

- 1983: 31. **Kjell Andersson, Carl Gustaf Elinder, Christer Hogstedt, Tord Kjellström och Gunnar Spång**
Dödsorsaker bland kadmium- och nickel-exponerade ackumulatorarbetare.
32. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Ackevi, Aina Ekner:**
Prövning av carcinogen aktivitet hos p-nylendiamin med peroral administrering på gravida möss (transplacentalförsök).
33. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Ackevi, Aina Ekner:**
Prövning av carcinogen aktivitet hos p-Fe-nylendiamin med intraperitoneal injektion på nyfödda möss. (Neonatalförsök)
34. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Ackevi, Aina Ekner:**
Prövning av carcinogen aktivitet hos difenylamin och gamma-butyrolakton med peroral administrering på hanmöss.
35. Underlag för hygieniska gränsvärden, 4.
36. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. IV.
37. **Dan Norbäck, Carl-Johan Göthe, Gunilla Wieslander:**
Självkopierande papper. Yrkesmedicinska och yrkeshygieniska aspekter.
38. **Sven Kvarnström:**
Förekomst av muskel- och skelettsjukdomar i en verkstadsindustri med särskild uppmärksamhet på arbetsbetingade skulderbesvär.
39. **Thommy Ekström, Staffan Krantz, Lenart Lundgren:**
Utvärdering av ett bärbart röntgenfluorescensinstrument för analys av metallaerosoler.
- 1984 1. **Ann-Christin Hansson, Gunnar Höglund, Bengt Knave:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Neurotoxiska effekter av lösningsmedel i blandning.
2. **Tord Kjellström, Paul Kennedy:**
Criteria document for Swedish Occupational Standards. Beryllium.
3. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein och Anders Kjellberg:**
Utveckling och prövning av en ny metod att mäta upplevelse av ljud och buller.
4. **Richard Ahlström, Birgitta Berglund, Ulf Berglund, Thomas Lindvall, Leif Nyberg, Sune Pettersson, Margita Wallin, Arne Wennberg, Håkan Åström:**
Luktnedsättning hos tankrengörare.
5. **Jan-Erik Hansson, Monika Attebrant Eriksson, Sven Carlsöö och Solweig Roxenhed:**
Arbetsställningar och möbelutformning vid kontorsarbete.
6. **Erik Lindberg och Karin Bergman:**
Perkloretolen, alkohol och leverpåverkan hos arbetare i kemiska tvätterier.
7. **Ole Ladefoged och Mette Boland Prior:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 46. Motorbensin.
8. **Göran Hedenstierna, Rolf Alexandersson, Gunnar Rosén, Kjell Wimander och Ester Randma:**
Subjektiva besvär och lungfunktion vid yrkesmässig exponering för sågångor.
9. **Hans Malker och Jan Weiner:**
Cancer-miljöregistret. Exempel på utnyttjande av registerepidemiologi inom arbetsmiljöområdet.
10. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.
Del 1. Bakgrund, försöksplanering och resultat av klinisk undersökning.
11. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.
Del 2. Handeksem, kontaktsensibilisering och förebyggande åtgärder.
12. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.
Del 3. Epikutantestning: material, teknik och testreaktioner.
13. **Sylvia Brusewitz och Arne Wennberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Butanol och butylacetat.
14. **Ann-Sofie Ljungberg och Åsa Kilbom:**
Lyftarbete och fysisk belastning hos sjukvårdspersonal inom långvården.
15. **Kent Wrangskog:**
Interlaboratoriekontroll avseende bestämning av bly i blod.
16. **Kjell Hansson-Mild, Monica Sandström, Erik Odeblad, Karin Åsberg, Søren Løvtrup:**
Effekter av långvarig exponering med lågintensiva radiofrekventa fält på cho celler i kultur.
17. **Carl-Johan Göthe, Anders Carlsson och Per Gustavsson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 47. Halotan.
18. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Åke Swensson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 48. Svaveldioxid.
19. **Lars Olander:**
Svetsröksplymer.
20. **Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.**

NORDISKA EXPERTGRUPPEN

FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

54.

KLORFENOLER

Timo Kauppinen

Helsingfors, oktober 1984

ISBN 91-7464-239-1
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman,
Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

Börge Fallentin	Arbetsmiljöinstitutet Köpenhamn
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Anna-Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetskyddsstyrelsen Solna

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i $\mu\text{mol/l}$ eller mg/kg , lufthalter i mg/m^3 . Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av fil. kand. Timo Kauppinen, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Referent: Vesa Riihimäki.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 25.4.1984 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	Sida
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	
1. Metabolisk modell	11
1.1. Upptag	11
1.1.1. Andningsorgan	11
1.1.2. Mag-tarmkanal	11
1.1.3. Hud	11
1.2. Distribution	12
1.3. Biotransformation	13
1.4. Eliminering	14
1.4.1. Andningsorgan	14
1.4.2. Njurar	14
1.4.3. Mag-tarm kanal	15
1.5. Biologiska halveringstider	15
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	17
2. Toxikologiska mekanismer	17
3. Organeffekter	18
3.1. Hud och slemhinnor	18
3.2. Andningsorgan	19
3.3. Lever	19
3.4. Njurar	21
3.5. Blod och blodbildande organ	22
3.6. Mag-tarm kanal	23
3.7. Hjärta och blodkärl	23
3.8. Centrala nervsystemet	23
3.9. Perifera nervsystemet	24
3.10. Foster och reproduktionsorgan	24
3.11. Andra organ	26

6		
4.	Allergiska effekter	27
5.	Genotoxiska effekter	27
	5.1. Mutationer i modelsystem	27
	5.2. Kromosomskador	28
6.	Cancerogena effekter	28
	6.1. Djurförsök	28
	6.2. Fallrapporter och epidemiologiska undersökningar	31
7.	Exponeringsindikatorer	33
	7.1. Lufthalter	33
	7.2. Biologiska indikatorer	35
8.	Samband mellan exponering, effekt och respons	36
	8.1. Effekter av engångsexponering	36
	8.2. Effekter av långvarig exponering	36
9.	Forskningsbehov	37
10.	Värdering	38
11.	Sammanfattning	40
12.	English summary	40
13.	Litteraturförteckning	42
Appendix I.	Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av pentaklorfenol i luft och urin	53
Appendix II.	Provtagning och analysmetoder	56
Appendix III.	Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen	58

BAKGRUND

Det finns allt som allt 19 olika klorfenoler (isomerer). De inom arbetslivet mest använda klorfenolerna är pentaklorfenol, 2,3,4,6-tetraklorfenol, 2,4,5-triklorfenol och 2,4,6-triklorfenol samt deras salter (klorfenolater). Eftersom andra klorfenoler huvudsakligen används som laboratoriekemikalier och endast har undersökts i ringa grad toxikologiskt, behandlas de inte i denna översikt.

Pentaklorfenol har från slutet av 1930-talet använts som träskyddsmedel mot rötning och blånad. Pentaklorfenol stryks på trä som cirka 5 %-ig lösning. Pentaklorfenol eller dess vattenlösliga salt har också använts som doppnings- och tryckimpregneringsmedel inom träindustrin. Andra mindre användningsområden är som konserveringsmedel för fanerlim, skärvätskor, läder och några textilier samt som slembekämpningsmedel vid cellulosa- och pappersindustrin (52,64). Pentaklorfenol används också utanför arbetslivet som ytbehandlingsmedel för trä.

Salter av 2,3,4,6-tetraklorfenol har använts från slutet av 1940-talet i Finland och från början av 1950-talet i Sverige som blånadskyddsmedel för sågat virke vid sågverken.

2,4,6-triklorfenol har samma användningsområden som penta- och tetraklorfenol, men har i Skandinavien använts mindre än dessa. Salter av 2,4,6-triklorfenol har använts som blånadsskyddsmedel vid sågverken i Sverige. Den förekommer också som biprodukt i tekniska tetraklorfenolater (72,60).

2,4,5-triklorfenol är utgångsmaterial vid produktion av bl.a. herbiciden 2,4,5-triklorfenoxisyra (2,4,5-T) och hexaklorofen (52). Fastän den har samma användningsområden som andra klorfenoler, har den haft föga användning som träskyddsmedel i Skandinavien.

Tekniska klorfenoler och deras salter innehåller som föroreningar små mängder av dimerföreningar, som bildas under

tillverkningsprocessen. De från toxikologisk synpunkt mest betydande dimererna är polyklordibensdioxiner (PCDD) och polyklordibensfuraner (PCDF). Deras toxikologi behandlas inte här, men man tar hänsyn till dessa föreningar, när utvärderingen av toxikologiska eller epidemiologiska studier så kräver. De viktigaste föroreningarna i de vanligaste skandinaviska klorfenolprodukterna har beskrivits i avsnittet "fysikalisk-kemiska egenskaper".

FYSIKALISK - KEMISKA EGENSKAPER

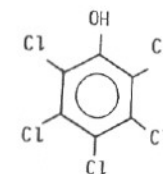
Penta-, tetra- och triklorfenoler är fasta ämnen, som förekommer i fenolform i sura lösningar och i saltform (klorfenolatform) i alkaliska lösningar. Till exempel på träytorna förvandlas klorfenolaterna till motsvarande klorfenoler. Klorfenolerna är lösliga i bensen, dietyleter, etanol, aceton och toluen, men inte i vatten. Klorfenolaterna är däremot löstlösliga i vatten. Klorfenolaterna är inte flyktiga, också klorfenolernas flyktighet är ganska låg. Ångtrycket minskar med kloreringsgraden så att 2,4,6-triklorfenol har ångtrycket 1 mmHg vid 53°C och pentaklorfenol 0,0001 mmHg vid 20°C (82).

Föroreningarnas natur och mängd beror på tillverknings sättet. Den vanligaste industriella tillverkningsmetoden för pentaklorfenol och 2,4,5-triklorfenol är alkalisk hydrolys av resp. hexa- och tetraklorbensen. 2,3,4,6-tetraklorfenol och 2,4,6-triklorfenol tillverkas huvudsakligen genom klorering av fenol (64). Förekomsten och halten av föroreningarna varierar också i olika produktions sätser. De mest toxiska föroreningarna i tekniska produkter är klorerade dibensfuraner och dibensdioxiner, som är mycket stabila, inte heller lösliga i vatten och praktiskt taget inte flyktiga.

Pentaklorfenol

CAS-nummer	87-86-5
Bruttoformel	C ₆ Cl ₅ HO
Molekylvikt	266,3
Smältpunkt	174°C
Kokpunkt	309-310°C (sönderdelas)
pK _a	5,0

Strukturformel

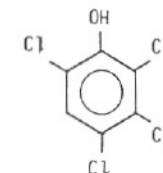


Teknisk pentaklorfenol eller pentaklorfenolat innehåller 4-5 % 2,3,4,6-tetraklorfenol och mindre än 0,1 % 2,4,6-triklorfenol. Polyklorfenoxifenoler (predioxiner) kan förekomma upp till 6 % (52). Polyklordibensdioxinerna i pentaklorfenol är vanligen okta-(200-1000 mg/kg), hepta-(25-250 mg/kg) och hexa-isomerer (3-10 mg/kg). Den mest toxiska isomeren, 2,3,7,8-tetraklordibensdioxin (TCDD) har inte påvisats, men en av hexaisomererna, toxisk 1,2,3,6,7,8-HxCDD, har påvisats (36). Vidare finns vanligen 100-300 mg/kg av hepta-, hexa- och pentaklordibensfuraner i tekniska produkter (72,86). Man fann inga detektbara mängder av den toxiska isomeren, 2,3,7,8-TCDF. Också små mängder av hexaklorbensen (upp till 100 mg/kg) har påvisats i teknisk pentaklorfenol (30).

2,3,4,6-tetraklorfenol

CAS-nummer	58-90-2
Bruttoformel	C ₆ Cl ₄ H ₂ O
Molekylvikt	231,9
Smältpunkt	69-70°C
Kokpunkt	164°C (23 mmHg)

Strukturformel



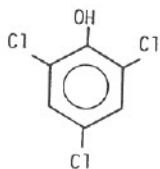
De på skandinaviska marknaden mest använda tetraklorfenolaterna innehåller 5-10 % av 2,4,6-triklorfenolat och pentaklorfenolat samt natriumhydroxid och -klorid. Polyklordibensdioxinhalten är 10-30 mg/kg och mestadels förekommer även hexaisomerer (5-10 mg/kg). Av penta- och heptaisomerer har påvisats 2-6 mg/kg och tetra- och oktaisomerer 0,3-0,7 mg/kg (87). 2,3,7,8-TCDD eller 2,3,7,8-TCDF har inte påvisats. Polyklordibensfuranhalten är cirka 160 mg/kg, varav den största delen är hexa- och

hepta-isomerer (86). Förekomsten av hexaklorbensens i tetraklorfenolat är inte sannolik, eftersom tetraklorfenolat tillverkas genom klorering av fenol.

