

NR 2000:2 I

# Vetenskapliga Underlag för Hygieniska Gränsvärden 2 I

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden*  
*Ed. Johan Montelius*

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-581-3 ISSN 0346-7821 <http://www.niwl.se/ah/>



*Arbetslivsinstitutet*

Arbetslivsinstitutet är ett nationellt kunskapscentrum för arbetslivsfrågor. På uppdrag av Näringsdepartementet bedriver institutet forskning, utbildning och utveckling kring hela arbetslivet.

Arbetslivsinstitutets mål är att bidra till:

- Förnyelse och utveckling av arbetslivet
- Långsiktig kunskaps- och kompetensuppbyggnad
- Minskade risker för ohälsa och olycksfall

Forskning och utveckling sker inom tre huvudområden; arbetsmarknad, arbetsorganisation och arbetsmiljö. Forskningen är mångvetenskaplig och utgår från problem och utvecklingstendenser i arbetslivet. Verksamheten bedrivs i ett tjugotal program. En viktig del i verksamheten är kommunikation och kunskapsspridning.

Det är i mötet mellan teori och praktik, mellan forskare och praktiker, som det skapas nya tankar som leder till utveckling. En viktig uppgift för Arbetslivsinstitutet är att skapa förutsättningar för dessa möten. Institutet samarbetar med arbetsmarknadens parter, näringsliv, universitet och högskolor, internationella intressenter och andra aktörer.

Olika regioner i Sverige har sina unika förutsättningar för utveckling av arbetslivet. Arbetslivsinstitutet finns i Bergslagen, Göteborg, Malmö, Norrköping, Solna, Stockholm, Söderhamn, Umeå och Östersund.

För mer information eller kontakt, besök vår webbplats [www.niwl.se](http://www.niwl.se)

## ARBETE OCH HÄLSA

---

Redaktör: Staffan Marklund  
Redaktion: Mikael Bergenheim, Anders Kjellberg, Birgitta Meding, Gunnar Rosén och Ewa Wigaeus Tornqvist

© Arbetslivsinstitutet & författarna 2000  
Arbetslivsinstitutet,  
112 79 Stockholm

ISBN 91-7045-581-3  
ISSN 0346-7821  
<http://www.niwl.se/ah/>  
Tryckt hos CM Gruppen

# Förord

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

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

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

Detta är den 21:a omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 1999 till och med augusti 2000. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 79). Redigering för tryckning har gjorts av Karin Sundström.

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

### **Kriteriegruppen har följande sammansättning (augusti 2000)**

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Olav Axelson		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Linköping
Sture Bengtsson		Industrifacket
Sven Bergström		LO
Lennart Dencker		Institutionen för Farmaceutisk biovetenskap, Uppsala
Christer Edling		Arbets- och Miljömedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Johan Högberg	Ordförande	Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Anders Iregren		Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Lung och Klimatprogrammet, Arbetslivsinstitutet
Carola Lidén		Yrkes- och Miljödermatologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Bengt Olof Persson	Observatör	Arbetskyddsstyrelsen
Bengt Sjögren		Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Harri Vainio		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Kerstin Wahlberg	Observatör	Arbetskyddsstyrelsen
Arne Wennberg		Internationella sekretariatet, Arbetslivsinstitutet
Olof Vesterberg		Lung och Klimatprogrammet, Arbetslivsinstitutet

# Innehåll

## Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

Antimon och antimonföreningar	1
Utkast: Birgitta Lindell, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Kaliumhydroxid	15
Utkast: Solveig Walles, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Krom	19
Utkast: Bodil Carlstedt-Duke, Yrkesmedicin, Stockholm	
Pentylacetat (amylacetat)	41
Utkast: Birgitta Lindell, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Trädamm	51
Utkast: Kåre Eriksson och Ingrid Liljelind, Yrkes- och miljömed. klin., Norrlands Universitetssjukhus, Umeå	
Natriumhydroxid	72
Utkast: Solveig Walles, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Sammanfattning	78
Summary	78
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	79

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Antimon och Antimonföreningar

1999-12-08

Underlaget baserar sig huvudsakligen på ett kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen (6).

### Kemisk-fysikaliska data

Ämne, formel	CAS nr	Mol.vikt	Smältp. (°C)	Kokp. (°C)	Löslighet i kallt vatten
Antimon, Sb	7440-36-0	121,75	630,5	1750	olösl
Antimontrisulfid, Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	1345-04-6	339,68			
som antimonorange	1345-04-6	339,68	550	ca 1150	olösl.
som stibnit	1317-86-8; 7446-32-4	339,68	550	ca 1150	olösl.
Antimonpentasulfid, Sb <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	1315-04-4	403,80	sönd.75	-	olösl.
Antimontrioxid, Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1309-64-4	291,50			
som senarmontit	12412-52-1	291,52	656	subl. 1550	mkt lite lösl.
som valentinit	1317-98-2 1332-81-6	291,52 307,52	656	1550	mkt lite lösl.
			930	-	mkt lite lösl.
Antimonpentoxid, Sb <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , Sb <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	1314-60-9	323,50	380, 930	-	mkt lite lösl.
Antimonselenid, Sb <sub>2</sub> Se <sub>3</sub>	1315-05-5	480,40	611	-	mkt lite lösl.
Antimontrijodid, SbI <sub>3</sub>	7790-44-5	502,47	170	401	sönd.
Antimontribromid, SbBr <sub>3</sub>	7789-61-9	361,48	96,6	280	sönd.
Antimontriklorid, SbCl <sub>3</sub>	10025-91-9	228,11	73,4	283	mkt lösl.
Antimonpentaklorid, SbCl <sub>5</sub>	7647-18-9	299,00	2,8	79	sönd.
Antimontrifluorid, SbF <sub>3</sub>	7783-56-4	178,75	292	subl. 319	mkt lösl.
Antimonpentafluorid, SbF <sub>5</sub>	7783-70-2	216,7	7	149,5	lösl.
Antimonhydrid, SbH <sub>3</sub> (stibin)	7803-52-3	124,78	-88	-17,1	ngt lösl.
Antimonkaliumtartrat, K <sub>2</sub> [Sb <sub>2</sub> (C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> ]x3H <sub>2</sub> O	28300-74-5	667,87	-	-	lösl.

subl.=sublimerar; sönd.=sönderfaller. Data i tabellen från 6, 8, 33, 35, 44, 46.

Antimon är en silvervit, spröd, hård halvmetall, som lätt pulvriskas (53, 70). Antimon förekommer i många olika mineral bl a stibnit (53). Oxidationstalen hos antimon kan vara -3, 0, +3 och +5 (53). Femvärt antimon har en tendens att övergå till trevärt antimon i sur miljö och fungerar därigenom som oxidationsmedel (70). Antimon oxideras långsamt i fuktig luft och bildar en svartgrå blandning av antimon och antimonoxid (70). Om metallen föreligger som luftburen partikel kan oxidationen gå snabbare (51). Då metallen brinner i luft bildas vita, vitlöksdoftande ångor av antimontrioxid. Antimonhydrid, även kallad stibin, är vid rumstemperatur en färglös gas med obehaglig lukt (70).

### **Förekomst, användning**

Antimon används i stor utsträckning som legeringsmetall i bly-, tenn- och kopparlegeringar för att ge hårdhet (4, 6). Inom industrin förekommer metall innehållande antimon t ex i bilbatterier, lödmetall, kabelarmering, elektroder, typer som används vid tryckning och ammunitionskulor. Antimon med hög renhet används i halvledare, i termoelektrisk utrustning och inom glasindustrin. Antimontrioxid brukas t ex som vitt pigment i färg, som katalysator och inom läkemedelsindustrin för tillverkning av organiska antimonsalter. Antimontrioxid kombinerat med en halid har utbredd användning som flamskyddsmedel t ex i textilier. Antimontrisulfid och/eller antimonpentasulfid används bl a som pigment, i fyrverkeripjäser, i tändstickor och för vulkanisering vid gummitillverkning. Antimontriklorid kan förekomma bl a vid textilfärgning och i processer inom kemisk industri. Organiska antimonsalter används vid behandling av parasitinfektioner (4, 6, 46, 49).

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

Antimon och dess föreningar kan tas upp från mag-tarmkanalen (2, 6, 15, 25, 43), men upptaget av svårösliga oorganiska antimonföreningar torde vara begränsat (3, 9, 27). Lungretentionsdata från djurexperimentella studier antyder att svårösliga antimonföreningar tas upp dåligt via lungorna men att vattenlösliga antimonföreningar tas upp betydligt bättre (16, 20, 28, 51). Andelen antimon i lungorna (av den totala kroppsbördan) hos gnagare beräknades i två studier med hjälp av radioaktivt märkt antimon. Det konstaterades att <1% återfanns i lungorna 2 timmar efter inhalationsexponering för trevärd respektive femvärd antimontratartraerosol, medan mängden antimon i lungorna efter inhalationsexponering för antimontriklorid efter 2 dagar uppgick till 35-50% (16, 20).

Vid försök in vitro med blod från människa har det påvisats att trevärt antimon binder till röda blodkroppar i mycket högre utsträckning än femvärt antimon (66). Vid upprepad exponering via dricksvatten för antimonkaliumtartrat påvisades ansamling av antimon i röda blodkroppar hos råtta, medan betydligt lägre koncentrationer av antimon uppmättes i olika organ (mjälte, lever >njurar >hjärna, fett) (55). Lokalisering till röda blodkroppar och distribution till lever, mjälte och njurar rapporterades även i en inhalationsstudie (försöksdjur) vid akut exponering

för stibin (62). Ansamling av antimon i sköldkörteln noterades i en studie på råttor vid peroral långtidsadministration av antimontrioxid (27). Det har vidare påvisats i djurförsök att lösliga antimonsalter kan passera placentabariären och utsöndras i modersmjölk (25). Det finns få data avseende distribution av antimon efter upptag hos yrkesmässigt exponerade personer. I en studie över smältverks- och raffinaderiarbetare i Sverige rapporterades nivåer av antimon i lårben, som kan tyda på viss deposition av antimon i benvävnad (45). De största mängderna antimon vid peroral exponering för ett vattenlösligt antimonsalt (förgiftningsfall) uppgavs i en studie föreligga i lever, galla/gallblåsa och mag-tarmslemhinna (43).

Den huvudsakliga utsöndringsvägen för antimon hos människa har uppgivits vara njurarna (21), men antimon kan även utsöndras via faeces och det har påvisats att enterohepatiskt kretslopp förekommer (2). Djurdata indikerar att antimon (antimontriklorid) elimineras i gallan i form av glutationkonjugat och utsöndras i urinen i oorganisk form (2). Snabb utsöndring av antimon i urinen rapporterades i en studie (människa) i samband med akut förgiftning med antimontriklorid (65). Långsam utsöndring konstaterades i en annan studie hos en arbetare med antimondamm-lunga - förhöjda antimonnivåer i urinen kunde påvisas flera år efter avslutad exponering (47). I en studie över arbetare exponerade för låga halter (upp till 0,04 mg Sb/m<sup>3</sup> vid personburen provtagning) antimontrioxid respektive antimontrioxid och stibin i samband med produktion av batterier beräknades att halveringstiden för utsöndring i urin var ca 4 dagar (39). En signifikant korrelation mellan Sb koncentrationen i luft och blod/urin kunde påvisas och genom linjär extrapolering gjordes en grov beräkning av biologiska exponeringsekvivalenter. En lufthalt på 0,1 mg Sb/m<sup>3</sup> (kalkylerad som Sb i totaldamm) skulle därvid enligt författarna motsvara en urinkoncentration på 60 µg Sb/g kreatinin och en blodkoncentration på 50 µg Sb/l (39). Vid mätning av antimon i urin och luft (personburen provtagning) i samband med tillverkning av oorganiska femvärda antimonföreningar beräknades i ett annat arbete att 8 timmars exponering för lufthalter på ca 500 µg Sb/m<sup>3</sup> resulterade i en ökning av Sb-koncentrationen i urin med i genomsnitt 35 µg/g kreatinin (2).

