta dosen, motsvarande ca 60 mg/kg kroppsvikt dagligen (10).

När grupper av råttor via gavage erhöll 0, 50, 150 eller 450 mg m-kresol per kg kroppsvikt dagligen under 13 veckor var på motsvarande sätt LOAEL för handjur 150 mg/kg och för hondjur 450 mg/kg kroppsvikt dagligen (10). I en neurotoxicitetsstudie gavs råttor 0, 50, 150 eller 450 mg/kg kroppsvikt dagligen. I den högsta dosgruppen förekom förhöjda incidenser för salivering, hypoaktivitet och snabb andning. Vid lägre doser sågs inte dessa effekter (14).

*para-kresol.* Applikation av 0,5%-ig p-kresol i aceton tre gånger i veckan i sex veckor på rakad mushud orsakade depigmentering av hud och hår (13).

Vid lapptestning med p-kresol användes samma 10 personer som vid test med o-kresol (se ovan). Positivt svar erhöles hos en person när en 81%-ig lösning (i etanol) testades (5).

Letargi och rinnande ögon förekom inom 21,5 timmar hos möss som erhållit 75 mg p-kresol/kg kroppsvikt intraperitonealt (6). Den intraperitoneala dos som framkallat konvulsioner hos 50% av möss beräknades till 110 mg/kg kroppsvikt (1).

I en 28-dagars studie erhöll grupper av råttor och möss p-kresol i födan. Doserna var 0, 300, 1000, 3000, 10000 och 30000 ppm i födan. Samtliga möss i den högsta dosgruppen dog. Hos råttor observerades histopatologiska förändringar i benmärg och nos samt därutöver likadana effekter som för de övriga isomererna. Näsepitelskadorna ansågs ha berott på direktkontakt nos-föda. Hos råttor var LOAEL 3000 ppm i födan, motsvarande ca 250 mg/kg kroppsvikt dagligen. Effekterna var benmärgs-hypocellularitet samt ökade relativa levervikter. Ökade relativa levervikter hos möss gav ett LOAEL-värde på 3000 ppm i födan, motsvarande runt 500 mg/kg kroppsvikt dagligen (10).

I en 13-veckorsstudie erhöll grupper av råttor genom gavage 0, 50, 175 eller 600 mg p-kresol/kg kroppsvikt dagligen. Hos honor förekom en dosrelaterad anemi i de två högsta dosgrupperna. Hos hanar var serumproteinhalten förhöjd i de högsta dosgrupperna. Det förekom tecken på kronisk nefropati (ospecificerad) i samtliga dosgrupper. Dessutom förekom en minimal metaplasi i luftrörsepitetet i

högdosgruppen av båda könen. Ett LOAEL fastställdes således till 175 mg/kg kroppsvikt dagligen (10).

I en neurotoxicitetsstudie erhöLL grupper av råttor 0, 50, 150 eller 600 mg/kg kroppsvikt dagligen i 13 veckor. Det förekom inte några mikroskopiska skador på hjärna eller nervvävnad. Det förekom inte heller några exponerings-relaterade effekter i beteendetest. I högsta dosgruppen förekom ökad incidens av salivering, hypoaktivitet och snabb andning (flämtning) (14).

*meta- + para-kresolblandning (60:40)*. Kresolblandningen gavs i födan till grupper av råttor och möss i 28 dagar. Doserna var 0, 300, 1000, 3000, 10000 och 30000 ppm i födan. Irritation i näsepitelet och i matstrupe och mage (forestomach) sågs hos både råttor och möss. För hanråttor var LOAEL 3000 ppm i födan, motsvarande en daglig dos på ca 260 mg/kg kroppsvikt. Vid den dosen förekom förhöjd relativ levervikt samt histopatologiska förändringar i sköldkörteln. Hos honråttor var effekten vid LOAEL förhöjd relativ och absolut levervikt, vilket förekom vid 1000 ppm i födan, motsvarande ca 100 mg/kg dagligen. För hanmöss var LOAEL 1000 ppm i födan (ca 160 mg/kg dagligen) och för honmöss 3000 ppm i födan ( $\approx$  600 mg/kg dagligen). För båda könen var det fråga om förhöjda levervikter (10).

Samma kresolblandning användes även i en 13-veckorsstudie med råttor och möss. Råttor erhöLL i födan 0, 1880, 3750, 7500 19000 eller 30000 ppm. I de två högsta dosgrupperna gav kliniska data resultat som tydde på bristande hepatocellulär funktion. I dessa dosgrupper förekom även sköldkörtelskador hos handjur och hos hondjur i högsta dosgruppen förekom uterusatrofi. För båda könen är LOAEL (förhöjd levervikt) 3750 ppm, dvs ca 240 mg/kg kroppsvikt dagligen (10). Möss erhöLL i denna studie 0, 625, 1250, 2500, 5000 eller 10000 ppm av kresolblandningen i födan. Effekterna var begränsade till ökad relativ levervikt och näsirritation (hyperplasi i epitelvävnad). LOAEL för honor var 5000 ppm och för hanar 10000 ppm i födan, motsvarande ca 775 mg/kg kroppsvikt dagligen respektive ca 900 mg/kg kroppsvikt dagligen (10).

### **Mutagenicitet carcinogenicitet teratogenicitet**

Det föreligger ett flertal opublicerade genotoxicitetsstudier, vars resultat finns presenterade i ref 14. Sammanfattningsvis kan noteras att o-kresol och p-kresol varit negativa i bakteriella mutagentest, medan m-kresol varit negativ i *Salmonella typhimurium* men positiv i *E. coli*. Å andra sidan har m-kresol varit negativ i mammaliecellsystem medan o-kresol och p-kresol visat klastogen aktivitet i några mammaliecellsystem, som CHO-celler. Det finns ingenting som talar för att någon av isomererna skulle ha genotoxisk aktivitet *in vivo* (14).

Någon livstids cancerstudie på försöksdjur har inte återfunnits i litteraturen, men en avseende o-kresol och blandning av m- och p-kresol är planerad av NTP (11).

Efter en enstaka initieringsdos av 9,10-dimetyl-1,2-bensantracen applicerades respektive isomer (löst i aceton) på mushud två gånger i veckan under 11 veckor. Efter 12 veckor var antalet överlevande möss 17 av 27 som fått o-kresol, 14/29 för

m-kresol och 20/28 för p-kresol. Antalet papillom per överlevande mus var 1,35 för o-kresol, 0,93 för m-kresol och 0,55 för p-kresol. Det förekom inga papillom i kontrollgruppen som efter initiering enbart fått aceton. Några carcinom observerades inte (3). o-Kresol har visats påverka benspyrens carcinogena effekt på mage (forestomach) hos mus. Samtidig administration genom gavage av 1 mg o-kresol och 1 mg benspyren två gånger per vecka totalt 20 gånger ökade antalet tumörer och minskade latenstiden jämfört med enbart benspyrenbehandlade djur. Om o-kresol doserades till djuren innan benspyren-behandlingen startade var antalet maligna tumörer lägre och latenstiden längre. Om ämnena gavs i omvänd ordning erhöles enbart benigna tumörer (18).

I ovan nämnda NTP-studie (10) där grupper av råttor och möss erhöles kresol i födan under 28 dagar eller 13 veckor undersöktes även reproduktionsorganen. Hos råttor gav o-kresol ingen påverkan på väpnadsvikt och några histopatologiska förändringar sågs ej. Hos honråttor gav m-kresol i högsta dosgruppen (ca 2300 mg/kg kroppsvikt dagligen, 28 dagar) uterusatrofi. Med p-kresol sågs histopatologiska förändringar i uterus vid daglig dos (28 dagar) på ca 2050 mg/kg kroppsvikt. Hos möss sågs i 28-dagarsstudien histopatologiska förändringar i uterus och ovarium när dosen av o-kresol var ca 5000 mg/kg kroppsvikt. Det var samma resultat med de två övriga isomererna.

Flera opublicerade reproduktionstoxicitetsstudier refereras i ref 14. I samtliga fall har kresol givits i dieten och den maternella toxiciteten har visats vid doser som är lägre än påverkan på reproduktion och avkomma. Tecken på maternell toxicitet hos råttor förekom från en daglig dos på 175 mg/kg kroppsvikt, medan toxicitet hos avkomman sågs först vid 450 mg/kg kroppsvikt. NOAEL för maternell toxicitet var en daglig dos på 30 mg/kg kroppsvikt hos råttor (samtliga tre isomerer) och hos kanin 5 mg/kg kroppsvikt (p-kresol; För de övriga två isomererna 100 mg/kg kroppsvikt). Från en mus-studie anges 263 mg/kg kroppsvikt dagligen som en NOAEL.

### **Dos-respons och dos-effekt-samband**

Det saknas data för att bedöma något dos-respons- eller dos-effekt-samband när det gäller effekter på människa. Korta exponeringar för 1,4 ppm o-kresol orsakade slemhinneirritation. När det gäller långtidsstudier på råttor sammanfattas LOAEL från olika studier och med angivande av effekt i Tabell 1.

Från studier med andra djurarter kan nämnas att 60 mg/kg kroppsvikt m-kresol givet i dieten under 28 dagar gav en förhöjd relativ levervikt hos honmöss. Intraperitoneal injektion av 75 mg p-kresol/kg kroppsvikt gav hos mus upphov till letargi och rinnande ögon, och ca 100 mg/kg kroppsvikt givet intraperitonealt gav upphov till konvulsioner, oavsett kresol-isomer. I 13-veckors studier med o-kresol givet i födan visades att dagliga doser på 200 mg/kg kroppsvikt gav förhöjd relativ kroppsvikt hos mus.

