

1998:20

Kortdokument från NEG

Volym 1: Diklorbensener, Glutaraldehyd, Ildfaste keramiske
fibrer, Mjöldamm, Platina

Redaktörer:

Johan Montelius

Per Lundberg



Nordiska Ministerrådet

ARBETE OCH HÄLSA VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-489-2 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 91-7045-489-2
ISSN 0346-7821
Tryckt hos CM Gruppen

Förord

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för vetenskaplig dokumentation som underlag för hygieniska gränsvärden leds arbetet av en expertgrupp. Gruppen består för närvarande av:

- | | |
|-----------------------|-------------------------------------|
| - Vidir Kristjánsson | Vinnueftirlit Ríkisins, Reykjavík |
| - Petter Kristensen | Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo |
| - Per Lundberg (ordf) | Arbetslivsinstitutet, Solna |
| - Vesa Riihimäki | Työterveyslaitos, Helsinki |
| - Leif Simonsen | Arbejdsmiljøinstituttet, København |

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om hygieniskt gränsvärde. Gruppen skall inte ge direkt förslag på gränsvärde. Arbetet mynnar ut i kriteriedokument vilka publiceras på engelska i *Arbete och Hälsa*.

Fram till och med 1995 översattes dokumenten *in extenso* till ett skandinaviskt språk och de publicerades årgångsvis i *Arbete och Hälsa*. Det ansågs dock vara tillräckligt med en kortversion på skandinaviskt språk. En kortversion skulle kunna göras mera lättläst och i huvudsak beskriva de kritiska effekterna.

Detta är den första volymen med kortdokument från Nordiska Expertgruppen (NEG) och innehåller sammanfattningar av kriteriedokument från 1996/98.

Per Lundberg
Ordförande
NEG

Johan Montelius
Sekreterare
NEG

Innehållsförteckning

Diklorbensener	1
Eivor Elovaara (Arbete och Hälsa 1998:4)	
Kortdokument: Per Lundberg	
Glutaraldehyd	13
Brita Beijs, Per Lundberg (Arbete och Hälsa 1997:20)	
Kortdokument: Per Lundberg	
Ildfasta keramiske fibrer	21
Vidar Skaug (Arbete och Hälsa 1996:30)	
Kortdokument: Vidar Skaug	
Mjöldamm	31
Ulla Tiikkainen, Kyösti Louhelainen, Henrik Nordman (Arbete och Hälsa 1996:27)	
Kortdokument: Per Lundberg	
Platina	39
Birgitta Lindell (Arbete och Hälsa 1997:14)	
Kortdokument: Birgitta Lindell	

Nordiska Expertgruppens Kortdokument

Diklorbensener

Per Lundberg
Arbetslivsinstitutet
Solna

Inledning

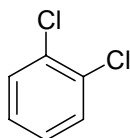
Detta kortdokument baseras på Nordiska Expertgruppens kriteriedokument om Diklorbensener, skrivet av Eivor Elovaara, som publicerats på engelska i Arbeta och Hälsa 1998:4. För ytterligare information och detaljer avseende diklorbensener hänvisas till kriteriedokumentet (12).

Det finns tre isomerer av diklorbensener; orto-diklorbensener (o-DCB), meta-diklorbensener (m-DCB) och para-diklorbensener (p-DCB). Endast o-DCB och p-DCB har kommersiell betydelse och används t ex som lösningsmedel, deodoranter och insekticider.

Identifikation

o-DCB

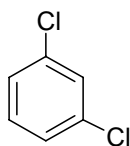
Namn	orto-diklorbensener, 1,2-diklorbensener
CAS-nr	95-50-1
Formel	$C_6H_4Cl_2$
Strukturformel	



Molvikt	147,01
Smältpunkt	- 17 °C
Kokpunkt	180 °C
Ångtryck	0,20 kPa (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,1663 ppm 1 ppm = 6,01 mg/m ³ (25 °C)

m-DCB

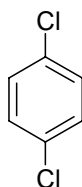
Namn	meta-diklorbensen, 1,3-diklorbensen
CAS nr	541-73-1
Formel	$C_6H_4Cl_2$
Strukturformel	



Molvikt	147,01
Smältpunkt	- 25 °C
Kokpunkt	173 °C
Ångtryck	0,31 kPa (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,1663 ppm 1 ppm = 6,01 mg/m ³ (25 °C)

p-DCB

CAS nr	106-46-7
Formel	$C_6H_4Cl_2$
Strukturformel	



Molvikt	147,01
Smältpunkt	53 °C
Kokpunkt	174 °C
Namn	para-diklorbensen, 1,4-diklorbensen
Ångtryck	0,13 kPa (25 °C)
Omräkningsfaktorer	mg/m ³ = 0,1663 ppm 1 ppm = 6,01 mg/m ³ (25 °C)

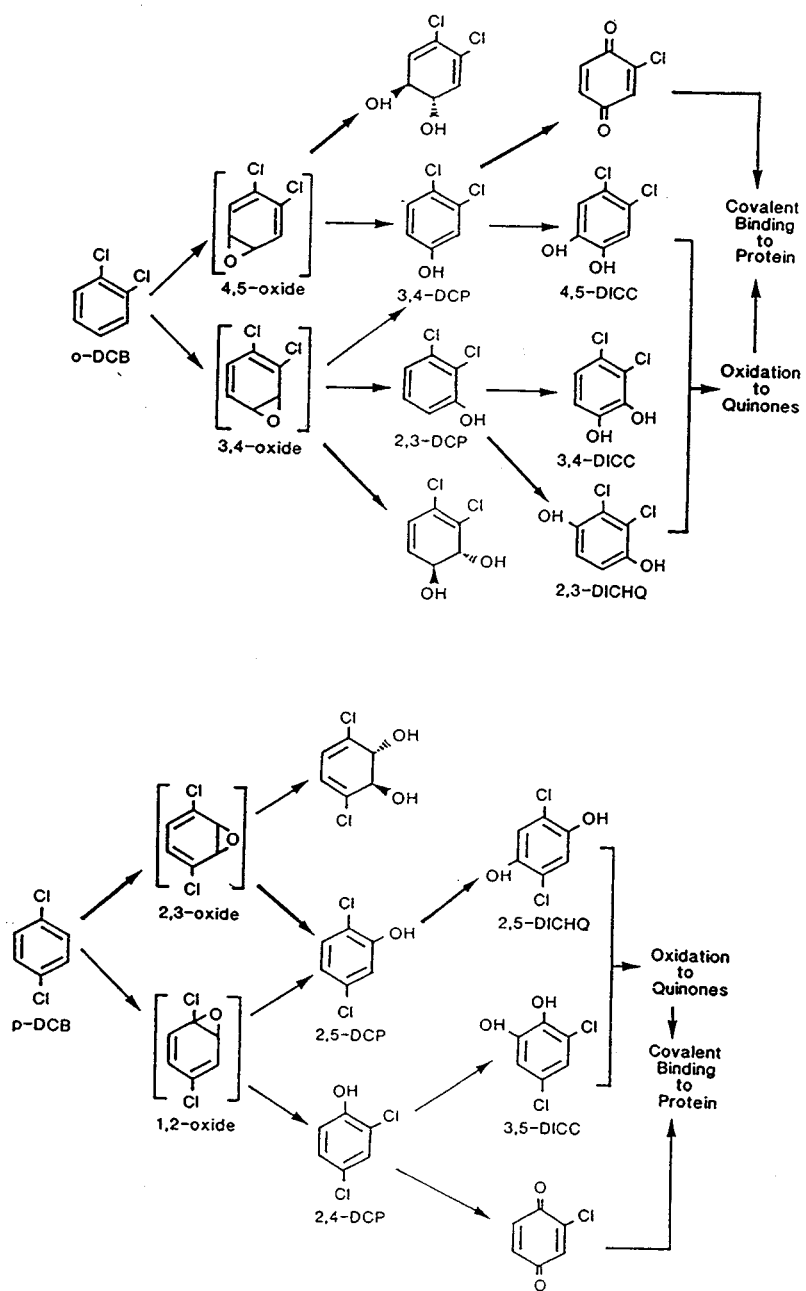
o-DCB och m-DCB är vid rumstemperatur färglösa vätskor, medan p-DCB är fast (vita-färglösa kristaller). Samtliga isomerer är blandbara med alkohol, eter och bensen.

Upptag, distribution, biotransformation, utsöndring

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

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 de högsta koncentrationerna 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, 22).

Diklorbensener biotransformerar och utsöndras huvudsakligen i urin. Biotransformationen omfattar cytokrom P450 reaktioner, konjugeringsreaktioner och enterohepatiska cirkulationsreaktioner. I Fig 1 visas de initiala biotransformationsvägarna för två av DCB isomererna (2). Andra studier ger stöd för data presenterade i Fig 1 (12). I figuren visas ej de alternativa konjugationsreaktionerna, vilka vanligtvis föregår utsöndring i urin.



Figur 1. Metabolismerschemata för oxidation av o-DCB och p-DCB. Kraftigare pilar markerar huvudmetabolismvägar (från ref 2). DCP = diklorfenol; DICC = diklorkatekol; DICHQ = diklorkinon.

Vid studier av cytokrom P450 isoenzymer har man funnit att CYP2E1 spelar den största rollen vid biotransformationen av DCB (4). Individuella skillnader i CYP2E1 enzymaktivitet i lever, orsakat av induktion eller inhibering genom andra kemiska ämnen, kan påverka den individuella hälsorisen.

Bestämning av 2,5-diklorfenol i urin kan användas som index på exponering för p-DCB. Någon motsvarande utvärderad metod för monitorering av exponering för o-DCB eller m-DCB föreligger inte (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 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 (25). Vid analys av perifera leukocyter påvisades kromosomala förändringar i ca 9% av celler från de exponerade jämfört med 2% hos 10 kontrollpersoner (25).

När det gäller p-DCB känns lukten igen från och med 15 ppm och vid koncentrationer mellan 80 och 160 ppm anses 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). Yrkesmässig exponering för "Orthosol" (95% o-DCB och 5% p-DCB) orsakade hos en av 13 exponerade hemolytisk anemi (12).

Det finns ett fåtal fallrapporter avseende DCB-relaterad cancer (leukemier), men data tillåter inte någon bedömning av cancerrisken (12).

Djurdata

o-DCB

Ett RD₅₀-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 (17) 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 medevetslöshet.