## **Toxiska effekter**

### *Djurdata*

Den akuta toxiciteten varierar avsevärt mellan olika antimonföreningar. LD<sub>50</sub> på råttor vid peroral administration av antimontrioxid uppgavs i en gammal studie (63) till >20 g/kg. LD<sub>50</sub> vid peroral administration (råttor) av antimontriklorid och antimontriklorid har rapporterats vara 1115 respektive 675 mg/kg (1). Dödsfall rapporterades i en studie (32) efter 4-8 timmar vid 15 minuters exponering av möss för 30-50 ppm (155-259 mg/m<sup>3</sup>) stibin. Ämnet kan skada de röda blodkropparna och förorsaka hemolys. Vid exponering av marsvin under 1 timme för 65 ppm (337 mg/m<sup>3</sup>) stibin påvisades blodbildsförändringar, utsöndring av hemoglobin i urinen, anemi och minskad urinutsöndring (67). Lungskador och ödem (men ej hemoglobinuri) påvisades vid korttidsexponering (1 timme) av hund och katt för 40-45 ppm (207-233 mg/m<sup>3</sup>) (67).



Vid inhalationsexponering med oorganiska svårösliga antimonföreningar har lungförändringar, som kan antas bero på dammets irriterande egenskaper, samt effekter på hjärta och ögon rapporterats (tabell 1). Vid högre doser har även effekter på lever och mjälte påvisats (tabell 1). Lätta förändringar i lungorna (bl a blödningar fokalt) rapporterades i en studie på råttor vid upprepad exponering under 6 veckor för antimontrisulfid, vid lufthalten  $3,1 \text{ mg/m}^3$ . EKG-förändringar och histopatologiska förändringar i hjärtat observerades i samma studie vid exponering under 6-10 veckor för  $3,1-5,6 \text{ mg/m}^3$  (7). I ett långtidsförsök på råttor med exponering för  $0,06, 0,5$  och  $4,5 \text{ mg/m}^3$  antimontrioxid (renhet: 99,7%) påvisades inflammatoriska förändringar (interstitiell och granulomatös inflammation) och fibros i lungorna 6-12 månader efter avslutad exponering vid exponeringsnivån  $4,5 \text{ mg/m}^3$  (51). I denna studie indikerades också en ökad incidens linsgrumling i alla dosgrupper (speciellt hos hondjur), men inget tydligt dos-responssamband kunde påvisas och betydelsen av observationen är oklar. I en opublicerad studie (Watt, 1983, citerad i 3 och 35) uppgavs att lungförändringar (bl a fokal fibros, hyperplasi, ökad lungvikt, inflammatoriska förändringar) observerats vid inhalationsexponering av honråttor för  $1,9$  och  $5 \text{ mg/m}^3$  antimontrioxid under 1 år.

Förändringar i lever och mjälte har påvisats vid upprepad exponering för  $45 \text{ mg/m}^3$  antimontrioxid (14). Vid upprepade injektioner i bukhålan under 3 månader av antimonkaliumtartrat noterades leverskada (inflammation, fibros) hos råttor, vid dosnivåer från  $3 \text{ mg/kg}$  kroppsvikt (15). Milda, reversibla histologiska förändringar i levern rapporterades i en annan studie vid administration av 5 ppm antimon som antimonkaliumtartrat i dricksvatten (motsvarande ca  $0,6 \text{ mg/kg}$  kroppsvikt/dag) till råttor under 3 månader (55).

#### *Humandata*

Antimon är kraftigt irriterande för mag-tarmkanalen. Akuta förgiftningssymptom vid peroralt intag innefattar bl.a. bukkramper, illamående, kräkning, diarré (43). Lever- och njurskada har noterats vid svåra förgiftningar (43). Lindriga förgiftningssymptom (metallsmak i munnen, lätt smärta i maggropen, svårighet att svälja) rapporterades i en studie efter intag av okänd mängd antimontrisulfid. Blodnivån uppmättes i detta fall till  $5,1 \mu\text{g Sb/l}$  några timmar efter intaget (2).

Störningar i mag-tarmkanalen samt brännskador/irritation på hud och ögon och irritationseffekter i övre luftvägarna rapporterades i en studie hos några arbetare, som under korta perioder (ej närmare preciserat) exponerats för rök/spray eller ånga i samband med läckage från ett slutet system innehållande antimontriklorid som 98%-ig lösning i vattenfri saltsyra (65). Koncentrationen av antimon i urinen 1-2 dygn efter exponeringen uppmättes till  $1-5 \text{ mg Sb/l}$  hos några personer med symptom från mag-tarmkanalen. Lufthalterna uppskattades ha varit upp till  $73 \text{ mg Sb/m}^3$  och  $146 \text{ mg HCl/m}^3$ .

Symptom/påverkan på 69 av 78 arbetare, som i samband med smältverksarbete exponerats för rök innehållande antimonoxid rapporterades i en äldre studie (57). Sår i näsan/blödning i näsan och inflammatoriska förändringar i luftvägarna var vanligt förekommande och hos några personer som insjuknade akut 2-12 timmar efter exponering för "höga" lufthalter påvisades lunginflammation. Dermatitis före-

kom sporadiskt. Flera av de mest exponerade arbetarna rapporterade även symptom från mag-tarmkanalen och nervsystemet ( yrsel, huvudvärk, "stickningar") och hos en arbetare, som hade betydande mängder antimon i urinen (600 mg/l), konstaterades tecken på njurskada (albumin i urinen). Muskelsmärter uppgavs förekomma i enstaka fall. Uppmätta lufthalter av antimon varierade avsevärt. Koncentrationer mellan 0,9 och 71 mg/m<sup>3</sup> i andningszonen och mellan 0,4 och 23 mg/m<sup>3</sup> vid stationära mätningar rapporterades. Den genomsnittliga koncentrationen uppgavs vara 10-12 mg/m<sup>3</sup>. Även exponering för arsenik (upp till 5 mg/m<sup>3</sup> i andningszonen) och i vissa fall natriumhydroxid förekom och detta kan ha påverkat utfallet i studien.

Irritation av luftvägarna har rapporterats i flera andra studier vid exponering för antimon. Allvarligt lungödem och brännskador rapporterades i några fall (inga exponeringsdata) i samband med exponering för antimonpentaklorid vid produktionsstörning (12). I två studier uppgavs näsirritation och upprepade näsblödningar hos enstaka personer som exponerats för antimontrioxidamm/-rök och antimonmetallamm, men det kan inte uteslutas att exponering för andra ämnen kan ha bidragit till effekterna (11, 68). I den ena studien (68) uppmättes antimonhalten i andningszonen hos en arbetare med antimondermatit som fått näsblödningar. Under arbetsprocessen krossades antimonmetall med mycket hög renhet (99,86%) och upphettades tillsammans med andra metaller. Den genomsnittliga antimonhalten under 8 timmar (andningszonen) beräknades till 0,39 mg Sb/m<sup>3</sup>. Genomsnittlig koncentration under en 250-minutersperiod var 0,67 mg Sb/m<sup>3</sup>. Det uppgavs dock att mycket högre lufthalter sannolikt förekommit under korta perioder (68).

Exponering för oorganiskt antimondamm (framför allt i form av antimontrioxid) under längre tid har rapporterats förorsaka dammlunga (antimonios). Denna typ av dammlunga anses påminna röntgenologiskt och kliniskt om andra typer av dammlunga t ex koldammlunga (26, 47, 48, 56). I en studie rapporterades dammlunga (verifierad genom röntgen) hos 44 av 244 processarbetare vid ett antimonsmältverk (48). Det uppgavs i en senare studie (49) att man vid mätning av antimon i luften under 1980-talet erhållit genomsnittliga värden omkring 0,5 mg/m<sup>3</sup> (TWA), men att lufthalterna av antimon tidigare hade legat betydligt högre (49). Detta påstående styrks av ett arbete publicerat 1963 (47), där det anges att lufthalten av antimon (medelvärde) vid mätningar på olika platser i smältverket i de flesta fall varierat mellan 0,5 och 5,3 mg/m<sup>3</sup>. Ingen beskrivning av dammets sammansättning föreligger, men antimon förelåg troligen främst som oxid. I en annan studie (56) rapporterades att dammlunga (verifierad genom röntgen) kunde påvisas hos 51 smältverksarbetare som exponerats för antimontrioxid (39-89%) och antimonpentoxid (2-8%) samt små mängder av bl a fri kiseldioxid och arseniktrioxid (0,2-6%) under 9 år eller mer. Uppmätta dammhalter uppgavs variera mellan 17 och 86 mg/m<sup>3</sup>. Hosta och andfåddhet förekom hos exponerade personer och det rapporterades att emfysem och inflammatoriska förändringar (kronisk bronkit, inflammation i de övre luftvägarna) påvisats hos en del av de exponerade. Konjunktivit observerades hos drygt 1/4 av de exponerade personerna. I vilken mån rökning bidragit till rapporterade symptom framgår inte.

Läkemedel innehållande antimon kan vara toxiska för hjärtat och dödsfall har rapporterats (5, 7, 49, 59, 70). Om påverkan på hjärtat förekommit vid yrkesmässig exponering för antimon är inte klarlagt. I en studie över 125 arbetare, som exponerats för damm innehållande antimonttrisulfid under 8 månader till 2 år i samband med tillverkning av slipskivor rapporterades 6 hastiga dödsfall (7). Alla dödsfall utom ett bedömdes bero på hjärtpåverkan. EKG-förändringar rapporterades i samma studie hos 37 av 75 undersökta arbetare. Under tidigare år (16 år utan antimonexponering) inträffade endast ett dödsfall (hjärtinfarkt) på den avdelningen. När användningen av antimonttrisulfid upphörde inträffade inga nya dödsfall beroende på hjärtsjukdom och ingen onormal ökning av hjärtkärlbesvär rapporterades vid avdelningen. EKG-förändringar kvarstod dock hos 12 personer. Lufthalten av antimon angavs till mellan 0,6 och 5,5 mg/m<sup>3</sup>; dock vanligen >3 mg/m<sup>3</sup>. Det anges inte om arsenik eller andra ämnen ingick i dammet. På basis av denna studie går det inte att fastställa om ett orsakssamband mellan exponering för antimonttrisulfid och hjärtpåverkan föreligger. I en annan studie (9), där några personer exponerades för mycket höga koncentrationer damm (42-52 mg/m<sup>3</sup>) av mycket ren antimonttrisulfid (<0,07% arsenik, <0,18% bly) uppgavs att dammet knappast absorberats och att inga symptom på förgiftning förekom hos exponerade personer.

Inga definitiva slutsatser kan heller dras på basis av de epidemiologiska studier (37, 49, 60) över arbetare exponerade för antimon vid smältverk som publicerats (sannolikt exponering även för t ex arsenik och bly). SRR för mortalitet p g a ischemisk hjärtsjukdom rapporterades i en studie (60) vid jämförelse med tre olika kontrollgrupper vara 1,49 (90% CI 0,84-2,63), 1,22 (90% CI 0,78-1,89) respektive 0,91 (90% CI 0,84-1,09). I en annan studie rapporterades att antalet observerade dödsfall i ischemisk hjärtsjukdom var lägre än förväntat. Vid redovisning av resultatet 1994 (olika resultat redovisas i referens 37 och 49) anges 49 observerade vs 60,5 förväntade dödsfall (37).

Kontakteksem har rapporterats vid yrkesmässig exponering för antimon (speciellt antimontrioxid) (6, 47, 49, 56, 64, 68). Hudförändringar (bl a karakteristiska utslag s k "antimony spots") med intensiv klåda, uppträder framför allt vid hudexponering i varm och fuktig miljö, i samband med svettning. De försvinner vanligen snabbt då exponeringen upphör (47, 56, 64, 68). Antimontrioxid kan även vara hudsensibiliserande (13, 50).