2,4,6-triklorfenol

CAS-nummer	88-06-2
Bruttoformel	$C_6Cl_3H_3O$
Molekylvikt	197,5
Smältpunkt	69°C
Kokpunkt	246°C
pK _a	6,1

Strukturformel

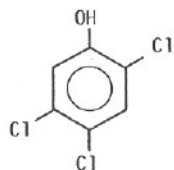


Svenskt kaliumtriklorfenolat har innehållit 5 % 2,3,4,6-tetraklorfenolat, 0,2-0,5 % polyklorfenoxifenoler, mindre än 1 mg/kg klorerade dioxiner och 100-200 mg/kg klorerade furaner (72). Klordioxinhalten har varit låg och toxiska 2,3,7,8-TCDD eller 1,2,3,6,7,8-HxCDD har inte påvisats. En av klorfuranerna är den toxiska 2,3,7,8-tetraisomeren (86).

2,4,5-triklorfenol

CAS-nummer	95-95-4
Bruttoformel	$C_6Cl_3H_3O$
Molekylvikt	197,5
Smältpunkt	67°C
Kokpunkt	253°C
pK _a	7,0

Strukturformel



Tillverkningen av 2,4,5-triklorfenol sker genom alkalisk hydrolys av 1,2,4,5-tetraklorbensens. Om temperaturen i processen överstiger 180°C, kan mycket toxisk 2,3,7,8-TCDD bildas. Denna förening påvisades i tre av sex 2,4,5-triklorfenolprover i mängder om 0,07-6,2 mg/kg (37). Också låga halter av di-, penta- och andra tetra-isomerer samt dimetoxiderivat av klordibensfuraner kunde påvisas.

Indirekt exponering för föreningar, som inte finns i klorfenolpreparat, är möjlig i vissa situationer. Klordibensdioxiner kan till exempel bildas vid bränning av

klorfenolhaltigt virke eller vid svetsning av klorfenol-kontaminerade ytor (87). Bildning av klordioxiner från klorfenoxifenoler (predioxiner) vid inverkan av ljus har rapporterats (81). Klorfenolerna reagerar också ganska snabbt på brädytor i solljus varvid bl.a. kloranilsyra, klorbenskinoner, diklormaleinsyra och tetraklordihydroxibensen bildas (79,111).

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODEL

1.1. Upptag

1.1.1. Andningsorgan

Inhalationsexponering av råttorna för natriumpentaklorfenolat visar att absorptionsgraden genom andningsorganen sannolikt är 70-100 % (50). Klorfenolerna och deras salter torde lätt absorberas genom andningsorganen även hos människa.

1.1.2. Mag-tarmkanal

Ett försök med frivilliga personer visade att åtminstone 90 % av oralt intagen pentaklorfenol eliminerades i urinen under en vecka, vilket tyder på god absorption genom mag-tarmkanalen (19). I djurförsök har konstaterats att också andra klorfenoler och deras salter absorberas bra genom mag-tarmkanalen (6).

1.1.3. Hud

Upptag genom huden har inte undersökts kvantitativt hos människor. På grund av förgiftningsfall är det ändå klart att klorfenolerna absorberas tämligen effektivt genom huden (76,30). Vid sågverken synes huden vara den viktigaste exponeringsvägen för tetra-, tri- och pentaklorfenolat (60). Det finns indikationer att fenolformen absorberas något lättare genom huden än fenolatformen. Dödlig dos av natriumpentaklorfenolat var cirka dubbelt så stor som av pentaklorfenol vid dermal exponering av kaniner (29). Toxiciteten av pentaklorfenol för kräftor minskade 3-6 gånger när vattnets pH ändrades från 7,5 till 6,5. Detta kunde möjligen förklaras av att klorfenolaterna delvis omvandlades till motsvarande fenoler, som absorberades lättare (59).

1.2. Distribution

Klorfenoler ackumuleras föga hos människa, största delen elimineras inom en vecka (6,52,77). Hos 21 icke yrkesmässigt exponerade människor fann man följande medianhalter av pentaklorfenol: lever 0,067 mg/kg, njurar 0,043 mg/kg, hjärna 0,047 mg/kg, mjälte 0,019 mg/kg, fett 0,013 mg/kg, blod 0,023 mg/l (0,09 µmol/l) och urin 0,004 mg/l (0,02 µmol/l). Hos förgiftningsfall har halterna varit 100-10000 gånger högre (42).

I djurförsök har de största koncentrationerna av pentaklorfenol efter exponering vanligen funnits i blodet, levern och njurarna. Hos råttor bindes pentaklorfenol delvis till plasmaproteiner och transporteras till lever och njurar (1,21,51,68). Hos råttor var pentaklorfenolhalterna 8-12 mg/kg i lever och njurar, 3-4 mg/kg i fett och hjärna och ca 1 mg/kg i vävnader efter exponeringen för ¹⁴C-märkt pentaklorfenol via dricksvatten (1). Hos möss kan pentaklorfenol påvisas i någon mån också i magsäcken och gallblåsan (54). En in vitro undersökning med koenzym A förstärkt mikrosomalt system av råttlever har visat tecken på att smärre mängder pentaklorfenol kan konjugeras med fettsyror och förmodligen utsöndras långsamt (70). Pentaklorfenol kan transporteras genom moderkaka. Ett djurförsök med gravida rhesus-apor visade att halten av ¹⁴C-märkt pentaklorfenol i blodet från modern och fostret ca en halv timme efter intravenös injektion låg på samma nivå (78). I ett annat försök på råttor var halten av ¹⁴C-märkt pentaklorfenol i fostret 5-10% av halten i moderns blod 2-32 timmar efter oral dosering (67).

2,3,4,6-tetraklorfenol och 2,4,6-triklorfenol synes distribueras nästan på samma sätt som pentaklorfenol hos råttor (2,48,85b). I en undersökning på råttor visades tetraklorfenolhalten i mjälten vara ganska stor, på samma nivå som eller större än halten i levern eller njurarna (48).

Data om 2,4,5-triklorfenol saknas.

1.3. Biotransformation

Pentaklorfenol utsöndras till största delen till urin som sådan. Också deklorerering och konjugering med glukuronsyra kan ske (se fig 1).

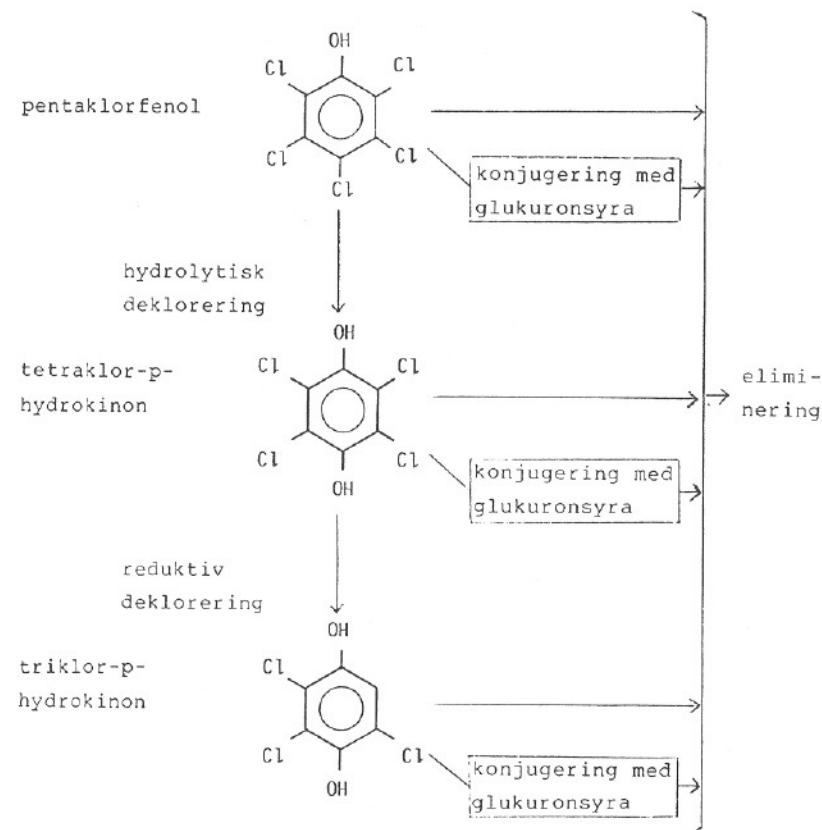


Fig. 1. Biotransformation av pentaklorfenol hos råttor (1)

Mängden olika utsöndringsprodukter beror på djurarten. Hos fyra frivilliga personer eliminerades 86 % av totaldosen (0,1 mg/kg kroppsvikt peroralt) till urinen inom en vecka (19), varav 88% utsöndrades i ometaboliserad form och 12 % som

glukuronid. Dekloreringsprodukter, tetraklorhydrokinon eller dess glukuronid analyserades också, men förekom inte i detekterbara mängder. I en studie av yrkesmässigt exponerade arbetare har dock låga halter tetraklorhydrokinon påvisats i urinen (4). Hos människor som var exponerade i sina bostäder för pentaklorfenolhalten 1-10 µg/m³ luft utsöndrades ca 67 % pentaklorfenol i konjugerad form till urin (114).

Hos rhesus-apor utsöndrades pentaklorfenol i oförändrad form (20). Hos möss utsöndrades pentaklorfenol som sådan, som glukuronid och som tetraklorhydrokinon (54). Hos råttor utsöndrades också tetraklorhydrokinonglukuronid (3). Triklorhydrokinon och dess glukuronid har visats förekomma i urin bara efter enzyminduktion med 2,3,7,8-TCDD eller 3-metylkolantren (6).

Den största delen av 2,3,4,6-tetraklorfenol utsöndrades till urin som sådan efter intraperitoneal tillförsel till råttor. Man fann också triklorhydrokinon, men inga glukuronidkonjugat (2).

Ett djurförsök med ¹⁴C-märkt 2,4,6-triklorfenol visade att 2,4,6-triklorfenol inte undergick nämnvärd biotransformation hos råttan, men en liten del utsöndrades i konjugerad eller i isomeriserad form (12).

Data om 2,4,5-triklorfenols biotransformation saknas.

1.4. Eliminering

1.4.1. Andningsorgan

Det finns inga uppgifter som visar att klorfenolerna kan elimineras via andningsorganen i betydelsefull omfattning. I ett djurförsök på råttor eliminerades mindre än 0,04% av aktiviteten av ¹⁴C-märkt pentaklorfenoldos med utandningsluften (68).

1.4.2. Njurar

Den största delen av tillförd pentaklorfenol elimineras till urin och en liten del till avföring hos människor och

försöksdjur (4,19,20). Hos människor eliminerades 86 % av totaldosen av pentaklorfenolat till urin på en vecka (19). Hos råttor och möss eliminerades över 70 % av radioaktiv pentaklorfenol till urin på under ett dygn efter intraperitoneal tillförsel. Utsöndningen till urin blev något mindre när dosen tillfördes oralt (4). Hos apor eliminerades också den största delen till urin, men det skedde betydligt långsammare än hos råttor (22).

Hos råttor eliminerades 96 % av 2,3,4,6-tetraklorfenol efter intraperitoneal engångsdos inom 48 timmar till urin (2). Också hos yrkesmässigt exponerade arbetare utsöndras 2,3,4,6-tetraklorfenol till största delen till urin (72b).

Hos råttan eliminerades oral dos av 2,4,6-triklorfenol nästan helt främst till urin (12).

Också 2,4,5-triklorfenol synes utsöndras totalt till urin inom ett dygn hos råttor (6).

1.4.3. Mag-tarmkanal

Endast en liten del av klorfenolerna utsöndras genom mag-tarmkanalen. Hos människor eliminerades 4 % av oralt given pentaklorfenol som sådan eller som glukuronid med avföring inom en vecka (19). Hos råttor och apor utsöndrades 19 % resp. 18 % av den orala dosen som pentaklorfenol med avföringen. Inga metaboliter eller konjugater kunde påvisas (20,21).

Utsöndring av 2,3,4,6-tetraklorfenol via mag-tarmkanalen har inte rapporterats, men den är sannolikt högst några procent hos råttor, eftersom nästan allt utsöndras till urin (2). Detta gäller också 2,4,5- och 2,4,6-triklorfenol (6,12).

1.5. Biologiska halveringstider

Pentaklorfenolkinetiken hos människan har beskrivits med en modell, där absorption och eliminering följer första gradens kinetik och hänsyn tagits till en viss grad av enterohepatisk

cirkulation. Enligt experimentella humandata är absorption från mag-tarmkanalen snabb efter en oral engångsdos om 0,1 mg/kg. Den högsta halten i plasma uppnås efter 4 h och därefter minskar halten med $t_{1/2} = 30$ h. Till urin utsöndras pentaklorfenol dock långsammare på grund av den enterohepatiska cirkulationen. Den högsta halten i urin uppnås först ca 40 h efter doseringen. Halveringstiden för utsöndringen till urin är 33 h. En del (12 %) av dosen konjugeras med glukuronsyra och elimineras snabbare till urinen, $t_{1/2} = 3$ h (19).

Hos apor utsöndras pentaklorfenol långsammare än hos människor. Halveringstiden är 78 h från blodplasma, vilket har tolkats avspegla apornas större enterohepatiska cirkulation och brist på en metabolisk mekanism som konjugerar pentaklorfenol till glukuronider (20). Den ringa del pentaklorfenol, som upptagits i fett visades utsöndras långsamt med halveringstiden 14-20 dagar hos apor (78). Hos råttan var eliminationen snabbare och följde en tvåfasmodell med halveringstider 15 h och 36 h (21).