I ett par studier har leverpåverkan studerats. I dessa studier exponerades hanrättor under 4 tim för olika nivåer o-DCB från 204 till 774 ppm eller från 245 till 739 ppm

och olika serumenzym mättes 24 timmar senare. En dosberoende ökning, jämfört med kontroller, av bl a glutamatdehydrogenas och glutamat-pyruvat-tranaminas (ALT) noterades i samband med leverskada (6, 12). 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 i.p. 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. Hos möss (hanar) iaktogs tubulär degeneration i njurarna vid 120 mg/kg givet under två år, 5 dagar per vecka (20). Några tecken på att o-DCB skulle vara carcinogent i mus eller råttor noterades inte i denna 2-årsstudie, där doserna var 60 eller 120 mg/kg. De iaktagna njurskadorna medieras troligen inte via samma mekanismer som de som orsakas av p-DCB (8).

När försöksdjur exponerats för 4796 mg/m³ (ca 800 ppm) 7 tim/dag, 5 dagar/vecka i 69 dagar noterades darrningar, svaghet, viktsminskning, ögonirritation (17). Sex till sju månaders exponering för 93 ppm gav inte upphov till några skadliga effekter hos råttor, marsvin eller kanin (17).

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 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 upp till 800 mg/kg kroppsvikt intraperitonealt (18).

p-DCB

Två studier avseende hudsensibilisering resulterade i att p-DCB ansågs som svagt hudsensibiliserande (12). Akut levertoxicitet tycks inte orsakas av p-DCB i motsats till o-DCB. Skillnaden ansågs bero på skillnader i biotransformation och bildning av reaktiva metaboliter (2).

I en 13-veckors studie där p-DCB dagligen gavs med gavage till råttor och möss 5 dagar/vecka erhöles hos hanrättor nefropati när den givna dosen var 300 mg/kg kroppsvikt. Vid dosen 600 mg/kg såg man hos råttor ökad relativ levervikt och hos mus levercellsnekros (21). Vid en uppföljande 2-årsstudie förekom hos hanrättor njurtumörer 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 hanar fanns inga evidens för cancer hos honrättor. Hos möss förekom, hos såväl hanar som honor, hepatocellulära carcinom och adenom (21). Vid de dosnivåer, vilka gav njurcancer hos hanrättor, var cellproliferationen i njurar förhöjd, vilket, tillsammans med bl a

komplexbindning, anger att p-DCB orsakade tumörer medieras via ett α_2 -globulinkomplex (10, 11, 23). I flera olika in vitro och in vivo test har p-DCB visats vara icke genotoxisk (12).

I en teratologistudie 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 (19). 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 bero på moderns minskade födointag och p-DCB ansågs inte vara en teratogen (13).

I en tvågenerationsstudie gavs råttor p-DCB (i olivolja) oralt. F₀-generationen exponerades 11 veckor (hanar) och 2 veckor (honor) före parning och honorna under graviditeten. F₁-generationen exponerades från dag 21. Doserna var 30, 90 eller 270 mg/kg kroppsvikt. Författarnas slutsats är att den lägsta dosen inte ger några effekter men mellandosen orsakar fosterskador (12).

m-DCB

När råttor erhöll m-DCB via magsond upp till 2800 mg/kg kroppsvikt som engångsdos noterades efter 24 timmar leverdegeneration när dosen var 129 mg/kg och levernekros med ökade serumenzymnivåer vid dosen 450 mg/kg (1). Levercellnekros, ökad levervikt och förhöjda halter serumenzym noterades hos hanmöss som erhållit 300 mg/kg via magsond (24).

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

Slutsatser

o-DCB. 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. Den individuella känsligheten för toxiska effekter av o-DCB är stor. Enzym ansvariga för metabolismen av o-DCB förekommer polymorft hos människa, vilket kan påverka graden av toxicitet. En fallrapport visar på ett samband mellan exponering för o-DCB och kromosomaberrationer men in vitro tester anger att o-DCB saknar genotoxisk aktivitet.

p-DCB. 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 hanråttor. Tillgängliga data talar för att mekanismen för njurtumörernas uppkomst inte är relevant för människa. p-DCB har även inducerat levertumörer hos möss. Relevansen för människa även när det gäller dessa levertumörer kan ifrågasättas. Det vetenskapliga underlaget är dock osäkrare än det som gäller njurtumörerna. I avvaktan på ett närmare klarläggande av levertumörernas uppkomstsätt bör p-DCB betraktas som en humancarcinogen.

m-DCB. Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för m-DCB, kan ej med säkerhet bedömas men torde vara irritation. 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 MA, Rietjens IM, 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 JJ, Besselink HT, et al. The liver, kidney, and thyroid toxicity of chlorinated benzenes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111:69-81.
4. Bogaards JP, 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 Ceaurritz 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 Ceaurritz J. Short-inhalation test for evaluating industrial hepatotoxicants in rats. *Toxicol Lett* 1983;19:139-146.
7. de Ceaurritz 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 J, Lock EA, Turner MJ, Swenberg JA. Involvement of reversible binding to α -2u-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, Goldworthy 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, Goldworthy TL, Butterworth BE. Measurement of chemically induced cell proliferation in rodent liver and kidney: a comparison of 5-bromo-2'-deoxyuridine and (3H)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* 1997;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. *Arch Ind Health* 1958;17:180-187.
18. Murthy RC, Migally N, Doye A, Holovack MJ. Effect of para-dichlorobenzene on testes of rats. *Adv Contracept Deliv System* 1987;3:35-39.
19. Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, et al. Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene vapor in CD rats. *Teratology* 1989;39:470-471.
20. NTP. *Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,2-Dichlorobenzene (o-Dichlorobenzene) (gavage studies)*. National Toxicology Program, 1985 (Report No 255).
21. NTP. *Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dichlorobenzene (gavage studies)* National Toxicology Program, 1987 (Report No 319).
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

Nordiska Expertgruppens Kortdokument

Glutaraldehyd

Per Lundberg
Arbetslivsinstitutet
Solna

Inledning

Detta kortdokument baseras på ett kriteriedokument om Glutaraldehyd, skrivet av Brita Beije och Per Lundberg, i samarbete mellan den nordiska expertgruppen och den nederländska expertkommittén. Detta dokument är publicerat på engelska i Arbete och Hälsa 1997:20. För ytterligare information och detaljer avseende glutaraldehyd hänvisas till kriteriedokumentet (2).

Identifikation

CAS nr	111-30-8
Namn	glutaraldehyd
Synonymer	glutaral, glutardialdehyd, 1,5-pentandial
Formel	CHO-(CH ₂) ₃ -CHO
Molvikt	100,13
Kokpunkt	188 °C
Fryspunkt	- 14 °C
Ångtryck	0,00016 kPa (2% -ig lösning) 0,002 kPa (50% -ig lösning)
Mättnadskoncentration	6,6 mg/m ³ (1,6 ppm) (20% -ig lösning) 82 mg/m ³ (20 ppm) (50% -ig lösning)
Fördelningskoefficient, log P _{O/w}	0,01
Omräkningsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,25 ppm; 1 ppm = 4,0 mg/m ³

Glutaraldehyd är vid rumstemperatur en färglös, oljig vätska med skarp lukt. Lukttröskeln har angetts till 0,04 ppm (2). Glutaraldehyd är löslig i vatten, etanol, bensen, eter och liknande organiska lösningsmedel. Glutaraldehyd kan reagera häftigt med starka oxidationsmedel. En vattenlösning av glutaraldehyd har pH 3–4.

Kommersiellt förekommer glutaraldehyd som 1% -ig, 2% -ig, 25% -ig eller 50%-ig vattenlösning. Lösningarna kan ha tillsats av alkalier till pH 7,5–8,5 (aktiverade lösningar).

Vid mätning av glutaraldehyd i sjukhuslokaler i England noterades koncentrationer på 0,003 till 0,17 mg/m³. I Danmark har nivåer på 0,25 till 0,5 mg/m³ uppmätts i kirurgavdelningar (2). I en svensk studie uppmättes den högsta koncentrationen, 0,57 mg/m³ vid sterilisering av gastroskop. Medelvärdet från 16 mätningar vid sterilisering var 0,05 mg/m³ (16).

Upptag, biotransformation, utsöndring

I en in vitro studie exponerades hud från råtta, mus, kanin, marsvin och människa under 6 timmar för 0,75% -ig eller 7,5% -ig radioaktivt märkt ($1,5\text{-}^{14}\text{C}$) glutaraldehydlösning. Mellan ca 0,5 och 0,7% av lösningen absorberades genom/i hud (10). Isolerad stratum corneum och epiderm från människa behandlades in vitro med 450 μl 10% -ig glutaraldehydlösning. Penetrationen genom stratum corneum var mellan 3,3% (rygg hud) och 12% (buk hud). Det var stora individuella variationer. Penetrationen genom epidermis var ca 4% av applicerad mängd (2).

Biotransformationen av glutaraldehyd involverar oxidation, dekarboxylering och hydroxylering. Via oxidation till glutarsyra bindning till Coenzym A och nedbrytning till acetat blir slutprodukten koldioxid. I vävnadsbitar av råttlever och njure har man visat att glutaraldehyd oxideras (troligen i mitokondrier) till CO_2 (17). Efter intravenös administrering av 0,075 eller 0,75% glutaraldehyd i svansen på råtta återfanns upp till 80% av dosen som koldioxid under de första 4 timmarna. Av radioaktiviteten hade 90% lämnat kroppen inom 3 dagar. När glutaraldehyd, 0,75 eller 7,5%, applicerades på huden beräknades den absorberade dosen till 4-9% hos råtta och 33-53% hos kanin (2).

Toxiska effekter

Humandata

Glutaraldehydlösningar kan orsaka hudirritation, vars allvarlighetsgrad beror på koncentration och kontakttid. Inandning av lägre glutaraldehyd nivåer än $0,8\text{ mg/m}^3$ har rapporterats ge irritation i näsa och svalg samt illamående och huvudvärk (3). En speciell effekt är de blödningar i tarmslemhinnan orsakade av endoskop som steriliserats i glutaraldehyd (7).

Hos 65% av 167 sköterskor vid endoskopier förekom klagomål över ögonirritation, hudirritation, huvudvärk, hosta och andtätta. I de fall där hygieniska mätningar rapporterats var glutaraldehydkoncentrationen lägre än 0,2 ppm ($0,8\text{ mg/m}^3$) (4). Det föreligger flera fall av dermatit orsakad av upprepad eller långvarig kontakt med glutaraldehyd eller glutaraldehydinnehållande desinfektionsmedel. Symptomen är torrhet, rodnad, eksem, hudsprickor och hudsensibilisering (2).

Vid test på 109 frivilliga försökspersoner användes 0,5% -ig glutaraldehydlösning både för induktion och provokation. En klar reaktion förekom hos en av de 109 personerna. Hos 16 personer förekom mild lokal rodnad (erytem) (1). I en annan studie med 102 personer användes 0,1% glutaraldehyd i petrolatum för induktion och 0,5% i petrolatum för provokation. Man noterade inte någon sensibilisering. När induktionsdosen var 5,0% glutaraldehyd sensibiliserades 7 av 30 personer (14).