## Mutagenicitet

Antimontrioxid, antimonpentoxid, antimontriklorid och antimonpentaklorid var negativa i mutagentester på *E. coli* och *Salmonella*-bakterier in vitro (18, 38, 41), men genotoxicitet rapporterades i två av fyra studier vid prövning med antimontrioxid, antimontriklorid eller antimonpentaklorid i andra bakterietester in vitro (38, 41, 42, 52). Ökad viral transformation av däggdjursceller påvisades i en studie vid prövning med antimontriacetat in vitro (10). Vid prövning på däggdjursceller (in vitro) med antimontrioxid kunde mutagen aktivitet inte påvisas (18). Signifikant ökning av systerkromatidutbyten observerades vid test med

antimontrioxid och antimotriklorid (men ej antimonpentoxid eller antimonpentaklorid) på humanlymfocyter och däggdjursceller in vitro (24, 41). Induktion av mikrokärnbildning påvisades vidare med antimotriklorid i tester på däggdjursceller och humanceller in vitro (22, 23, 34). Indikationer på DNA-strängbrott (men ej DNA-protein tvärbindingar) noterades i en annan studie vid prövning med antimotriklorid på däggdjursceller in vitro (23). Kromosomavvikelse påvisades vid test med antimontrioxid på humanlymfocyter in vitro (18). Signifikant ökning av celler med kromatidbrott observerades vid prövning med natriumantimontartrat på humanleukocyter in vitro (54).

Få in vivo-studier föreligger. I en studie uppgavs att signifikant ökning av kromosomavvikelse i benmärgsceller inte kunde påvisas vid peroral engångsadministration av 400-1000 mg antimontrioxid/kg kroppsvikt till mus (29). Samma författare rapporterade dock en dosrelaterad ökning av incidensen kromosomavvikelse i benmärgsceller - men inga signifikanta effekter på könsceller ("sperm head abnormalities") - vid daglig sondmatning med 400-1000 mg antimontrioxid/kg kroppsvikt under 1-3 veckor. Vid den högsta dosen dog djuren efter 3 veckors exponering. De dagsdoser av antimontrioxid som administrerades ansågs motsvara 1/50, 1/30 och 1/20 av LD<sub>50</sub> (31). Inga uppgifter angående ämnets renhet lämnades i någon av referenserna (29, 31). I en senare studie kunde tecken på kromosomskadande effekter, registrerade som ökning av mikrokärnor i röda blodkroppar i benmärgen, inte påvisas vid administration av motsvarande doser (18). I denna studie gavs antimontrioxid med hög renhet (99,9% ) peroralt till mus som en enstaka hög dos (5 g/kg) eller i lägre doser (400-1000 mg/kg/dag) under upp till 3 veckor (18). Testmaterialet inducerade inga tecken på klinisk toxicitet, men hos honmöss som erhöll 5 g/kg noterades en övergående minskning av andelen omogna röda blodkroppar (18). Vid peroral administration av upp till 5 g/kg antimontrioxid till råttor (enstaka dos) påvisades inga tecken på ökad DNA-reparation i leverceller (18).

DNA-strängbrott (mjälte) uppträdde efter peroral administration av 1500 mg antimotriklorid/kg kroppsvikt till mus (Ashry et al, 1988, citerad i 6). Kromosomavvikelse i benmärgsceller (dosberoende) påvisades i en annan studie på mus vid peroral engångsadministration av 70-233 mg antimotriklorid/kg kroppsvikt (renhet anges ej). Doserna beräknades vara 1/10, 1/5 och 1/3 av LD<sub>50</sub>, (30).

Kaliumantimontartrat (renhet anges ej) har också prövats i en cytogenetisk test in vivo (19). 2, 8,4 eller 14,8 mg/kg (den högsta dosen=maximalt tolererbar dos dvs LD<sub>5</sub>) injicerades i bukhålan på råttor som en enstaka dos eller under 5 dagar. Signifikant ökning av kromosomavvikelse noterades redan vid den lägsta dosen, såväl vid akut (linjär ökning med dosen) som subakut exponering (maximal effekt vid intermediär dos).

## **Carcinogenicitet**

Ökad tumörförekomst påvisades ej hos mus som fått 5 ppm kaliumantimontartrat i dricksvatten under hela livstiden (61).

I en studie (28), där han- och honråtta (90 djur/grupp) exponerades för genomsnitt 45-46 mg/m<sup>3</sup> antimontrioxid (arsenik 0,004%) respektive 36-40 mg/m<sup>3</sup> antimonmalm (huvudsakligen antimontrisulfid; 0,08% arsenik) 7 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till ett år och avlivades senast 5 månader efter avslutad exponering påvisades ökad incidens (p<0,001) av olika typer av lungtumörer hos hondjur (båda ämnena). Lungtumörer observerades efter 41-72 veckor hos 19/70 (antimontrioxid) respektive 17/68 djur (antimonmalm). Inga lungtumörer påvisades hos exponerade handjur eller hos djur i kontrollgrupperna (båda könen). Tumörincidensen i andra organ var inte signifikant förhöjd för någon av exponeringsgrupperna (28). Hög incidens lungtumörer hos honråtta vid exponering för antimontrioxid rapporterades även i en annan studie (Watt, 1983, citerad i 35). Djuren (endast honråtta; ca 50 djur/ grupp) exponerades för 5 mg/m<sup>3</sup> (4,2 mg Sb/m<sup>3</sup>) respektive 1,9 mg/m<sup>3</sup> (1,6 mg Sb/m<sup>3</sup>) antimontrioxid (0,02% arsenik), 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, under 13 månader och avlivades upp till 1 år efter avslutad exponering. Lungtumörer observerades efter två år hos 14/18 djur i högdosgruppen, 1/17 djur i lågdosgruppen och 0/13 djur i kontrollgruppen. Lungtumörer hade dessutom noterats vid tidigare avlivningstillfällen, framför allt i högdosgruppen (6/16 djur i högdosgruppen; 1/6 djur i kontrollgruppen). Baserat på dessa studier konkluderade IARC 1988 (35) att det finns tillräckliga belegg för att anse att antimontrioxid är carcinogent på försöksdjur och att det finns begränsade belegg för att anse att antimontrisulfid är carcinogent på försöksdjur.

Senare har ytterligare en djurexperimentell cancerstudie genomförts. I denna studie (51) exponerades råtta (båda könen; 65 djur/grupp) för 0,06, 0,5 eller 4,5 mg antimontrioxid/m<sup>3</sup>, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, under upp till 12 månader och observerades därefter under upp till ett år. Ingen förhöjd tumörfrekvens kunde därvid påvisas. En möjlig förklaring till att resultatet i Watt-studien avviker från resultatet i denna studie kan vara att exponeringsnivåerna i Watt-studien sannolikt varit högre än vad som uppgivits (51).

Få tillförlitliga humandata avseende carcinogenicitet föreligger. IARC konkluderade 1988 att det inte gick att bedöma om antimontrioxid och antimontrisulfid är carcinogent för människa (35). IARC:s övergripande värderingar var att antimontrioxid kunde klassificeras som möjligen carcinogent för människa (grupp 2B), medan antimontrisulfid inte kunde klassificeras avseende humancarcinogenicitet (grupp 3). Sedan dess har flera epidemiologiska studier publicerats. I en brittisk studie, där cohorten följdes från 1961-1992, påvisades en överfrekvens av lungcancer hos antimonprocessarbetare som hade anställts före 1961. 32 dödsfall i lungcancer observerades mot 14,7 förväntade (p<0,001). Hos arbetare som hade rekryterats efter 1960 förelåg däremot ingen överfrekvens av lungcancer; 5 observerade dödsfall mot 9,2 förväntade (17, 37, 49). Lufthalterna av antimon (medelvärden) vid smältverket uppgavs i ett arbete publicerat 1963 (47) i regel ha varit mellan 0,5 och 5,3 mg/m<sup>3</sup> (en mät punkt 37 mg/m<sup>3</sup>). Tendens till ökning av lungcancerincidensen (SMR 1,39; 90% konfidensintervall 1,01-1,88) och signifikant positiv trend med ökad anställningstid förelåg i en amerikansk kohortstudie över smältverksarbetare som anställdes mellan 1937 och 1971 (60). I studien uppgavs att lufthalterna av antimon vid smältverket vid mätningar år 1975 var mellan 0,1 och

2 mg/m<sup>3</sup> ("8-hour area samples"). I en svensk studie av glasbruksarbetare visades ökad risk för cancer i tjocktarmen. Arbetarna hade bl a exponerats för oorganiskt antimon (inga lufthalter anges) (69). Det är svårt att dra definitiva slutsatser angående eventuell cancerrisk av antimon på basis av dessa studier, eftersom många andra faktorer t ex förekomst av arsenik kan ha påverkat resultatet (3, 6).

### **Reproduktionseffekter och fosterskadande effekter**

Inga effekter på foster påvisades hos får som dagligen erhöll 2 mg kalium-antimonatrat/kg kroppsvikt peroralt under graviditeten (36). I en annan reproduktionsstudie (58) gavs antimontriklorid i dricksvatten (0,1 resp 1 mg/dl) till råttthonor under graviditet och 3 veckor därefter samt till ungar från den 22:a till den 60:e dagen efter födelsen. Något försämrad viktökning under graviditeten påvisades hos moderdjur i båda dosgrupperna, men ingen påverkan på kullstorlek eller graviditetslängd noterades. Inga missbildningar påvisades heller vid makroskopisk undersökning. Vid undersökning av vasomotorreaktivitet hos 1 och 2 månader gamla ungar konstaterades dosberoende påverkan (minskning) på reaktionssvar utlöst av *l*-noradrenalin, *l*-isoprenalin och acetylkolin dag 60 efter födelsen. Kroppsviktsökningen hos ungar i högdosgruppen var signifikant reducerad från dag 10 efter födelsen.

Det finns en rysk studie (Belyaeva, 1967, citerad i 6) av graviditetsutfall och menstruationsstörningar. Studiens kvalitet har dock starkt ifrågasatts, varför inga säkra slutsatser angående antimon kan dras på basis av denna studie (3, 6).

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

Få tillförlitliga mätningar av lufthalter i samband med yrkesmässig exponering för antimon har rapporterats och det är därför svårt att fastställa några direkta dos-responssamband. Därtill kommer problem med blandad exponering, bl.a. arsenik, som gör det svårt att särskilja effekten av antimon. Pneumokonios och hudförändringar har dock rapporterats i flera studier hos personer yrkesmässigt exponerade för antimondamm/-rök. I ett arbete (49) uppgavs att den procentuella andelen arbetare med dammlunga vid ett antimonsmältverk sjunkit till under 4% i samband med att arbetsmiljön förbättrats. Det uppgavs vidare att s k "antimony spots" inte längre var vanligt förekommande. Den genomsnittliga lufthalten av antimon (8 timmar) vid smältverket hade tidigare överstigit 0,5 mg/m<sup>3</sup> och bara under senare år legat omkring denna nivå. I ett annat arbete (68) påvisades hos tre arbetare hudförändringar, som sannolikt kunde tillskrivas exponering för antimontrioxidrök. Även upprepade näsblödningar rapporterades (2/3 arbetare), men om detta berodde på antimonexponering framgår inte klart. I arbetsprocessen användes antimonmetall med mycket hög renhet (99,86%). Den genomsnittliga antimonhalten under 8 timmar (andningszonen) beräknades hos en arbetare till Sb/m<sup>3</sup>. Det uppgavs dock att mycket högre lufthalter sannolikt förekommit under korta perioder (68). Dos-effektsamband i djurförsök vid inhalationsexponering för antimon sammanfattas i tabell 1.