Halveringstiden för 2,3,4,6-tetraklorfenols utsöndring i urin är ca 60 h hos sågverksarbetare som är exponerade genom huden eller andningsorganen (72b). Hos råttan sker utsöndringen snabbare, 96 % av 2,3,4,6-tetraklorfenol elimineras till urin inom 48 h (2).

För 2,4,6-triklorfenol är halveringstiden till urin ca 20 h hos yrkesmässigt exponerade sågverksarbetare (72b). Hos råttan är halveringstiden 1,4-1,8 h i plasma, lever, hjärna och njurar (85b).

Inga halveringstider för 2,4,5-triklorfenol hos människan har påträffats. Hos råttan utsöndras 2,4,5-triklorfenol totalt till urin inom 24 h (6).

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Vid tillförsel av TCDD ökades utsöndringshastigheten av pentaklorfenol och reductiva dekloreringen av pentaklorfenol till triklorhydrokinon hos råttor (se fig 1.) (5). Tillförsel av kolestyramin ökade utsöndringen av pentaklorfenol genom mag-tarmkanalen hos apor (91). Mikrosomal enzyminducerare, fenobarbital, ökade den metaboliska omvandlingen av pentaklorfenol till tetraklorhydrokinon hos råttor. Då råttor fick mikrosomal enzyminhibitor, SKF 525-A (beta-dietylamoetyldifenylpropylacetat), 50 mg/kg kroppsvikt fyra gånger med 6 timmars intervall minskade dekloreringen, men dekloreringen ökade efter en engångsdos om 25 mg/kg kroppsvikt (2).

Konjugering till glukuronsyra synes minska med stigande dos hos människa (19,114).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Klorfenolernas akuttoxicitet beror på frikopplingen av den oxidativa fosforyleringen i cellerna (9,10,35,43,107-110). Klorfenolernas toxicitet och frikopplingsförmåga tilltar med stigande antal kloratomer. Den mest toxiska är pentaklorfenol som frikopplar den oxidativa fosforyleringen i rätt hepatocyter vid halten 5 $\mu\text{mol/l}$. För 2,4,6-triklorfenol sker frikopplingen vid halten 50-100 $\mu\text{mol/l}$ (43).

I undersökningar in vitro visades att renade klorfenoler hämmar den centrala komponenten i oxidationsreaktion, cytokrom P-450. Detta ansågs vara följden av ett specifikt angrepp på P-450 eller en störning av elektrontransporten från flavin-enzym till P-450 (9,10). Å andra sidan har induktion av mikrosomalt och nuklealt cytokrom P-450 i leverceller rapporterats hos råttor som exponerades för pentaklorfenol och 2,4,5-triklorfenol, men de använda preparaten var inte renade (104). Både renad och icke renad pentaklorfenol inducerade glukuronyltransferasaktiviteten (40), medan 2,4,5-triklorfenol (föroreningarna var inte specificerade) inte hade

någon effekt på glukuronyltransferasaktiviteten hos råttor. 2,4,5- och 2,4,6-triklorfenolerna hämmade detoxifieringen av etyl-p-nitrofenyltionobensenfosfat (EPN) och demetyleringen av p-nitroanisol in vitro (23).

Störningar i leverns porfyrinmetabolism och induktion av arylkolvätehydroxylas(AHH)-aktivitet har rapporterats hos råttor, men dessa verkningar är sannolikt huvudsakligen förorsakade av dioxin- och furanföroreningar i tekniska klorfenoler (40).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

Klorfenolerna irriterar hud, ögon och slemhinnor (28). När klorfenolerna används som salter, innehåller lösningen också alkaliska ämnen såsom natrium- eller kaliumhydroxid som kan öka irritation och orsaka toxiskt eksem. Till exempel har 1 %-ig 2,3,4,6-tetraklorfenollösning, som används i många finska sågverk, pH ca 12. Sågverksarbetare i Kanada, som var exponerade för penta- och tetraklorfenolhaltig lösning eller aerosol hade oftare irritationssymptom från hud och ögon än oexponerade kontroller. Klorfenolhalten i urin uppskattades ha varit 0,1-5 $\mu\text{mol/l}$ (99). Även från finska sågverk har hudutslag rapporterats i hög frekvens hos arbetare exponerade för klorfenolater (58).

Också klorakne har rapporterats vid produktion av pentaklorfenol och 2,4,5-triklorfenol (11,36,55,56,103). Djurförsök med kaniner talar dock för att klorakne sannolikt inte är förorsakad av klorfenoler utan av deras klordioxin- och klorfuranföroreningar (57,94). Tendensen hos klordibensdioxiner och -furaner att framkalla klorakne syns öka med tilltagande toxicitet. De mest toxiska isomererna har 4-6 kloratomer i lateralt symmetriska positioner (26).

3.2. Andningsorgan

Klorfenolerna kan i ångform irritera andningsorganen. Klorfenolaterna används också i alkalisk vattenlösning som kan ha irriterande effekt på andningsorganen. Symptom från andningsorgan liksom irritation i näsan, snuva och hosta rapporterades vara vanligare hos sågverksarbetare än hos oexponerade kontroller (99).

Lungfunktionen och symptom har undersökts hos människor med långvarig exponering för triklorfenol (7). Symptom i de övre andningsorgan var vanligare hos exponerade personer än hos kontroller (60% vs 10%). De exponerade hade också signifikant minskad "forced expired flow" (FEF) och ökad "closing volume". Andra spirometriska värden och "transfer factor" för kolmonoxid var normala. Dessa resultat tyder på irritationseffekter av triklorfenol.

3.3. Lever

Många arbetare hade symptom av porphyria cutanea tarda med uroporfyrinuri och leverenzymförändringar i en tjeckisk fabrik, som tillverkade natriumpentaklorfenolat och herbiciden 2,4,5-T (55,56). I en pentaklorfenolatfabrik i Sovjetunionen hade 12 av 37 undersökta arbetare lätta störningar i leverfunktioner (minskad proteinsyntes) (103). I ovannämnda undersökningar saknades dock kontrollgrupp och dioxinexponering var sannolik på grund av ett flertal rapporterade kloraknefall. I en engelsk pentaklorfenolfabrik iaktogs inga skillnader i leverenzymtester (S-ALAT, S-ASAT, S-gamma-GT) mellan 60 exponerade och 24 oexponerade personer. Pentaklorfenolhalten i luften rapporterades att ha varit över 0,5 mg/m^3 (36). I en annan studie jämförde man levertestresultat för 18 arbetare i pentaklorfenoltillverkningen, 23 brukare av pentaklorfenolhaltigt träskyddsmedel och 41 kontroller (pälsarbetare) (115). Pentaklorfenoltillverkare hade lätt förhöjd S-glutamatdehydrogenas, men ingen förhöjning av S-ALAT, S-ASAT eller S-gamma-GT. Pentaklorfenolhalten i urin

(U-PCP) var i medeltal 107 µg/g kreatinin jämfört med kontrollgruppens 24 µg/g kreatinin. Arbetare, som använde pentaklorfenol som träskyddsmedel, hade förhöjda värden av S-ALAT, S-ASAT, S-gamma-GT och S-glutamatdehydrogenas jämfört med kontrollgruppen, men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta efter uteslutning av personer, som hade stor alkoholkonsumtion.

I djurförsök har levern visats vara ett viktigt målorgan för tekniska, orena klorfenoler. Renad, dioxinfri pentaklorfenol förorsakade emellertid inga toxiska levereffekter, viktminskning av lever eller porfyri i doser 25 mg/kg och dag under 2 månader (27), 30 mg/kg och dag under 3 månader (57) eller 25 mg/kg och dag under 8 månader (40) hos råttor. Porfyri eller förhöjning av porfyrin och dess prekursorer i urin kunde inte påvisas ens med dosen ca 180 mg/kg och dag under 6 månader (106). Tre kor, som fick 15-20 mg renad pentaklorfenol/kg och dag i födan under ca 5 månader och deras tre kontroller undergick noggrann klinisk undersökning efter exponeringsperioden. Den enda kliniska parametern som förändrades var minskad halt av tyroxin i serum. Man noterade inga makroskopiska eller mikroskopiska förändringar, men elektronmikroskopiskt noterades en liten ökning av leverns endoplasmatiske retikulum. Också leverns arylkolvätehydroxylas (AHH)-aktivitet ökade (75).

Teknisk pentaklorfenol innehåller bl.a. okta-, hepta- och hexaklordibensdioxiner samt furaner, som kan påverka preparatets hepatotoxicitet och AHH-enzymaktivitet i mycket låga halter (18). Hos råttor, som fick teknisk pentaklorfenol i födan i doser upp till ca 10 mg/kg och dag under 3 månader, ökade levervikten och enzymaktiviteten i serum ändrades vid dosen ca 2,5 mg/kg och dag och doser däröver. Inga effekter sågs vid dosen ca 1,25 mg/kg och dag (66). I en annan liknande studie ökade levervikten vid dosen 3 mg/kg och dag under 3 månader. Levernekros förorsakades av den största dosnivån, 30 mg/kg och dag (57). Hos råttor, som fick 30 mg/kg och dag teknisk pentaklorfenolat intraperitonealt under en halv månad, kunde man i levern mikroskopiskt iaktta utvidgning av

sinusoider, aktivering av Kupfferceller och proliferation av endoplasmatiske retikulum i hepatocyter (38). Dos-relaterade histologiska förändringar sågs i alla dosgrupper hos råttor tillförda doser om 1-25 mg/kg och dag av teknisk pentaklorfenol i fodret under 8 månader. Leverenzymaktiviteterna, AHH och glukuronyltransferas, var också förhöjda vid alla doser och porfyrinhalten vid dosen 5 mg/kg och dag eller högre (40,64). Förekomsten av porfyri undersöktes i en annan studie där råttorna matades med 45-90 mg/kg och dag av teknisk pentaklorfenol under ca 4,5 månader. Efter 3 månaders exponering steg nivån av porfyriner och deras prekursorer (D-ALA och porfobilinogen) i urin. Hos exponerade råttor var porfyrinhalten i urin ca 140 gånger större och i levern över 700 gånger större än hos kontroller (106). Levervikten ökade också hos kor som tillfördes 15-20 mg/kg och dag i fodret under ca 5 månader. Exponeringen förorsakade också lindriga leverskador, ökade endoplasmatiske retikulum i hepatocyterna och leverns AHH-enzymaktivitet (75).

Stora engångsdoser (300-632 mg/kg kroppsvikt) av teknisk 2,3,4,6-tetraklorfenol förorsakade levernekros hos råttor. Med doser 10-100 mg/kg och dag under ca 2 månader sågs lindrigare histologiska förändringar i levern (48).

2,4,5- och 2,4,6-triklorfenolerna (föroreningarna inte specificerade) ansågs inte vara hepatotoxiska, när man mätte aktiviteten av glukos-6-fosfat i levern eller sorbitoldehydrogenas i serum hos råttor som fick dosen 200 mg/kg och dag i födan under två veckor (23). I en äldre undersökning med teknisk 2,4,5-triklorfenol sågs hos råttor lindriga centrilobulära förändringar i levern vid doser 300 och 1000 mg/kg och dag i födan under ca 3 månader. Inga histologiska effekter sågs med dosen 100 mg/kg och dag (74).

3.4. Njurar

Njurfunktioner har undersökts hos 18 impregneringsarbetare (14). Deras kreatinin clearance och fosforreabsorptionsvärden var låga men blev normala efter 20 dagar utan exponering.

Pentaklorfenol ansågs också påverka glomerulär filtration och tubularfunktion reversibelt. Exponeringsnivån var i medeltal 19 µmol pentaklorfenol/l blod. I samband med fatala pentaklorfenolförgiftningar hos människor har tubulär degeneration i njurar rapporterats (77).

I några experimentella undersökningar på råttor har ökad njurvikt rapporterats efter exponering för icke renad pentaklorfenol (57,66), vilket inte har kunnat verifieras i andra studier (40,63). Teknisk 2,4,5-triklorfenol i doser om 300 och 1000 mg/kg och dag i födan under ca 3 månader ökade njurvikten något hos råttor (74). Också ökad diures och lindriga reversibla patologiska förändringar i njurar rapporterades. Effekterna var dosrelaterade och inga effekter iaktogs i dosnivån 100 mg/kg och dag.

Information om 2,3,4,6-tetraklorfenol och 2,4,6-triklorfenol saknas.

3.5. Blod och blodbildande organ

Hos arbetare som hanterade pentaklorfenolhaltiga träskyddsmedel rapporterades en liten tendens till ökning av omogna leukocyter i blodet, men bara i några fall låg frekvensen utanför normalvärdena (65). Sex fall av aplastisk anemi har rapporterats hos människor, som har varit exponerade för pentaklorfenol och lösningsmedel (89).