**Tabell 1.** Sammanfattning av långtidsstudier på råtta. För detaljer se texten under Toxiska effekter.

isomer	LOAEL mg/kg/d	Typ av studie	Effekt	Ref
orto-kresol	600	13 veckor, gavage	CNS-depression, död	10
	510	13 veckor, i diet	ökad rel. levervikt	10
	450	13 veckor, gavage	CNS-depression, död, toxicitet i	14
	450	2-generationsstudie	F1 generationen	
	450	13 veckor, gavage neurotoxicitetsstudie	tecken på toxicitet	14
meta-kresol	175	13 veckor, gavage 2-generationsstudie	tecken på toxicitet hos F0 generationen	14
	450	13 veckor, gavage	CNS-depression, död, tecken på	14
	450	2-generationsstudie	toxicitet i F1 generation	
	450	13 veckor, gavage	tecken på toxicitet	10
	175	13 veckor, gavage 2-generationsstudie	tecken på toxicitet hos honor i F0-generationen	14
para-kresol	150	13 veckor, gavage	långsam kroppsviktsökning	10
	600	13 veckor, gavage neurotoxicitetsstudie	tecken på toxicitet	14
	450	13 veckor, gavage 2-generationsstudie	CNS-depression, död, tecken på toxicitet i F1 generationen	14
	175	13 veckor, gavage	ökad totalproteinhalt i serum hos hanar, mild anemi hos honor	10
	175	13 veckor, gavage 2-generationsstudie	tecken på toxicitet i F0 generationen	14

## Slutsatser

Den kritiska effekten för yrkesmässig exponering för kresoler är irritation av hud, slemhinnor och ögon. Hudupptag kan ha stor betydelse för uppkomst av systemeffekter. En studie anger att isomeren o-kresol kan ha en tumörpromotiv aktivitet.

## Referenser

1. Angel A, Rogers KJ. An analysis of the convulsant activity of substituted benzenes in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;21:214-229.
2. Bone E, Tamm A, Hill M. The production of urinary phenols by gut bacteria and their possible role in the causation of large bowel cancer. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1448-1454.
3. Boutwell RK, Bosch DK. The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res* 1959;19:413-427.
4. Bray HG, Thorpe WV, White K. Metabolism of derivatives of toluene. 4. Cresols. *Biochemistry* 1950;46:274-278.

5. Bruze M, Zimerson E. Cross-reaction patterns in patients with contact allergy to simple methylphenols. *Contact Dermatitis* 1997;37:82-86.
6. Cheng M, Kligerman AD. Evaluation of the genotoxicity of cresols using sister-chromatid exchange (SCE). *Mutat Res* 1984;137:51-55.
7. Hinz RS, Lorence CR, Hodson CD, Hansch C, Hall LL, Guy RH. Percutaneous penetration of para-substituted phenols in vitro. *Fundam Appl Toxicol* 1991;17:575-583.
8. Mattsson JL, Albee RR, Gorzinski SJ. Similarities of toluene and o-cresol neuroexcitation in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1989;11:71-75.
9. NIOSH. *Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Cresol*. Publ No 78-133. Cincinnati, Ohio, USA: National Institute for Occupational Safety and Health, 1978.
10. NTP. *Report on the Toxicity Studies of Cresols (CAS nos 95-48-7, 108-39-4, 106-44-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (feed studies)*. NTP Tox 9. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, 1992.
11. NTP. *Fiscal Year 1996 Annual Plan*. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, 1996:118-119.
12. Renwick AG, Thakrar A, Lawrie CA, George CF. Microbial amino acid metabolites and bladder cancer: no evidence of promoting activity in man. *Human Toxicol* 1988;7:267-272.
13. Shelley WB. p-Cresol: cause of ink-induced hair depigmentation in mice. *Br J Dermatol* 1974;90:169-174.
14. Stouten H. DECOS and SCG basis for an occupational standard. Cresols (o-, m-, p-). *Arbete och Hälsa* 1998; in press.
15. Thompson DC, Perera K, Fisher R, Brendel K. Cresol isomers: comparison of toxic potency in rat liver slices. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;125:51-58.
16. Thompson DC, Perera K, London R. Quinone methide formation from para isomers of methylphenol (cresol), ethylphenol, and isopropylphenol: relationship to toxicity. *Chem Res Toxicol* 1995;8:55-60.
17. Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER. Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;42:417-423.
18. Yanysheva NY, Balenko NV, Chernichenko IA, Babiy VF. Peculiarities of carcinogenesis under simultaneous oral administration of benzo(a)pyrene and o-cresol in mice. *Environ Health Perspect* 1993;101 suppl 3:341-344.



# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Vätebromid

1998-02-11

### Kemisk-fysikaliska data. Användning

CAS nr	10035-10-6
Synonymer	bromväte, bromvätesyra
Formel	HBr
Molvikt	80,92
Kokpunkt	-67 °C
Smältpunkt	-88,5 °C
Ångtryck	2198 kPa (20 °C); 28 kPa (20 °C) (vattenlösning)
Mättnadskoncentration i luft	2,1% (20 °C)
Löslighet i vatten	193 g/100 ml (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 3,36 mg/m <sup>3</sup> (20 °C) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,30 ppm (20 °C)

Vätebromid är vid rumstemperatur en färglös gas med stickande lukt (8). Luktröskeln rapporterades i en studie till 2 ppm (3). Gasen är mycket tyngre än luft och ryker i fuktig luft, eftersom den tar upp vatten och bildar dimdroppar (4, 9). Vätebromid är mycket lösligt i vatten och uppträder i vattenlösning som stark syra. Bromvätesyra är en klar, rykande vätska, som blir brun vid exponering för luft och ljus. Vätebromid är även lösligt i t ex ättiksyra, alkohol och toluen (6).

Bromvätesyra/vätebromid påträffas endast i industriella processer.

Bromvätesyra kan produceras genom en direkt reaktion mellan brom och väte, från havsvatten och som biprodukt vid bromering av organiska föreningar (6).

Bromvätesyra kan användas vid bromering av alifatiska och aromatiska föreningar och vid framställning av oorganiska bromider. Dessa föreningar kan användas t ex som flamskyddsmedel eller inom läkemedelsindustrin (6).

Vätebromid kan avges vid pyrolys av brominnehållande brandsläckningsmedel och desinfektionsmedel (7, 10, 14).

### Upptag, biotransformation, utsöndring

Inga uppgifter har påträffats.

## Toxiska effekter

### *Humandata*

Vätebromid är på grund av sina kemiska egenskaper mycket irriterande för övre luftvägarna. Vid höga lufthalter har ämnet uppgivits förorsaka dödsfall p g a svullnad/kramp i struphuvudet och inflammation i övre luftvägarna eller lungödem (4, 8). Allvarlig irritation (ibland frätskador) av ögon och hud har också rapporterats vid exponering för ämnet i gas- eller vätskeform (2, 4, 8).

Lokala brännskador, yrsel, hosta och lätta halsbesvär rapporterades i en studie (11) hos en person som blev nedstänkt i bl a i ansikte och hår med en blandning av vätebromid och fosfortribromid. Hon inandades sannolikt brominnehållande gas under åtminstone 5-10 minuter efter olyckan och under de efterföljande veckorna utvecklades kemisk lunginflammation. Inga lufthalter rapporterades i studien. I en annan studie (5) beskrevs akuta symptom t ex en brännande känsla i ögon, hals och bröst, andnöd, heshet och hosta hos två personer, som badade vid olika tillfällen under 5-10 minuter i ett slutet utrymme som mätte 8x11 fot ("hot tub"). Vid anläggningen hade man använt s k bromtabletter, som vid hydrolysis bildar bl a underbromsyrlighet (HBrO). Reaktion med mikroorganismer kan ge bromidjoner och bromvätesyra, som vid värme avgår som bromgas respektive vätebromidgas. Båda personerna hade noterat en skarp lukt under badet, men inga lufthalter rapporterades i studien. Vissa symptom bl a hosta, heshet, andnöd och en brännande känsla i bröstet vid ansträngning kvarstod under flera månader och metakolintest var starkt positivt. I det ena fallet uppgavs även håravfall och intermittenta blödningar från ändtarmen ha förekommit under någon/några veckor efter exponeringen.

I några få rapporter har uppgifter om såväl lufthalter av vätebromid som effekter hos exponerade personer lämnats, men vanligen är data bristfälligt avrapporterade. I två referenser (4, 8) uppgavs att några minuters exponering för lufthalter omkring 1300-2000 ppm förorsakade död. I den ena referensen (4) uppgavs även att koncentrationer mellan 1000 och 1300 ppm var "farliga" vid inandning under 30-60 minuter. Maximal koncentration som kunde tolereras under 60 minuter var enligt samma källa i storleksordningen 50-100 ppm, medan maximal koncentration som kunde tolereras under längre tid (flera timmar) var omkring 10-50 ppm. I referensen (4) uppgavs vidare att exponering för c:a 35 ppm under kortare tid (ej närmare definierat) förorsakade halsirritation. I en publicerad studie (14) rapporterades att personer som exponerats för vätebromid i ett hus efter rökning med metylbromidgas (och oavsiktlig upphettning) upplevt allvarlig irritation av ögon, näsa, hals och hud. Halten av vätebromid beräknades grovt ha uppgått till 72 ppm, men inga mätningar av lufthalten gjordes. I en opublicerad studie, citerad i den amerikanska gränsvärdesdokumentationen (1), rapporterades näsirritation och halsirritation vid exponering för 3-6 ppm under "åtskilliga minuter" (6 försökspersoner). Vidare uppgavs att lukten av vätebromid var förnimmelbar redan vid exponering för 2 ppm (Tabell 1).

Vid kronisk exponering för vätebromid har bl a katarr i övre luftvägarna, matsmältningsbesvär, smärre förändringar av reflexer och minskat antal

erythrocyter uppgivits förekomma (2), men data angående t ex lufthalter, exponeringstider och eventuell annan exponering saknas och uppgifterna kan därför inte bedömas.