Det finns några fallrapporter som anger att glutaraldehyd kan orsaka sensibilisering av andningsvägarna (2). En studie rapporterade att två av fyra sköterskor med symptom på andningsvägarna reagerade positivt på ett provokationstest, mätt

som förändring av FEV_{1,0} och ”nasal obstruction”. Symptomen var snuva, nysningar, andtäppa och tryck över bröstet (6). Det finns även några fall av astma orsakad av exponering för glutaraldehyd, vilket dokumenterats bl a med spirometri (2).

I en mortalitetsstudie av 186 yrkesexponerade i en glutaraldehydproducerande fabrik noterades inte någon förhöjd incidens av maligna tumörer. Det var 4 dödsfall i cancer mot förväntat 6,1. Cancerformerna var ett lymfosarkom, en mag-, en lung- och en hjärncancer (20).

Spontanaborter och fostermissbildningar har studerats bland sjukhuspersonal som exponerats för glutaraldehyd vid sterilisering. Man fann inte någon förhöjd risk för någondera (12).

Djurdata

I en studie där alkalisk 2% -ig glutaraldehydlösning applicerats på kaninhud bedömdes glutaraldehyd som en ”moderat” hudirritant. Ödem följt av nekros och ärrbildning observerades när 24% -ig glutaraldehydlösning applicerades på kaninhud (2). En droppe 2% -ig sur glutaraldehydlösning placerades i konjunktivalsäcken på kanin orsakade allvarlig skada (ödem och inflammation) på bindehinnan. Alkalisk 2% -ig lösning applicerat på kaninöga åstadkom opacitet i hornhinnan och irritation av iris. Glutaraldehyd (alkalisk 2% -ig lösning) bedömdes som allvarligt ögonirriterande (2, 15).

Glutaraldehydgas var irriterande för öga vid en koncentration av 0,2 ppm. Hos möss som exponerats för koncentrationer från 1,6 till 36,7 ppm glutaraldehyd beräknades RD₅₀, som ett mått på luftvägsirritation, till 13,9 ppm. Ett LC₅₀-värde har beräknats till 24–40 ppm glutaraldehyd (2).

I ett hudsensibiliseringsstudie med marsvin testades 0,3, 1,0 och 3,0%-iga glutaraldehydlösningar till induktion med 10% -ig lösning som provokation. En 3%-ig lösning angavs som maximal icke-irriterande koncentration eftersom 10%-ig lösning gav viss irritation. En dosberoende kontaktsensibilisering konstaterades. Resultaten var desamma när motsvarande test med motsvarande koncentrationer utfördes på möss (19).

I ett modifierat Magnusson-Kligman test på 30 marsvin med 10%-ig lösning sensibiliserades 72% av djuren och glutaraldehyd bedömdes som ett potent allergen. Kors-sensibilisering påvisades mellan glyoxal, formaldehyd och glutaraldehyd (9). Med en alternativ testmetod (mouse ear swelling test) på möss testades 1%-ig lösning (induktion) och 10%-ig lösning (provokation) varvid 67% av djuren sensibiliserades (2). Sensibilisering av luftvägar har testats på marsvin med 13,9 ppm som induktion och 4,4 ppm som provokation. Det fanns inga tecken på sensibilisering (2).

Råttor exponerades genom intranasal instillation för 0, 10, 20 eller 40 mM glutaraldehyd. Vid 0 och 10 mM observerades inte några skador. Vid de två högsta doserna noterades inflammatoriska förändringar, hyperplasi i epitelet och squamös

metaplasi samt ökad cellproliferation. Skadorna liknade de förändringar som observerats när råttor inhalerat carcinogena koncentrationer formaldehyd (18).

I en tvåveckors studie exponerades grupper av råttor och möss (5 av varje kön per grupp) för 0, 0,16, 0,5, 1,6, 5 eller 16 ppm glutaraldehyd under 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka. Samtliga djur i de två högsta dosgrupperna liksom möss exponerade för 1,6 ppm, avled under exponeringsperioden. Dödsfallen orsakades av andningsstillestånd. Hos råttor exponerade för 1,6 ppm var tillväxten långsam och samtliga djur hade nekros i nospitelet. Hos 2 hanar och samtliga honor förekom squamös metaplasi vid 1,6 ppm. Vid 0,5 ppm förekom noshyperplasi hos 3 hanar, squamös metaplasi hos 2 hanar och en hona (17). I en uppföljande 13-veckors studie exponerades grupper av råttor och möss (10 djur av vardera könet per grupp) för 0, 62,5, 125, 250, 500 eller 1000 ppb glutaraldehyd. Långsam kroppstillväxt noterades hos hanråttor i högsta dosgruppen, hos honråttor i de två högsta dosgrupperna och hos möss från 125 ppm-gruppen. För råttor angavs NOAEL för respiratoriska skador till 125 ppb, medan man hos möss såg inflammationer i nosen även vid 62,5 ppb (11, 17).

När möss exponerades 6 timmar/dag upp till ett par veckor för 0,3, 1,0 eller 2,6 ppm glutaraldehyd observerades i samtliga exponeringsgrupper histopatologiska skador i det respiratoriska epitelet. Inhalation av 1,0 ppm i 14 dagar orsakade en förhöjd incidens av squamös metaplasi och nekros i nospitelet. Några skador på lungorna kunde inte observeras (21).

Glutaraldehyd har visats vara genotoxiskt in vitro och inducerat mutationer i såväl bakterie- som mammalieceller. Glutaraldehyd har även orsakat systemkromatidutbyten och kromosomaberrationer i mammalieceller in vitro. Däremot har mikrokärntest och kromosomaberrationstest i benmärg in vivo givit negativa resultat (2).

En cancerstudie med råttor och möss, som genomförs i regi av NTP har ännu ej avrapporterats. [En opublicerad studie, där råttor erhållit glutaraldehyd i dricksvatten, finns rapporterad från US Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. De cancerformer man iakttagit kan inte kopplas till glutaraldehydexponeringen (5).]

I en studie med möss erhöll djuren via magsond 2% -ig glutaraldehyd under dag 6 till och med 15 av graviditeten. Doserna var 16, 20, 24, 40, 50 eller 100 mg/kg kroppsvikt. Djuren avlivades dag 18. Vid lägsta exponeringsdosen förekom en minskning av fostervikt jämfört med kontroll. Vid högsta dosen var det en markant ökning av missbildningar. Slutsatsen var att, beroende på den maternella toxiciteten, glutaraldehyd inte är teratogen (13).

I en liknande studie erhöll råttor 25, 50 eller 100 mg glutaraldehyd per kg kroppsvikt under graviditetsdag 6 till 15 genom magsond. I den högsta dosgruppen förekom maternell toxicitet men morfologisk undersökning av foster visade inte på några teratogena effekter (8).

Tabell 1. Effekt av glutaraldehydexponering (inhalation) på råtta. Från ref 2 och 17.

Exponering (ppm)		Effekt
24–120;	4 timmar	LC ₅₀
1,6;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 2 veckor	förlångsammad tillväxt
1,0;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	minskad kroppsviktsökning
0,5;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	squamös metaplasi i nosen
0,25;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	inflammation i nosen
0,125;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	NOAEL för skada på andningsvägar

Tabell 2. Effekt av glutaraldehydexponering (inhalation) på mus. Från ref 17 och 21.

Exponering (ppm)		Effekt
2,6	15 min	RD ₅₀
1,6	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 2 veckor	10/10 djur avled
1,0	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	20/20 djur avled
1,0	14 dagar	squamös metaplasi, epitelnekros
0,3	4 dagar	skador i respiratoriskt epitel
0,25	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	långsammare kroppstillväxt
0,125	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	långsammare kroppstillväxt
0,0625	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	inflammation i nosen

Slutsatser

Tillgängliga humandata tillåter inte någon bedömning av dos-respons- eller dos-effekt samband. Från inhalationsstudier med råtta och mus är data sammanfattade i Tabell 1 (råtta) och 2 (mus).

Det är relativt få data som kan användas som vetenskapligt underlag för gränsvärde för glutaraldehyd. Den kritiska effekten är irritation av hud ögon och slemhinnor, vilket kan förekomma vid exponeringsnivåer under 0,2 ppm. Från djurdata framgår att exponering för 0,0625 ppm (lägsta testade dos) kan ge nosinflammation i mus.

Glutaraldehyd är hudsensibiliserande och eventuellt sensibiliserande för andningsvägarna.

Referenser

1. Ballantyne B, Berman B. Dermal sensitizing potential of glutaraldehyde: A review and recent observations. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1984;3:251-262.
2. Beijer B, Lundberg P. DECOS and NEG basis for an occupational standard. Glutaraldehyde. *Arbete och Hälsa* 1997;20:1-30.
3. Burge PS. Occupational risk of glutaraldehyde. *Br Med J* 1989;299:342.
4. Calder IM, Wright LP, Grimstone D. Glutaraldehyde allergy in endoscopy units. *Lancet* 1992;339:433.

5. CIR (Cosmetic Ingredient Review). Final report on the safety assessment of glutaral. *J Am Coll Toxicol* 1996;15:98-139.
6. Corrado OJ, Osman J, Davies RJ. Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Human Toxicol* 1986;5:325-327.
7. Dolcé P, Gourdeau, M, April N, Bernard P-M. Outbreak of glutaraldehyde-induced proctocolitis. *Am J Infect Control* 1995;23:34-39.
8. Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratological assessment of glutaraldehyde in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett* 1992;63:147-153.
9. Foussereau J, Cavelier C, Zissu D. L'allergie de contact professionnelle aux antiseptiques aldéhydés en milieu hospitalier. *Arch Mal Prof* 1992;53:325-338.
10. Frantz SW, Beskitt JL, Tallant MJ, Futrell JW, Ballantyne B. Glutaraldehyde: Species comparisons of in vitro skin penetration. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1993;12:349-361.
11. Gross EA, Mellick PW, Kari FW, Miller FJ, Morgan KT. Histopathology and cell replication responses in the respiratory tract of rats and mice exposed by inhalation to glutaraldehyde for up to 13 weeks. *Fund Appl Toxicol* 1994;23:348-362.
12. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm M-L. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Commun Health* 1985;39:141-147.
13. Marks TA, Worthy WC, Staples RE. Influence of formaldehyde and sonacide[®] (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 1980;22:51-58.
14. Marzulli FN, Maibach HI. The use of graded concentrations in studying sensitizers: experimental contact sensitization in man. *Food Cosmet Toxicol* 1974;12:219-227.
15. Miner NA, Mc Dowell JW, Willcockson GW, Bruckner NI, Stark RL, Whitmore EJ. Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. *Am J Hosp Pharm* 1977;34:376-382.
16. Norbäck D. Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical services. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:366-371.
17. NTP. *Technical Report on Toxicity Studies of Glutaraldehyde (CAS No 111-30-8) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 Mice*. Research Triangle Park: National Toxicology Program 1993 (Toxicity Report No 25).
18. St Clair MBG, Gross EA, Morgan KT. Pathology and cell proliferation induced by intra-nasal instillation of aldehydes in the rat: Comparison of glutaraldehyde and formaldehyde. *Toxicol Pathol* 1990;18:353-361.
19. Stern ML, Holsapple MP, McCay JA, Munson AE. Contact hypersensitivity response to glutaraldehyde in guinea pigs and mice. *Toxicol Ind Health* 1989;5:31-43.
20. Teta MJ, Avashia BH, Cawley TJ, Yamin AT. Absences of sensitizations and cancer increases among glutaraldehyde workers. *Toxic Subst Mechanisms* 1995;14:293-305.
21. Zissu D, Gagnaire F, Bonnet P. Nasal and pulmonary toxicity of glutaraldehyde in mice. *Toxicol Lett* 1994;71:53-62.