En minskning av hemoglobin och erythrocyter i blodet har rapporterats hos råttor och kaniner exponerade för teknisk pentaklorfenol (29,66). Kor matade med teknisk pentaklorfenol utvecklade anemi karakteriserad av sänkt hemoglobinhalt och minskat antal röda blodkroppar (75). Renad pentaklorfenol förorsakade inga sådana förändringar. Hos grisar har minskning av antalet vita blodkroppar i perifert blod rapporterats, men dessa förändringar var inte dosrelaterade (41).

Teknisk 2,4,6-triklorfenol orsakade leukocytos och monocytos samt hyperplasi i benmärg hos råttor i National Cancer

Institute's carcinogenicitetstest (80). Inga förändringar noterades hos kontroller.

Data om 2,3,4,6-tetraklorfenol och 2,4,5-triklorfenol saknas.

3.6. Mag-tarmkanal

Tarmens histologi var normal hos möss som fick en engångsdos om 5 mg/kg teknisk eller renad pentaklorfenol, men efter denna tillförsel minskade D-glukosabsorptionen i tarmen in vitro (73).

Uppgifterna om andra klorfenoler saknas.

3.7. Hjärta och blodkärl

I djurförsök orsakar pentaklorfenol tachykardi och döden hos testdjur betingas av hjärtstillestånd (52). Med lägre doser upp till ca 25 mg/kg och dag under 8 månader kunde inga hjärtskador påvisas hos råttor (40).

Data om andra klorfenoler saknas.

3.8. Centrala nervsystemet

Hjärnödeme har rapporterats i några fatala pentaklorfenolförgiftningar (77). Långvarigt arbete med tillverkning av pentaklorfenol har rapporterats vara orsaken till nervskador hos några arbetare (103). Exponering också för andra ämnen var dock sannolik i denna undersökning. Exponerade sågverksarbetare i Kanada rapporterades ha fler neurologiska symptom som koncentrationssvårigheter, tillfällig minnesförlust, sömnlöshet, lätt irriterabilitet och depression än oexponerade kontroller (99).

I en experimentell studie på råttor tillfördes upp till ca 25 mg/kg och dag per os av teknisk pentaklorfenol under 8 månader. Man fann inga hjärnskador (40).

Kraftig exponering för 2,4,6-triklorfenol har orsakat funktionshämning och sympton i centrala nervsystemet hos försöksdjur (52).

Data om 2,3,4,6-tetraklorfenol och 2,4,5-triklorfenol saknas.

3.9. Perifera nervsystemet

Perifer neuropati rapporterades hos 17% av arbetarna i en undersökning vid en tjeckisk fabrik, som tillverkade natriumpentaklorfenolat och 2,4,5-T-herbicide (55,56). Neuralgiska smärtor i de nedre extremiteterna förekom hos arbetare i en västtysk pentaklorfenolfabrik (11). Arbetarna i dessa två studier var dock exponerade för många processkemikalier och sannolikt också för klorerade dioxiner. Inga tecken på förhöjd frekvens av neuropati iaktogs i en annan studie hos 18 arbetare exponerade för pentaklorfenol jämfört med 36 oexponerade personer. Ledningshastigheten i sensoriska nerver var lägre hos exponerade arbetare, men minskningen kunde inte relateras till uppmätta pentaklorfenolhalter i urinen. Inga slutsatser drogs av detta eftersom det fanns skillnader mellan de jämförda grupperna i fråga om alkoholförbrukning och ålder (101).

Neurotoxiska förändringar förorsakade av pentaklorfenolat har undersökts hos råttor (93). Exponering via dricksvatten (20 mg/l) under ca 3 månader ökade aktiviteterna av cerebralt surt proteinas, superoxid-dismutas och NADPH-diaforas. Inga förändringar observerades i gliavävnadens glutathionperoxidase men glutathionhalten minskade.

Undersökningar av möjliga effekter av andra klorfenoler på perifera nervsystemet saknas.

3.10. Foster och reproduktionsorgan

Det finns inga fallrapporter eller undersökningar om fosterskador eller skador på reproduktionsorganen hos människor som har varit exponerade för klorfenoler.

Fostereffekter av teknisk och renad pentaklorfenol har undersökts hos råttor (96). Inga allvarliga teratogena effekter iaktogs när råttorna fick 5-50 mg/kg till magsäcken dagarna 6-15 av graviditeten, men både renad och teknisk pentaklorfenol orsakade fetotoxiska effekter som viktminskning, försenad förbening samt fosterresorptioner. Renad pentaklorfenol hade kraftigare effekt så att försenad förbening kunde ses på den lägsta studerade dosnivån 5 mg/kg med renad men inte med teknisk pentaklorfenol. Detta har föreslagits bero på mindre pentaklorfenolhalt i fostret efter administrering av teknisk pentaklorfenol p.g.a. induktion av mono-oxygenasenzymerna och snabbare metabolism. I en annan undersökning orsakade en stor engångsdos 60 mg/kg kroppsvikt av renad pentaklorfenol under olika dagar av graviditeten en låg frekvens missbildningar (exencefali, makroftalmi och svanslöshet) hos råttor. Dessa teratogena effekter ansågs främst bero på toxiska effekter hos moderdjuren som orsakades av den höga dosnivån. Också fostervikten minskade hos råttor exponerade dag 9 och 10 av graviditeten (67). Också hos hamstrar har resorption och förhöjd fosterdödlighet i några dosgrupper rapporterats, men data är otillräckliga för evaluering av denna studie (49).

En fertilitetsstudie har gjorts med renad pentaklorfenol hos råttor. Han- och honråttor tillfördes 3 resp 30 mg/kg kroppsvikt 62 dagar före och 15 dagar efter parning. Graviditetsfrekvensen och det totala antalet foster var normalt, men med den högre dosnivån var antalet levande ungar mindre än hos kontroller. Också ungarnas vikt var lägre och dödligheten större. Vid autopsi kunde tecken till försenad skelettutveckling iaktas. På dosnivån 3 mg/kg fann man inga fosterskador (97,98). Liknande resultat har också iakttagits i en annan studie på råttor (32). Indikationer på ett minskat antal ungar har också rapporterats i en studie, där gravida möss tillfördes intraperitonealt 50-100 mg/kg kroppsvikt av pentaklorfenol i dimetylformamid. Vehikelkontrollgrupp användes dock inte (34). Möss, som fick 6-50 mg/kg av renad eller teknisk pentaklorfenol intraperitonealt under fem dagar uppvisade inga förändringar i spermans morfologi, antal

spermier och testikelvikt 30 dagar efter administreringens slut (85).

Teknisk och renad 2,3,4,6-tetraklorfenol orsakade inga teratogena effekter eller fosterdödlighet hos råttor (95). Försenad utveckling av skallben observerades i dosnivån 30 mg/kg dag 6-15 av graviditeten för både teknisk och renad tetraklorfenol. Inga fosterskador uppkom vid dosnivån 10 mg/kg och dag.

Data om möjliga teratogena eller fetotoxiska effekter av 2,4,6-triklorfenol saknas. Orala doser om 800 mg/kg och dag av 2,4,5-triklorfenol (föroreningarna inte specificerade) under dagarna 8-12 av graviditeten minskade antalet ungar hos möss (24).

Några polyklordibensdioxinföroreningar i tekniska klorfenoler har rapporterats ge fosterskador och fertilitetseffekter (83). Den mest toxiska dioxinen, 2,3,7,8-TCDD, ger minskad fertilitet och fosterskador hos många djurarter i mycket låga doser. Den dos som inte ger skadeverkningar är ca 1×10^{-4} mg/kg och dag för fosterskador och 1×10^{-6} mg/kg och dag för nedsatt fertilitet. Också HxCDD ger betydande teratogena effekter i dosnivån 0,1 mg/kg och dag hos råttor. Effekterna syns vara mycket beroende på kloreringsgraden och dioxinisomeren, eftersom till exempel inga fosterskador har observerats med dosen 1 mg/kg och dag av 1,2,3,4-TCDD hos möss eller 100 mg/kg och dag av OCDD hos råttor.

3.11. Andra organ

I en undersökning på kor matade med teknisk pentaklorfenol i dosnivån 15-20 mg/kg och dag under ca 5 månader rapporterades minskning av thymusvikten samt låga nivåer i serum av tyroxin (både T_3 och T_4) och av några immunoglobuliner (IgG2 och IgM). Hyperplasi observerades i mukosa i gallblåsa och urinblåsa. Med renad pentaklorfenol var den enda förändringen minskning av tyroxinhalt i serum (75). Med mindre doser (0,2-2,0 mg/kg och dag under ca 5 månader) av teknisk

pentaklorfenol kunde inga förändringar konstateras i lymfocytfunktioner hos kor. Också lymfatiska vävnader såsom mjälte, thymus och lymfkörtlar var histopatologiskt normala (39). T-cellernas aktivitet minskade och makrofagernas fagocytos ökade in vitro hos möss som fått teknisk pentaklorfenol i födan. Renad pentaklorfenol förorsakade inte sådana förändringar (62). Teknisk pentaklorfenol förorsakade immunosuppression hos möss, som fått doser om 50-500 mg/kg föda (ca 2,5-5 mg/kg och dag) under åtta veckor. Mjältens antikroppsproduktion och antikroppstitern i serum var försenade och IgM och IgG svaren var sämre. Renad pentaklorfenol förorsakade inga förändringar i humoral immunitet (62). Både humoral och cellmedierad immunitet hade minskat i alla dosnivåer hos råttor som fått 50-500 mg/kg föda (ca 2,5-25 mg/kg och dag) av 97%-ig pentaklorfenol (33).

4. ALLERGISKA EFFEKTER

Inga uppgifter om allergiska effekter i hud eller andningsorgan har rapporterats.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

Pentaklorfenol har i tidiga studier givit negativa testresultat i Amestest utan metabolisk aktivering med *Salmonella typhimurium* och med *Escherichia coli* (8), i host-mediated test med *Salmonella typhimurium* och *Serratia marcescens* (22), samt i könsbunden recessiv letaltest med *Drosophila melanogaster* (105). En liten ökning i "forward mutations" och intragena rekombinationer har rapporterats när pentaklorfenol testades i en ganska hög koncentration 400 mg/l med *Sacharomyces cerevisiae* (34). Natriumpentaklorfenolat var mutagen i ett test utan kontrollgrupp med *Aspergillus niger* vid en hög koncentration, ca 5000 mg/l (90).

Negativa resultat har rapporterats i Amestest med metabolisk aktivering med *Salmonella typhimurium* TA 98, 100, 1535 och

1537 för 2,4,5-, 2,4,6-triklorfenoler och 2,3,4,6-tetra-
klorfenol (92).

5.2. Kromosomskador

Förhöjd frekvens av dicentriska och acentriska kromosomer i perifera lymfocyter har rapporterats hos 22 arbetare vid tillverkning av pentaklorfenol eller -fenolat jämförda med 22 kontroller. Frekvens av systerkromatidutbyten (SCE) var relaterad till rökvanor men inte till exponering för pentaklorfenol. Pentaklorfenolhalten i urin var $8,9 \pm 7,2$ $\mu\text{mol/l}$ hos arbetare vid pentaklorfenoltillverkning och $3,2 \pm 2,4$ $\mu\text{mol/l}$ hos pentaklorfenolatarbetare (13). I en annan studie var frekvensen av kromosomaberrationer i perifera lymfocyter inte förhöjd hos sex träimpregneringsarbetare exponerade för pentaklorfenol. Pentaklorfenolhalten i urin hos exponerade arbetare var $0,15-2,9$ $\mu\text{mol/l}$ (112).

Hos personer som varit exponerade för 2,4,5-triklorfenol och sannolikt också för TCDD 10 år tidigare i en processolycka, var frekvensen av kromosomaberrationer och SCE i lymfocyter inte förhöjd jämfört med oexponerade kontroller (16).

Data om 2,3,4,6-tetraklorfenol och 2,4,6-triklorfenol saknas.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

6.1. Djurförsök

I en studie fick möss teknisk pentaklorfenol (Dowicide 7, föroreningarna ospecificerade) i gelatinkapslar. Dosen var $46,4$ mg/kg och dag för möss från åldern 7 dagar till 4 veckor via magsond och därefter 130 mg/kg och dag i födan under 17 månader. Undersökningen utfördes med två musstammar, 18 av vardera könet i varje grupp. Ingen översjuklighet för cancer observerades hos exponerade djur i jämförelse med vehikelkontroller (53,84). När $46,4$ mg/kg kroppsvikt av pentaklorfenol i majsolja injicerades subkutant på möss av samma stammar som ovan, iakttogs en överfrekvens av hepatom i

hanmöss hos en av de undersökta stammarna. Hos möss av den andra stammen kunde ingen överfrekvens av hepatom påvisas. Kontrollgruppen var heterogen och innehöll möss som inte var exponerade eller var exponerade för olika vehiklar (gelatin, majsolja, dimetylsulfoxid) som användes i denna testserie (84).