#### *Djurdata*

LC<sub>50</sub> på råtta vid exponering för vätebromid under 1 timme eller 30 minuter har rapporterats vara 2858 respektive 3000 ppm (12, 15). LC<sub>50</sub> på mus har uppgivits vara 814 ppm vid 1 timmes exponering (15).

Allvarlig vävnadsskada (svåra nekroser, inflammation) i främre delen av nosen påvisades i en studie på råtta (16) vid inhalationsexponering för 1300 ppm vätebromid under 30 minuter, medan motsvarande exponering via munnen (inhalation) gav förändringar i luftstrupen (nekros, inflammation). Vid nosinhalation noterades även signifikant viktnedgång efter 24 timmar. Mortaliteten i de båda exponeringsgrupperna uppgick till 8 % (exponering via nosen) respektive 19 % (exponering via munnen).

I en studie på råtta (4 djur) med peroral administration av en 1,7 %-ig vattenlösning av vätebromid (10 ml/kg kroppsvikt, 2 gånger/vecka) under 17 veckor påvisades leverförändringar (hydropisk degeneration, varierande grad av förfettnings). Påverkan på uppförande, aptit, vikt eller päls observerades inte (13).

**Tabell 1.** Dos-responssamband vid inhalationsexponering (opublicerade data angivna i ref 1).

Antal personer av 6 med besvär					
	2 ppm	3 ppm	4 ppm	5 ppm	6 ppm
näsirritation	0	1	3	6	6
halsirritation	0	1	1	1	1
ögonirritation	0	0	0	0	0
lukten förnimbar	6	6	6	6	6

**Tabell 2.** Samband mellan exponering och effekt i djurexperimentella studier.

Exponering	Djurart	Effekt	Ref
3000 ppm, inh 30 min	råtta	LC <sub>50</sub>	12
2858 ppm, inh 1 tim	råtta	LC <sub>50</sub>	15
1300 ppm, 30 min inh via nos eller mun	råtta	allv. vävnadsskada i nosen/luftstrupen, viktnedgång, dödsfall	16
814 ppm, inh 1 tim	mus	LC <sub>50</sub>	15
10 ml/kg bw, 2 ggr/v 17 v, 1,7%-ig lösning peroralt	råtta	leverförändringar	13

## Mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoxicitet

Inga studier har påträffats i litteraturen.

## Dos-effekt och dos-responssamband

Dosberoende påverkan på övre luftvägarna har rapporterats hos människa vid korttids-exponering för lufthalter från 3 ppm (Tabell 1). Uppgifterna baserar sig på opublicerade data.

Samband mellan exponering och effekt på försöksdjur sammanfattas i Tabell 2.

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid korttidsexponering för vätebromid är irritation av de övre luftvägarna. Ämnets kemiska egenskaper innebär att det är irriterande/frätande även på ögon och hud.

## Referenser

1. ACGIH. Hydrogen bromide. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 6th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc, 1991:771-772.
2. Alexandrov DD. Bromine and compounds. In: Parmeggiani L, ed. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety* 3rd rev ed. Geneva: International Labour Office, 1983:326-329.
3. Amoores JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
4. Braker W, Mossman AL. Hydrogen bromide. In: Braker M. *Matheson Gas Data Book*. East Rutherford: Matheson, 1980:372-373.
5. Burns MJ, Linden CH. Another hot tub hazard. Toxicity secondary to bromine and hydrobromic acid exposure. *Chest* 1997;111:816-819.
6. Garlanda T, Basilico S. Occupational exposure limits. Criteria document for hydrogen bromide. *Health and Safety Series*. Luxemburg: Commission of the European Communities, 1993.
7. Haun CC, Vernot EH, Geiger DL, McNERNEY JM. The inhalation toxicity of pyrolysis products of bromochloromethane (CH<sub>2</sub>BrCl) and bromotrifluoromethane. *Am Ind Hyg Ass J* 1969;30:551-558.
8. Hydrogen bromide and hydrogen chloride. *Prudent Practices for Handling Hazardous Chemicals in Laboratories*. Washington DC: National Research Council, National Academy Press, 1981:98-99.
9. Hägg G. *Allmän och Oorganisk Kemi*, femte uppl. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1963:448-449.
10. Jensen R. Halogenated extinguishing agent systems. *Fire J* 1972;66:37-39.
11. Kraut A, Lilis R. Chemical pneumonitis due to exposure to bromine compounds. *Chest* 1988;94:208-210.
12. Levin BC. New research avenues in toxicology: 7-gas N-gas model, toxicant suppressants, and genetic toxicology. *Toxicology* 1996;115:89-106.

13. Manz R, Lorke D. Über die Wirkung protrahierter stomachaler Säurezufuhr auf Parenchym und Stutzgewebe der Leber. *Dtsch Z Gerichtl Med* 1953;42:139-151.
14. Miller BH, Navone R, Ota M. Irritation from residual bromides after methyl bromide fumigation. *Publ Health Rep* 1961;76:216-218.
15. NIOSH. *Registry of toxic effects of chemical substances*. 1979 ed, Lewis RJ, Tatken RL eds. Cincinnati, Ohio: National Institute for Occupational Safety and Health, 1980.
16. Stavert DM, Archuleta DC, Behr MJ, Lehnert BE. Relative acute toxicities of hydrogen fluoride, hydrogen chloride, and hydrogen bromide in nose- and pseudo-mouth-breathing rats. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:636-655.

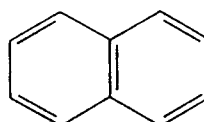
# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Naftalen

1998-05-27

### Kemisk-fysikaliska data Användning

CAS nr	91-20-3
Namn	Naftalen
Synonym	Naftalin
Formel	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub>
Molvikt	128,2
Kokpunkt	217,9 °C
Smältpunkt	80,2 °C
Ångtryck	0,0072 kPa (20 °C)
Mättnadskoncentration	530 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm) (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,188 ppm; 1 ppm = 5,327 mg/m <sup>3</sup>



Vid rumstemperatur förekommer naftalen vanligen som vita flingor med en tjäraktig lukt. Luktgränsen har angivits till 0,084 ppm (4). Naftalen är olösligt i vatten (30 mg/L), svårlösligt i metanol och etanol (42 g/L), lösligt i bensen (402 g/L) och lösligt i eter, kloroform och koldisulfid (500 g/L) vid 20 °C.

Naftalen framställs ur petroleum eller koltjära. Huvudsakligen används naftalen inom kemisk industri för framställning av ftalsyreanhydrid. Därutöver används naftalen för framställning av insekticider. Naftalen användes tidigare som malmedel i hemmen. Naftalen ingår som komponent i PAH-innehållande avgaser.

### Upptag biotransformation utsöndring

Naftalen kan tas upp via andningsvägarna och mag-tarmkanalen, men det saknas i allmänhet kvantitativa data. När 43 µg radioaktivt märkt naftalen applicerades på råtthud, 13 cm<sup>2</sup> yta, utsöndrades ca 50 % av dosen inom 12 timmar i urin. De huvudsakliga metaboliterna i urin var 1,2- och 2,7-dihydroxinaftalen (63).

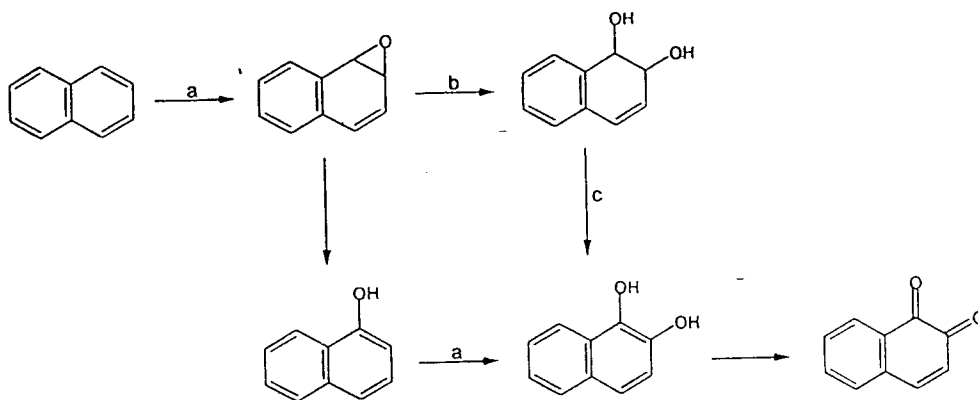
När radioaktivt märkt naftalen injicerats i rått-tarm återfanns efter 30 minuter i portavenen ca 85 % som oförändrad naftalen och endast en mindre mängd som metaboliter, främst 1,2-dihydrodiol och 1-naftol (8). Radioaktivt märkt naftalen som givits som engångsdos eller dagligen under 31 dagar till höns, grisar och mjölkkor återfanns främst i njurar, lungor och fettväv (höns), i fettväv (grisar) och lever (mjölkkor). Djuren erhöll genom magsond 0,44 mg (höns), 2,46 mg (grisar) eller 30,7 mg (kor) som engångsdos. Vid 31-dagarsstudien erhöll djuren dagligen

0,036 mg (höns), 0,112 mg (grisar) och 5,115 mg (kor). I samtliga fall var de återfunna mängderna av naftalen och metaboliter låga (17).

Fyra timmar efter en intraperitoneal dos av radioaktivt märkt naftalen (200 mg/kg kroppsvikt) till möss förekom de högsta halterna kovalent bundna metaboliter i lever, njure och lunga (66).