Nordiska Expertgruppens Kortdokument

Ildfaste keramiske fibrer

Vidar Skaug
Statens Arbejdsmiljøinstitutt
Oslo

Innledning

Dette kortdokumentet baserer seg på den Nordiske Ekspertgruppens kriteriedokument om ildfaste keramiske fibrer, skrevet av Vidar Skaug, publisert på engelsk i *Arbete och Hälsa* 1996:30. For mer informasjon og detaljer henvises til dette kriteriedokumentet (20).

Ildfaste keramiske fibrer (IKF) brukes i produkter hvor det stilles krav til isolasjon ved svært høye temperaturer (opp til ca 1400 grader C).

Identifikasjon

Ildfaste (engelsk: refractory) fibrer tilhører gruppen syntetiske uorganiske fibrer, også kalt syntetiske mineralfibrer (engelsk: man-made mineral fibres, MMMF). Head og Waggs klassifikasjon (1980) av MMMF (6) er gjengitt i tabell 1. De andre fibre som inngår i gruppen MMMF er kontinuerlige filamenter, isoler-ull (glass-, stein- og slagull) og spesialfibrer. De danner oftest amorfe strukturer og kan derfor egentlig ikke kalles mineral siden dette uttrykket henspeiler på krystallinske uorganisk materiale med bestemt kjemisk sammensetning (8). Det har derfor blitt foreslått å kalle alle slike amorfe fibrer for MMVF (man made vitrous fibres) (21).

Ildfaste *keramiske* fibrer (IKF) er den kommersielt største gruppen blant de ildfaste fibre. Betegnelsen keramisk henspeiler til at materialet har sin opprinnelse i brent potteteire (20). I likhet med glassfibrer dannes IKF fra en smelte av oksider. De amorfe fibre produseres hovedsakelig av kaolin, leire, aluminiumsoksid eller silisium. I tillegg kan tilsettes ulike oksider, for eksempel av zirkonium, torium, magnesium, jern, beryllium, titan, kalsium, hafnium eller yttrium. Til forskjell fra glassfibrer finnes det i sluttproduktet av IKF mindre enn to prosent av elementene natrium, litium og kalium (med unntagelse av kaliumoktatitanat) (1).

Dette dokumentet omtaler ikke andre ildfaste fibrer, som ulike krystallinske aluminiumsoksidfibrer eller fibrer produsert av ikke-oksider, for eksempel silisium karbid eller silisium nitrid.

Fysiske og kjemiske egenskaper

IKF er motstandsdyktige mot høye temperaturer, og tåler brå temperatur-svingninger. De brukes typisk i temperaturområder (1200–1450°C) hvor isoler-ull av type steinull eller glassull ikke er aktuelt å bruke. Andre egenskaper er (1): Motstandsdyktighet mot de fleste kjemikalier inkludert sterke syrer, effektiv elektrisk og akustisk isolering ved høye temperaturer, og gode isoleringsegenskaper mot infrarød stråling.

Tabell 1. Man made Mineral Fibres (MMMMF)*)

Kontinuerlige filamenter	Isoler-ull	Ildfaste fibrer	Fibrer til spesielle formål
Glassfibrer	Glassull Steinull Slaggull	Keramiske aluminiumholdige	Glass mikro fibrer Fibrer til luftfart/romfart
(a) 3 - 15 µm	4 - 9 µm	2 - 3 µm	0,1 - 3 µm
(b) 3 - 20 µm	1 - 25 µm	1 - 10 µm	0,05 - 10 µm

(a): omtrentlig område for fordeling av gjennomsnittlig diameter

(b): omtrentlig område for fordeling av diametre.

*): Etter Head og Wagg (6):

Fibrenes dimensjoner varierer betydelige mellom IKF produsert som isoler-ull, og de svært lange keramiske tekstilfibre. Den siste gruppen kan ha fibrer med lengde opp til mellom 155 og 250 mm, og bredde mellom 11-20 µm (23). Ved analogi til mineralull er de potensielle irritanter for hud og slimhinner, men utgjør ingen risiko for lungesykdom gjennom deponering perifert i luftveiene. De omtales ikke videre her.

IKF utenom tekstilfibrer varierer også betydelig i størrelsesfordeling. Gjennomsnittlig bredde oppgis å være 2–3 µm, med et spenn fra 1 til 10 µm. Lengde varierer fra 10 til 100 µm. Svært få av fibre er kortere enn 5 µm (6). I prøver fra mange ulike produkter er de smaleste fibre målt å være 0,3 µm (8). Enkelte produkter er smalere enn oppgitt ovenfor, med gjennomsnittlig bredde 1,2 µm (7).

IKF-produkter har til dels betydelige andeler med ikke-fiber materiale (engelsk: shot) (20).

En studie viser ingen forskjell i fordelingen av fiberstørrelsen i produktet og i lufta under oppriving av dette produktet (3). Litteraturen er mangelfull på dette området.

IKF er i alminnelighet mindre løselige enn de andre MMVF (11, 15), men mer løselige enn asbest (5, 18).

IKF er motstandsdyktige ved temperaturer opp mot omkring 1400°C. Det vil likevel over tid kunne danne seg beta-kristobalitt ved temperaturer over omkring 1100°C (3).

Opptak, fordeling, biotransformasjon, eliminasjon

Yrkeseksponering for IKF kan føre til opptak i organismen via innånding. Siden IKF atskiller seg i kjemisk sammensetning og dimensjon fra andre MMVF og asbest, kan de ikke uten videre sammenliknes. Det er likevel alminnelig kjent at fordelingen av mineralfibers bredde og bredde i produktet, er en vesentlig

bestemmende faktor for fibrenes størrelsesfordeling i arbeidsatmosfæren, og derved for opptak i lunger, deponering, og utskillelse.

Løselighet, det vil si fibrenes evne til å bli løst opp i kroppsvæsker, har også betydning for bestandighet i lungevevet og derved for delvis nedbrytning og eliminasjon (18, 19). Det er ikke funnet observasjoner på at fibre omsettes til biologisk aktive mellomprodukter i kroppen.

Det er svært få observasjoner på opptak, fordeling og eliminasjon hos mennesker. En begrenset studie (19), av IRF-arbeidere ved hjelp av lungeskyllevæske, passer med at IKF ikke avviker fra andre mineralfibrer med tilsvarende løselighet og dimensjoner. Fibrer med geometrisk diameter mindre enn omkring 3 µm, kan innåndes og deponeres perifert i lungene. Der kan de utsettes for en i hovedsak ufullstendig fagocytose av alveolare makrofager, med langsom utskillelse til følge. Elektronmikroskopisk ble det påvist IKF i lungeskyllevæsken, både fibrer som var uforandret og fibrer med endret morfologi (19).

Hos rotter inhalasjonseksponert (20.7 mg/m³) i fjorten dager for IKF(aluminiumsilikat-fibrer) ble fibre analysert i lungeaske ved hjelp av scanning elektronmikropi etter første dag og etter 3 og 6 måneder (25). Det var ingen forskjell i gjennomsnittlig geometrisk lengde fibre på disse tidspunktene, mens den geometriske bredde gradvis avtok.

Toksiske effekter

Observasjoner hos mennesker

I en studie av IKF- produksjonsarbeidere (n=650, med en gjennomsnittlig eksponeringstid 10,2 år og gjennomsnittlig kumulativ eksponering på 3.84 (0–22.94) fiber x år /ml) ble det observert økende irritasjonssymtomer i øyne og hud, piping i brystet og følelse av kort pust ved økende eksponering. I forhold til sammenliknbare kontrollgrupper ble det påvist signifikant lavere dynamisk lungefunksjon (reduert FEV₁) både hos røykere og tidligere røykere, men ikke hos ikke-røykere, forenlig med at IKF kan forverre tobakk – induert luftveisobstruksjon. Små fortetninger i lungene ble påvist hos 13%, men kunne ikke relateres til fiber – eksponeringen (22).

Røntgenundersøkelse av IKF-produksjonsarbeidere viste at 2,4% hadde lokaliserte fortykkelser i brysthinnen (pleura plaques), men ikke arrdannelse i lungevevet eller ondartede svulster (742 personer ble undersøkt, tretti prosent hadde 10–20 års eksponering og fire prosent mer enn 20 års eksponering). Det var ingen sikre utfall i lungefunksjonen i denne gruppen (10).

En detaljert undersøkelse (9, 4) av en undergruppe produksjonsarbeidere (n=214) viste økende forekomst av pleura plaques med økende ansettelsestid i produksjonsarbeidet (<10år: 1/117, 10-20 år: 7/248 (2.8%), >20 år: 9/72 (12.5%)) sammenliknet med ikkeproduksjonsarbeidere (0.9%). Tallene er ikke korrigert for alder og tidligere asbest-eksponering. Kohorten viste ingen avvik i forhold til

forventet dødelighet og dødsårsaker(10). Det finnes ingen andre data om kreft i lunger, luftveier eller brysthinne.

Det finnes ikke data om effekt på hud og slimhinner hos mennesker.

Dyreeksperimentelle observasjoner

Det er vitenskapelig diskusjon om hvilke applikasjonsveier som skal vektlegges ved toksisitetstesting av mineralfibrer (16). De fleste vitenskapelige grupper er likevel enige om at inhalasjonsforsøk bør ligge til grunn for å vurdere de biologiske effekter av fibrer (2, 24). Andre administrasjonsveier kan gi tilleggsinformasjon om forskjeller i biologisk effekt mellom ulike fibertyper. Endepunktene ved inhalasjonsforsøk er kreft i lunger, kreft i brysthinnen (mesoteliom) og fibrose (arrvev) i lungevevet.