I en annan undersökning exponerades råttor i grupper om 24 djur av vardera könet för pentaklorfenol i anisol. Preparaten innehöll ca 90 % pentaklorfenol, ca 10 % tetraklorfenol, mindre än 0,1 % triklorfenol, ca 21 mg/kg av hepta- och okta-CDD, ca 5,2 mg/kg av hepta- och hexa-CDF, och 400 mg/kg av hexaklorbensen. Råttorna matades med pentaklorfenolhaltig diet i doser 1, 3, 10 eller 30 mg/kg kroppsvikt under 22-24 månader. Översjuklighet för cancer kunde inte påvisas hos exponerade råttor i jämförelse med vehikelkontroller (97).

Pentaklorfenol har också testats för möjlig promotorverkan hos möss. Dimetylbensantracen användes som initiator varefter 20 %-ig pentaklorfenollösning applicerades på huden två gånger i veckan under ca 4 månader. Pentaklorfenolbehandlingen ökade inte frekvensen av hudpapillom (17). I en annan studie ökade känsligheten för metylkolantren- eller Maloney sarkomvirus-inducerade tumörer hos möss som fick 50 och 500 mg teknisk pentaklorfenol/kg föda (ca 2,5 och 25 mg/kg och dag). I Maloney sarkomavirus-test förekom också mjälttumörer hos möss som var exponerade för teknisk eller renad pentaklorfenol, men inte hos oexponerade kontrollmöss (61).

Inga djurförsök med 2,3,4,6-tetraklorfenol har rapporterats.

Carcinogenicitet av ca 97 %-ig 2,4,6-triklorfenol (Omal, Dowicide 2S, föroreningarna ospecificerade) har testats i National Cancer Institute's bioassay på möss och råttor. Råttorna fick foder, som innehöll 5 000 eller 10 000 mg/kg föda (ca 250 och 500 mg/kg och dag) av triklorfenol under 24 månader. Doseringen till hanmöss var densamma som till råttor. Honmöss fick foder, som innehöll 10 000 och 20 000 mg/kg under ca 10 månader, varefter dosen sänktes till 2 500 och 5 000 mg/kg för att dödligheten hos testdjur inte skulle bli för

stor. Gruppstorleken hos både råttor och möss var 50 av vardera könet. Hos hanråttor iakttogs förhöjd incidens av lymfom och leukemi. Frekvensen var dos-relaterad: kontroller 20 %, låg-dos gruppen 50 % och hög-dosgruppen 58 %. Hos både han- och honmöss observerades en förhöjd frekvens av hepatocellulära carcinom och adenom. Också hos möss var cancersjukligheten dos-relaterad (80). I en äldre undersökning med 2,4,6-triklorfenol exponerades två stammar av möss för 100 mg/kg och dag genom magsond under 3 veckor och sedan för 260 mg/kg och dag under ca 17 månader. En förhöjd frekvens av hepatom och retikelcellsarkom rapporterades i en av stammarna, när resultaten av båda könen kombinerades. Den statistiska signifikansen försvann när man behandlade båda könen skilt. Gruppstorleken var i den här studien bara 18 (53,84). Subkutan injektion förorsakade inte förhöjd frekvens av cancer.

Subkutan injektion av teknisk 2,4,5-triklorfenol (Collunosol, Dovicide 2, föroreningar inte specificerade) i majsolja hos två stammar av möss orsakade inte översjuklighet i tumörer jämfört med en heterogen kontrollgrupp av obehandlade och vehikelbehandlade djur (84). I en studie om möjlig promotoraktivitet ökade teknisk 2,4,5-triklorfenol (tillverkare och föroreningar inte specificerade) frekvensen av hudpapillom hos möss efter applikation av initiators dimetylbensantracen (17).

Några av klorfenolernas föroreningar har givit positiva resultat i djurförsök. Den toxiska 2,3,7,8-TCDD är carcinogen hos råttor och möss (83). TCDD har rapporterats förekomma i några 2,4,5-triklorfenolpreparat. Positiva resultat har iakttagits också med en blandning av två HxCDD-isomerer (1,2,3,6,7,8- och 1,2,3,7,8,9-HxCDD) i National Cancer Institute's bioassay på råttor och möss (36). De testade HxCDD-isomererna kan förekomma som föroreningar i penta- och 2,3,4,6-tetraklorfenolpreparat. Pentaklorfenolföroreningen, hexaklorbensen, har givit positiva indikationer på carcinogenicitet i djurförsök (6,30). De flesta föroreningarna i tekniska klorfenoler, såsom klorfenoxifenoler,

klordibensfuraner och fotodegraderingsprodukter av benskinontyp, har dock inte testats i djurförsök.

6.2. Epidemiologiska studier

Uppföljningsstudier av kohorttyp har gjorts på arbetare som tillverkar klorfenoler eller som har varit exponerade i samband med klorfenolprocessolyckor. I en uppföljning av 121 män som arbetade i en triklorfenolfabrik i West Virginia år 1949, när en processolycka inträffade, rapporterades 9 cancerfall när förväntningsvärdet var 9,0. Av fallen var tre lymfom eller leukemier och ett fibrös histiocytom (sarkom). Förväntningsvärden för lymfom eller leukemi var 0,9 och för sarkom nära noll (113). När 61 arbetare i en annan triklorfenolfabrik uppföljdes, iakttogs 3 cancerfall när förväntningsvärdet var 1,6. Ett fall var fibrosarkom (25). I en engelsk pentaklorfenolfabrik observerades två fall av non-Hodgkin lymfom i hud. Förväntningsvärdet var ca 0,3 (15). I en tysk studie med 73 arbetare i en triklorfenolfabrik i Ludwigshafen, som drabbades av en processolycka år 1953, observerades 7 fall av cancerdöd när förväntningsvärdet var 4,1. Inga sarkom eller lymfom förekom (100). Begränsningen av alla dessa studier är ett litet antal uppföljda arbetare och undersökta cancerfall. Det är också svårt att utvärdera klorfenolernas effekt, eftersom de undersökta arbetarna har varit exponerade för många andra kemikalier, kanske även för TCDD p.g.a. förekomst av klorakne i alla dessa fabriker.

En serie fall-kontrollstudier av möjliga samband mellan några cancerformer och klorfenol exponering har gjorts i Sverige. Mjukdelssarkom undersöktes i Norra Sverige. Sjukdomsfallen var 52 män som hade diagnostiserats på Umeå universitets sjukhus åren 1970-77. För varje fall valdes 4 referentpersoner från census eller dödsfallsregistret. Referenterna matchades med fall relaterade till ålder, bostad, vitalstatus och eventuellt dödsår. Som exponerade ansågs personer, som hade varit exponerade minst en dag minst 5 år före uppkomsten av sarkom. Exponeringsuppgifter samlades med frågeformulär till undersökta personer eller deras släktingar. Uppgifterna

kompletterades med telefonintervju och information från aktuella arbetsgivare. Svaren i frågeformulären och uppgifterna från arbetsplatserna rapporterades överensstämma bra beträffande klorfenolexponeringen. Några möjliga confounding-faktorer såsom exponering för DDT, avgaser från motorsåg och dieselolja samt rökning kontrollerades. Relationen mellan exponerade och oexponerade personer var större hos sjukdomsfallen (7/33) än hos referenterna (6/87). Relativ risk (ratkvot) associerad med klorfenolexponeringen var således 6,6 (95 % konfidensintervall 2,8-15,6) (47). En annan sarkomstudie med samma metodik i södra Sverige gav en relativ risk 3,3 (95 % konfidensintervall 1,3-8,1). Detta resultat gäller för höggradig exponering som definierades som exponering över en vecka kontinuerligt eller över en månad med kortvariga, upprepade exponeringar. Inget nivåkriterium för exponeringen rapporterades ha använts. Frekvensen av låggradig exponering var nästan lika hos sjukdomsfallen (7,3 %) och referenterna (5,5 %) (31).

Hodgkins och icke-Hodgkins lymfom undersöktes med i princip samma metoder som ovan i Norra Sverige. Relationen av höggradigt exponerade till oexponerade var hos fallen 25/119 och hos referenterna 26/293. För låggradigt exponerade var siffrorna 25/119 resp. 9/310. De beräknade ratkvoterna 8,4 och 2,9 var statistiskt signifikanta och dosrelaterade. En förhöjd ratkvot 2,4 observerades också för de lösningsmedelxponerade i samma studie. Ett eventuellt samband av trädammexponering och lymfom testades inte (45).

Samma metodik användes också i studien om näscancer och cancer i nasofarynx i Norra Sverige. Som referentgrupp användes 541 referenter från två tidigare fall-kontrollstudier i Norra Sverige. Man fann ratkvot 6,7 (95 % konfidensintervall 2,8-16,2) för höggradigt exponerade för klorfenoler definierad som i tidigare sarkom- och lymfomstudier. Denna ratkvot baserades på 9 exponerade fall av vilka 6 var sågverksarbetare. Tre av sågverksarbetarna hade arbetat i justeringsarbete (trimming). Eftersom trädamm kan ha positiv confounding effekt på resultatet, stratifierades materialet i

relation till trädammexponering. Fastän ett svagt positivt samband till trädamm observerades (ratkvot=2,0 baserad på bara 2 exponerade fall), hade det inte stort inflytande på ratkvoten för de klorfenolexponerade (46).

En studie om möjliga samband mellan kemikalieexponering och tjocktarmscancer gjordes bl.a. för att testa metodiken som hade använts i ovannämnda studier. I den här studien var ratkvoten för höggradig klorfenolexponering 1,8, vilket inte är en statistiskt signifikant förhöjning. Detta hänvisar, att den använda metodiken inte är så biased, att den automatiskt skulle leda till positiva resultat. När tjocktarmscancerfall användes som referentgrupp och resultaten av tidigare sarkom- och lymfomstudier analyserades på nytt, kvarstod ratkvoterna nästan som tidigare (44).

Sambanden, som har iakttagits i svenska fall-kontrollstudier, kan inte knytas till exponeringen för enstaka klorfenoler, eftersom till exempel i sågverk arbetarna kan exponeras för flera ämnen. Man har rapporterat, att de mest använda klorfenolpreparaten i Sverige har varit 2,3,4,6-tetraklorfenolat, 2,4,6-triklorfenolat och pentaklorfenolat. Exponering för deras föroreningar och i de flesta fall också för trädamm är möjlig (72).

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

Klorfenolkoncentrationen i luft används allmänt som exponeringsindikator. Den avspeglar väl totalexponeringen i sådana arbeten där exponeringen huvudsakligen sker genom andningsorganen. Klorfenolhalten i luft är däremot inte en pålitlig indikator om hudkontakt med lösningen förekommer, eftersom klorfenolerna lätt absorberas genom huden.

Tabell 1. Klorfenolhalten i luft uppmätt i olika arbeten

Arbete eller mättningsplats	Klorfenolhalt, $\mu\text{g}/\text{m}^3$ variationsbredd medeltal	Ref.
Blånadskydd av virke i sågverken (Finland) ^a		60
- preparation av lösningen ^b	5-210	66
- doppning utomhus, de närmaste arbetsplatserna	1-170	24
- doppning inomhus, de närmaste arbetsplatserna	24-140	64
- sprayning, de närmaste arbets- platserna	57-100	79
- ränn doppning, lastningsbord	3-150	55
- maskinströning	33-120	75
- i heta torkhus ^b	10-17000	5800
- avkylningsplats	19-50	35
- justerverk eller längdsorteringsverk	2-15	7
Tryckimpregnering av trä med pentaklorfenol (USA)		30
- tryckimpregneringsrum	-15	6
- lager av impregnerat virke	-13	1
- tömning av pentasäckar ^b	-18500	300
- öppning av cylinder ^b	-13000	130
- andra arbeten	-20	4
Doppning av virke i pentaklorfenol (USA)		30
- doppningsområde	-19	3
Sprayning av virke med pentaklorfenol (USA)		6
- sprayningsområde	-12	6
Användning av tetraklorfenol- haltigt lim i fanerfabriker ^d		e
- limvals	1-2	1
- hetpressning	1-1	1
Bestrykning av trä med blånad- skyddsmedel i en snickerifabrik ^f		e
- arbetsområde	15-40	30
Sprayning av limbalkar ^f		e
- arbetsområde	9-19	14

a preparaten innehöll 2,3,4,6-tetraklorfenol, 2,4,6-triklorfenol och pentaklorfenol

b kortvarig exponering

c cirka hälften av klorfenolerna var bundna i trädamm

d pesticidhaltigt speciallim som innehöll tetraklorfenol

e opublicerade resultat av Finlands Institut för arbetshygien

f bestrykningsmedlen innehöll penta- och tetraklorfenol

7.2. Biologiska indikatorer

Den mest använda biologiska exponeringsindikatorn är klorfenolhalt i urin. Klorfenolhalter har också analyserats i blodplasma eller -serum. Klorfenolhalten i urin avspeglar bättre än klorfenolhalten i luft total exponeringen i arbeten där det förekommer hudkontakt med substansen.