Naftalen biotransformeras i Claraceller från muslunga till en epoxid medierat av cytokrom P450. Epoxiden omvandlas spontant och enzymatiskt (epoxidhydrolas) till dihydrodiol som oxideras till 1,2-naftohydrokinon. Alternativt kan epoxiden transformeras till 1-naftol vilken hydroxyleras till 1,2-naftohydrokinon (se Fig 1). Denna oxideras vidare till 1,2-naftokinon. Denna metabolit binder kovalent till protein i Claracellerna (70). Även i kaninöga har biotransformation av naftalen till 1,2-dihydroxinaftalen visats. Denna metabolit autooxideras till 1,2-naftokinon som har gul färg (28).

När naftalen inkuberas med glutation och mikrosomer från mus, råtta, hamster och apa uppmättes den snabbaste metabolismen i muslunga och -lever. Hos råtta var hastigheten 12 % av den hos mus och hos hamster 37 % samt hos apa 1 % av den hos mus. Metaboliterna var 1,2-dihydro-1,2-dihydroxinaftalen samt tre glutationkonjugat (11, 12). De tre konjugaten är diastereomerer till 1-hydroxi-2-glutationyl-1,2-dihydroxinaftalen (13). Metabolismen i mus är stereoselektiv medan den inte är det hos råtta och hamster. Reaktionen till epoxid katalyseras av cytokrom P450 2F2 (14).



**Fig 1.** Biotransformation från naftalen till 1,2-naftokinon i Claraceller. (a = cytokrom P450, b = epoxidhydrolas, c = dihydrodioldehydrogenas) Från ref 70.

Humana levermikrosomer kan metabolisera naftalen till epoxid vilken snabbt detoxifieras med hjälp av epoxidhydrolas (61). Vid in vitro studier med levermikrosomer jämfördes hydrolys av naftalen-1,2-epoxid hos olika djurarter. Hydrolysgraden i humana levermikrosomer var 0,9, i kanin 0,8 i hamster och hund 0,6-0,7 och i råtta och mus 0,3, tydande på speciesskillnader i biotransformationen (34).

Hos naftalenexponerade arbetare har 1-naftol påvisats i urin. Vid arbete med naftalendestillation uppmättes i urin efter skift 0,4 till 34,6 mg/L. Hos koksverksarbetare exponerade för naftalen och andra aromatiska och polycykliska kolväten uppmättes 0,89 till 4,86 mg/L i urin. Lufthalter av naftalen angavs ej. Oexponerade personer har i genomsnitt 0,12 mg 1-naftol per liter urin (7).

Hos arbetare sysselsatta med kreosotimpregnerat trä uppmättes urinhalter till i medelvärde 20,5  $\mu\text{mol/L}$  ( $\approx 2,75 \text{ mg/L}$ ) efter skift. Naftalenlufthalterna uppmättes till i medeltal 1,5  $\text{mg/m}^3$  (27).

## **Toxiska effekter**

### *Humandata*

Naftalen har rapporterats vara irriterande för ögon och hud. Inhalation av naftalen i gasfas kan ge upphov till illamående huvudvärk, kräkningar, diarréer, svettning och i allvarigare fall konvulsioner, medvetslöshet och död. Den letala dosen för människa är i storleksordningen 5 - 15 g naftalen; för barn cirka 2 g (20).

Ett fall av exfoliativ erythrodermi misstänktes bero på naftalen i malmedelsbehandlade kläder. Patienten var lapptestpositiv för naftalen men kontroller saknades (19). Ögonirritation rapporteras föreligga när koncentrationen naftalen i arbetslokal överstiger cirka 15 ppm. Ytterligare information om irritation ges inte i denna rapport om yrkeshygieniska mätningar på en arbetsplats (53).

Akut hemolytisk anemi som resultat av naftalen har visats i ett flertal fall hos barn och vuxna som av misstag ätit malkulor. Individer med minskad aktivitet av glukos-6-fosfatdehydrogenas var mer känsliga. Anemin innefattade bildning av Heinz-kroppar, hemoglobinuri och minskat antal röda blodkroppar. Andra symptom är illamående, blekhet, mörkfärgad urin och albuminuri. Anemin har även visats hos barn som kommit i kontakt med naftalen från kläder (6, 15, 16, 37, 41, 44, 48, 55, 57, 58, 64, 71). Dessa studier antyder att det är biotransformationsprodukten naftol, snarare än naftalen, som är den orsakande faktorn. Ett fall av aplastisk anemi har rapporterats hos en kvinna som exponerats för uppskattningsvis 180-460 ppm naftalen och dessutom paradiklorbensen under ett par arbetsdagar (24).

En apotekare, som intagit 5 g naftalen (i ricinolja) i terapeutiskt syfte, utvecklade dubbelsidig katarakt och blindhet (39). Yrkesmässig exponering för naftalendamm har orsakat katarakt och näthinneblödningar hos två arbetare. Några exponeringsnivåer anges inte (30). Linsgrumling har rapporterats hos 8 av 21 personer som yrkesmässigt exponerats för naftalen i cirka fem år. Exponeringsnivåer anges ej (23).



### *Djurdata*

LD<sub>50</sub> vid intraperitoneal administration av naftalen till möss har beräknats till 380 mg/kg kroppsvikt, medan oral LD<sub>50</sub> bestämts till 533 (hanmöss) och 710 (honmöss) mg/kg kroppsvikt och 2200 - 2400 mg/kg kroppsvikt hos råtta. Vid administration genom magsond till möss erhöles ett LD<sub>50</sub>-värde på 353 mg/kg kroppsvikt (21, 49, 59, 66).

När grupper av möss erhållit 0, 10 eller 30 ppm naftalen 6 timmar dagligen, 5 dagar i veckan under 103 veckor noterades en dosberoende ökning av kronisk lunginflammation, luktepitelsmetaplasi, hyperplasi i respiratoriska epitelet i nosen och kronisk nosinflammation hos båda könen (1, 46).

När möss givits dagliga doser på 27, 53 eller 267 mg naftalen/kg kroppsvikt oralt under 14 dagar hade den högsta dosgruppen ökad dödlighet, minskad kroppstillväxt samt minskad tymusvikt och ökad lungvikt. Någon immunitoxicitet kunde inte visas. Vid en 90-dagars studie erhöles möss dagliga orala doser på 5,3, 53 eller 133 mg naftalen/kg kroppsvikt. Författarna ansåg att några biologiskt relevanta naftalenrelaterade effekter kunde inte påvisas (59).

Intraperitoneal injektion av naftalen (i jordnötsolja) gavs till möss i doser mellan 0,5 och 3,0 mmol/kg kroppsvikt (ca 64 och 384 mg/kg). Djuren avlivades mellan 6 timmar och 14 dagar efter injektionen. Det första tecknet på toxisk effekt sågs i Clara-celler i bronkernas epitel. Förändringar kunde ses redan efter 6 timmar vid samtliga doser. Toxiciteten i lever och njure var minimal (51).

Råttor gavs en enstaka oral dos på 1100 mg naftalen (i majsolja) per kg kroppsvikt. Dosen motsvarar halva LD<sub>50</sub>-värdet. Vävnadsprov från lever och hjärna samt urinprov togs efter 12, 24, 48 och 72 timmar. Efter 24 timmar noterades en tvåfaldig ökning av lipidperoxidation i lever och hjärnmitokondrier och en trefaldig ökning av enkelsträngbrott i DNA i levervävnad. Författarna drog slutsatsen att naftalen inducerar oxidativ stress och vävnadsskada, vilka minskade om djuren var förbehandlade med vitamin E (65). När råtta peroralt erhållit totalt 750 mg naftalen/kg kroppsvikt under 9 veckor visades en 20 %-ig minskning av kroppsvikten. Behandlingen orsakade en ökad peroxidation i lever med reduktion av glutathionperoxidasaktiviteten. I lunga, öga eller hjärta sågs inte denna typ av peroxidation (22).

Vid histologisk undersökning av möss som ett dygn tidigare erhållit 200 mg naftalen/kg kroppsvikt intraperitonealt påvisades utbredd nekros av epitelvävnaden i bronker och bronkioler. I lever och njurar sågs inte några vävnadsskador upp till 72 timmar efter en intraperitoneal dos av upp till 375 mg/kg kroppsvikt (66). När möss erhållit en enstaka intraperitoneal dos av naftalen, 225 mg/kg kroppsvikt, noterades en påverkan på mikrosomal monooxygenasaktivitet i lunga men inte i lever. I lunga sågs morfologiska förändringar av s.k. Claraepitelceller (62). Injektion av naftalen (200 mg/kg kroppsvikt intraperitonealt) orsakade en kraftig minskning av reducerat glutathion i muslunga (31).

En enstaka intraperitoneal dos till mus på 50 mg naftalen/kg kroppsvikt åstadkom svällning av Clara-celler hos hälften av de doserade djuren. Vid 100 mg/kg förekom ett litet antal nekrotiska celler och vid 200 mg/kg kroppsvikt ett större

antal. Om djuren fått 7 dagliga doser på 50, 100 eller 200 mg/kg kroppsvikt skilde sig inte luftvägarna nämnvärt från kontroldjurens. Om man därefter gav en dos på 300 mg naftalen/kg påvisades ett visst skydd mot epitelcellsnekros. När den dagliga dosen under 7 dagar var 200 mg/kg, men inte lägre, observerades en selektivt minskad hastighet av bildning av 1,2-naftalenoxid i muslunga men inte i lever (47). Hos möss som på liknande sätt blivit mer "toleranta" för naftalen har bronkiolerna epitel som liknar kontroldjurens, är uttrycket av P450-protein lägre, är monooxygenasaktiviteten lägre men det föreligger inte någon minskad kovalent bindning mellan protein och reaktiva metaboliter jämfört med kontroldjur (38).