I tabell 2 vises sammendrag av to nese-inhalasjonsforsøk hos rotter og hamstere (12-14) gjennomført i henhold til nyere anbefalinger (2, 4, 15). I gruppen med Kaolin-basert IKF var det økt antall svulster i lunge og brysthinne (mesoteliom), i forhold til ikke støveksponeerte kontrolldyr. Konsentrasjonen i eksponeringskammeret var 30 mg/m^3 (200-250 fibrer/ml), fibrenes geometrisk gjennomsnittsbredde $0.82 \mu\text{m}$, og geometrisk gjennomsnitt bredde $15.9 \mu\text{m}$. Eksponeringstiden var 6 timer/dag, 5 dager/uke i 2 år.

I det samme forsøket førte to godt karakteriserte amorfe glassfiberprøver til færre svulster, mens krysotil-asbest som en positiv kontroll førte til svulstdannelse i det samme omfang som den kaolin-baserte keramiske fiber (RCF-1).

Hos rotter eksponert for tre andre vel karakteriserte IKF (RCF-2, RCF-3,RCF-4) i det samme forsøket var den prosentvise fordeling av lungesvulster hos dyrene lavere. Det var noen mesoteliomer, ikke statistisk forskjellig fra den ueksponerte kontrollgruppen. Disse svulstene kan likevel ha biologisk betydning.

Tabell 2 viser også et senere uavhengig oppfølgingsforsøk i det samme laboratorium. Rotter ble eksponert for lavere konsentrasjoner av det kaolin-baserte RCF-1: 16 mg/m^3 (tilsvarer 120 fibrer/ml), 9 mg/m^3 (75 fibrer/ml), 3 mg/m^3 (25 fibrer/ml). Det ble påvist bare ett mesoteliom og færre lungesvulster. Dyr i de høyeste eksponeringsgruppene viste dose-relatert lungefibrose mellom ett og to år etter endt eksponering.

Isolert vurdert bekrefter ikke det sistnevnte forsøket en overhyppighet av lungesvulster etter eksponering for RCF-1 i de nevnte konsentrasjoner. Sammenholdt med det tidligere forsøket med 30 mg/m^3 , taler ikke dette sikkert for et dose-responsforhold for lungesvulster etter inhalasjonsforsøk med rotter . Det kan derfor ikke utelukkes å være en terskelverdi tett opp under maksimum tolererte dose på 30 mg/m^3 (17). Krysotilasbest (11 fibrer/ml) som positiv kontroll ga i dette forsøket 21% lungesvulster og 1% mesoteliom.

Tabell 2. viser også at IKF kan føre til dose-relatert lungefibrose etter eksponering for konsentrasjoner som fører til svulster i lunger og brysthinne.

Tabel 2. Kronisk neseinhalasjons - toksisitetstudie med IKF (engelsk: RCF:refractory ceramic fibres)

Dyreart og antall	Fiber lengde(L) og bredde (D) i aerosol	Eksposering	Undersøkelse av dyrene	Resultater: % svulster i lunger/brysthinne	Kommentarer	Ref.
<i>Rotte og hamster</i>						
Rotte: Fisher 344, 140 hanndyr	Geometrisk middelverdi (µm): RCF-1:kaolin D:0,82, L:15,9	RCF: fire ulike MMVF: to ulike NIEHS - krysofil Eksposering: 30 mg/m ³ (200-250 fibrer/ml luft) 6t/dag, 5d/uke, 24 måneder	Etter eksponering i 13,26,39,52,65, 78 og 104 uker. Ved død, senest ved overlevelse på 20% (ved 29 måneder). 3-4 dyr ble avlivet ved hvert tidsintervall	Rotte: RCF-1: 13,0/1,7 RCF-2: 7,4/2,5 RCF-3: 15,7/1,7 RCF-4: 3,4/0,8 Krysofil: 19,0/1,4 MMVF1 MMVF2	Rotte: Økende lunge- fibrose fra 3 -6 mÅne- ders eksponering. Deretter ingen progre- sjon opp til 24 mÅneder. Hamster: økende lungefibrose opp til 12 mÅneder	(12, 14)
Hamster: 112 Syriske, hann- dyr (kun eksponert for RCF-1)	RCF-2:zirkonium D:0,88 L:12,8 RCF-3: ren kaolin D:0,85, L:17,4 RCF-4: etter bruk D:1,22 L: 9,8					
<i>Rotte</i>						
Fisher 344 140 hanndyr	RCF-1 Aritmetisk gjennom- snittsdiameter (µm): 0,98 (0,12-4,3) lengde(µm): 22,3 (1,3-76,6)	Doser: 16 mg/m ³ 9 mg/m ³ 3 mg/m ³ Eksposeringstid: 6 timer/dag, 5 dager/uke, opp til 24 mÅneder	Etter eksponering i 3, 6, 12, 18 og 24 mÅneder. Ved død, senest ved overlevelse på 20% (ved 29 mÅneder)	16 mg/m ³ : 1,8/0 9 mg/m ³ : 4,3/0 3 mg/m ³ : 2,7/0 neg. kontroll: 0,8/0 pos. kontroll krysofil 11 mg/m ³ :21/2	Lungefibrose: dose-relatert økning opp til 3 mÅneder, ingen økning opp til 6 mÅneder. Ved 12, 18 og 24 mÅneder: videre dose- relatert økning for 16 og 9 mg/m ³	(13) Denne studien er en oppfølgingsstudie av oven stående dyre- forsøk

Konklusjoner

IKF er den mest omsatte undergruppe av ildfaste fibrer. De inngår i produkter med krav til god bestandighet mot høye temperaturer. I studier som foreligger til nå, med relativ kort observasjonstid, er det ikke påvist økt kreftforekomst hos eksponerte arbeidere. Begrensede humane studier viser at eksponering for IKF kan føre til en forverring av tobakksassosiert redusert dynamisk lungefunksjon og en mulig økt risiko for utvikling av pleura-plaques.

Ved nese-eksponering av rotter for 30 mg/m³ har IKF ført til økt forekomst av ondartede svulster i lunger og brysthinne, sammenliknet med ueksponerte kontrolldyr. I et senere tilsvarende forsøk med 3, 9 og 16 mg/m³ var det ingen sikker økt forekomst av lungesvulster, men det ble påvist et dyr med brysthinnekreft. Det er derfor ikke påvist sikkert doserespons forhold for svulster i lunger og brysthinne. Resultatene er forenlig med at det kan være en terskelverdi like under maksimal tolerert dose (30 mg/m³).

De ovennevnte dyreforsøk med de oppgitte fiberkonsentrasjoner viste lungefibrose av en annen kvalitativ type enn den som ble påvist i krysotilasbest-gruppen. Når begge studiene ble vurdert samlet, var resultatene godt forenlig med doserespons utvikling for fibrose: 3 mg/m³ førte til lavgradig irreversible histopatologiske forandringer, midt-dosene førte til fibrotisk respons og ved 30 mg/m³ var det utbredt og uttalt fibrose.

De kritiske effekter basert på dyreforsøk er derfor kreftutvikling i lunger og brysthinne, samt fibrose i lunger. IKF produsert med kaolin som råstoff er de biologisk mest aktive.

Ekstrapolering fra dyr til mennesker må gjøres med varsomhet, fordi det i dyreforsøk ble brukt konsentrasjoner i nivå med maksimum tolererte dose på 30 mg/m³, d.v.s ca 200 ganger høyere enn de eksponeringene som kan finnes i arbeidslivet. Hos dyr er det vist at slike konsentrasjoner kan forsinke nedbryting og utskillelse fra organismen, og derved potensere deres biologiske virkning i lungevevet.

Målinger viser at flere IKF-holdige produkter har en varierende andel fiberdimensjoner som passer med at de kan innåndes. De representerer derved en risiko for utvikling av kreft i lunger og brysthinne eller lungefibrose hos et begrenset antall høyt eksponerte IKF-arbeidere.

Referanser

1. Arledter HJ, Knowles SE. Ceramic fibers. In: Battista OA, ed. *Synthetic Fibers in Papermaking*. New York: Interscience, 1964:185-244.
2. Bignon J, Brochard P, Brown R, et al. Assessment of the toxicity of man-made fibres. A final report of a workshop held in Paris, France 3-4 February 1994. *Ann Occup Hyg* 1995;39:89-106.
3. Brown RC, Sara EA, Hoskins JA, Evans CE, Young J, Laskowski JJ, Acheson R, Forder SD, Rood AP. The effects of heating and devitrification on the structure and biological activity of aluminosilicate refractory ceramic fibres. *Ann Occup Hyg* 1992;36:115-129.
4. Glass LR, Brown RC, Hoskins JA. Health effects of refractory ceramic fibres: scientific issues and policy considerations. *Occup Environ Med* 1995;52:433-440.
5. Hammad Y, Simmons W, Abdel-Kader C, Reynolds C, Weill H. Effects of chemical composition on pulmonary clearance of man made mineral fibres. *Ann Occup Hyg* 1987;31:683-692.
6. Head IWH, Wagg RM. A survey of occupational exposure to manmade mineral fibre dust. *Ann Occup Hyg* 1980;23:235-258.
7. International Agency for research on Cancer, World Health organisation. *International Agency for Research on cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Man-Made Mineral Fibres and Radon, 1987 Vol. 43.*
8. Jørgensen O, Bye, E, Sahle W, Tossavainen A. Fibre alternatives to asbestos in the Nordic countries. Nordic Council of Ministers, Copenhagen. *Nord* 1994:24.
9. Lockey J, Lemasters G, Rice C, McKay RT, Gartside PS. *A retrospective morbidity, mortality and nested case-control study of the respiratory health of individuals manufacturing refractory ceramic fibre and RCF products*. Submitted to the Refractory Ceramic fibre Coalition (RCFC), 1993. Washington DC 1993.
10. Lockey J, Lemasters G, Rice C. *An industry wide pulmonary morbidity study of current and former workers manufacturing refractory ceramic fibres and RCF products*. Presented at the BOHS 7th International Symposium on Inhaled Particles, Edinburgh, September 1991.
11. Mast RW, Hesterberg TW, Glass LR, McConnell EE, Anderson R, Bernstein DM. Chronic inhalation and biopersistence of refractory ceramic fiber in rats and hamsters. *Environ Health Perspect* 1994;102, suppl. 5:207-209.
12. Mast RW, McConnell EE, Anderson R, et al. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fibre in male Fischer 344 rats. *Inhalation Toxicol* 1995;7:425-467.
13. Mast RW, McConnell EE, Hesterberg TW, et al. Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fisher 344 rats. *Inhalation Toxicol* 1995;7:469-502.
14. Mc Connell EE, Mast RW, Hesterberg TW, et al. Chronic inhalation toxicity of a kaolin based ceramic fiber in Syrian Golden hamsters. *Inhalation Toxicol* 1995;7:503-532.
15. McClellan RO, Miller Fj, Hesterberg TW, et al. Approaches to evaluating the toxicity and carcinogenicity of manmade fibers: Summary of a workshop held November 11-13, 1991 Durham, North Carolina. *Regul Toxicol Pharmacol (US)* 1992;16:321-364.
16. Pott F, Roller M, Kenji K, Bellman B. Significance of durability of mineral fibers for their toxicity and carcinogenic potency in the abdominal cavity of rats in comparison with the low sensitivity of inhalation studies. *Environ Health Perspect* 1994;105, Suppl 5:145-150.
17. Rossiter CE, Chase JR. Statistical analysis of results of carcinogenicity studies of synthetic vitreous fibres at Research and Consulting Company, Geneva. *Ann Occup Hyg* 1995;39:759-769.