Tabell 2. Klorfenolhalten i urin i olika arbeten

Arbetsuppgift eller yrke	Klorfenolhalt i $\mu\text{mol}/\text{l}$ variationsbredd medeltal		Ref.
Icke-yrkesmässigt exponerade personer (USA) ^a	0,01-0,73	0,02	30
Tillverkning av pentaklor- fenol (BRD)		8,9	15
Blånadskydd av virke i såg- verken (Finland) ^b			60
- beredare av lösningen	0,07-0,90	0,51	
- arbetare nära doppnings- bassäng	0,06-0,12	0,10	
- arbetare nära sprayningsplats	0,25-0,97	0,59	
- lastare (ränn doppning)	0,50-17	3,3	
- ströläggare	0,07-1,0	0,34	
- torkskötare	0,05-0,60	0,23	
- arbetare i justerverk och längdsorteringsverk	0,02-0,69	0,20	
- truckförare i doppningsområdet	0,10-0,69	0,30	
Lastare (ränn doppning) i sågverk (Finland)	0,51-44	14	88
Behandling av klorfenoldoppat, importerat virke (Sverige)	0,13-2,2	0,86	88
Garvning av skinn (Sverige)	0,38-39	10	88
Impregnering av tyger (Sverige)	0,04-3,0	1,1	88
Sömnad av impregnerade tyger (Sverige)	0,04-1,3	0,75	88
Tryckimpregneringsarbetare (USA) ^c	0,16-21	0,6-6,0	30
Snickare (Storbritannien)		0,09	30
Båtbyggare (Storbritannien)		0,21	30

a baserad på klorfenolhalt i urin av 417 människor i USA år 1978

b sammanlagd halt av 2,3,4,6-tetraklorfenol och pentaklorfenol i urin

c pentaklorfenolhalt i urin, baserad på fyra små studier

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av engångsexponering

Kraftig engångsexponering för klorfenoler, till exempel omfattande hudkontakt med klorfenollösning, kan förorsaka en akut förgiftning som karakteriseras av ökad puls, andningsvårigheter, svettning och feber. Flera dödsfall efter exceptionellt kraftig exponering har rapporterats. I förgiftningsfall som inte lett till döden, har pentaklorfenolhalten i urin varit 11-38 $\mu\text{mol/l}$ enligt en rapport från 1950-talet. I två fatala fall mättes värdena 210 och 360 $\mu\text{mol/l}$ (102). Den minsta dödliga dosen för människa har uppskattats till ca 30 mg/kg kroppsvikt (6). Enligt detta värde är den minsta dödliga engångsdosen av pentaklorfenol ca 2 g för en människa som väger 70 kg. Letala doser i djurförsök och resultat av cellstudier av oxidativ fosforylering tyder på att den akuta toxiciteten av andra klorfenoler är något mindre (69).

8.2. Effekter av långvarig exponering

Irritation i andningsorganen är ganska vanligt förekommande hos sågverksarbetare, som använder klorfenolater för blånadskydd av virke (71). Ingen direkt undersökning av samband mellan irritationseffekter och klorfenolhalter i luft har rapporterats, men de halter som uppmätts på olika arbetsplatser är med bara få undantag mindre än 500 $\mu\text{g/m}^3$, vilket värde anges som gränsvärde i många länder (60).

En ökad frekvens av mjukdelsarkom, lymfom, cancer i näsa och nasofarynx har associerats med klorfenolexponering hos människor. I dessa studier har inga kvantitativa uppgifter om exponeringsnivån eller dosen rapporterats, men minimiexponeringstiden var kort (en vecka kontinuerligt eller en månad kortvariga, upprepade exponeringar). I studien om cancer i näsa och nasofarynx, där ratkvot 6,7 observerades, har arbetsuppgifterna av de exponerade sjukdomsfallen angivits (46). Av de 9 var 5 sågverksarbetare (3 justeringsarbetare,

1 lastare, 1 hade odefinierade uppgifter), 3 snickare och 1 elektriker. Enligt yrkeshygieniska mätningar är klorfenolhalten i luft t. ex. på justerverken på nivån 10 $\mu\text{g/m}^3$. En del av klorfenolerna är bundna till trädamm (60). Exponeringsnivån för klordibensfuraner och klordibensdioxiner på justerverken kan uppskattas vara 0,01 $\mu\text{g/m}^3$ eller lägre enligt svenska data (72).

Andra effekter såsom fosterskador, leverskador och blodskador har rapporterats i djurförsök, men kvantitativa uppgifter för evaluering av eventuella dos-effekt eller dos-respons relationer saknas hos människor.

9. FORSKNINGSBEHOV

Klorfenolernas carcinogenicitet har inte undersökts tillräckligt. Det finns behov av både djurförsök och epidemiologiska studier av exponerade arbetargrupper. Djurförsök med rena klorfenoler och de mest använda tekniska preparaten skulle ge information om eventuella cancerrisker och etiologiska faktorer. Särskilt gäller det 2,3,4,6-tetraklorfenol, om vilken information saknas. För att få direkt information av eventuella cancerrisker hos arbetare t. ex. inom träindustrin skulle epidemiologiska studier vara av speciellt värde. Möjligast noggranna evaluering av exponeringsfaktorer är nödvändig i epidemiologiska studier gällande klorfenoler.

Eftersom pentaklorfenol förorsakar fetotoxiska effekter vid tämligen låga doser, skulle ytterligare undersökningar vara av speciellt värde för evaluering av frågan om dessa effekter också förekommer i sådana exponeringsnivåer som är vanliga i arbetslivet.

Klorfenolernas förmåga att absorberas genom hud har inte undersökts kvantitativt. Djurdata om olika klorfenolernas absorption samt testning av genomträngning av olika skyddsmaterial skulle ha preventiv betydelse.

I många fall kan man inte utvärdera, i vilken mån skadeverkningarna är förorsakade av själva klorfenolerna eller av deras föroreningar. Därför kan toxikologiska studier av rena klorfenoler och klorfenolernas föroreningar (t. ex. klorerade fenoxifenoler, dibensfuraner och dibensdioxiner) ge ytterligare information om etiologiska faktorer för klorfenolernas skadeverkningar. Denna information är nödvändig för evaluering av frågan i vilken mån reningen av klorfenolpreparaten minskar deras toxicitet.

10. VÄRDERING

Exponering för klorfenoler i stora doser kan förorsaka akut förgiftning. Förgiftningsfall har ändå varit ytterst sällsynta i arbetslivet med hänsyn till den omfattande användningen av klorfenoler. Akuttoxicitet baseras huvudsakligen på klorfenolernas förmåga att frikoppla den oxidativa fosforyleringen på cellnivå.

Den allvarligaste hälsorisk som har rapporterats av klorfenoler är carcinogenicitet. I djurförsök har 2,4,6-triklorfenol förorsakat tumörer hos råttor och möss. Data om pentaklorfenol och 2,4,5-triklorfenol är bristfälliga för evaluering av carcinogenicitet hos djur och om 2,3,4,6-tetraklorfenol saknas uppgifter. Hos människor har förhöjda frekvenser av mjukdelssarkom, maligna lymfom, näscancer och cancer i nasopharynx tillskrivits yrkesmässig klorfenolexponering i fyra fall-referentstudier. De observerade ratkvoterna är statistiskt signifikanta, ganska starka och delvis dos-relaterade. Också några eventuella confoundingfaktorer har beaktats. För närvarande måste de tekniska preparaterna innehållande klorfenoler anses vara misstänkta humancarcinogener. Det är inte möjligt att avgöra om de konstaterade sambanden gäller de rena klorfenolerna eller föroreningarna (t. ex. klorerade fenoxifenoler, dibensfuraner, dibensdioxiner) i de tekniska preparaten.

Tämligen låga doser av penta- och tetraklorfenoler har förorsakat lindriga fosterskador i djurförsök. De observerade

skadorna har rapporterats förekomma både vid användning av tekniska och renade preparat, vilket tyder på att de huvudsakligen är förorsakade av klorfenolerna själva. Risken för fosterskador hos människor kan inte evalueras, eftersom humandata saknas.

En studie talar för att pentaklorfenol har en klastogen effekt hos människan. Resultat i andra undersökningar har varit motstridande. Klorfenolerna syns inte vara mutagena i de ganska få korttidstester som har gjorts.

Klorfenolerna kan irritera hud, andningsorgan och ögon hos människor. Stora doser av tekniska klorfenoler har också förorsakat leverskador, anemi och immunologiska effekter hos försöksdjur. Ökad frekvens av dessa skador har i allmänhet inte säkert kunnat bindas till klorfenolexponeringen hos exponerade människor.

Vid diskussion om hygieniska gränsvärden bör man beakta irritationseffekterna, de fosterskadande effekterna och att 2,4,6-triklorfenol och några föroreningar i klorfenolerna har framkallat cancer i djurförsök och att det finns indikationer om cancerrisk också hos exponerade arbetare. Eftersom klorfenolerna i arbetslivet absorberas framför allt genom hud, kan man inte övervaka exponeringen enbart via luftmätningar och biologisk monitorering av exponering skulle också vara viktigt.

1. SAMMANFATTNING

Klorfenoler. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1984:46.

Dokumentet innehåller en kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniska gränsvärden för de mest använda klorfenolerna. Gränsvärdesdiskussionen bör baseras på de irriterande och fosterskadande effekterna, samt den påvisade eller misstänkta carcinogeniciteten av klorfenoler och deras föroreningar.

115 referenser.

Nyckelord: Klorfenoler, hygienisk gränsvärde, yrkesmässig exponering, irritation, fosterskador, cancer.

12. SUMMARY

Chlorophenols. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1984:46.

The document contains a review and an evaluation of selected literature to be used as background in setting hygienic standards for the most widely used chlorophenols.

Heavy exposure to chlorophenols, especially pentachlorophenol, can cause poisoning which is based on uncoupling of oxidative phosphorylation. Chlorophenols and their salts can irritate eyes, skin and respiratory tract. High doses of chlorophenols have been associated with liver damages, aplastic anemia, and immunosuppressive effects. However, these effects have usually been observed after exposure to technical chlorophenols

containing e.g. chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans as impurities. Rather low doses of pure and technical penta- or tetrachlorophenol are fetotoxic to rats. Human data of fetotoxicity are lacking.

Most severe hazard reported is the possible carcinogenicity of certain chlorophenols. 95 percent pure 2,4,6-trichlorophenol has caused tumours to rats and mice. Tests with pentachlorophenol have been nonpositive except one study where pentachlorophenol showed promotor activity. Data of 2,3,4,6-tetrachlorophenol were not available. Four Swedish case-referent studies show an association between chlorophenol exposure and soft tissue sarcomas, malignant lymphomas, as well as cancer of nose and nasopharynx. On the basis of these studies technical chlorophenols should be held as suspected human carcinogens. However, it is not possible to conclude whether the possible risk is associated with the chlorophenols themselves, or the chlorinated dioxin and furan impurities.

The discussion about the hygienic and biological limit values ought to be based on the irritative effects, fetotoxic effects, and possible carcinogenicity of chlorophenols for animals and humans.

In Swedish, 115 references.

Keywords: Chlorophenols, maximum permissible levels, occupational exposure, irritation, fetotoxic effects, cancer.

13. LITTERATURFÖRTECKNING

1. Ahlborg U G. Metabolism of chlorophenols - studies on dechlorination in mammals. Swedish Environmental Protection Board PM 895, Stockholm 1977.
2. Ahlborg U G, Larsson K. Metabolism of tetrachlorophenols in the rat. Arch Toxicol 46(1978) 63.
3. Ahlborg U G, Larsson K, Thunberg T. Metabolism of pentachlorophenols in vivo and in vitro. Arch Toxicol 40(1978) 45-53.
4. Ahlborg U G, Lindgren J E, Mercier M. Metabolism of pentachlorophenol. Arch Toxicol 32(1974) 271-281.
5. Ahlborg U G, Thunberg T. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the in vivo and in vitro dechlorination of pentachlorophenol. Arch Toxicol 40(1978) 55-61.
6. Ahlborg U G, Thunberg T. Chlorinated phenols - occurrence, toxicity, metabolism, and environmental impact. CRC Crit Rev Toxicol 7(1980) 1-35.
7. Alexandersson R, Hedenstierna G. Pulmonary function after long-term exposure to trichlorophenol. Int Arch Occup Environ Health 49(1982) 275-280.
8. Andersen K J, Leighty E G, Takahashi M T. Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. J Agric Food Chem 20(1972) 649-656.
9. Arrhenius E, Renberg L, Johansson L. Subcellular distribution, a factor in risk evaluation of pentachlorophenol. Chem-biol Interact 18(1977a) 23-34.
10. Arrhenius E, Renberg L, Johansson L, Zetterqvist M A. Disturbance of microsomal detoxication mechanisms in liver by chlorophenol pesticides. Chem-biol Interact 18(1977b) 35-46.
11. Baader E W, Bauer H J. Industrial intoxication due to pentachlorophenol. Ind Med Surg 20(1951) 286-290.
12. Bahig M E, Kraus A, Klein W. Excretion and metabolism of 2,4,6-trichlorophenol-¹⁴C in rats. Chemosphere 10(1981) 323-327.
13. Bauchinger M, Dresch J, Schmid E, Hauf R. Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to pentachlorophenol (PCP). Mut Res 102(1982) 83-88.
14. Begley J, Reichert E L, Rashad M N, Klemmer H V, Siemsen A W. Association between renal function tests and pentachlorophenol exposure. Clin Toxicol 11(1977) 97-106.
15. Bishop C M, Jones A H. Non-Hodgkin's lymphoma of the scalp in workers exposed to dioxins. Lancet (1981) (ii)369.
16. Blank C E, Cooke P, Potter A H. Investigation for genotoxic effects after exposure to crude 2,4,5-trichlorophenol. Br J Ind Med 40(1983) 87-91.
17. Boutwell R K, Bosch D K. The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. Cancer Res 19(1959) 413-424.
18. Bradlaw J A, Garthoff L H, Hurley W E, Firestone D. Aryl hydrocarbon hydroxylase activity of 23 halogenated dibenzo-p-dioxins. Toxicol Appl Pharmacol 37(1976) 119.
19. Braun W H, Blau G E, Chenoweth M B. The metabolism/pharmacokinetics of pentachlorophenol in man, and a comparison with the rat and monkey model. Toxicol Appl Pharmacol 45(1978) 278.
20. Braun W H, Sauerstoff M W. The pharmacokinetic profile of pentachlorophenol in monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 38(1976) 525-533.
21. Braun W H, Young J D, Blau G E, Gehring P J. The pharmacokinetics and metabolism of pentachlorophenol in rats. Toxicol Appl Pharmacol 41(1977) 395-406.
22. von Buselmaier W, Rohrborn G, Propping P. Mutagenitäts-Untersuchungen mit Pestiziden im Host-mediated assay und mit dem Dominanten Letaltest an der Maus. Biol Zbl 91(1972) 311-325.
23. Carlsson G P. Effect of trichlorophenols on xenobiotic metabolism in rat. Toxicology 11(1978) 145.
24. Chernoff N, Kavlock R J. An in vivo teratology screen utilizing pregnant mice. J Tox Env Health 10(1982) 541-550.