Vid en jämförande studie gavs möss upp till 400 mg naftalen/kg kroppsvikt, hamster upp till 800 mg/kg och råttor upp till 1600 mg/kg kroppsvikt intraperitonealt. Efter 24 timmar avlivades djuren och andningsvägarna undersöktes. Hos möss gav 50 mg/kg upphov till Claracellstoxicitet, 100 mg/kg gav ökad mängd vakuolisering och över 200 mg/kg var praktiskt taget alla icke-cilierade celler nekrotiska. Hos råttor såg man inte ens vid högsta dosen någon effekt på bronkiolceller och hos hamster förekom vid dosen 800 mg/kg smärre förändringar i Claraceller. När det gäller luktepitellet var det nekrotiskt hos mus vid 400 mg/kg, hos hamster vid 400 mg/kg och hos råttor vid 200 mg/kg och högre (50).

Vid en studie av PNEC (pulmonary neuroendocrine cells) erhöll möss 300 mg naftalen/kg kroppsvikt intraperitonealt, en dos som selektivt förstör Claraceller efter att naftalen metaboliserats till epoxid. Skadan orsakade inom fem dagar hyperplasi karakteriserad av ett ökat antal neuroepiteliala kroppar (cellsamlingar) (60).

När naftalen givits intraperitonealt i en enstaka dos till 7 och 14 dagar gamla musungar gav den lägsta dosen 25 mg/kg kroppsvikt kraftig skada på bronkepitellet hos de 7 dagar gamla. Hos de 14 dagar gamla var effekten kraftigast vid 50 mg/kg och hos fullvuxna möss gav 100 mg/kg en måttlig skada (19)

Reversibel hemolytisk anemi påvisades hos tre hundar som erhållit 3 - 9 gram naftalen oralt (70).

När naftalen (i majsolja) gavs intraperitonealt till möss (C57BL/6) erhöll djuren katarakt på dos-beroende sätt. Doserna var från 500 till 2000 mg/kg kroppsvikt. Incidensen katarakt minskade genom förbehandling av cytokrom P450 inhibitorer eller vitamin E, och ökade vid förbehandling med fenobarbital (P450 inducerare) och dimetylmaleat. När 2000 mg/kg kroppsvikt gavs till en annan musstam (DBA/2) utvecklades inte någon katarakt (67). Katarakt har också visats hos råttor där en dosberoende ökning av linsgrumling visats (43). Katarakten kan förhindras om djuren erhåller en aldoseduktasinhibitor, vilket tolkades så att metabolismen från naftalendihydrodiol till 1,2-dihydroxinaftalen, den verksamma metaboliten, inhiberades (40). Vid test med fem olika råttstammar vilka erhöll naftalen genom magsond (1g/kg kroppsvikt) varannan dag påvisades endast små linsförändringar hos de två albinostammarna medan katarakt utvecklades hos de tre pigmenterade stammarna (36). Däremot tycks albino- och pigmenterade kaniner vara lika känsliga (29).

Hos kanin som erhållit 1g naftalen/kg kroppsvikt dagligen via magsond uppstod grumlingar av linsen och degeneration av retina. Vid dissektion noterades en brunfärgning av linsen och kammarvattnet, blå fluorescens i ögonvätskan, kristaller i näthinna och glaskropp och minskning av askorbinsyra i kammarvattnet. Metaboliten 1,2-dihydroxinaftalen ansågs vara det primära toxiska ämnet (28).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet**

När naftalen testades med tre olika stammar av *Salmonella typhimurium* i frånvaro och i närvaro av metabolisk aktivering erhöles inte något positivt resultat (5, 9, 42, 46, 54). Vid cytogenetisk test med CHO-celler (Chinese hamster ovary) inducerade naftalen systerkromatidutbyten i både när- och frånvaro av metaboliserande system. Dessutom inducerades kromosomaberrationer i närvaro av metaboliserande system (46).

Det föreligger en rapport om hög incidens av larynxcancer. Av totalt 15 naftalen-raffinerare förekom carcinom i larynx hos fyra. Ytterligare tre hade någon form av cancer. Exponering för andra ämnen kan ha förekommit (68, 69). I en översikt av 11 fall av tjock-ändtarmscarcinom hos unga människor misstänkte författarna att en naftaleninnehållande brygd, som använts vid behandling av tarmproblem, skulle kunna vara orsaken bakom canceren, men studien saknar kontrollgrupp (3).

Möss exponerades under 6 månader för 10 eller 30 ppm naftalen 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka. Någon signifikant förhöjd frekvens av lungadenom eller carcinom förekom inte i någon av de exponerade grupperna (2). När grupper av möss exponerades för 0, 10 eller 30 ppm naftalen 6 timmar dagligen, 5 dagar per vecka i 103 veckor noterades ingen förhöjd incidens adenom hos hanmöss, medan en ökning noterades hos honmöss av alveolära/bronkiolära adenom och carcinom. Incidensen av adenom var signifikant ( $p < 0,01$ ) i högsta dosgruppen jämfört med kontroller (1, 46).

Råttor erhöles dagliga doser av naftalen 6 gånger/vecka tills den totala orala dosen var 10 g under 700 dagar. Ingen canceraktivitet noterades. Det saknades kontrollgrupp (56). Hos 9 av 25 möss uppträdde tumörer efter att ha erhållit naftalen i bensen penslat på huden 5 dagar i veckan hela livet. Fyra av djuren hade leukemi, tre hade lungadenom en hade lymfosarkom medan en tumör var ospecificerad. Tumörer förekom hos tre av 21 djur som enbart erhållit bensen. När råttor (38 djur/grupp) erhöles 7 subkutana doser naftalen i sesamolja på 500 mg/kg kroppsvikt två gånger i veckan med en påföljande observationsperiod på 18 månader var tumörincidensen 15 % (naftalen) jämfört med 2 % (sesamolja). Tumörerna angavs vara uterusarkom och lymfsarkom (35).

När naftalen-pellets implanterades i urinblåsa på möss, undersöktes förekomsten av adenom och/eller papillom efter 30 veckor. Av 23 möss hade ett djur carcinom. Författarna konstaterar att naftalen-pellets disintegreras relativt snabbt och exponeringstiden blir därmed förkortad (10).

Aktiviteten i ett in vitro system avseende transformation i virusinfekterade embryoceller testades naftalen med negativt resultat (52). Naftalen har även testats i ett in vitro preimplantations embryotoxicitetstest. I ett medium med upp till 0,78 mM naftalen sågs inte några toxiska effekter, Om även ett metaboliserande system tillsattes visades en koncentrationsberoende embryotoxicitet och embryodödlighet med ett LC<sub>50</sub>-värde på 0,18 mM (33).

Möss erhöll en intraperitoneal injektion av naftalen (14 eller 56 mg/kg kroppsvikt) under dag 2 av graviditeten. Embryon togs dag 3 och odlades in vitro i 72 timmar. Naftalen inhiberade överlevnaden och implantationskapabiliteten av embryon. Båda doserna orsakade en minskad embryotillväxt och den högre dosen försening i utvecklingen (32). I ett liknande test erhöll möss genom magsond 300 mg/kg kroppsvikt dagligen under dag 6 - 13 av graviditeten. Antalet levande födda ungar per moder var lägre än i kontrollgruppen. Av mödrarna avled 10 av 50 under behandlingstiden (25).

När möss erhållit 300 mg naftalen/kg kroppsvikt dagligen från dag 7 till och med dag 14 av graviditeten noterades en signifikant minskning av antalet levande födda ungar. Det förekom även en hög maternell dödlighet (49). Råttor erhöll dagligen under dag 6 - 15 av graviditeten 0, 50, 150 eller 450 mg naftalen/kg kroppsvikt. I samtliga dosgrupper uppträdde övergående CNS påverkan hos mödrarna vid doseringen. I de två högsta dosgrupperna noterades långsammare kroppstillväxt. Antalet ungar och incidensen missbildningar var jämförbart med kontrollgruppen och ett NOAEL för utvecklingseffekter ansågs vara större än 450 mg/kg (45).

När råttor erhållit 395 mg naftalen/kg kroppsvikt intraperitonealt dagligen under dag 1 - 15 av graviditeten noterades försenad förbening av skallen och försenad hjärtutveckling hos avkomman jämfört med kontroller (26).

### **Dos-effekt och dos-respons samband**

Det saknas humandata för att bedöma dos-effekt / dos-responssamband. Ett LOAEL för ögonirritation kan anges till cirka 15 ppm (53). Enligt inhalationsdata från försöksdjur är 10 ppm (2 års exponering) LOAEL för inflammationer i andningsorganen på mus (46). När det gäller effekter av enstaka exponering peroralt eller intraperitonealt är LOAEL för lungepitelpåverkan hos mus 50 mg/kg kroppsvikt (47, 50). Det är dock speciesskillnader eftersom motsvarande påverkan på hamster har ett LOAEL på 800 mg/kg och över 1600 mg/kg hos råtta. För påverkan på luktepitelet är LOAEL för mus och hamster 400 mg/kg och för råtta 200 mg/kg (50).

### **Slutsatser**

Exponering för naftalen kan ge upphov till irritation av ögon och slemhinnor, linsgrumling och hemolytisk anemi. Anemin förekommer främst i samband med olyckstillbud efter oralt intag eller kontakt med naftaleninnehållande malmedel. Naftalen har i en studie visats ha carcinogen aktivitet i honmöss.

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för naftalen är ögonirritation.