18. Scholtze H, Conradi R. An in vitro study of the chemical durability of silicious fibres. *Ann Occup Hyg* 1987;31:683-692.
19. Sebastien P. Biopersistence of man-made vitreous silicate fibers in the human lung. *Environ Health Perspec* 1994;102, Suppl 5:225-228.
20. Skaug V. Refractory ceramic fibres. *Arbete och Hälsa* 1996;30:1-40.
21. Thermal Insulation Manufacturers Association (TIMA). *Man-Made Vitreous Fibers: Nomenclature, Chemistry and Physical Properties* 1991; Stamford, Conn: TIMA.
22. Tretowan WN, Burg PS, Harrington JM, Calvert I, Rossiter C. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 1995;52:97-104.
23. US Environmental Protection Agency. *Durable Fiber Industry Profile and Market Outlook*, Washington DC, Office of Pesticides and Toxic Substances 1986.
24. WHO: *Validity of Methods for Assessment of Carcinogenicity of Fibres*. WHO regional office, Copenhagen, Denmark. 1992.
25. Yamato H, Tanaka I, Higashi T, Kido M. Determinant factor for clearance of ceramic fibres from rat lungs. *Br J Ind Med* 1992;49:182-185.

Nordiska Expertgruppens Kortdokument

Mjöldamm

Per Lundberg
Arbetslivsinstitutet
Solna

Inledning

Detta kortdokument baseras på ett Nordiska Expertgruppens kriteriedokument om Mjöldamm, skrivet av Ulla Tiikkainen, Kyösti Louhelainen och Henrik Nordman, som publicerats på engelska i *Arbete och Hälsa* 1996:27. För ytterligare information och detaljer avseende mjöldamm hänvisas till kriteriedokumentet (22).

Identifikation

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 µm, de största omkring 200 µm. När man mäter den aerodynamiska diametern är de minsta partiklarna runt 5 µm och de större 15–30 µm. Mer än 50% av mjöldammspartiklarna har en aerodynamisk diameter större än 15 µm. Proteinhalten i mjöl är ca 10% men i partiklar mindre än 17 µm är proteinhalten betydligt högre (22).

Flera allergena komponenter har identifierats i mjöl. De huvudsakliga allergenen, med en molvikt på ca 15 kDa, hör till gruppen α-amylasinhämmare. Den glykolyserade formen av dessa protein har föreslagits vara de mest potenta allergenen (15). 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. α- och β-amylas från spannmål är också allergen. Vetemjöl innehåller 0,1–1,0 mg α-amylas/g mjöl. Förutom spannmålsallergen kan mjöldamm även innehålla allergen med ursprung från kvalster, svamp och insekter (22).

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 α-amylas från *Aspergillus oryzae*, men även andra svampenzym förekommer. Tidigare skedde tillsatsen i pulverform, men man har börjat övergå till granulat eller vätskeform, vilket minskar damningen (3, 12, 22).

Nordiska Expertgruppen har tidigare skrivit ett dokument om "Industriella enzym" (2).

Tabell 1. Innehåll i mjöldamm (från ref 22)

Innehåll	Komponenter
Spannmål	glykoproteiner, stärkelse
Kvalster	Dermatophagoides, Lepidoglyphus, Tyrophagus, Glycophagus, Acarus och Blomia
Svamp	Penicillum-, Aspergillus- och Alternaria-stammar
Insekter	Spannmålsvivel, Rismjölslbagge
Enzym	maltenzym, α -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 kryddor	anis, kardemumma, kanel, nejlika, ingefära, lager, citron, muskot, pepparmynta, vanilj

Tabell 2. Arbetsplatser och verksamheter där mjöldamm förekommer (från ref 22).

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. 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 (7, 13, 22).

I bagerier har medelkonzentrationen av mjöldamm under ett arbetsskift vanligen varit högre i början av processen än i slutet. Bland de högsta totaldammkonzentrationer som uppmätts är över 10 mg/m³ vid degblandning i bagerier och 11 mg/m³ i konditorier (22). I en experimentell studie minskades totaldammhalten vid

vägning av mjöladditiv från 45 mg/m³ med enbart allmän ventilation ner till 0,06 mg/m³ när lokalt utsug och lokal lufttillförsel installerades (8).

Kort tids (30 sekunder till 4 minuter) exponering för höga dammhalter förekommer ofta i bagerier. Vid brödproduktion har det geometriska medelvärdet under 30 min mätts till 9 mg/m³, medan skiftsmedelvärdet var 0,9 mg/m³.

Allergenkoncentrationen följde samma variationer som totaldammet (18). 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/m³. Den respirabla fraktionen utgjorde 23–31% av den totala dammkoncentrationen (22). Den respirabla fraktionen var 27% av totaldammhalten vid mindre fabriksbageri och 21% vid större bageri i Danmark (23). I svenska bagerier har torakalfraktionen beräknats till 39% och den respirabla fraktionen till 19% av mjöldammet (5). Det dammigaste arbetsmomentet var degblandning med 14,1 mg/m³ 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/m³) och de lägsta vid ugnsgräddning (medelvärde 0,3 µg/m³) (11). 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/m³ (10).

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 (22).

Toxiska effekter

Humandata

Mjölproteiner är huvudorsaken till allergier hos bagare. Hudpricktest och bronkiella provokationstest har använts och mjölspecifika serum IgE antikroppar har varit betydelsefullt vid diagnoser av allergi mot mjöldamm (22). 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 (21).

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 (20).

Vid en studie av ca 400 bageriarbetare kunde de indelas i en lågexponerad, en mellanexponerad och en högexponerad grupp. I de tre grupperna var medelexponeringen 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 medelexponerade 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 (9).

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 $>30 \text{ mg}\cdot\text{år}/\text{m}^3$ (4).

Vid en studie av 183 bageriarbetare vilka exponerats för mjöldammhalter upp till 4 mg/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, pipljud, 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 mg/m^3 (geometriska medelvärden) rapporterade 30% av 96 bageriarbetare symptom från ögon och näsa, 17% luftvägssymptom och 35% var positiva mot något bageriantigen (16).

I en studie kunde de exponerade bagarna och mjölnarna indelas i tre exponeringsgrupper: lågexponerade med i medeltal $< 1 \text{ mg}/\text{m}^3$; medelexponerade 1-5 mg/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% (6, 17).

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. Medelexponeringen för mjöldamm var lägre än 3,5 mg/m^3 med undantag för "special bread baking" där medelvärdet var 41,3 mg/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 (1).

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^3 och i fabriker 1,0-14,3 mg/m^3 . 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% (19, 23).

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 mjölkallergen och lika många mot α -amylas (6).

Bagare är en högriskgrupp för handeksem och kontakturticaria (14).

Slutsatser

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. Något NOAEL-värde kan inte baseras på tillgängliga data. Höga korta (upp till 30 minuter) exponeringstoppar är vanligt förekommande men vetenskapliga data tillåter inte någon bedömning av förhållandet mellan exponering och effekt. Prevalensen av symptom från ögon och luftvägar är hög vid exponeringsnivåer motsvarande dagens gränsvärden. Den kritiska effekten vid exponering för mjöldamm är symptom från ögon och andningsvägar, inklusive astma. Mjöldamm kan vara allergiframkallande på luftvägar och hud. En sänkning av exponeringsnivån minskar risken för sensibilisering. Betydelsen av korta höga (peak) exponeringar går inte att bedöma.

Referenser

1. 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.
2. Brisman J. Industriella enzym. I Beije B, Lundberg P, eds. Kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen 1994. *Arbete och Hälsa* 1994;42:59-85.
3. 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.
4. Brisman J, Järvholm BG. Occurrence of self-reported asthma among Swedish bakers. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:487-493.
5. Burdorf A, Lillienberg L, Brisman J. Characterization of exposure to inhalable flour dust in Swedish bakeries. *Ann Occup Health* 1994;38:67-78.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. Houba R. *Occupational respiratory allergy in bakery workers. Relationships with wheat and fungal α -amylase aeroallergen exposure.* Thesis. Landbouwniversiteit Wageningen, The Netherlands 1996, 172 p.
10. Houba R, Heederik DJJ, Doekes G, van Run PEM. Exposure-sensitization relationship for α -amylase allergens in the baking industry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:130-136.
11. 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.
12. Jauhiainen A, Luohelainen K, Linnainmaa M. Exposure to dust and alpha-amylase in bakeries. *Appl Occup Environ Hyg* 1993;8:721-725.
13. Lillienberg L, Brisman J. Flour dust in bakeries - a comparison between methods. *Ann Occup Hyg* 1994;38 suppl 1:571-575.
14. Meding B, Brisman J, Järholm B. Förekomst av handeksem och kontakturtikaria hos bagare. 44. *Nordiska Arbetsmiljömötet* Nådendal: 27-29 augusti 1995;145 (Abstract).
15. 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.
16. 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.
17. Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford CP, Lowson D, et al. Dust and flour aeroallergen exposure in flour mills and bakeries. *Occup Environ Med* 1994;51:584-588.
18. Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford CP, Lowson D, et al. Peak exposure concentrations of dust and flour aeroallergen in flour mills and bakeries. *Ann Occup Hyg* 1995;39:192-201.
19. 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).
20. Prichard MG, Ryan G, Musk AW. Wheat flour sensitisation and airways disease in urban bakers. *Br J Ind Med* 1984;41:450-454.
21. Thiel H, Ulmer WT. Bakers' asthma: Development and possibility for treatment. *Chest* 1980;78:400-405.
22. 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.
23. Wilhardt P, Mikkelsen S, Nüchel Petersen L, Wittrock J. *Forebyggelse af allergi hos bagare. Kortlægning af melstøvseksponering og helbredsundersøgelser.* København: Arbejdmiljøfondet, 1993. (på danska, engelskt abstract)

Nordiska Expertgruppens Kortdokument

Platina

Birgitta Lindell
Arbetslivsinstitutet
Solna

Inledning

Detta kortdokument baseras på ett kriteriedokument om platina, skrivet av Birgitta Lindell, i samarbete mellan den nordiska expertgruppen och den holländska expertkommittén. Detta dokument är publicerat på engelska i *Arbete och Hälsa* 1997:14. För ytterligare information och detaljer avseende platina hänvisas till kriteriedokumentet (9).