25. Cook R R, Townsend J C, Off M G, Silverstein L G. Mortality experience of employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Occup Med* 22(1980) 530-532.
26. Crow K. Chloracne, the chemical disease. *New Scientist* 13.4.1978, 78-80.
27. Debets F M, Strik J J, Olie K. Effects of pentachlorophenol on rat liver changes induced by hexachlorophene with special reference to porphyria, and alterations in mixed function oxygenases. *Toxicology* 15(1980) 181-195.
28. Deichmann W B, Keplinger M L. Phenols and phenolic compounds. In Clayton G D and Clayton FE (Eds), *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. 2., 1st Ed, p. 1363. Interscience, New York 1963.
29. Deichmann W., Machle W, Kitzmiller K V, Thomas G. Acute and chronic effects of pentachlorophenol and pentachlorophenate upon experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther* 76(1942) 104-117.
30. EPA. Creosote, Inorganic Arsenicals and Pentachlorophenol. Position Document No 2/3. United States Environmental Protection Agency. Washington 1981.
31. Eriksson M, Hardell L, Berg N O, Möller T, Axelson O. Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances - a case-referent study. *Br J Ind Med* 38(1981) 27-33.
32. Exon J H, Koller L D. Effects of transplacental exposure to chlorinated phenols. *Env Health Persp* 46(1982) 137-140.
33. Exon J H, Koller L D. Effects of chlorinated phenols on immunity in rats. *Int J Immunopharmac* 5(1983) 131-136.
34. Fahrig R, Nilsson C A, Rappe C. Genetic activity of chlorophenols and chlorophenol impurities. In Rao, K R. (Ed), *Pentachlorophenol*. pp. 325-338. Plenum, New York 1978.
35. Farquharson M E, Gace J C, Northover J. The biological action of chlorophenols. *Br J Pharmacol* 13(1958) 20-24.
36. Fielder R J. Pentachlorophenol. Toxicity review 5. Health and Safety Executive. London 1982.

37. Firestone D, Ress J, Brown N L, Barron R P, Damico J N. Determination of polychlorodibenzodioxins and related compounds in commercial chlorophenols. *J Assoc Off Anal Chem* 55(1972) 85-92.
38. Fleischer M, Meiss R, Robenek H, Themann H, Eckhard R. Ultrastructural morphometric investigations on rat liver of young and adult rats after treatment with technical pentachlorophenol. *Arch Toxicol* 44(1980) 243-257.
39. Forsell J H, Shull L R, Kateley J R. Subchronic administration of technical pentachlorophenol to lactating dairy cattle: immunotoxicological evaluation. *J Toxicol Environ Health* 8(1981) 543-558.
40. Goldstein J A et al. Effects of pentachlorophenol on hepatic drug metabolizing enzymes and porphyria related to contamination with chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Biochem Pharmacol* 26(1977) 1549.
41. Greichus Y A, Libal G W, Johnson D D. Diagnosis and physiologic effects of pentachlorophenols on young pigs. I. Effects of purified pentachlorophenol. *Bull Environ Contam Toxicol* 23(1979) 418-422.
42. Grimm H G, Schellmann B, Schaller K H, Gossler K. Pentachlorophenolkonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten von Normalpersonen. *Zbl Bakt Hyg B* 174(1981) 77-90.
43. Götz R H, Schwartz L R, Greima H. Toxicity of pentachlorophenol and 2,4,6-trichlorophenol in isolated rat liver cells. Abstract. 7th Int Congr Pharmacol, Paris (1978) 257.
44. Hardell L. Relation of soft-tissue sarcoma, malignant lymphoma and colon cancer to phenoxy acids, chlorophenols and other agents. *Scand J Work Environ & Health* 7(1981) 119-130.
45. Hardell L, Eriksson M, Lenner P, Lundgren E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids - a case-control study. *Br J Cancer* 43(1981) 169-176.

46. Hardell L, Johansson B, Axelson O. Epidemiological Study of Nasal and Nasopharyngeal Cancer and Their Relation to Phenoxy Acid or Chlorophenol Exposure. *Am J Ind Med* 3(1982) 247-257.
47. Hardell L, Sandström A. Case-control study - Soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer* 39(1979) 711-717.
48. Hattula M L, Vasenius V M, Krees R, Arstila A V, Kihlström M. Acute and short-term toxicity of 2,3,4,6-tetrachlorophenol in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 26(1981) 795-800.
49. Hinkle D K. Fetotoxic effects of pentachlorophenol in the golden Syrian hamster (Abstract no. 42) *Toxicol Appl Pharmacol* 25(1973) 455.
50. Hoben H J, Ching S A, Casarett L J. A study of inhalation toxicity study. *Bull Environ Contam Toxicol* 15(1976) 463-465.
51. Hoben H J, Ching S A, Young R A, Casarett L J. A Study of the inhalation of pentachlorophenol by rats. V. Protein binding study of pentachlorophenol. *Bull Environ Contam Toxicol* 16(1976) 225.
52. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol 20. Some Halogenated Hydrocarbons. International Agency for Research or Cancer. Lyon 1979.
53. Innes J R et al. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice. A preliminary note. *J Natl Cancer Inst* 42(1969) 1101-1114.
54. Jakobsson I, Yllner S. Metabolism of ^{14}C -pentachlorophenol in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol* 29(1971) 513-524.
55. Jirasek L, Kalensky J, Kubck K. Acne chlorina and porphyria cutanea tarda during the manufacture of herbicides. *Cz Dermatol* 48(1973) 306-315.
56. Jirasek L, Kalensky J, Kubck K, Pazderova J, Lucas E. Acne chlorina, porphyria cutanea tarda and other manifestations of general intoxication during manufacture of herbicides. *Cz Dermatol* 49(1974) 145-157.

57. Johnson R L, Gehring P J, Kociba R J, Schwetz B A. Chlorinated dibenzodioxins and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect* 5(1973) 171-175.
58. Jyrälä A. Urinary excretion of sodium pentachlorophenolate as an indicator of exposure among Finnish saw-mill workers. A preliminary report. XVeme Congres International de Medecene du Travail, Wien 19-24.9.1966, Vol II-2, 889-892.
59. Kaila K, Saarikoski J. Toxicity of pentachlorophenol and 2,3,6-trichlorophenol to the crayfish (*Astacus Fluviatilis* L.). *Environ Pollut* 12(1977) 119-123.
60. Kauppinen T, Lindroos L. Chlorophenol exposure in sawmills. *Am Ind Hyg Assoc J* (in press).
61. Kerkvliet N I, Bächer-Steppan L, Smith J A. Immunotoxicity of pentachlorophenol: increased susceptibility to tumor growth in adult mice fed technical PCP-contaminated diets. *Toxicol Appl Pharmacol* 62(1982) 55-64.
62. Kerkvliet N I, Bächer-Steppan L, Claycomb A T, Craig A M, Sheggeby G G. Immunotoxicity of technical pentachlorophenol (PCP-T): Depressed Humoral Immune Responses to T-dependent and T-independent antigen stimulation in PCP-T exposed mice. *Fundam Appl Toxicol* 2(1982) 90-99.
63. Kimbrough R D, Linder R E. The effect of technical and purified pentachlorophenol on the rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 46(1978) 151-162.
64. Kirk-Othmer, *Handbuch der technischen Chemie*. Vol 5. Chlorophenols. pp. 325-338.
65. Klemmer H W, Wong L, Sato M M, Reichert E L, Korsak R J, Rashad M N. Clinical findings in workers exposed to pentachlorophenol. *Arch Environ Contam Toxicol* 9(1980) 715-725.
66. Knudsen I, Verachuuren H G, Den Tonkelaar E M, Kroes R, Helleman P F. Short-term toxicity of pentachlorophenol in rats. *Toxicol* 2(1974) 141.
67. Larsen R V, Born G S, Kessler W V, Shaw S M, Van Sickle D C. Placental transfer and teratology of pentachlorophenol in rats. *Environ Lett* 10(1975) 121-128.

68. Larsen R V, Kirsch L E, Shaw, S M, Christian J E, Born G S. Excretion and tissue distribution of uniformly labeled 14C-pentachlorophenol in rats. *J Pharm Sci* 61(1972) 2004.
69. Larsen K O, Hardt F. Klorfenoler, fenoksykarbonsyrer. Rapport fra en arbejdsgruppe. Arbejdstilsynet, København 1982.
70. Leighty E G, Fentiman A F. Conjugation of pentachlorophenol to palmitic acid by liver microsomes. *Bull Environ Contam Toxicol* 28(1982) 329-333.
71. Levin, J. Kemiska riskmoment i sågverksindustrien. Årsredogörelse, Umeå 1975, 7 s.
72. Levin J, Rappe C, Nilsson C. Use of chlorophenols as fungicides in sawmills. *Scand J Work Environ & Health* 2(1976) 71-81.
- 72b Luotamo M, Lindroos L, Pekari K. Urinary chlorophenols as indicators of exposure to chlorophenols in sawmill industry. Symposium on Toxicology. Abstracts. Jyväskylä, April 22-23, 1983, p.37
73. Madge D S. The effect of pentachlorophenol on intestinal solute absorption and fluid transfer in mice. *Gen Pharmacol* 12(1981) 169-175.
74. McCollister D D, Lockwood D T, Rowe V K. Toxicologic information on 2,4,5-trichlorophenol. *Toxicol Appl Pharmacol* 3(1961) 63-70.
75. McConnell E E, et al. The chronic toxicity of technical and analytical pentachlorophenol in cattle. I. *Clinicopathology. Toxicol Appl Pharmacol* 52(1980) 468-490.
76. Mercier M. Preparatory Study for Establishing Criteria (Exposure/Effect Relationships) for Humans, Doc. No. V/F/2500/1/76e, Luxembourg 1977, Commission of the European Communities, pp. 26-50.
77. Mercier M. Criteria (Dose-Effect Relationships) for Organochlorine Pesticides. Commission of the European Communities Pergamon Press. 1981, p. 157-176.
78. Müller W F. Metabolismus und kinetische Untersuchungen ausgewählter Chemikalien in Rhesusaffen und Schimpansen. GSF Ber O Technical Report 599(1981) 120-128.

79. Munakata K, Kuwahara M. Photochemical degradation products of pentachlorophenol. *Resid Rev* 25(1969) 13-23.
80. NCI. Bioassay of 2,4,6-trichlorophenol for possible carcinogenicity. Technical Report Services No 155, 1979.
81. Nilsson C A, Andersson K, Rappe C, Westermarck S O. Chromatographic Evidence for the formation of chlorodioxins from chloro-2-phenoxyphenols. *J Chromatogr* 96(1974) 137.
82. NRCC. Chlorinated phenols - criteria for environmental quality. National Research Council Canada. NRCC No 18578, Ottawa 1982.
83. NRCC. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins. Criteria for their Effects on Man and his Environment, National Research Council Canada. NRCC No 18574, Ottawa 1981.
84. NTIS, National Technical Information Service. Evaluation of Carcinogenic, Teratogenic and Mutagenic Activities of Selected Pesticides and Industrial Chemicals, Vol 1., Carcinogenic Study Washington DC, US Department of Commerce 1968.
85. Osterloh J, Letz G, Pond S, Becker C. An assessment of the potential testicular toxicity of 10 pesticides using the mouse-sperm morphology assay. *Mut Res* 116(1983) 407-415.
- 85b Pekari K, Boudene C, Aitio A. Kinetics of 2,4,6-trichlorophenol in different organs of the rat. *Arch Toxicol* (in press).
86. Rappe C, Garå A, Buser H R. Identification of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) in commercial chlorophenol formulations. *Chemosphere* 7(1978) 981-991.
87. Rappe C, Marklund S, Buser H R, Bosshardt H P. Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) by burning or heating chlorophenates. *Chemosphere* 7(1978) 269-281.
88. Rappe C, Nygren M, Buser H R, Kauppinen T. Occupational exposure to polychlorinated dioxins and dibenzofurans. In Chlorinated Dioxins and Related Compounds - Impact on the Environment. pp. 495-513. Hutzinger O. et al. (Eds), Pergamon Press, Oxford and New York 1982.
89. Roberts H J. Aplasic anemi and red cell aplasia due to pentachlorophenol. *South Med J* 76(1983) 45-48.