## Referenser

1. Abdo KM, Eustis SL, McDonald M, Jokinen MP, Adkins Jr B, Haseman JK. Naphthalene: A respiratory tract toxicant and carcinogen for mice. *Inhal Toxicol* 1992;4:393-409.
2. Adkins Jr B, Van Stee EW, Simmons JE, Eustis SL. Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health* 1986;17:311-322.
3. Ajao OG, Adenuga MO, Lapido JK. Colorectal carcinoma in patients under the age of 30 years; a review of 11 cases. *J R Coll Surg Edinb* 1988;33:277-279.
4. Amore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
5. Anderson D, Styles JA. The bacterial mutation test. *Br J Cancer* 1978;37:924-930.
6. Anziulewicz JA, Dick HJ, Chiarulli EE. Transplacental naphthalene poisoning. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:519-521.
7. Bieniek G. The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene. *Occup Environ Med* 1994;51:357-359.
8. Bock KW, v Clausbruch UC, Winne E. Absorption and metabolism of naphthalene and benzo(a)pyrene in the rat jejunum in situ. *Med Biol* 1979;57:262-264.
9. Bos RP, Theuvs JLG, Jongeneelen FJ, Henderson PT. Mutagenicity of bi-, tri- and tetra-cyclic aromatic hydrocarbons in the "taped-plate assay" and in the conventional Salmonella mutagenicity assay. *Mutat Res* 1988;204:203-206.
10. Boyland E, Busby ER, Dukes CE, Grover PL, Manson D. Further experiments on implantation of materials into the urinary bladder of mice. *Br J Cancer* 1964;18:575-581.
11. Buckpitt AR, Bahnson LS, Franklin RB. Hepatic and pulmonary microsomal metabolism of naphthalene to glutathione adducts: factors affecting the relative rates of conjugate formation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;231:291-300.
12. Buckpitt A, Buonarati M, Bahnson Avey L, Chang AM, Morin D, Plopper CG. Relationship of cytochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. II. Comparison of stereoselectivity of naphthalene epoxidation in lung and nasal mucosa of mouse, hamster, rat and rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:364-372.
13. Buckpitt AR, Castagnoli Jr N, Nelson SD, Jones AD, Bahnson LS. Stereoselectivity of naphthalene epoxidation by mouse, rat, and hamster pulmonary, hepatic, and renal microsomal enzymes. *Drug Metabol Dispos* 1987;15:491-498.
14. Buckpitt A, Chang A-M, Weir A, Van Winkle L, Duan X, Philpot R, Plopper C. Relationship of cytochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. IV. Metabolism of naphthalene and naphthalene oxide in microdissected airways from mice, rats and hamster. *Mol Pharmacol* 1995;47:74-81.
15. Choudri AN, Pasha MJ, Ali B. Acute renal failure following naphthalene poisoning. *J Pak Med Assoc* 1995;45:331-332.
16. Dawson JP, Thayer WW, Desforges JF. Acute hemolytic anemia in the newborn infant due to naphthalene poisoning: Report of two cases, with investigations into the mechanism of the disease. *Blood* 1958;13:1113-1125.
17. Eisele GR. Naphthalene distribution in tissues of laying pullets, swine, and dairy cattle. *Bull Environ Contam Toxicol* 1985;34:549-556.
18. Fanburg SJ. Exfoliative dermatitis due to naphthalene. Report of an eruption resembling mycosis fungoides. *Arch Dermatol Syphilol* 1940;42:53-58.
19. Fanucchi MV, Buckpitt AR, Murphy ME, Plopper CG. Naphthalene cytotoxicity of differentiating Clara cells in neonatal mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;144:96-104.

20. Franklin RB. Naphthalene. In: Snyder R (ed). *Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Second ed. Vol I: Hydrocarbons*. Amsterdam: Elsevier, 1987:153-175.
21. Gaines TB. Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;14:515-534.
22. Germansky M, Jamall IS. Organ-specific effects of naphthalene on tissue peroxidation, glutathione peroxidases and superoxide dismutase in the rat. *Arch Toxicol* 1988;61:480-483.
23. Ghetti G, Mariani L. Alterazioni oculari da naftalina. Ricerche cliniche e sperimentali. *Med Lavoro* 1956;47:533-538.
24. Harden RA, Baetjer AM. Aplastic anemia following exposure to paradichlorobenzene and naphthalene. *J Occup Med* 1978;20:820-822.
25. Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1987;7:29-48.
26. Harris SJ, Bond GP, Niemeier RW. The effects of 2-nitropropane, naphthalene, and hexachlorobutadiene on fetal rat development. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;48:A35.
27. Heikkilä P, Luotamo M, Riihimäki V. Urinary 1-naphthol excretion in the assessment of exposure to creosote in an impregnation facility. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:199-205.
28. van Heyningen R, Pirie A. The metabolism of naphthalene and its toxic effect on the eye. *Biochem J* 1967;102:842-852.
29. van Heyningen R, Pirie A. Naphthalene cataract in pigmented and albino rabbits. *Exp Eye Res* 1976;22:393-394.
30. van der Hoeve J. Choreoretinitis beim Menschen durch die Einwirkung von Naphthalin. *Arch Augenheilkd* 1906;56:259.
31. Honda T, Kiyozumi M, Kojima S. Alkyl-naphthalene. XI. Pulmonary toxicity of naphthalene, 2-methylnaphthalene, and isopropyl-naphthalenes in mice. *Chem Pharm Bull* 1990;38:3130-3135.
32. Iyer P, Gollahon LS, Martin JE, Irvin TR. Evaluation of the in vitro growth of rodent preimplantation embryos exposed to naphthalene in vivo. *Toxicologist* 1990;10:274.
33. Iyer P, Martin JE, Irvin TR. Role of biotransformation in the in vitro preimplantation embryotoxicity of naphthalene. *Toxicology* 1991;66:257-270.
34. Kitteringham NR, Davis C, Howard N, Pirmohamed M, Park BK. Interindividual and interspecies variation in hepatic microsomal epoxide hydrolase activity: studies with *cis*-stilbene oxide, carbamazepine 10,11-epoxide and naphthalene. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:1018-1027.
35. Knake E. Über schwache geschwulsterzeugende Wirkung von Naphthalin und Benzol. *Virchows Archiv* 1956;329:141-176.
36. Koch H-R, Doldi K. Naphthalene cataracts in rats of differently pigmented strains. *Exp Eye Res* 1975;20:180.
37. Konar NR, Roy HK, De MN. Naphthalene poisoning. *Indian Med Gaz* 1939;74:723-725.
38. Lakritz J, Chang A, Weir A, Nishio S, Hyde D, Philpot R, Buckpitt A, Plopper C. Cellular and metabolic basis of Clara cell tolerance to multiple doses of cytochrome P450-activated cytotoxicants. I: Bronchiolar epithelial reorganization and expression of cytochrome P450 monooxygenases in mice exposed to multiple doses of naphthalene. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:1408-1418.
39. Lezenius A. Ein Fall von Naphthalincataract am Menschen. *Monatsb Augenheilkd* 1902;40:129-140.
40. Lou MF, Xu G-T, Zigler Jr S, York Jr B. Inhibition of naphthalene cataract in rats by aldose reductase inhibitors. *Curr Eye Res* 1996;15:423-432.
41. Mackell JV, Rieders F, Brieger H, Bauer EL. Acute hemolytic anemia due to ingestion of naphthalene moth balls. *Pediatrics* 1951;7:722-728.

42. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 1986;8 suppl 7:1-119.
43. Nagata M, Murano H, Kojima M, Sasaki K. A mild progression type of naphthalene-induced cataract in brown-Norway rats. *Ophthalm Res* 1995;27 suppl 1:34-38.
44. Naiman JL, Kosoy MH. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency - a newly recognized cause of neonatal jaundice and kernicterus in Canada. *Canada Med Assoc J* 1964;91:1243-1249.
45. Navarro HA, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Heindel JJ, Schwetz BA. Developmental toxicity evaluation of naphthalene in rats. *Teratology* 1992;45:475.
46. NTP (National Toxicology Program). *Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS no 91-20-3) in B6C3F1 mice (inhalation studies)* Report TR 410. Research Triangle Park: National Institutes of Health, NC, 1992.
47. O'Brien KAF, Suverkropp C, Kanekal S, Plopper CG, Buckpitt AR. Tolerance to multiple doses of the pulmonary toxicant, naphthalene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;99:487-500.
48. Ojwang PJ, Ahmed-Jushuf IH, Abdullah MS. Naphthalene poisoning following ingestion of moth balls: case report. *East African Med J* 1985;62:71-73.
49. Plasterer MR, Bradshaw WS, Booth GM, Carter MW, Schuler RL, Hardin BD. Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *J Toxicol Environ Health* 1985;15:25-38.
50. Plopper CG, Suverkropp C, Morin D, Nishio S, Buckpitt A. Relationship of cytochrome P-450 activity to Clara cell cytotoxicity. I. Histopathologic comparison of the respiratory tract of mice, rats and hamsters after parenteral administration of naphthalene. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:353-363.
51. Rasmussen RE, Do DH, Kim TS, Dearden LC. Comparative cytotoxicity of naphthalene and its monomethyl- and mononitro-derivatives in the mouse lung. *J Appl Toxicol* 1986;6:13-20.
52. Rhim JS, Park DK, Weisburger EK, Weisburger JH. Evaluation of an in vitro assay system for carcinogens based on prior infection of rodent cells with nontransforming RNA tumor virus. *J Natl Cancer Inst* 1974;52:1167-1173.
53. Robbins MC. Determination of naphthalene in air. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:85-87.
54. Sakai M, Yoshida D, Mizusaki S. Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons and quinones on *Salmonella typhimurium* TA97. *Mutat Res* 1985;156:61-67.
55. Schafer WB. Acute hemolytic anemia related to naphthalene. *Pediatrics* 1951;7:172-174.
56. Schmähl D. Prüfung von Naphthalin und Anthracen auf cancerogene Wirkung an Ratten. *Z Krebsforsch* 1955;60:697-710.
57. Sharma NL, Singh RN, Natu NK. Accidental poisoning in infancy and childhood. *J Indian Med Assoc* 1967;48:20-25.
58. Sherer M. Naphthalene-induced hemolytic anemia in a child with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Am Osteopath Assoc* 1965; 65:60-67.
59. Shopp GM, White Jr KL, Holsapple MP, Barnes DW, Duke SS, Anderson AC, Condie LW, Hayes JR, Borzelleca JF. Naphthalene toxicity in CD-1 mice: General toxicology and immunotoxicology. *Fundam Appl Toxicol* 1984;4:406-419.
60. Stevens TP, McBride JT, Peake JL, Pinkerton KE, Stripp BR. Cell proliferation contributes to PNEC hyperplasia after acute airway injury. *Am J Physiol* 1997;272:L486-L493.
61. Tingle MD, Pirmohamed M, Templeton E, Wilson AS, Madden S, Kitteringham NR, Park BK. An investigation of the formation of cytotoxic, genotoxic, protein-reactive and stable metabolites from naphthalene by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1993;46:1529-1538.
62. Tong SS, Lowe MC, Trush MA, Mimnaugh EG, Ginsburg E, Hirokata Y, Gram TE. Bronchiolar epithelial damage and impairment of pulmonary microsomal monooxygenase activity in mice by naphthalene. *Exp Mol Pathol* 1982;37:358-369.