**Tabell 1.** Samband mellan exponering och effekt vid inhalationsexponering för svårslösliga antimonföreningar i djurexperimentella studier

Exponering	Ämne	Djurart	Effekt	Ref
45-46 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr/v 7 tim/dag, upp till 1 år (+ upp till 20 v obs tid)	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	råtta	lungtumörer (hondjur), lungförändringar (bl a fibros, metaplasi)(båda könen), liten minskning av kroppsviktsökning (handjur)	28
45 mg/m <sup>3</sup> , 7 dgr/v 2-3 tim/dag, 16 dgr-30 v	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	marsvin	lungförändringar (inflammatoriska förändringar, blödningar, ökad vikt), förändringar i lever (ökad vikt, fettdegeneration) och mjälte (ökning av blodpigment, hyperplasi av lymf-folliklar)	14
36-40 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr/v 7 tim/dag, upp till 1 år (+ upp till 20 v obs tid)	malm= huvudsakl. Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	råtta	lungtumörer och (hondjur), lungförändringar (bl a fibros, metaplasi)(båda könen), liten minskning av kroppsviktökning (hondjur)	28
32 mg/m <sup>3</sup> , 90 min	antimonmetall	råtta	lungförändringar (bl a knappålsstora blödningar, något ökad lungvikt)	40
28 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr	Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	kanin	EKG-förändringar, lätt till måttlig degeneration i hjärtat, inflammatoriska förändringar i lungorna, lätt degeneration i lever och njurar	7
24 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr/v, 6 tim/dag, upp till 13 v (+ upp till 27 v obs tid)	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	råtta	minskad kroppsviktsökning (handjur), ökad relativ och absolut lungvikt. Under observationsperioden: fibros och inflammatoriska förändringar i lungorna	51
5,6 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr/v 7 tim/dag, 6 v	Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	hankanin	EKG-undersökningar indikerade lätt eller måttlig hjärtmuskelskada, degenerativa förändringar i hjärtat	7
5,6 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr/v 7 tim/dag, 10 v	Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	hondhund	EKG-undersökningar indikerade visshjärtmuskelskada, möjligen lätta degenerativa förändringar i hjärtat	7
5 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr/v 6 tim/dag, 13 mån (+ upp till 12 mån obs tid)	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	honråtta	lungtumörer, ökad lungvikt, fokalfibros och hyperplasi i lungorna, inflammatoriska förändringar i lungorna	3, 35
4,5 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr/v 6 tim/dag, upp till 12 mån (+ upp till 12 mån obs tid)	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	råtta	Under observationsperioden: fibros och inflammatoriska förändringar i lungorna	51

**Tabell 1.** Forts.

Exponering	Ämne	Djurart	Effekt	Ref
3,1 mg/m <sup>3</sup> , 5 dgr/v 7 tim/dag, 6 v	Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	hanråtta	EKG-förändringar hos alla exponerade djur, degenerativa samt mycket milda inflammatoriska förändringar i hjärtat, lätta lungförändringar (bl a fokala blödningar)	7
1,9 mg/m <sup>3</sup> 5 dgr/v 6 tim/dag, 13 mån (+ upp till 12 mån obs tid)	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	honråtta	lungförändringar (ökad lungvikt, fokal fibros och hyperplasi, inflammatoriska förändringar)	3, 35

### Slutsatser

Baserat på tillgängliga data över effekter hos personer yrkesmässigt exponerade för antimon är luftvägspåverkan den kritiska effekten. Luftvägsirritation har uppgivits förekomma vid korttidsexponering för antimon och dammlunga har rapporterats vid långtidsexponering för svårlösliga antimonföreningar. Antimonföreningar kan även vara irriterande för ögon och hud och förorsaka kontakt-eksem. Epidemiologiska data ger vid handen att en överrisk för lungcancer förekommit hos personer exponerade för antimonsmältverksdamm, men många andra faktorer bl a förekomst av arsenik kan ha påverkat resultatet.

På försöksdjur bedöms påverkan på luftvägarna vara den kritiska effekten av antimon. Lungtumörer har påvisats hos honråtta vid exponering för svårlösliga antimonföreningar (antimontrioxid, antimontrisulfid). Antimonföreningar har påvisats som genotoxiska in vitro, medan inga säkra belägg för genotoxicitet in vivo föreligger.

### Referenser

1. Arzamastsev E. Experimental substantiation of the permissible concentrations of tri- and pentavalent antimony in water bodies. *Hyg Sanit* 1964;29:16-21.
2. Bailly R, Lauwerys R, Buchet J, Mahieu P, Konings J. Experimental and human studies on antimony metabolism: their relevance for the biological monitoring of workers exposed to inorganic antimony. *Br J Ind Med* 1991;48:93-97.
3. Ball E, Smith A, Northage C, Smith M, Bradley S, Gillies C. *Antimony and antimony compounds. Criteria document for an occupational exposure limit*. Sudbury, Suffolk, UK: Health and Safety Executive, 1996.
4. Beliles R. The metals. Antimony. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* 4th ed. New York: John Wiley and Sons, 1994;2C:1902-1913.
5. Benowitz N. Cardiotoxicity in the workplace. *Occup Med* 1992;7:465-478.
6. Berg J, Skyberg K. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 123. Antimony. *Arbete och Hälsa* 1998;11:1-37.



7. Brieger H, Semisch C, Stasney J, Piatnek D. Industrial antimony poisoning. *Ind Med Surg* 1954;23:521-523.
8. Budavari S, O'Neil M, Smith A, Heckelman P, Kinneary J. *The Merck Index*. 12<sup>th</sup> ed. NJ (USA): Merck & Co Inc 1996:118-119.
9. Bulmer F, Johnston J. Antimony trisulfide. *J Ind Hyg Toxicol* 1948;30:26-28.
10. Casto BC, Meyers J, DiPaolo JA. Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res* 1979;39:193-198.
11. Cooper D, Pendergrass E, Vorwald A, Mayock R, Brieger H. Pneumoconiosis among workers in an antimony industry. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;103:495-508.
12. Cordasco E, Stone F. Pulmonary edema of environmental origin. *Chest* 1973;64:182-185.
13. Cronin E. *Contact dermatitis*. London: Churchill Livingstone, 1980:279-280.
14. Dernehl C, Nau C, Sweets H. Animal studies on the toxicity of inhaled antimony trioxide. *J Ind Hyg Toxicol* 1945;27:256-262.
15. Dieter M, Jameson C, Elwell M, Lodge J, Hejtmancik M, Grumbein S, Ryan M, Peters A. Comparative toxicity and tissue distribution of antimony potassium tartrate in rats and mice dosed by drinking water or intraperitoneal injection. *J Toxicol Environ Health* 1991;34:51-82.
16. Djuric D, Thomas R, Lie R. The distribution and excretion of trivalent antimony in the rat following inhalation. *Internat Arch f. Gewerbepathol Gewerbehyg* 1962;19:529-545.
17. Doll R. Relevance of epidemiology to policies for the prevention of cancer. *Human Toxicol* 1985;4:81-96.
18. Elliott BM, Mackay JM, Clay P, Ashby J. An assessment of the genetic toxicology of antimony trioxide. *Mutat Res* 1998;415:109-117.
19. El Nahas S, Temtamy SA, de Hondt HA. Cytogenetic effects of two antimonial antibilharzial drugs: Tartar emetic and Bilharcid. *Environ Mutagen* 1982;4:83-91.
20. Felicetti S, Thomas R, McClellan R. Metabolism of two valence states of inhaled antimony in hamsters. *Am Ind Hyg Assoc J* 1974;35:292-300.
21. Gebel T. Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology. *Chem-Biological Interact* 1997;107:131-144.
22. Gebel T. Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony. *Mutat Res* 1998;412:213-218.
23. Gebel T, Birkenkamp P, Luthin S, Dunkelberg H. Arsenic (III), but not antimony(III), induces DNA-protein crosslinks. *Anticancer Res* 1998;18:4253-4257.
24. Gebel T, Christensen S, Dunkelberg H. Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. *Anticancer Res* 1997;17:2603-2607.
25. Gerber G, Maes J, Eykens B. Transfer of antimony and arsenic to the developing organism. *Arch Toxicol* 1982;49:159-168.
26. Gerhardsson L, Brune D, Nordberg G, Wester P. Antimony in lung, liver and kidney tissue from deceased smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:201-208.
27. Gross P, Brown J, Westrick M, Srsic R, Butler N, Hatch T. Toxicologic study of calcium halophosphate phosphors and antimony trioxide. I. Acute and chronic toxicity and some pharmacologic aspects. *Arch Industr Health* 1955;1:473-478.
28. Groth D, Stettler L, Burg J, Busey W, Grant G, Wong L. Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J Toxicol Environ Health* 1986;18:607-626.
29. Gurnani N, Sharma A, Talukder G. Comparison of the clastogenic effects of antimony trioxide on mice in vivo following acute and chronic exposure. *BioMetals* 1992;5:47-50.
30. Gurnani N, Sharma A, Talukder G. Cytotoxic effects of antimony trichloride on mice in vivo. *Cytobios* 1992;70:131-136.
31. Gurnani N, Sharma A, Talukder G. Comparison of clastogenic effects of antimony and bismuth as trioxides on mice in vivo. *Biol Trace Elem Res* 1993;37:281-292.

32. Haring H, Compton K. The generation of stibine by storage batteries. *Trans Electrochem Soc* 1935;68:283-292.
33. Howard P, Neal M. *Dictionary of chemical names and synonyms*. London: Lewis Publishers, 1992.
34. Huang H, Shu SC, Shih JH, Kuo CJ, Chiu ID. Antimony trichloride induces DNA damage and apoptosis in mammalian cells. *Toxicology* 1998;129:113-123.
35. IARC. Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1989;47:291-305.
36. James L, Lazar V, Binns W. Effects of sublethal doses of certain minerals on pregnant ewes and fetal development. *Am J Vet Res* 1966;27:132-135.
37. Jones R. Survey of antimony workers: mortality 1961 to 1992. *Occup Environ Med* 1994;51:772-776.
38. Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 1980;77:109-116.
39. Kentner M, Leinemann M, Schaller KH, Weltle D, Lehnert G. External and internal antimony exposure in starter battery production. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:119-123.
40. Koshi K, Homma K, Sakabe H. Responses of alveolar macrophage to metallic fume. *Ind Health* 1975;13:37-49.
41. Kuroda K, Endo G, Okamoto A, Yoo Y, Horiguchi S. Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat Res* 1991;264:163-170.
42. Lantzsich H, Gebel T. Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. *Mutat Res* 1997;389:191-197.
43. Lauwers L, Roelants A, Rosseel P, Heyndrickx B, Baute L. Oral antimony intoxications in man. *Crit Care Med* 1990;18:324-326.
44. Lide D. *Handbook of chemistry and physics*. 79th ed. New York: CRC Press 1998:3-317,4-41.
45. Lindh U, Brune D, Nordberg G, Wester P-O. Levels of antimony, arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, selenium, silver, tin and zinc in bone tissue of industrially exposed workers. *Sci Total Environ* 1980;16:109-116.
46. Lundberg I. Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter. *Arbete och Hälsa* 1978;1:1-35.
47. McCallum R. The work of an occupational hygiene service in environmental control. *Ann Occup Hyg* 1963;6:55-64.
48. McCallum R. Detection of antimony in process workers' lungs by X-radiation. *Transact Soc Occup Med* 1967;17:134-138.
49. McCallum R. The industrial toxicology of antimony. The Ernestine Henry Lecture 1987. *J Roy Coll of Physicians of London* 1989;23:28-32.
50. Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 1993;28:59-62.
51. Newton P, Bolte H, Daly I, Pillsbury B, Terrill J, Drew R, Ben-Dyke R, Sheldon A, Rubin L. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1994;22:561-576.
52. Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 1975;31:185-189.
53. Norseth T, Martinsen I. Biological monitoring of antimony. In: Clarkson TW, ed. *Biological monitoring of toxic metals*. New York: Plenum Publishing Corporation, 1988:337-367.
54. Paton G, Allison A. Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts. *Mutat Res* 1972;16:332-336.

55. Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S, Thomas B. Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. *Food Chem Toxicol* 1998;36:21-35.
56. Potkonjak V, Pavlovich M. Antimoniosis: a particular form of pneumoconiosis. I. Etiology, clinical and X-ray findings. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;51:199-207.
57. Renes L. Antimony poisoning in industry. *Arch Ind Hyg Toxicol* 1953;7:99-108.
58. Rossi F, Acampora R, Vacca C, Maione S, Matera M, Servodio R, Marmo E. Prenatal and postnatal antimony exposure in rats: effect on vasomotor reactivity development of pups. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 1987;7:491-496.
59. Sapire D, Silverman N. Myocardial involvement in antimonial therapy: a case report of acute antimony poisoning with serial ECG changes. *S-A Mediese Tydskrif* 1970;44:948-950.
60. Schnorr T, Steenland K, Thun M, Rinsky R. Mortality in a cohort of antimony smelter workers. *Am J Ind Med* 1995;27:759-770.
61. Schroeder H, Mitchener M, Balassa J, Kanisawa M, Nason A. Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: effects on growth, survival and tissue levels. *J Nutrition* 1969;95:95-101.
62. Smith RE, Steele JM, Eakin RE, Cowie DB. The tissue distribution of radioantimony inhaled as stibine. *J Lab Clin Med* 1948;33:635-643.
63. Smyth H, Carpenter C. Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol* 1948;30:63-69.
64. Stevenson C. Antimony spots. *Trans St John's Hosp Derm Soc* 1965;51:40-45.
65. Taylor P. Acute intoxication from antimony trichloride. *Br J Ind Med* 1966;23:318-321.
66. Ward R, Black C, Watson G. Determination of antimony in biological materials by electrothermal atomic absorption spectroscopy. *Clin Chim Acta* 1979;99:143-152.
67. Webster SH. Volatile hydrides of toxicological importance. *J Ind Hyg Toxicol* 1946;28:167-182.
68. White G, Mathias C, Davin J. Dermatitis in workers exposed to antimony in a melting process. *J Occup Med* 1993;35:392-395.
69. Wingren G, Axelson O. Epidemiologic studies of occupational cancer as related to complex mixtures of trace elements in the art glass industry. *Scand J Work Environ Health* 1993;19 (Suppl 1):95-100.
70. Winship K. Toxicity of antimony and its compounds. *Advers Drug React Acute Poisoning Rev* 1987;2:67-90.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Kaliumhydroxid

2000-03-15

### Kemiska-fysikaliska data. Förekomst

CAS nr	1310-58-3
Synonymer	Kaustikt kali, kalilut, kaliumhydrat
Formel	KOH
Molvikt	56,11
Kokpunkt	1320°C
Smältpunkt	360°C
Ångtryck	1 torr vid 719°C
Löslighet i vatten	1120 g/l vid 20°C

Kaliumhydroxid framställs genom elektrolys av kaliumklorid, som förekommer i mineraler. Den är en vit, fast och hygroskopisk substans, som vanligen förekommer som klumpar, stavar eller pellets. I luft absorberar ämnet vattenånga och koldioxid och sönderfaller snabbt till bikarbonat och karbonat. En 0,1 M lösning har ett pH-värde som är 13.

Kaliumhydroxid används bl. a. för tillverkning av såpa, i färgborttagnings- och rengöringsmedel, till galvanisering och i fotoindustrin samt för framställning av andra kaliumföreningar (1). I luft kan kaliumhydroxid förekomma som damm eller aerosol. Inga uppmätta lufthalter finns beskrivna.

### Upptag biotransformation utsöndring

Inga data om upptag, biotransformation eller utsöndring har påträffats.

### Toxiska effekter

#### *Humandata*

Ett flertal förgiftningsfall finns beskrivna efter intag av hushållsprodukter, som innehöll ca 30% kalilut, vilket ledde till allvarliga skador på matstrupen (8). Även mycket små mängder lut vid en sekunds exponering var tillräckligt för att framkalla nekros.

En studie har gjorts över ögonskador av alkali i industrin (7). Skadorna skedde genom stänk. I nästan hälften av alla fall träffades ögat av alkalilösningen under tryck. De flesta skadorna inträffade i byggnads- och kemisk industri.

## Djurdata

LD<sub>50</sub> vid oralt intag hos råtta är 214-1890 mg/kg (3,6,13). En lösning bestående av 5% kaliumhydroxid (0,1 ml) applicerades på intakt respektive skadad hud på kaniner (6). Lösningen fick verka under 24 timmar. En svag irritation på intakt hud och kraftig irritation på skadad hud kunde iakttas.

Intakt och skadad hud på kanin och marsvin utsattes för 10%-ig kaliumhydroxid (0,25 ml), som fick verka under 4 timmar (11). Denna behandling bedömdes som kraftigt frätande. I en senare undersökning (12) applicerades 5 respektive 10%-ig lösning av kaliumhydroxid (0, 5 ml) på huden hos kanin. Båda lösningarna bedömdes vara gravt irriterande och frätande efter 1 timmes behandling.

I en undersökning användes katt för att studera påverkan av kaliumhydroxid på matstrupen. Katten sövdes och matstrupen öppnades. En 8% lösning applicerades under 30 sekunder och tvättades sedan omsorgsfullt bort. Efter 2 timmar iakttoogs en kraftig rodnad och vätskebildning uppstod. Även underliggande muskler skadades (2).

Ögonirritation av kaliumhydroxid studerades hos kanin (6). En volym av 0,1 ml av 0,1-5%-iga lösningar applicerades under ögonlocket. Substansen fick verka under 5 minuter respektive 24 timmar, varefter ögat sköljdes omsorgsfullt. Efter 5 minuters behandling visade sig den 5%-iga lösningen vara frätande medan den 1%-iga efter 5 minuter respektive 24 timmar var irriterande. En 0,5% lösning, som applicerades under 24 timmar, var endast marginellt irriterande. Den 0,1%-iga lösningen gav ingen effekt.

## Mutagenicitet

I ett testsystem med *E coli*, som bygger på återmutation till streptomycinresistens, observerades inga mutagena effekter av kaliumhydroxid av olika koncentrationer upp till 0,019% (4).

Kromosomskadande effekt av alkali studerades i cellkulturer av äggceller från hamster. I kaliumhydroxidlösningar utan metabolisk aktivering (S9 mix) uppträdde inga kromosomskador vid pH mellan 7,3 och 10,9 (9). Ett fåtal kromosomaberrationer uppträdde vid tillsats av S9 mix vid pH 10,4 (12 mM kaliumhydroxid). Frekvensen aberrationer ökade med ökad mängd S9. Resultaten förklarades med att kromosombrytande produkter bildades vid nedbrytning av S9 vid höga pH-värden.

## Carcinogenicitet

En cancerstudie på möss (29 hanar och 52 honor) utfördes med 3-6% lösning av kaliumhydroxid, som applicerades på mössens rygg. Behandlingen upprepades varje eller varannan dag tills de första skadorna uppträdde och därefter ungefär 2 gånger i veckan under 4-6 veckor. Total behandlingstid var 25-46 veckor. Av hanarna fick 14% tumörer och av honorna 15%. Någon kontroll fanns inte medtagen (10). Denna studie har diskuterats av Ingram och Grasso (5). Om tumörer

uppstår efter sårbildning och epidermal nekros, är det sannolikt att tumörerna inte är av genotoxiskt ursprung. Ämnen, som ger allvarliga upprepade hudskador kan ge upphov till cancer genom en icke-genotoxisk mekanism. Upprepade hudskador av alkali är osannolikt hos människa. Dessutom är människohud inte lika känslig som mushud (12).

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

Data saknas för bedömning av dos-effekt, dos-respons-samband vid yrkesmässig exponering för kaliumhydroxid. Ögonirritation har studerats hos kanin. En 5%-ig kaliumhydroxidlösning var frätande på ögat medan en 0,1%-ig lösning inte gav någon effekt. Vid hudapplikation på gnagare var 5%-ig lösning starkt frätande. Någon högsta dos, som inte ger upphov till skada, finns inte rapporterad.

### **Slutsatser**

Data för fastställande av kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för kaliumhydroxid saknas. Baserat på kaliumhydroxids starkt basiska egenskaper bedöms den kritiska effekten vara irritation av ögon, hud och slemhinnor.

### **Referenser**

1. ACGIH. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th ed.* Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1992:1284-1285.
2. Ashcraft KW, Padula RT. The effect of dilute corrosives on the esophagus. *Pediatrics* 1974;53:226-232.
3. Bruce RD. A confirmatory study of the up-and down method for acute oral toxicity testing. *Fundam Appl Toxicol* 1987;8:97-100.
4. Demerec M, Bertani G, Flint J. A survey of chemicals for mutagenic action on E.coli. *American Naturalist* 1951;85:119-136.
5. Ingram A, Grosso P. Evidence for and possible mechanisms of non-genotoxic carcinogenesis in mouse skin. *Mutat Res* 1991;248:333-340.
6. Johnson G, Lewis T, Wagner W. Acute toxicity of cesium and rubidium compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;32:239-245.
7. Kuckelkorn R, Makropoulos W, Kottek A, Reim M. Retrospektive Betrachtung von schweren Alkaliverätzung der Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;203:397-402.
8. Leape L, Ashcraft K, Scarpelli D, Holder TM. Hazard to health - liquid lye. *N Engl J Med* 1971;284:578-581.
9. Morita T, Watanabe Y, Takeda K, Okumura K. Effects of pH in the in vitro chromosomal aberration test. *Mutat Res* 1989;225:55-60.
10. Narat J. Experimental production of malignant growths by simple chemicals. *J Cancer Res* 1925;9:135-147.
11. Nixon G, Tyson C, Wertz W. Interspecies comparisons of skin irritancy. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;31:481-490.
12. Nixon G, Bannan E, Gaynor T, Johnston D, Griffith J. Evaluation of modified methods for determining skin irritation. *Regul Toxicol Pharmacol* 1990;12:127-136.

13. Smyth H, Carpenter C, Weil C, Pozzani U, Striegel J, Nycum J. Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969;30:470-476.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Krom

**2000-05-24**

Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1993 (71) och baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument från 1993 (58) samt publicerade artiklar av senare datum. Kriteriegruppen har även tidigare avgivit underlag om krom och kromföreningar 1981 (104).

### Kemisk-fysikaliska data. Förekomst

	<i>Krom</i>	<i>Kromtrioxid</i>
CAS nr	7440-47-3	1333-82-0
Synonym	Krommetall	Krom(VI)oxid, Kromsyraanhydrid
Formel		Cr CrO <sub>3</sub>
Molvikt	51,00	99,99
Kokpunkt	2482°C	230°C
Smältpunkt	1890°C	196°C
	<i>Zinkkromat</i>	<i>Kaliumdikromat</i>
CAS nr	13530-65-9	7778-50-9
Synonym	Zinkkromoxid	Kaliumbikromat, Kaliumdikromat(VI)
Formel	ZnCrO <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Molvikt	181,37	294,18
Kokpunkt	ingen uppgift	500°C
Smältpunkt	ingen uppgift	398°C

Krom förekommer naturligt i jordskorpan i form av kromitmalm där 15-65% av de ingående metalloxiderna utgörs av krom(III)oxid. Reduktion av kromitmalm genom tillförsel av kol vid hög temperatur ger bildning av ferrokrom(0) och slagg. Ferrokrom används för framställning av rostfritt stål och andra legeringar. Upphettnings av kromitmalm med natriumkarbonat överför malmens krominnehåll till vattenlösligt natriumkromat som är grundsubstans för alla sexvärda och trevärda kromföreningar. Kroms oxidationstal är -II till +VI där sexvärt och trevärt är vanligast vid yrkesmässig exponering. Tvåvärt krom omvandlas i luft eller vatten till trevärt. Fyrvärt och femvärt krom är instabila intermediärer då sexvärt reduceras till trevärt (42).