Platina används i stor utsträckning som katalysator inom t ex bilindustri och petrokemisk industri. Platina används också på grund av sin motståndskraft mot kemisk påverkan i fabriks- och laboratorieutrustning. Hexakloroplatinasyra/platinakomplexsalter bildas vid renframställning av metallen. Hexakloroplatinasyra och lösliga platinasalter används i olika processer bl a för att ge platinametall (9).

Identifikation

Kemisk-fysikaliska data för platinametall och några platinaföreningar anges i tabell 1.

Tabell 1. Kemisk-fysikaliska data för platinametall och några platinaföreningar.

Kemiskt namn / kemisk formel	CAS nr	Molekyl- vikt	Smältp. (°C)	Kokp. (°C)
Platina / Pt	7440-06-4	195,09	1768	3825
Hexakloroplatinasyra / H ₂ PtCl ₆ -hexahydrat	16941-12-1; 18497-13-7	409,81	60	-
Platina(II)klorid / PtCl ₂	10025-65-7	265,99	581s	-
Platina(IV)klorid / PtCl ₄ -pentahydrat	37773-49-2; 13454-96-1	336,89	327s	-
Ammoniumtetrakloroplatinat(II) / (NH ₄) ₂ PtCl ₄	13820-41-2	372,97	s	-
Ammoniumhexakloroplatinat(IV) / (NH ₄) ₂ PtCl ₆	16919-58-7	443,87	380	-
Kaliumtetrakloroplatinat(II) / K ₂ PtCl ₄	10025-99-7	415,09	500s	-
Kaliumhexakloroplatinat(IV) / K ₂ PtCl ₆	16921-30-5	485,99	250s	-
Natriumhexakloroplatinat(IV) / Na ₂ PtCl ₆	16923-58-3	453,77	250s	-

S=sönderfaller

Upptag, distribution, utsöndring

Begränsade data tyder på att en betydande andel platina intaget via födan absorberas hos människa, men ytterligare studier behövs för att säkert kunna fastställa detta. I arbets-miljön kan upptag av platina och dess föreningar tänkas ske vid inandning och vid nedsväljning av dammpartiklar. Förhöjda halter i blod och urin har rapporterats hos personer yrkesmässigt exponerade för platinametall, men inga säkra samband mellan lufthalter och blod/serum- eller urinhalter har påvisats. Långsam utsöndring av metallen indikerades i en studie (9).

Djurdata antyder att upptaget av platina vid administration av metallen och dess föreningar via munnen är litet, men beroende av vattenlöslighet och partikelstorlek. Vid korttids-exponering genom inhalation för 7-8 mg/m³ metall eller metallförening påvisades ansamling av platina i mag-tarmkanal och luftvägar hos råtta. Större delen utsöndrades från mag-tarmkanalen inom 24 timmar, medan eliminationen från lungorna var betydligt långsammare. Vid exponering för metallen (7-8 mg/m³) påvisades de högsta platina-halterna i lungor, luftstrupe, njurar och benvävnad, medan hjärnan innehöll mycket små mängder platina. De högsta halterna efter tillförsel till försöksdjur av platina och dess föreningar via munnen har ofta påvisats i njurarna. Vid administration som salt har platina identifierats i modersmjölk och i mycket små mängder i foster (9).

Toxiska effekter

Humandata

Det finns få rapporter om akut förgiftning vid exponering för platina. I ett fall rapporterades illamående, kräkningar, diarré och kramper i benen c.a 12 timmar efter nedsväljning av 600 mg kaliumtetrakloroplatinat(II). Vid medicinsk undersökning konstaterades bla akut njurskada, inflammation i magsäck/tarm och mild lever-inflammation. Initial serumkoncentration var 245 µg Pt/dl, medan urinkoncentrationen var 4200 µg Pt/L (19).

Det finns inga rapporter angående andra effekter än allergi/irritation i samband med yrkesmässig exponering för platina. Ögonirritation, symptom från luftvägarna och/eller hudreaktioner har rapporterats i många fall vid exponering för hexakloroplatinasyra och vissa platinakomplexsalter (ammoniumtetrakloroplatinat, ammoniumhexakloroplatinat, kaliumtetrakloroplatinat, kaliumhexakloroplatinat, natriumhexakloroplatinat), men däremot inte vid exponering för metalliskt platina. Exponeringstiden till förekomst av symptom kan variera från en vecka till mer än 20 år, men är vanligen några få månader/år. Akuta symptom på ”platinasaltallergi” försvinner i allmänhet då exponeringen upphör. En kvarstående ospecifik hyperreaktivitet i luftvägarna kan dock förekomma. Dermatit som rapporterats hos personer vid platinasmältverk kan ibland bero på exponering för andra irriterande ämnen (9).

En immunologisk bakgrund (allergi) till förekommande symptom har ibland kunnat påvisas t ex genom pricktestning med platinasalter eller identifiering av specifika IgE-antikroppar i serum. En farmakologisk effekt av platinasalter kan inte uteslutas i övriga fall, där man konstaterat symptom från luftvägarna (9). Positivt pricktestresultat har rapporterats hos 12-26% av testade arbetare (pricktest ej använt i tidiga studier), medan andelen arbetare med symptom (prevalensen) i flertalet undersökningar har överskridit 50% (1, 2, 5, 6, 8, 10, 12-18). I några nyare studier (5, 13) har andelen arbetare med symptom rapporterats vara väsentligt lägre. Ett samband mellan rökning och positiv pricktest med platinasalt har påvisats i några undersökningar (1, 6, 18), medan ett samband mellan atopi och platinasaltallergi inte har kunnat klarläggas (9).

Få studier föreligger där man både rapporterat exponeringsnivåer och symptom hos exponerade personer. I en gammal studie (7, 8) rapporterades förekomst av symptom från luftvägarna (t ex nysningar, hosta, andnöd) hos 57% (52/91) av arbetarna vid 4 platinasmältverk, där koncentrationen av platina i luften varierade mellan 0,9 och 1700 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Vid ett av smältverken, där lufthalten uppmättes till mellan 0,9 och 3,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, rapporterade 5 av 7 arbetare lättare symptom som nysningar och rinnande näsa.

I en nyare studie (5) uppmättes lufthalterna av platinasalt i totaldamm vid enstaka tillfällen vid en kemisk fabrik där man arbetade med platina. De rapporterades vara <0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1984) respektive 0,08-0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1986) vid stationär mätning och <0,05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vid personburen mätning (1986). Det uppgavs vidare att man upprätthöll det aktuella gränsvärdet 2,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Arbetsrelaterade symptom (bindhinneinflammation, rinit, hosta, andnöd) förekom hos 23% (15/65) av arbetarna och symptomen var vanligare bland personal med hög platinaexponering än hos arbetare med måttlig/låg exponering, men exponeringsnivåerna preciserades inte. Gruppen med arbetsrelaterade symptom visade normal lungfunktion i början på arbetsveckan, men en sänkning av vissa lungfunktions-variabler konstaterades under arbetsveckans gång. Hos 19% (12/64) av arbetarna påvisades positiv reaktion mot platinasalt i pricktest. Av dessa tillhörde de flesta (9 st) gruppen med arbetsrelaterade symptom.

I en mindre studie över arbetare vid ett platinasmältverk (12, 13) rapporterades arbetsrelaterade symptom (bindhinneinflammation, rinit, astma, hudreaktioner) hos 8% av arbetarna (2/24), medan 20% (4/20) av arbetarna uppvisade positiv reaktion vid pricktest med platinasaltlösning. Endast en av personerna med positiv hudtest tillhörde gruppen med arbetsrelaterade symptom, men ytterligare en person med positiv reaktion i pricktest (och symptom som inte klassificerades som arbetsrelaterade) utvecklade arbetsrelaterad astma efter studien. Arbetare ur gruppen med arbetsrelaterade symptom ansågs ha högre exponering för platinasalter än övriga, men inga detaljer angående exponeringsnivåer lämnades. Det uppgavs dock att lufthalten av platinasalt generellt låg under 0,08 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. I en ofullständigt avrapporterad studie över 261 arbetare (katalysatorföretag), som följdes under

åtminstone 2,5 år, uppgavs att inga fall av allergi påträffades på platser, där lufthalten av lösliga platinasalter var under $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (11).

I en undersökning (1, 2, 6) över 107 personer som arbetade med återvinning av platina rapporterades snuva (rinit) hos 44% och astma hos 29% av arbetarna. 14% av arbetarna uppvisade positiv reaktion i pricktest, men frekvensen (prevalensen) uppgavs variera med lufthalten; t ex rapporterades sensibilisering för platinasalt hos 2/3 (67%) arbetare i en del av smältverket där medelkoncentrationen var $27,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, men bara hos 2/14 arbetare (14%) i andra delar av smältverket där medelkoncentrationen var $10,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ och hos 2/19 arbetare (11%) vid de analytiska laboratorierna, där platinasaltkoncentrationen vid mätningar aldrig översteg $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (medelkoncentration $0,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Vid prövning med bronkiella provokationstester med platinasalt på 27 arbetare med arbetsrelaterade symptom (hade slutat sitt arbete) rapporterades i en studie (12) påverkan på lungfunktionen hos 22 personer. Författarna uppgav att provokationsdosen motsvarade den mängd som en arbetare inhalar (2×10^{-8} g/min) vid exponeringsnivån $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, men inga närmare detaljer angående beräkningarna lämnades.

Djurdata

Den akuta toxiciteten av olika platinaföreningar varierar mycket. Vattenlösliga föreningar är dock vanligen mer akuttoxiska än olösliga föreningar inom samma grupp. LD_{50} -värden mellan 25 och 240 mg/kg har rapporterats (råtta) vid administration via munnen av t ex ammoniumtetrakloroplatinat, ammoniumhexakloroplatinat, kaliumtetrakloroplatinat, natriumhexakloroplatinat och platina(IV)klorid (9).

Vid enstaka eller upprepade injektioner av platina på råtta eller mus har bl a skador på njurar, brässa (tymus) och testiklar samt påverkan på enzymer som reglerar drog-metabolism eller DNA-syntes påvisats (tabell 2). Vid höga doser har även påverkan på enzymer som reglerar omsättningen av vissa järninnehållande molekyler (hem) observerats (9). När lösliga platinasalter tillförts via dricksvatten eller föda vid upprepade tillfällen (råtta) har bl a minskad viktökning, ökad njurvikt, tecken på nedsatt njurfunktion (ökning av plasmakreatinin), påverkan på leverenzymer och minskat antal röda blodkroppar rapporterats (tabell 2). Vid tillförsel av platinametall via munnen (100 ppm Pt i födan) före och under graviditet har ökat antal röda blodkroppar påvisats hos råtta (9).