63. Turkall RM, Skowronski GA, Kadry AM, Abdel-Rahman MS. A comparative study of the kinetics and bioavailability of pure and soil-adsorbed naphthalene in dermally exposed male rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994;26:504-509.
64. Valaes T, Doxiadis SA, Fessas P. Acute hemolysis due to naphthalene inhalation. *J Pediatrics* 1963;63:904-915.
65. Vuchetich PJ, Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Tang L, Stohs SJ. Naphthalene-induced oxidative stress in rats and the protective effects of vitamin E succinate. *Free Radical Biol Med* 1996;21:577-590.
66. Warren DL, Brown Jr DL, Buckpitt AR. Evidence for cytochrome P-450 mediated metabolism in the bronchiolar damage by naphthalene. *Chem Biol Interact* 1982;40:287-303.
67. Wells PG, Wilson B, Lubek BM. In vivo murine studies on the biochemical mechanism of naphthalene cataractogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;99:466-473.
68. Wolf O. Krebserkrankungen bei Chemiearbeitern einer ehemaligen Naphthalinreinigung. *Deutsch Gesundh Wesen* 1976;31:996-999.
69. Wolf O. Larynxkarzinome bei Naphthalinreinigern. *Z ges Hyg* 1978;24:737-739.
70. Zheng J, Cho M, Jones AD, Hammock BD. Evidence of quinone metabolites of naphthalene covalently bound to sulfur nucleophiles of proteins of murine Clara cells after exposure to naphthalene. *Chem Res Toxicol* 1997;10:1008-1014.
71. Zuelzer WW, Apt L. Acute hemolytic anemia due to naphthalene poisoning. *J Am Med Assoc* 1949;141:185-190.



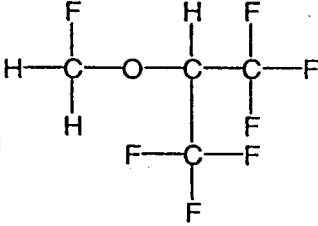
# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Sevofluran och Desfluran

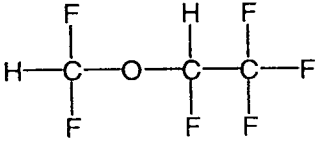
1998-05-27

### Kemisk-fysikaliska data. Användning

#### *Sevofluran*

CAS nr	28523-86-7
Kemiskt namn	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fluorometoxypropan
Synonym	Sevorane
Summaformel	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> F <sub>7</sub> O
Strukturformel	
Molvikt	200
Kokpunkt	58,6 °C (101,3 kPa)
Ångtryck	20,9 kPa (20 °C)
Fördelningskoefficient	
- blod/gas	0,68
- blod/hjärna	1,70
- blod/fett	47,50
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,12 ppm; 1 ppm = 8,3 mg/m <sup>3</sup>

#### *Desfluran*

CAS nr	57041-67-5
Kemiskt namn	2-(difluorometoxy)-1,1,1,2-tetrafluoroetan
Synonym	Suprane
Summaformel	C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> F <sub>6</sub> O
Strukturformel	
Molvikt	168
Kokpunkt	23,5 °C (101,3 kPa)
Ångtryck	89,2 kPa (20 °C)
Fördelningskoefficient	
- blod/gas	0,42
- blod/hjärna	1,29
- blod/fett	27,20
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,14 ppm 1 ppm = 7,0 mg/m <sup>3</sup>

Sevofluran och desfluran är moderna inhalationsnarkosgaser som introducerats i klinisk praxis under 1990-talet. De används inom såväl barn som vuxen anestesi. De är icke brännbara och icke explosiva.

Sevofluran, en halogenerad metyl-isopropyleter, är vid rumstemperatur en klar, färglös, flyktig vätska med kloroformliknande lukt. Lukten beskrivs som "angenäm".

Desfluran, en halogenerad metyl-etyleter, är vid rumstemperatur en klar, färglös, flyktig vätska med eterliknande lukt. Lukten beskrivs som "oangenäm".

Exponeringsnivåerna för personal beror på den använda sövningstekniken. Vid intubering med lokalt utsug har för sevofluran redovisats nivåer i storleksordningen 0,5 - 2,1 ppm med enstaka toppar kring 17 ppm (2, 3, 5, 6, 9, 10). För desfluran redovisas i motsvarande situation nivåer under 0,3 ppm (4). Vid sövning av barn och utan lokalt utsug har för sevofluran uppmätts nivåer i storleksordningen 50 ppm, med toppar på över 100 ppm (9).

### **Upptag biotransformation utsöndring**

Både sevofluran och desfluran tas upp snabbt och elimineras snabbt ur kroppen. In vivo biotransformation är oberoende av dos. Cirka 1 - 5 % av inhaled sevofluran metaboliseras jämfört med ca 0,2 % för desfluran. Metabolismen sker i levern, huvudsakligen via cytokrom P-450 (CYP) 2E1, med frisättning av organiskt fluor och koldioxid. Organisk fluorid utsöndras via urinen (8).

### **Toxiska effekter**

Inga djur- eller humandata har återfunnits avseende effekter vid för arbetsmiljön relevanta nivåer. För sevofluran anges LD<sub>50</sub> per os (råtta och mus) till 10800 - 37200 mg/kg kroppsvikt och LC<sub>50</sub> vid inhalation (råtta och mus) till 58000 - 83000 ppm vid exponering i en timme (produktinformation från tillverkaren). För desfluran föreligger inga uppgifter.

Sevofluran och desfluran, liksom andra narkosmedel, påverkar t ex CNS, hjärta, kärl, luftvägar och neuromuskulär aktivitet. Publicerade studier har utförts vid nivåer som ligger omkring 1 - 2 MAC (Minimum Alveolar Concentration), där MAC är den alveolärkoncentration som ger "immobility" hos 50 % av de exponerade. MAC-nivåer är för desfluran 3 - 10 % hos människa. Motsvarande värde för sevofluran är 2 % (8, 11).

Både sevofluran och desfluran kan vara fetotoxiska i mycket höga doser, mer än 1 MAC (1).

### **Slutsatser**

Det finns inget vetenskapligt underlag för vare sig sevofluran eller desfluran på vilket en för arbetsmiljön relevant kritisk effekt kan fastställas.

## Referenser

1. FASS 98. *Läkemedel i Sverige*. Stockholm, Läkemedelsinformation AB, 1998.
2. Hall JE, Henderson KA, Oldham TA, Pugh S, Harmer M. Environmental monitoring during gaseous induction with sevoflurane. *Br J Anaesthesia* 1997;79:1123-1126.
3. Hoerauf K, Funk W, Harth M, Hobbhahn J. Occupational exposure to sevoflurane, halothane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Waste gas exposure during paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52:215-219.
4. Hoerauf K, Hareth M, Wild K, Hobbhahn J. Occupational exposure to desflurane and isoflurane during cardiopulmonary bypass: is the gas outlet of the membrane oxygenator an operating theatre pollution hazard? *Br J Anaesthesia* 1997;78:378-380.
5. Hoerauf KH, Koller C, Taeger K, Hobbhahn J. Occupational exposure to sevoflurane and nitrous oxide in operating room personnel. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:134-138.
6. Koda S, Kumagaj S, Toyoto M, Yasuda N, Ohara H. A study of waste anesthetic gases monitoring and working environmental controls in hospital operating rooms. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 1997;39:38-45 (abstract).
7. Patel S, Goan K. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its chemical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996;51:658-700.
8. The clinical pharmacology of sevoflurane. *Anesthesia Analgesia* 1995;81:S1-S72.
9. Westphal K, Lischke V, Aybeck T, Kessler P. Exposure of the pediatric surgeon to inhalation-anesthetic during pediatric bronchoscopy procedures. *Pneumologie* 1997;51:1123-1126.
10. Westphal K, Strouhal U, Kessler P, Schneider J. Workplace contamination from sevoflurane. Concentration measurement during bronchoscopy in children. *Anaesthetist* 1997;46:677-682.
11. Whitten C, Elmore J, Latson T. Desflurane: A review. *Progress Anaesthesiol* 1993;7:45-60.

## Sammanfattning

Lundberg P (ed). Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 19. *Arbete och Hälsa* 1998:24, s 1-77.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden under perioden juli 1997 - juni 1998.

Nyckelord: Butylacetater, Desfluran, Diklorbensener, Dimetylamin, Fosforoxider, Grafit, Hygieniskt gränsvärde, Kresol, Mjöldamm, Naftalen, Sevofluran, Vetenskapligt underlag, Vätebromid.

## Summary

Lundberg P (ed). Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. 19. *Arbete och Hälsa* 1998:24, pp 1-77.