**Tabell 1.** Kromföreningar. Kemisk-fysikaliska karakteristika enligt IARC –90.

	CAS-nummer	Kemisk formel	Molekylvikt	Löslighet i vatten g/l
<i>Sexvärda föreningar</i>				
Bariumkromat	10294-40-3	BaCrO <sub>4</sub>	253,33	0,0044 vid 28°C
Blykromat	7758-97-6	PbCrO <sub>4</sub>	323,18	0,00058 vid 25°C
Kalciumkromat	13765-19-0	CaCrO <sub>4</sub>	156,09	Låg; ingen uppgift
Kaliumkromat	7789-00-6	K <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	194,20	629 vid 20°C
Kaliumdikromat	7778-50-9	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	294,19	49 vid 0°C
Natriumkromat	7775-11-3	Na <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	169,97	873 vid 30°C
Natriumdikromat	10588-01-9	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	262,00	2380 vid 0°C
Strontiumkromat	7789-06-2	SrCrO <sub>4</sub>	203,61	1,2 vid 15°C 30 vid 100°C
Zinkkromat	13530-65-9	ZnCrO <sub>4</sub>	181,37	Olöslig i kallvatten
<i>Trevärda föreningar</i>				
Kromklorid	10125-73-7	CrCl <sub>3</sub>	158,36	Olöslig i kallvatten
Kromnitrat	13548-38-4	CrN <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	238,03	Löslig i vatten

Krom upptäcktes 1797 av Vauquelin och fick därefter en stor användning inom industrin p.g.a. metallens styrka och hårdhet och kromaternas starka oxiderande egenskaper medförande hög korrosionsresistens. Krom har fått stor användning inom produktion av eldfasta material, inom kemisk industri (som katalysator) och inom metallindustrin, särskilt i legeringar som rostfritt stål (t.ex. så kallat 18:8 stål) samt olika specialstål (t.ex. syrafast stål). Krom används inom ytbehandlingsindustrin både vid förkromning som resulterar i metalliskt krom på ytan och också vid kromatering som resulterar i kromat av olika valenstal och olika löslighet på ytan. Sexvärda kromföreningar används vid framställning av många färgpigment och olika kemikalier. Vissa kromater används vid träimpregnering (tillsammans med arsenik och koppar), vid lädergarvning och inom pyroteknisk industri. Kromtrioxid har tidigare använts kliniskt för etsning vid blödningar i näsan. Krom(IV)oxid används vid tillverkning av magnetband.

En sammanställning av de kromföreningar som omnämns i detta dokument, deras oxidationstal, CAS-nummer, molekylvikt och löslighet finns i tabell 1.

#### *Sexvärt krom*

Den yrkesmässiga exponeringen för sexvärt krom är av störst betydelse och i en rapport från Arbetarskyddsstyrelsen (1) beräknades antalet yrkesmässigt krom-exponerade i Sverige till 1000 stålverksarbetare, många tusen svetsare, ca. 1000 inom ytbehandlingsindustri, färre än 1000 inom färgindustri och 50 via träimpregnering. Därtill kommer ett stort antal byggnadsarbetare som exponeras via cement. Det är sedan tidigare välkänt att arbete med ytbehandling, pigmenttillverkning och svetsning i rostfritt stål kan ge upphov till hög exponering för sexvärt krom i form av aerosol samt partiklar i damm och rök. Enligt en sammanställning gjord av Arbetarskyddsstyrelsen visade personburen mätning i Sverige (senast 1993) lufthalter av sexvärt krom på 1-8 µg/m<sup>3</sup> vid ytbehandling och 20-800 µg/m<sup>3</sup> vid krompigmentsatsning (1). Vid svetsning i rostfritt stål är metoden

avgörande för hur hög exponeringen kan bli. Metallbågssvetsning även kallat pinnsvetsning (*eng.* MMA-Manual Metal Arc) resulterar i högst lufthalter av totalkrom och sexvärt krom. Tidigare studier har visat att luftkoncentrationen av sexvärt krom kan uppgå till mer än  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (58). Andra studier har visat ännu högre luftnivåer av sexvärt krom, mer än  $600\text{--}800 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (73, 75, 98, 107). Vid TIG-metoden (Tungsten Inert Gas) har förhöjda nivåer av sexvärt krom i luft inte påvisats (99). Vid svetsning i låglegerat stål (kolstål, svartstål, *eng.* mild steel) förekommer inte exponering för sexvärt krom.

Icke yrkesmässig exponering för sexvärt krom kan ske via omgivningen vid kromutsläpp från färg, ytbehandlings och textulfärgningsindustrin, i närheten av fabriker med framställning av ferrokrom och rostfritt stål (78) och vid förbränningsstationer för avfall från lädergarvningsfabriker (46). I New Jersey har slaggmalm innehållande sexvärt krom använts som fyllnadsmaterial vid byggnation av bostadsområden och arbetsplatser (26). Icke yrkesmässig exponering för sexvärt krom kan också ske via cement.

### *Trevärt krom*

Trevärt krom är ett essentiellt spårämne som finns naturligt i små mängder i vatten och födoämnen. Det deltar i regleringen av kolhydrat och fettmetabolism och är förutsättning för att insulin ska verka optimalt (105). Yrkesmässig exponering för trevärt krom kan ske i samband med att sexvärt krom i arbetsprocessen reduceras till trevärt. Några studier som kunnat särskilja yrkesmässig exponering för trevärt krom finns inte. Exponering för trevärt krom kan också ske via kromgarvat läder.

## **Upptag, biotransformation, utsöndring**

Upptag via luftvägarna har störst betydelse för risker vid yrkesmässig exponering för sexvärt krom. Kromföreningar med hög eller måttlig löslighet absorberas lättare än föreningar med låg eller ingen vattenlöslighet. Även partikelstorleken har betydelse för upptaget av krom i kroppen. Små partiklar av sexvärt krom såsom i svetsrök tar sig långt ner i lungorna och når alveolerna där de kan reduceras till trevärt i makrofagerna (74). Krom som ej absorberas stannar kvar länge i lungorna. I obduktionsstudier på 80-talet visades att förhöjda kromnivåer kvarstod i lungvävnad många år efter att den yrkesmässiga exponeringen upphört.

Att upptag av sexvärt krom via hud kan vara en betydelsefull faktor vid yrkesmässig exponering framgår i flera fallrapporter om njurpåverkan och andra systemeffekter hos ytbehandlare efter hudkontakt med kromsyra. Vid humanförsök avseende systemiskt upptag av krom via huden (3 timmars bad i badvatten innehållande kaliumdikromat,  $22 \text{ mg/l}$  motsvarande värsta tänkbara omgivnings-exponering) sågs en lätt men övergående förhöjning av kromnivåer i plasma, erythrocyter och i urin (16). Detta är enligt författarna första studien som visat ett systemiskt upptag *in vivo* och de låga kromnivåerna i blod och urin bedömdes vara ett uttryck för ett effektivt reduktionssystem i huden. Vid permeabilitetstest av olika typer av kromföreningar på människohud i diffusionskammare sågs att sexvärt kaliumdikromat togs upp bättre än de trevärda föreningarna kromklorid

och kromnitrat (33). Det noterades att reduktion skedde i huden av sexvärt krom till trevärt krom men att hudens reduktionskapacitet *in vitro* var begränsad. Det låga hudupptaget av trevärt krom har i tidigare studier förklarats med att trevärt krom binds till proteiner i dermis och bildar stabila komplex (4).

Sexvärt krom tas upp i betydligt högre grad från gastrointestinalkanalerna än trevärt och upptaget är jämförbart hos försöksdjur och människa (58). Oralt intag av vattenlösligt sexvärt krom resulterar i en human absorption varierande mellan 1-24% (13) jämfört med 0,4% för oorganiskt trevärt krom (kromklorid) och 1,7-4,0% för organiskt trevärt krom (picolinat) (35). När försökspersoner fick dricka 0,1-10 mg sexvärt kaliumdikromat sågs upptag i plasma och erythrocyter vid 5 och 10 mg samt förhöjda dosrelaterade urinnivåer hos samtliga (27, 57). Sexvärt krom kan reduceras till trevärt i den sura miljö som finns i magsäcken vilket medför minskad absorption. En interindividuell skillnad avseende reduktionskapacitet har noterats bland försökspersoner som fått kaliumdikromat (54). Tillförsel av apelsinjuice ökade reduktionskapaciteten resulterande i en sämre och långsammare absorption (53).

Sexvärt krom har samma struktur som de negativa jonerna fosfat och sulfat och kan därför använda dessa joners passagesystem för att ta sig över cellmembranet in i olika celler i blod och andra vävnader. Reduktionssystem (med t.ex. askorbinsyra eller glutation) finns extracellulärt i många vävnader, även i blodplasma, vilket medför minskat upptag och fungerar därmed som en avgiftningsmekanism (15). Inne i erythrocyter reduceras sexvärt krom snabbt till trevärt krom via instabila intermediärer (femvärt och fyrvärt krom) och binds till globulindelen av hemoglobin (95-97%), andra intracellulära proteiner och glutation. Därefter sker en oxidation av hemgruppen (54). Upptaget i de vita blodkropparna liknar detta tvåstegssystem och involverar också en specifik transportmekanism som kan mätas (19). Efter upptag i leverceller binds krom bl.a. till glutation i cytosolen vilket skyddar cellen från kroms toxiska effekter. Passagen av sexvärt krom in i en kärnbärande cell, den intracellulära reduktionen till trevärt krom, via femvärt och fyrvärt krom som sedan passerar in i cellkärnan, är förutsättningen för DNA-skada. Denna kan sedan medföra att replikationsprocessen stoppar upp för tidigt, att cellen dör eller börjar utvecklas mot cancer (62, 86, 100).

För trevärt krom som saknar upptagsmekanism i cellen sker upptaget via långsam passiv diffusion och kanske med andra processer också beroende på den kemiska strukturen hos de ligander som kan vara bundna till krom (54). Trevärt krom transporteras i blodet bundet till serumalbumin, olika betaglobuliner eller till andra metalltransporterande proteiner såsom transferrin.

Obduktionsstudier på 80-talet visade inte bara kvarstående höga kromnivåer i lunga efter yrkesmässig exponering som kromarbetare och ytbehandlare. Höga kromnivåer sågs också i lymfkörtlar i lunghilus, i mjälte, lever, njurar och hjärta (19).

Djurstudier har visat att sexvärt krom som inhalerats eller givits intratrakealt, liksom trevärt krom som injicerats intravenöst, via blodet distribuerats till lungor, lever, njurar, testiklar, mjälte och magtarmkanal (58). Till skillnad från de andra organen stiger kromnivån i mjälten allteftersom de krominnehållande blodkrop-

parna dör och bryts ner. När råttor fick kaliumkromat i dricksvattnet (100 ppm) såg man efter 6 veckors exponering att kromkoncentrationen var högst i skelett, mjälte och njure och lägre i lever och blod (101). När sexvärt krom givits parentalt till gravida råttor har det passerat över placenta till embryo (42).

Inhalerat sexvärt krom utsöndras huvudsakligen med urinen. Oralt administrerat krom liksom krominnehållande slem som svalts ner utsöndras huvudsakligen med avföringen. En liten del utsöndras via hud och svett (13). I sädesvätska har förhöjda halter av krom uppmätts hos personer som svetsar i rostfritt stål med metallbågsvets (6).