90. Ror P, Kundu P, Das A. Sodium pentachlorophenolate as a mutagenic agent. *Biotechnol Lett* 3(1981) 401-404.
91. Rozman T, Ballhorn L, Rozman K, Klaasen C, Greim H. Effect of cholestyramine on the disposition of pentachlorophenol in rhesus monkey. *J Toxicol Environ Health* 10(1982) 277-283.
92. Räsänen L, Mattila M L, Arstila A U. The mutagenicity of MCPA and its soil metabolites, chlorinated phenols, catechols, and some widely used slimicides in Finland. *Bull Environ Contam Toxicol* 18(1977) 565-571.
93. Savolainen H, Pekari K. Neurochemical effects of peroral administration of technical pentachlorophenol. *Res Commun Chem Patol Pharmacol* 23(1979) 97-105.
94. Schwetz B A, et al. Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. In *Chlorodioxines - origin and fate*. *Adv Chem Series* 120(1973) 55-69.
95. Schwetz B A, Keeler P A, Gehring P J. Effect of purified and commercial grade tetrachlorophenol on rat embryonal and fetal development. *Toxicol Appl Pharmacol* 28(1974a) 146-150.
96. Schwetz B A, Keeler P A, Gehring P J. The effect of purified and commercial grade pentachlorophenol on rat embryonal and fetal development. *Toxicol Appl Pharmacol* 28(1974b) 151-161.
97. Schwetz B A, Quast J F, Keeler P A, Humiston C G, Kociba R J. Results of two-year toxicity and reproduction studies on pentachlorophenol in rats. In Ranga Rao K (Ed) *Pentachlorophenol*, pp 301-309, Plenum, New York 1978a.
98. Schwetz B A, Quast J F, Keeler P A, Humiston C G, Kociba R J. Chronic toxicity and reproductive studies in rats given pentachlorophenol by the dietary route. *Toxicol Appl Pharmacol* 41(1978b) 138.
99. Sterling T D, Stoffman L D, Sterling D A, Mate G. Health effects of chlorophenol wood preservatives on sawmill workers. *Int J Health Serv* 12(1982) 559-571.
100. Thiess A M, Frenzel-Beyme R, Link R. Mortality study of persons exposed to dioxin in a trichlorophenol process accident that occurred in the BASF AG on November 17, 1953. *Am J Ind Med* 3(1982) 179-189.

101. Triebig G, Krekeler H, Kossler K, Valentin H. Investigations into neurotoxicity of work related materials. *Int Arch Occup Environ Health* 48(1981) 357-367.
102. Truhaut R. Research into the toxicology of pentachlorophenol. II Intoxications among wood workers. *Arch Mal Prof* 13(1952) 567.
103. Vinogradova V K, Kalyagonov P J, Sudonina L T, Elizarov G P. Hygienic characteristics of working conditions and health status of workers engaged in the production of sodium pentachlorophenolate (russ.). *Gig Tr Prof Zabol* 8(1973) 11-13.
104. Vizethum W, Görtz G. Induction of the hepatic microsomal and nuclear cytochrome P-450 system by hexachlorophene, pentachlorophenol and trichlorophenol. *Chem Biol Interact* 28(1979) 291-299.
105. Vogel E, Chandler J L. Mutagenicity testing of cyclamate and some pesticides in *Drosophila melanogaster*. *Experimentia* 30(1974) 621-623.
106. Wainstock de Calmanovici R, San Martin de Vaile L C. Effect of chlorophenols on porphyrin metabolism in rats and chick embryo. *Int J Biochem* 12(1980) 1039-1044.
107. Weinbach E C. The effect of pentachlorophenol on oxidative phosphorylation. *J Biol Chem* 210(1954) 545-550.
108. Weinbach E C. The influence of pentachlorophenol on oxidative and glycolytic phosphorylation in snail tissue. *Arch Biochem Biophys* 64(1956) 129.
109. Weinbach E C, Garbus J. Mechanism of action of reagents that uncouple oxidative phosphorylation. *Nature (London)* 221(1969) 1016.
110. Weinbach E C, Garbus J, Clacett E C. The interaction of uncoupling phenols with mitochondria and with mitochondrial protein. *J Biol Chem* 240(1965) 1811-1819.
111. Wong A S, Crosby D G. Photolysis of pentachlorophenol in water. In *Pentachlorophenol*, Rao R K (Ed), pp 19-25, Plenum, New York 1978.
112. Wyllie J A, Gaciba J, Benson W W, Yoder J. Exposure and contamination of the air and employees of a pentachlorophenol plant. Idaho-1972. *Pestic Monit J* 9(1975) 150-153.

113. Zack J A, Suskind R R. The mortality experience of workers exposed to tetrachlorodibenzodioxin in trichlorophenol process accident. J Occup Med 22(1980) 11-14.
114. Zimmerli B, Marschal T, Marek B. Investigation of the occurrence of pentachlorophenol in human urine. Mitt Geb Lebensmitt Hyg 70(1979) 443-450.
115. Zober A, Schaller K H, Gossler K, Krekeler H J. Pentachlorophenol and liver function - a pilot study of occupationally exposed groups. Int Arch Occup Environ Health 48(1981) 347-356.

APPENDIX I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av pentaklorfenol i luft och i urin

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Australien	0,5	1978	H	10
Belgien	0,5	1978	H	15
BRD	0,5	1983	H	7
Danmark	0,5	1984	H	3
DDR	0,5		H	5
	1		T	
Finland ¹⁾	0,5	1981	H	14
	1,5		KTV	
Island	0,5	1978	H	12
Italien	0,5	1978	H	10
Japan	0,5	1963	H	11
Jugoslavien	0,5	1971	H	10
Nederländerna	0,5	1981	S	9
Norge	0,5	1981	H	1
Polen	0,5	1976		10
Rumänien	0,5	1975	S	10
	1		T	
Schweiz	0,5	1980	H	16
Sovjetunionen ²⁾	0,1	1978	H	8
Storbritannien	0,5	1980	H	6
	1,5		T	
Sverige ³⁾	0,5	1985	H	4
	1,5		KTV	
Ungern	0,2	1980	S,H	2
	0,4		T	
USA (ACGIH)	0,5	1984-85	S	13
	1,5		STEL	
(NIOSH/OSHA)	0,5	1978	H	10

H = upptas genom huden
 KTV = korttidsvärde
 S = sensibiliserande
 T = takvärde
 STEL = short term exposure level

- 1) för tetraklorfenol, pentaklorfenol och deras natriumsalter
 2) även natriumpentaklorfenolat och koppartriklorfenolat
 3) för tri-, tetra- och pentaklorfenol och deras salter

I Finland används värdet 6 µmol/l som högsta rekommenderade klorfenolhalt i urin.

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljolooven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo 1981.
2. A munkavédelmről szolo minisztertanácsi rendelet és a kapcsolodo legfontosabb elöirások. I. Tánácsics Könyvkiado. Budapest 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over graensevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri, Kobenhavn 1984. ISBN 87-7534-217-0.
4. Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling. AFS 1984:5, Liber Tryck Stockholm 1984. ISSN 0348-2138.
5. DDR-Standard: Maximale zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TLG 32610/02, Gruppe 963601. Staatverlag der DDR, Berlin 1981.
6. Health and Safety Executive: Guidance note EH 15/80. Threshold limit values 1980. HMSO 1981.
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1983. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Verlag Chemie, Bonn 1983.
8. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub Reinhalt Luft 39(1979) 56-62.
9. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.

10. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva 1980.
11. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980.
12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni i andrumslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit risikins. Reykjavik 1978.
13. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati 1984. ISBN 0-936712-54-6.
14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere 1981.
15. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.
16. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 1980.

APPENDIX II. Provtagning och analysmetoder

Klorfenolångorna i luft på arbetsplatser kan uppsamlas på porös polymer Amberlite XAD-2 (1). Också absorptionsvätska, t.ex. toluen, kan användas för provsamlingen (2).

Klorfenolerna måste deriveras (t.ex. metyleras eller acetyleras) före analys med gaskromatografi (EC-detektor) (1,3). Detektionsgränsen är vanligen $0,5-5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ beroende på provsamlingsmetod och -tid. De fasta klorfenolerna och deras salter uppsamlas på filter, som extraheras varefter extrakten deriveras och analyseras gaskromatografiskt (4).

Klorfenolerna i urin kan bestämmas med gaskromatografi eller vätskekromatografi. Proven surgörs och konjugaten spjälkas med kokning. Därefter extraheras proven och analyseras med vätskekromatografi (5). Med den gaskromatografiska metoden måste proven deriveras före analys (3,6). Detektionsgränsen är ca $0,01 \mu\text{mol}/\text{l}$.

REFERENSER TILL APPENDIX II.

1. Levin J O, Nilsson C A, Burström M, Carleborg L. Provtagning och analys av organiska ämnen på gränsvärdeslistan IV. Undersökningsrapport 1978:24. Arbetsarkivstyrelsen 1978.
2. Kauppinen T, Lindroos L. Chlorophenol exposure in sawmills. Am Ind Hyg Assoc J (in press).
3. Rudling L. Determination of pentachlorophenol in organic tissues and water. Water Research, Pergamon Press. Vol 4, 1979, pp 533-537.
4. Levin J O, Nilsson C A. Chromatographic determination of polychlorinated phenols, phenoxyphenols, dibenzofurans and dibenzodioxines in wood-dust from worker environments. Chemosphere 6(1977) 443-448.
5. Pekari K, Aitio A. A simple liquid chromatographic method for the analysis of penta- and tetrachlorophenols in urine of exposed workers. J Chromatography 232(1982) 129-136.
6. Bevenue A, Wilson J R, Potter E F et al. A Method for the Determination of Pentachlorophenol in Human Urine in Picogram Quantities. Bull Env Contamin Toxicol 1(1966) 257-266.

APPENDIX III. Dokument publicerade av Nordiska
Expertgruppen

1.	Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37) Arbete och	Hälsa	1978:21
2.	Toluen	"-	1979:5
3.	Triklöretylen	"-	1979:13
4.	Styren	"-	1979:14
5.	Metylenklorid	"-	1979:15
6.	Oorganisk bly	"-	1979:24
7.	Tetrakloretylen	"-	1979:25
8.	Krom	"-	1979:33
9.	Diisocyanater	"-	1979:34
10.	Xylen	"-	1979:35
11.	Klor och klordioxid	"-	1980:6
12.	Kolmonoxid	"-	1980:8
13.	Borsyra och borax	"-	1980:13
14.	Etylenglykol	"-	1980:14
15.	Isopropanol	"-	1980:18
16.	Hexan	"-	1980:19
17.	1-Butanol	"-	1980:20
18.	Koppar	"-	1980:21
19.	Epiklorhydrin	"-	1981:10
20.	Bensen	"-	1981:11
21.	Metylkloroform (1,1,1-triklormetan)	"-	1981:12
22.	Zink	"-	1981:13
23.	MCPA (4-klor-2-metylfonoxiättiksyra)	"-	1981:14
24.	Oorganisk arsenik utom arsenikväte	"-	1981:22
25.	Mineralull	"-	1981:26
26.	Nickel	"-	1981:18
27.	Kadmium	"-	1981:29
28.	Dioxan	"-	1982:6
29.	Etylenoxid	"-	1982:7
30.	Mangan och metylcyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	"-	1982:10
31.	Ftalater	"-	1982:12

32.	Kobolt	"-	1982:16
33.	Vanadin	"-	1982:18
34.	Lustgas	"-	1982:20
35.	Industribensin	"-	1982:21
36.	Syntetiska pyretroider: permetrin	"-	1982:22
37.	Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	"-	1982:27
38.	Dimetylformamid	"-	1982:28
39.	Asbest	"-	1982:29
40.	Dihydrogensulfid	"-	1982:31
41.	Hydrogenfluorid	"-	1983:7
42.	Akrylater och metakrylater	"-	1983:21
43.	Metyletylketon	"-	1983:25
44.	Propylenglykol	"-	1983:27
45.	Nitrösa gaser	"-	1983:28
46.	Motorbensin	"-	1984:7
47.	Halotan	"-	1984:17
48.	Svaveldioxid	"-	1984:18
49.	Furfurylalkohol	"-	1984:24
50.	Benomyl	"-	1984:28
51.	Fenol	"-	1984:33
52.	Klormequatklorid	"-	1984:36
53.	Metanol	"-	1984:41

Insänt för publicering 1984.11.05.