Hyperreaktivitet i luftvägarna rapporterades i en studie på apa som exponerades för $216 \mu\text{g}/\text{m}^3$ natriumhexakloroplatinat 4 timmar/dag, 2 gånger/vecka under 12 veckor och 2 veckor därefter exponerades för en provokationsdos av platinasaltet (aerosol). Inga tecken på bronkiell hyperreaktivitet vid bronkprovokation noterades dock vid dosnivån $1940 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eller då platinasaltet hade applicerats på huden vid upprepade tillfällen under 12 veckor. Den mängd platinasalt som aporna hade exponerats för vid lufthalten $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ skulle enligt författarna vara 3-4 gånger den mängd som en

arbetare exponeras för under en vecka vid exponeringsnivån $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. En farmakologisk eller irriterande mekanism för bronksammandragning vid akut exponering indikerades, eftersom viss försämring av lungfunktionen påvisades hos djur i alla grupper (signifikant vid den högsta dosen hos kontroldjur) vid bronkprovokation med natriumhexakloroplatinat (4).

I en senare studie på apa påvisades att exponering för $177 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ammoniumhexakloroplatinat under 12 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) inte hade någon signifikant effekt (medelvärde) på platinasalt- eller metakolinreaktivitet (jämfört med motsvarande reaktivitet vid provokationstest före exponeringarna), medan resultaten vid exponering för $208 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ammoniumhexakloroplatinat kombinerat med 1 ppm ozon indikerade en signifikant ökning av såväl specifik som ospecifik bronkiell reaktivitet. Kombinations-exponering ökade också antalet positiva hudtester (injektioner i huden med platinasalt), jämfört med exponering för enbart ammoniumhexakloroplatinat eller ozon (3).

Immunologiska reaktioner har också påvisats i andra studier på försöksdjur (9). I en studie visades dosberoende aktivering av lymfsystemet (lymfknötar) på mus vid injektion under huden av natriumhexakloroplatinat, ammoniumhexakloroplatinat eller natriumtetrakloroplatinat och det konstaterades att endast c:a 1/5 av den ursprungliga dosen (natriumhexakloroplatinat) behövdes för att utlösa en sekundär reaktion. I en annan studie prövades ammoniumtetrakloroplatinat i hudtest på bl a marsvin (GPMT) och klassificerades därvid som extremt kraftigt sensibiliserande.

Tabell 2. Samband mellan exponering och effekt i några djurexperimentella studier vid administration av lösliga platinaföreningar (9).

Dos	Djur	Effekt
H_2PtCl_6 40-50 mg/kg i bukhålan, singeldos	råtta	LD_{50} , njurskada, tymusskada
PtCl_4 4,7 mg/kg/dag i bukhålan, 2 dagar	råtta	något ökad hexobarbitalinducerad sömntid, minskad enzymaktivitet i levern
PtCl_4 4,7 mg/kg i bukhålan, singeldos	råtta	hämrad DNA-syntes i mjälten
PtCl_4 0,9 mg/kg/dag under huden, 30 dagar	mus	minskad testikelvikt, hämrad spermiebildning
PtSO_4 750 mg/l dricksvatten, 8 dagar (c:a 140 mg/kg bw/dag)	råtta	minskad viktökning, minskad enzymaktivitet i levern
PtCl_4 550 mg/l dricksvatten, 29 dagar (c:a 74 mg/kg bw/dag)	råtta	minskad viktökning, ökad relativ njurvikt
PtCl_4 50 ppm Pt i födan, 4 veckor (c:a 8,6 mg/kg bw/dag)	råtta	ökning av plasmakreatinin, liten minskning av antal och volymandel röda blodkroppar

Vissa platinasalter har testats med avseende på irritation av hud och ögon (kanin). Bland de föreningar som uppgivits förorsaka allvarlig/måttlig hudirritation märks natriumhexahydroxiplatinat, ammoniumtetrakloroplatinat och tetraamminplatinaklorid. Natriumhexakloroplatinat och kaliumtetrakloroplatinat har rapporterats vara ögonirriterande och tetraamminplatinaklorid, diammindinitroplatina och ammoniumtetrakloroplatinat starkt irriterande eller frätande vid applikation i öga (9).

I ett par studier har effekter på avkomma studerats (9). Inga anmärkningsvärda effekter på foster/ungar rapporterades vid försök på råthonor med administration via födan av upp till 100 ppm Pt som platinametall eller platina(IV)klorid före och under graviditeten eller som platina(IV)klorid eller platina(II)klorid under digivningsperioden. I ett annat försök tillfördes honmöss platinasulfat (200 mg Pt/kg via munnen) eller natriumhexa-kloroplatinathexahydrat (20 mg Pt/kg injicerat under huden) som en enstaka dos under graviditeten eller digivningsperioden. Minskad aktivitet hos avkomman noterades vid administration av natriumhexakloroplatinat under graviditeten (dag 12) och då platina-sulfat tillfördes under digivningsperioden (dag 2). Vid administration av platinasulfat under graviditeten rapporterades minskad kroppsvikt hos avkomman. Detta påvisades dock även hos ungar som inte hade exponerats i livmodern, men som hade vårdats av exponerade mödrar.

Åtskilliga platinaföreningar har prövats in vitro med avseende på genotoxicitet/mutagenicitet och många av dessa har uppvisat genetisk aktivitet i något eller några försök (9). Föreningar som rapporterats vara mutagena/genotoxiska på bakterier/jästceller är platina(IV)klorid, hexakloroplatinasyra, ammoniumhexakloroplatinat, kaliumtetrakloroplatinat, cis-kaliumdiklorodinitroplatinat, ammoniumammintrikloroplatinat, kaliumammintrikloroplatinat, klorotriamminplatinatetrakloroplatinat, klorotriammin-platinaklorid och tetraamminplatinaklorid. Platinaföreningar som uppvisat genetisk aktivitet på däggdjursceller in vitro är platina(IV)klorid, platinasulfat, kaliumtetrakloroplatinat, kaliumhexakloroplatinat, kaliumammintrikloroplatinat och klorotriamminplatina-klorid. Mutagen aktivitet rapporterades också i en studie på fruktfluga (in vivo) efter administration via munnen av en lösning av platina(IV)klorid.

Inga relevanta cancerstudier över andra platinaföreningar än cisplatin och vissa när-besläktade föreningar har påträffats i litteraturen. Läkemedlet cisplatin och några andra cis-platina(II) koordinationskomplex med tumörhämmande verkan har visats vara carcinogena i djurförsök.

Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för lösliga platinasalter är luftvägs-påverkan. Det finns indikationer på att symptom på luftvägsallergi hos personer som redan är sensibiliserade för platinasalter kan uppträda vid lufthalter under $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Få tillförlitliga exponeringsdata föreligger dock och det är svårt att fastställa ett LOAEL värde; möjligen kan ett LOAEL för lösliga platinasalter vara så

lågt som 0,08-0,1 µg/m³. Det saknas data för att kunna ange något NOAEL värde. Betydelsen av korta, höga exponeringar för induktion av allergi kan heller inte utvärderas och ett LOAEL/NOAEL för induktion av allergi kan inte anges. Rökare förefaller vara mer mottagliga för platina-salters sensibiliserande effekter än andra, medan ett samband med atopi inte har klarlagts.

Platinametall har inte associerats med luftvägsallergi. Data saknas för att fastställa kritisk effekt vid exponering för platinametall och olösliga platinaföreningar.

Referenser

1. Baker DB, Gann PH, Brooks SM, Gallagher J, Bernstein IL. Cross-sectional study of platinum salts sensitization among precious metals refinery workers. *Am J Ind Med* 1990;18:653-664.
2. Biagini RE, Bernstein IL, Gallagher JS, Moorman WJ, Brooks S, Gann PH. The diversity of reaginic immune responses to platinum and palladium metallic salts. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:794-802.
3. Biagini RE, Moorman WJ, Lewis TR, Bernstein IL. Ozone enhancement of platinum asthma in a primate model. *Ann Rev Respir Dis* 1986;134:719-725.
4. Biagini RE, Moorman WJ, Smith RJ, Lewis TR, Bernstein IL. Pulmonary hyperreactivity in cynomolgus monkeys (*macaca fascicularis*) from nose-only inhalation exposure to disodium hexachloroplatinate, Na₂PtCl₆. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;69:377-384.
5. Bolm-Audorff U, Bienfait HG, Burkhard J, Bury AH, Merget R, Pressel G, Schultze-Werninghaus G. Prevalence of respiratory allergy in a platinum refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:257-260.
6. Brooks SM, Baker DB, Gann PH, Jarabek AM, Hertzberg V, Gallagher J, Biagini RE, Bernstein IL. Cold air challenge and platinum skin reactivity in platinum refinery workers. *Chest* 1990;97:1401-1407.
7. Fothergill SJR, Withers DF, Clements FS. Determination of traces of platinum and palladium in the atmosphere of a platinum refinery. *Br J Ind Med* 1945;2:99-101.
8. Hunter D, Milton R, Perry KMA. Asthma caused by the complex salts of platinum. *Br J Ind Med* 1945;2:92-98.
9. Lindell B. DECOS and NEG basis for an occupational standard. Platinum. *Arbete och Hälsa* 1997;14:1-65.
10. Massmann W, Opitz H. Über Platinallergie. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitssch* 1954;4:1-4.
11. Merget R. Platinsalzallergie-eine Gefahr durch Autokatalysatoren? Risikoabschätzung durch Vergleich mit Dosis-Wirkungsbeziehungen an Industriearbeitsplätzen. In Dörner K, ed. *Akute und chronische Toxizität von Spurenelementen*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993:115-117.
12. Merget R, Schultze-Werninghaus G, Bode F, Bergmann EM, Zachgo W, Meier-Sydow J. Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt. *Br J Ind Med* 1991;48:830-837.
13. Merget R, Schultze-Werninghaus G, Muthorst T, Friedrich W, Meier-Sydow J. Asthma due to the complex salts of platinum-a cross-sectional survey of workers in a platinum refinery. *Clin Allergy* 1988;18:569-580.
14. Murdoch RD, Pepys J, Hughes EG. IgE antibody responses to platinum group metals: a large scale refinery survey. *Br J Ind Med* 1986;43:37-43.
15. Parrot JL, Hebert R, Saindelle A, Ruff F. Platinum and platinosis. *Arch Environ Health* 1969;19:685-691.

16. Roberts AE. Platinosis. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:549-559.
17. Sauerwald P. Die industrielle Platinallergie. *Zeitschr Ges Hyg ihre Grenzgeb* 1961;7:738-742.
18. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *Br Med J* 1989;299:939-942.
19. Woolf AD, Ebert TH. Toxicity after self-poisoning by ingestion of potassium chloroplatinite. *Clin Toxicol* 1991;29:467-472.