*Halveringstider.* Tidigare studier har visat att kromdistribution i kroppen följer olika kompartment såsom blod med en snabb omsättning, lever och mjälte med en moderat omsättning och andra mer solida vävnader (skelett t.ex.) med en långsam omsättning (27, 68). Halveringstid för krom i helblod har föreslagits till 5,5 dagar och halveringstid för krom i plasma har rapporterats vara 4 dagar (19). Halveringstiden för sexvärt krom (oralt intag av 5 mg kaliumdikromat) i urin har beräknats till 39 timmar (53).

Halveringstiden för trevärt krom (oralt intag av 5 mg kromklorid) i urin har beräknats till 10 timmar (53).

I djurstudier har halveringstiden för krom i hela kroppen hos råttor uppskattats till ca 80 dagar (101).

#### *Kromnivå i biologiska prover*

Att fastställa relationen mellan exponering för sexvärt krom och kromnivå i olika biologiska prover är svårt. Bestämning av kromnivå i helblod är ett osäkert mått på kromexponering. Det krom som tagit sig in i erythrocyten finns kvar under hela erythrocytens livslängd (115 dagar). I studier av svetsare har en bra korrelation visats mellan kromnivå i luft och kromhalt i erythrocyter (112, 113). Kromnivån i plasma avspeglar alla typer av krom, stiger snabbt vid exponering, sjunker sedan snabbt och har inom några dagar efter kromexponering gått ner till bakgrundsnivå (54). Blodet filtreras i njurarna varefter krom utsöndras i urinen. Kromnivån i urin kan avspegla exponering för både trevärt och sexvärt krom och har använts i många år som ett mått på yrkesmässig exponering (66). Krom kan dock vid filtreringsprocessen återresorberas via njurtubuli till blodet och urinnivån kan därmed också avspegla den ackumulering av krom i kroppen som skett vid tidigare exponering. Urinnivån påverkas också av njurfunktionen samt den individuella förmågan att reducera sexvärt krom till trevärt i plasma. Vid hög extracellulär reduktionsförmåga minskar upptaget i erythrocyterna medförande högre utsöndring i urinen (74). Dessa skillnader kan innebära svårigheter att tolka mätresultat. Kromexponerade metallbågssvetsare som röker har högre kromnivåer i urin jämfört med ickerökare även om filtermask eller Air-stream hjälm används (98). Urinprov används som screeningprov i större grupper av kromexponerade arbetare. För att klargöra en individs aktuella exponering krävs dock urinprov före och efter arbetsskift (66).

## Toxiska effekter

### *Humandata*

#### Allmänna effekter

Hälsoeffekterna vid exponering för krom är korrelerade till kroms valenstal, löslighet, exponeringsväg, exponeringsnivå och partikelstorlek (17). De sexvärda kromföreningarna är de som ur toxikologisk synpunkt bedömts som viktigast. Även yrkesmässig exponering för trevärt krom kan innebära risk för hälso-påverkan.

Vid akut exponering för höga nivåer ses slemhinneskada i gastrointestinalkanalen, kräkningar och diarré, vilket följs av njur och leversvikt. I flera fall har dödsfall inträffat efter intag av ett gram kaliumdikromat motsvarande 350 mg sexvärt krom (51, 97). Långvarig yrkesmässig exponering kan medföra eksem-utveckling, sår, nässeptumperforation, kroniska luftvägssjukdomar, njurpåverkan och cancer men även påverkan på immunsystemet.

#### Hud

*Eksem.* Redan i början av 1900-talet såg man att cementarbetare fick handeksem och att dessa berodde på kontaktallergi mot kromsalter i cement beskrevs 1925 av Parkhurst. När metoden för cementproduktion ändrades på 50-talet medförde detta att halten av sexvärt krom i cement ökade. Jäeger och Pelloni uppmärksammade att detta var orsaken till den markanta ökningen sedan man såg av handeksem hos cementarbetare (36). Kromhalten i cement har varierat i världen beroende på råmaterial och tillverkningsmetod. I Norden liksom i Storbritannien har man haft förhållandevis hög kromhalt i cement, upp till 40 µg/g. I USA och Canada har man haft betydligt lägre halt av krom i cement och även betydligt lägre prevalens av allergiskt kontakteksem hos byggnadsarbetare. En grupp svenska hudläkare upptäckte att tillsats av järnsulfat till cement medförde att halten sexvärt krom sjönk betydligt (32). Sedan man i början av 80-talet i Danmark industriellt började tillsätta järn(II)sulfat till cement medförande att sexvärt krom reduceras till trevärt vid blandning med vatten så har koncentrationen av lösligt sexvärt krom i cement sjunkit under 2 µg/g. Efter detta har allergiskt kontakteksem av kromat bland byggnadsarbetare minskat påtagligt (3). Addering av järnsulfat till cement har också skett i Finland sedan 1987 och i Sverige sedan 1989 vilket även här resulterat i en minskning av allergiskt kontakteksem av kromat (83). I Singapore sjönk prevalensen för kromatallergi från 6,8% 1986 till 2,7% 1992 efter ändringar i tillverkningsprocessen som gjorde att krominnehållet i cement reducerades med 60% till 7,1 µg/g (36). I Storbritannien där man inte vidtagit några åtgärder för att minska halten av kromat i cement var förekomsten av kontaktallergi mot kromat 17% bland byggnadsarbetare vid bygget av kanaltunneln (43). Förutom av våtcement kan kontaktallergi mot krom uppstå vid yrkesmässig exponering i samband med t.ex. förkromningsbad, skyddshandskar av kromgarvat läder, lädergarvning, tillverkning av pigment och färg, boktryckning, kemtvätt och textilfärgning (4). Även kromexponering via kromgarvat läder i skor, tändstickor, vedaska, rostskyddsmedel, zinkgalvaniserad plåt belagd med kromföreningar, bandspelarband och vissa gröna tyger (t.ex. militärkläder) kan orsaka allergiskt

kontakteksem. Allergiskt kontakteksem av kromat är ofta utbrett och kroniskt (12, 31, 102, 109).

Allergiskt kontakteksem av kromat uppstår genom att lösliga sexvärda kromföreningar som lätt tas upp i huden, där reduceras till trevärt krom som binds till proteiner och aktiverar immunsystemet så att sensibilisering uppkommer (33). Kontaktallergi mot kromat påvisas genom lapptestning (epicutantest).

Många kromföreningar är sensibiliserande och kan orsaka sensibilisering och eksem hos redan allergiska. Sensibilisering sker vanligen för sexvärt krom i cement. Den som är sensibiliserad för sexvärt krom reagerar också för trevärt krom. Trevärda kromföreningar är allergena i betydligt mindre grad jämfört med sexvärda föreningar p.g.a. den låga penetrationen men kan sannolikt i höga koncentrationer utlösa allergiska reaktioner. Metalliskt krom är inte sensibiliserande p.g.a. att det är svårlösligt och kromatjoner inte är tillgängliga vid hudkontakt (29).

*Irritation och sår.* Hudirritation och sårbildning har rapporterats vid medelluftnivå av sexvärt krom på  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $4-74 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (70) (tabell 3). Kromsår kan variera i storlek från små smärtande svårläkta sår till stora djupa sår med risk för ökat kromupptag vid fortsatt exponering medförande allvarliga systemeffekter. Kromsår var vanliga i kromatfabriker förr, speciellt bland nyanställda. Frekvensen har sjunkit med åren i samband med processförändringar medförande minskad exponering för sexvärt krom samt förbättrade hygieniska rutiner (21).

#### Luftvägar

*Näsa.* Inhalation av kromatdamm eller -ånga kan orsaka näsirritation, sår och perforation i nässkiljeväggen. Näsirritation har påvisats hos ytbehandlare vid exponering för luftnivå av kromsyra på minst  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (65) (tabell 3). I samma studie visades att 33% av ytbehandlare hade sår i näsan och 21% nässeptumperforation vid medelkromsyranivå i luft mellan  $2-20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Senare studier av ytbehandlare har visat 48% med sår och 10% med perforation vid medellufthalter av totalkrom på  $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$  och 68% sår och 35% perforation vid  $28 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (64) (tabell 3). Författarna beräknade att risken för nässeptumperforation var 50% efter 2,2 års kromexponering som ytbehandlare och 100% risk vid arbete 8,2 år vid luftexponering på  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Efter processförändring på 70-talet vid kromatproduktionsfabriker i Tyskland sjönk årsmedelvärdet för kromsyra i luft till  $12-73 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Därefter minskade frekvensen nässeptumperforationer från 30% till 4% (56).

*Lungor.* Övergående nedsatt lungfunktion avseende forcerad vitalkapacitet (FVC) och  $\text{FEV}_{1,0}$  har setts bland kromexponerade ytbehandlare exponerade för medelluftnivå av sexvärt krom i intervallet  $2-20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . En sänkning av FVC sågs också hos dem med låg kromexponering men som också exponerades för en blandning av syror och metaller (65). Kromexponerade ytbehandlare som utvecklat astma har haft positiv pricktestreaktion mot kromsulfat (79). Cementexponerade byggnadsarbetare som utvecklat astma har haft positiv inhalationsprovokation med kaliumdikromatånga, (men inte med cementdamm) resulterande i 20% sänkning av  $\text{FEV}_{1,0}$  (61). Bland kromarbetare har man sett ökad dödlighet

i kronisk obstruktiv lungsjukdom hos de som anställdes före processförändring på 60-talet men inte bland de som anställdes efter (21). Svetsning i rostfritt stål med belagda elektroder har tidigare associerats med astmainsjuknande (55). Ökad frekvens av luftvägsbesvär har visats hos svetsare exponerade för sexvärt krom vid svetsning i rostfritt stål och i järnvägsräls (88) (tabell 3). Luftvägsbesvären ökade vid kromhalter över  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  men var inte korrelerade till partikelkoncentration. Endast en av de 46 kontrollerna hade luftvägsbesvär (rökare). Ökad förekomst av luftvägsbesvär samt nedsatt lungfunktion efter 25 års svetsning i rostfritt stål har påvisats (91). Svetsare (låglegerat och rostfritt stål, TIG och MIG-metoden), även icke-rökare, har förhöjd frekvens luftvägsbesvär så som vid kronisk bronkit. Någon skillnad mellan olika svetsmetoder har inte påvisats möjligen p.g.a. bristfällig uppdelning mellan kromexponerade och icke kromexponerade (10, 23, 28, 111).

*Njurar.* Ökad urinutsöndring av  $\beta_2$ -mikroglobulin som tecken på skada på proximala njurtubuli har påvisats hos kromexponerade ytbehandlare vid medelluftnivå av sexvärt krom på  $4\text{--}8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (67) (tabell 3). Hos ytbehandlare exponerade för en medelkoncentration av totalkrom i luft på  $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $0,4\text{--}183 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) och med urinkromutsöndring på  $2,4 \mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin ( $0,1\text{--}21 \mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin) sågs, förutom ökad utsöndring av  $\beta_2$ -mikroglobulin, även en ökad utsöndring i urinen av N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) som tecken på störning i njurfunktionen (69) (tabell 3). Tidigare studier av män som arbetat 7 år inom kromatproduktion visade njurpåverkan i form av förhöjd utsöndring av retinolbindande protein vid urinkromnivå över  $15 \mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin (30). Författarna föreslog att denna urinnivå sannolikt var tröskelvärde för tubulär njurpåverkan. Luftmätningar visade att kromnivån oftast låg under  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  men med toppar så höga som  $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (tabell 3). Hos ferrokromarbetare sågs ökad urinutsöndring av NAG och andra enzymer bland arbetare med urinkromnivå över  $15 \mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin varför författarna även i denna studie föreslår att urinkromnivån  $15 \mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin ska vara tröskelvärde för njurtoxicitet (110). Man konstaterar också att tio års yrkesmässig exponering för sexvärt krom orsakar njurskada. Några exponeringsdata – luftmätningar fanns inte i denna studie. I en fallbeskrivning beskrevs en plasmaskärare i rostfritt stål med kronisk interstitiell nefropati. Mannens kromhalt i blod var  $59,6 \text{ nmol}/\text{l}$  (ca 7 gånger högre än referensvärde) och urinnivån motsvarande  $13 \mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin. Någon annan förklaring än kromexponering bedömdes inte finnas (81). Hos svetsare i rostfritt stål sågs lätt förhöjda nivåer av  $\beta_2$ -mikroglobulin hos arbetare exponerade för lufthalter strax över  $50 \mu\text{g krom}/\text{m}^3$  resulterande i kromkoncentration i urin motsvarande  $30 \mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin. Några andra njureffekter sågs inte (107). I en annan studie jämfördes svetsare i rostfritt stål, och i låglegerat stål med före detta svetsare och kontroller. Studien visade njurpåverkan i form av ökad proteinutsöndring i urin (albumin, immunglobulin G, transferrin, och orosomucoid men inte  $\beta_2$ -mikroglobulin) i båda svetsargrupper. Inga förändringar kunde ses hos kontroller. Hos före detta svetsare sågs endast en lätt ökad albuminutsöndring talande för att njurpåverkan åtminstone delvis var reversibel (9).