Critical evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish National Institute of Occupational Health between July, 1997 and June, 1998.

Key Words: Butyl Acetates, Cresol, Desflurane, Dichlorobenzenes, Dimethyl Amine, Flour dust, Graphite, Hydrogen Bromide, Naphthalene, Occupational Exposure Limit (OEL), Phosphorus Oxides, Scientific Basis, Sevoflurane.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XIX" is published in *Arbete och Hälsa* 1998:25.

## BILAGA

**Tidigare publicerade Vetenskapliga underlag**

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH volym nr	
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	(8)
Acetamid	1991-12-11	1992:46	(13)
Aceton	1987-10-20	1988:31	(9)
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	(11)
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	(12)
Akrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	(8)
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	(4)
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	(12)
Alkaner, C10-C15	1983-06-01	1983:35	(4)
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	(8)
Allylamin	1983-08-25	1983:35	(4)
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	(10)
Aluminium	1982-04-21	1982:23	(3)
reviderat	1994-09-14	1995:18	(16)
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	(1)
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	(8)
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	(4)
Anilin	1988-10-26	1989:31	(10)
Antrakinon	1987-11-26	1988:31	(9)
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	(2)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
Arsin	1987-10-20	1988:31	(9)
Asbest	1981-10-21	1982:23	(3)
Barium	1987-06-16	1987:38	(8)
reviderat	1994-01-26	1994:29	(15)
Bensen	1981-03-04	1982:8	(2)
eviderat	1988-02-24	1988:31	(9)
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Beryllium	1984-04-25	1984:43	(5)
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1990-09-05	1992:2	(12)
Bomullsdamm	1986-02-14	1986:34	(7)
Bornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35	(4)
Butadien	1985-10-23	1986:34	(7)
1-Butanol	1981-06-17	1982:23	(3)
Butanoler	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetat	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	(18)
Cykloalkaner, C5-C15	1984-04-25	1984:43	(5)
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	(3)
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	(11)

Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31	(10)
1,2-Dibrom-3-klorpropan	1979-05-30	1981:19	(1)
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994:29	(15)
Dietanolamin	1991-09-04	1992:46	(13)
Dietylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
2-Dietylaminoetanol	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	(14)
Dietylglykoleter + acetat	1996-12-11	1997:24	(18)
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	(17)
Dietylglykolmonobutyleter	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylentriamin	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1995-01-25	1995:18	(16)
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	(16)
4,4'-Difenyl-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	1988-04-27	1988:31	(9)
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
1,2-Diklorethan	1980-02-29	1981:19	(1)
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	(1)
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	(15)
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7	(11)
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18	(16)
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2	(12)
Dimetylformamid	1983-03-23	1983:35	(4)
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	(14)
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46	(13)
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	(12)
Dioxan	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1992-03-04	1992:46	(13)
Dipropynglykol	1993-05-26	1993:36	(14)
Dipropynglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	(12)
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	(11)
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	(17)
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	(13)
Etanolånga	1990-05-30	1991:7	(11)
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24	(18)
Etylacetat	1990-03-28	1991:7	(11)
Etylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
Etylbensen	1986-12-16	1987:38	(8)
Etylendiamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylglykol	1981-10-21	1982:23	(3)
Etylglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31	(6)
Etylglykolmonoisopropyleter	1994-11-16	1995:18	(16)
Etylglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994:29	(15)
Etylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Etylenoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Etyleter	1993-01-27	1993:36	(14)
Etylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Etylklorid	1991-12-11	1992:46	(13)

Fenol	1985-02-13	1985:31	(6)
Ferbam	1989-09-12	1991:7	(11)
Fluorväte	1984-04-25	1984:13	(5)
Formaldehyd	1979-05-30	1991:7	(1)
reviderat	1982-08-25	1983:35	(4)
Formamid	1989-12-12	1991:7	(11)
Fotogen	1988-02-24	1988:31	(9)
Freoner	1982-06-02	1982:23	(3)
Ftalater	1982-12-08	1983:35	(4)
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Furfural	1984-04-25	1984:43	(5)
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985:31	(6)
Gallium	1995-01-25	1995:18	(16)
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35	(4)
Glyoxal	1995-09-13	1996:24	(17)
Halotan	1985-04-25	1985:31	(6)
2-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
3-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexakloretan	1993-09-15	1994:29	(15)
Hexametylendiisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35	(4)
n-Hexan	1982-01-27	1982:23	(3)
2-Hexanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexylenglykol	1993-11-17	1994:29	(15)
Hydrazin	1992-05-13	1992:46	(13)
Hydrokinon	1989-10-31	1991:7	(11)
Indium	1994-03-23	1994:29	(15)
Industriella enzymer	1996-06-05	1996:24	(17)
Isoforon	1991-02-20	1992:2	(12)
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Isopropanol	1981-12-09	1982:23	(3)
Isopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23	(3)
Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18	(16)
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Kadmium	1980-01-18	1981:19	(1)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
reviderat	1992-05-13	1992:46	(13)
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24	(18)
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7	(11)
Katekol	1991-09-04	1992:46	(13)
Klor	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29	(15)
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Klordioxid	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34	(7)
Klorkresol	1990-12-12	1992:2	(12)
Kloropren	1986-04-16	1986:34	(7)
Kobolt	1982-10-27	1983:25	(4)
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Koppar	1981-10-21	1982:23	(3)

Kreosot	1988-10-26	1989:31	(10)
Krom	1979-12-14	1981:19	(1)
reviderat	1993-05-25	1993:36	(14)
Kumen	1982-06-02	1982:23	(3)
Kvarts	1996-03-13	1996:24	(17)
Kvicksilver, oorganiskt	1984-05-25	1984:43	(5)
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	(7)
Lacknafta	1986-12-16	1987:38	(8)
Laktater	1995-03-29	1995:18	(16)
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Lustgas	1981-12-09	1982:23	(3)
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985:31	(6)
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Mangan	1983-02-15	1983:35	(4)
reviderat	1991-04-17	1992:2	(12)
reviderat	1997-06-04	1997:24	(18)
Mesityloxid	1983-05-04	1983:35	(4)
Metakrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Metanol	1985-04-25	1985:31	(6)
Metylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	(14)
Metylbromid	1988-04-27	1988:31	(9)
4,4'Metylendianilin	1987-06-16	1987:38	(8)
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	(6)
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	(11)
Metylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Metylisoomylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
Metyljodid	1979-05-30	1981:19	(1)
Metylklorid	1992-04-03	1992:46	(13)
Metylkloroform	1981-03-04	1982:8	(2)
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987:38	(8)
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993:36	(14)
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987:38	(8)
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	(9)
Molybden	1982-10-27	1983:35	(4)
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	(12)
Monometylhydrazin	1992-04-03	1992:46	(13)
Mononitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38	(8)
Morfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
reviderat	1996-06-05	1996:24	(17)
Myrsyra	1988-06-15	1988:31	(9)
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	(12)
Nickel	1982-04-21	1982:23	(3)
Nitroetan	1989-04-04	1989:31	(10)
Nitroglycerin	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitroglykol	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitrometan	1989-06-06	1989:31	(10)
Nitropropan	1986-10-28	1987:38	(8)
2-Nitropropan	1995-03-29	1995:18	(16)
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992:2	(12)



Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
Nitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Oljedimma	1981-04-08	1982:8	(2)
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991:7	(11)
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	(9)
Ozon	1987-04-28	1987:38	(8)
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	(11)
Pentaerytritol	1994-09-14	1995:18	(16)
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31	(6)
Piperazin	1984-09-12	1985:31	(6)
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38	(8)
Platina	1997-06-04	1997:24	(18)
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984:43	(5)
Polyisocyanater	1988-04-27	1988:31	(9)
Propen	1995-09-13	1996:24	(17)
Propionsyra	1987-11-26	1988:31	(9)
Propylacetat	1994-09-14	1995:18	(16)
Propylenglykol	1984-06-06	1984:43	(5)
Propylenglykolmonometyleter	1986-10-28	1987:38	(8)
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	(4)
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	(7)
Pyridin	1992-05-13	1992:46	(13)
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	(13)
Selen	1985-12-11	1986:34	(7)
reviderat	1993-02-22	1993:36	(14)
Silver	1986-10-28	1987:38	(8)
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31	(10)
Stearater, några	1993-11-17	1994:29	(15)
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994:29	(15)
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987:38	(8)
Strontium	1994-01-26	1994:29	(15)
Styren	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1989-10-31	1991:7	(11)
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	(6)
Svavelväte	1983-05-04	1983:35	(4)
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1987-12-01	1988:31	(9)
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7	(11)
Talk, damm	1991-06-12	1992:2	(12)
Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987:38	(8)
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	(11)
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995:18	(16)
Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991:7	(11)
Tetrakloretan	1997-06-04	1997:24	(18)
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	(10)
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994:29	(15)
Tiourinämne	1987-12-01	1988:31	(9)
Titandioxid	1989-12-21	1989:31	(10)
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991:7	(11)
Toluen	1980-02-29	1981:19	(1)
Toluen-2,4-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Toluen-2,6-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)

Trietanolamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Trietylamin	1984-12-05	1985:31	(6)
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982:8	(2)
Trikloretylen	1979-12-14	1981:19	(1)
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	(14)
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	(16)
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:8	(12)
Trädamm	1981-06-17	1982:8	(2)
Vanadin	1983-03-15	1983:35	(4)
Vinylacetat	1989-06-06	1989:31	(10)
Vinyltoluen	1990-12-12	1992:2	(12)
Vätefluorid	1984-04-25	1984:43	(5)
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31	(10)
Xylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Zink	1982-04-21	1982:23	(3)
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Ziram	1989-09-12	1991:7	(11)
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31	(9)

Insänt för publicering november 1998