*Lever.* Effekter av sexvärda kromföreningar på levern har setts endast vid mycket hög exponering (97). Några studier som visat leverpåverkan vid yrkesmässig exponering för sexvärt krom finns inte.

*Immuntoxicitet.* I *in vitro* studier på humana bronkepitelceller har krom-exponering medfört en viss aktivering av immunsystemet. Trevärt och sexvärt krom har givit upphov till en lika stor aktivering vilket tolkats bero på intracellulär omvandling av krom (84). När krom sattes till lymfocyter sågs inhibering av det cellmedierade immunsvaret (37).

#### *Djurdata*

*Hud.* Studier har genomförts på marsvin med kaliumdikromat för att bedöma potentialen att inducera kontaktallergi (fördröjd överkänslighet i huden). I ett försök enligt Guinea pig maximisation test (GPMT) blev 8 av 15 djur sensibiliserade för kaliumdikromat. Induktionskoncentrationerna var 0,5% intradermalt och 1% topiskt, testkoncentrationen var 0,3% (63). I en studie genomfördes sensibiliseringsförsök med kaliumdikromat enligt GPMT, Cumulative contact enhancement test (CCET) och Freund's complete adjuvant test (FCAT) enligt ett multi-dos-responsprotokoll. Den högsta andelen sensibiliserade djur med de olika metoderna var i GPMT-försöket 4 av 5 djur, i CCET-försöket 7 av 9 djur och i FCAT-försöket 7 av 8 djur (108).

*Njurar.* NOAEL (no observed adverse effect level) för akuta njureffekter hos råttor efter intraperitoneal injektion har beräknats till 10 mg/kg kroppsvikt som sexvärt krom (94).

*Lever.* Effekter av sexvärda kromföreningar på levern har setts endast vid mycket hög exponering (103).

*Immuntoxicitet.* När råttor fick inhalera lösligt kaliumdikromat respektive olösligt bariumkromat, (ca 350 µg/m<sup>3</sup>) 25 timmar i veckan i 2 eller 4 veckor sågs inflammation och i lunglavage högre mängd neutrofiler och monocyter hos råttorna som exponerats för lösligt krom (14). Totalantalet makrofager var oförändrat men funktionen hos lungmakrofagerna av IL-1 och IL-6 samt TNF-α frisättning försämrades hos råttorna som inhalerat lösligt krom. Bildningen av fria radikaler ökade hos råttorna som inhalerat olösligt krom. Någon skillnad hos de råttor som samtidigt exponerats för ozon sågs inte i denna studie.

## **Teratogenicitet**

#### *Humandata*

I slutet av 70-talet rapporterade Shmitova ökat antal komplikationer under graviditet och förlossning bland kvinnor som arbetade med tillverkning av kromater. Resultaten är svårvärderade då inga exponeringsdata beskrevs. Några senare studier avseende kromexponerade kvinnor finns inte redovisade.

En ökad risk för spontanabort när maken arbetar med svetsning i rostfritt stål har tidigare rapporterats vid bågs svetsning (OR 1,99, 95% CI 1,07-3,69), vid TIG-svetsning (OR 1,71, 95% CI 0,84-3,39) och vid svetsning i låglegerat stål (OR 1,1, 95% CI 0,5-2,4) (8). Då exakta tidpunkter för spontanaborterna saknades blev



exponeringsuppgifterna osäkra och medförde misstanke om missklassificering. En kompletterande undersökning gjordes därför på sjukvårdsregistrerade spontanaborter mellan 1977-87 bland hustrur till 1715 män som svetsade i rostfritt stål. Något samband mellan spontanabort och makens svetsningsarbete kunde inte påvisas. En eventuell ökning av tidiga missfall som inte krävde sjukvårdskontakt gick dock inte att utesluta (40).

Studier avseende manlig fertilitet har fokuserats på yrkesgruppen svetsare och har visat motsägelsefulla resultat. I en del studier har rapporterats sämre spermiekvalitet medan man i andra studier inte sett någon sådan effekt. Man har diskuterat om det är värmen i sig som är anledning till den tendens till nedsatt fertilitet som ibland setts bland svetsare oavsett svetsmetod. Ofta saknas exponeringsdata vilket gör det omöjligt att bedöma om en relation finns mellan kromexponering och effekt på manlig fertilitet. Ingen korrelation har visats mellan urinkromnivåer och spermiekvalitet, inte heller mellan blodkromnivå, spermiekvalitet och könshormonnivå (7, 41). I två studier av svetsare (rostfritt stål eller låglegerat stål) och olika svetsmetoder (TIG, MIG/MAG, bågs svetsning) sågs ingen påverkan på spermiekvalitet eller könshormoner. Kromnivåerna i urin och blod var lika låga som hos icke metallexponerade kontroller och bedömningen i de båda studierna blev att resultatet kanske skulle blivit annorlunda om kromexponeringen varit högre (6, 41).

Någon ökad frekvens missbildningar eller cancer har man inte sett bland barn till svetsare i rostfritt eller låglegerat stål (8).

#### *Djurdata*

Det är känt sedan tidigare djurförsök att sexvärt krom kan passera placenta och ge upphov till toxiska effekter på embryo och foster såsom fosterdöd, tillväxthämning och skelettmissbildning (42). När honråttor fick kaliumdikromat i dricksvattnet (250, 500 el 700 ppm) under tre månader före befruktning sågs en nedsatt fertilitet, ökad resorption av foster samt hudblödningar och skelettmissbildningar hos avkomman till dem som fått 500 eller 750 ppm. Här sågs också en allmänpåverkan hos mödrarna (50). När möss fick krom i dricksvattnet (250, 500 eller 750 ppm) under dräktighet sågs en ökad frekvens missfall, påverkan på tillväxt, hudblödningar och skelettmissbildningar hos avkomman till de som fått 500 eller 750 ppm (47). Någon allmänpåverkan sågs inte hos mödrarna. När möss fick kaliumdikromat (sexvärt) respektive kromklorid (trevärt) i dricksvattnet (1000 ppm) under dräktighet och digivning sågs en nedsatt fertilitet och reproduktion hos avkomman till båda grupper (2).

Att sexvärt krom är toxiskt för reproduktionssystemet hos hanråttor visades 1990 då intraperitoneala injektioner av natriumkromat (1, 2 eller 4 mg/kg) gavs dagligen i 5 dagar (24). Två månader senare hade samtliga djur fått dosrelaterade förändringar i testiklarna och minskat antal spermier. Motsvarande effekt sågs inte med kromklorid (trevärt krom). I en efterföljande långtidsstudie gavs råttor 0,5 mg/kg natriumkromat intraperitonealt 5 dagar/vecka i 8 veckor. Här sågs bl.a. en sänkt spermierörlighet, och sänkta testosteronnivåer. Förändringarna var reversibla (25).

## Mutagenicitet och genotoxicitet

IARC bedömde 1990 att många sexvärda kromföreningar med olika löslighet kan orsaka mutation och DNA-skada hos bakterier och celler från djur eller människa. Även trevärt krom kan vara genotoxiskt vid vissa förhållanden. Aktiviteten har dock varit betydligt lägre än för sexvärt krom vilket man förklarat med den låga absorptionsgraden. I en *in vitro* studie på ovarialceller från Kinesiska hamstrar som tillsatts trevärt krom i form av picolinat sågs tecken på kromosomskada (95). I flera andra *in vitro* studier har man sett att trevärt krom kunnat bindas till DNA och förhindra replikation (11, 87, 90). När sexvärt krom satts till cellkulturer har omvandling skett till trevärt krom medförande bildning av DNA-addukter med mutagen effekt (106). Vid *in vitro* studier har de experimentella förhållandena stor betydelse för reaktiviteten hos intermediärerna vilket skulle kunna förklara varför en del *in vitro* studier har visat motsägelsefulla resultat (96).

Tidigare studier på kromexponerade arbetare har visat olika resultat med en ökning av kromosomförändringar och frekvens av systerkromatidutbyten i en del studier som inte kunnat bekräftas i andra. På senare år har olika metoder tagits fram på försök för att i biologiska prover kunna spåra mutagen effekt av krom på individen. Eftersom celler från målorganen för kromskada ofta är svåra att studera använder man sig av blodprov där det finns lymfocyter som är kärnbärande. Metoderna idag är baserade på detektion av DNA förändringar, främst i form av DNA-protein bindningar, systerkromatidutbyten, strängbrott och på bildning av den oxiderade deoxynucleosiden 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) som ett uttryck för oxidativ stress (18, 74, 113). I en pilotstudie undersöktes lymfocyter från kromarbetare exponerade för sexvärt krom  $<10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (några mätvärden högre, som mest  $55 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Jämfört med kontrollerna hade de kromexponerade högre kromnivåer i blod och urin. Någon ökad förekomst av DNA-strängbrott eller 8-OHdG sågs dock inte (34). Den genotoxiska effekten hos svetsare i rostfritt stål bedömdes vid tiden för IARC 1990 fortfarande som inkonklusiv. Senare studier av svetsare i rostfritt stål (bågsvetsning) har påvisat en signifikant ökad frekvens kromatidbrott vid en medexponering för  $35 \mu\text{g}$  sexvärt krom/ $\text{m}^3$  ( $0,6\text{--}252 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (44) (tabell 3). Hos svetsare i rostfritt stål som använt andra metoder (TIG, MIG/MAG) med en uppmätt medexponering för sexvärt krom på  $1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $0,04\text{--}12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) såg man inte någon ökad frekvens DNA-skador (45). Hos svetsare exponerade för krom och nickel (urinnivåer motsvarande exponering för  $70\text{--}80 \mu\text{g}$   $\text{CrO}_3/\text{m}^3$  och nickel  $<100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) sågs en signifikant ökad frekvens DNA-protein korsbindningar men inga tecken på DNA-strängbrott (82) (tabell 3). I en senare studie av svetsare med högre exponering för krom och nickel (erytrocytnivåer motsvarande exponering för ca  $100 \mu\text{g}$   $\text{CrO}_3/\text{m}^3$  och  $300 \mu\text{g}$   $\text{Ni}/\text{m}^3$ ) sågs en signifikant ökad frekvens av DNA-strängbrott (112) (tabell 3). Frekvensen systerkromatidutbyten var signifikant lägre hos svetsare jämfört med kontrollgruppen i den första studien men signifikant förhöjd i den senare studien. Då olika resultat avseende systerkromatidutbyten även tidigare har rapporterats diskuterar författarna andra faktorer än kromexponering som skulle kunna påverka testresultatet såsom nickelexponering, ålder, rökning och alkoholintag (112).

Författarna diskuterar också den mättnadseffekt av DNA-proteinkorsbindningar i lymfocyter man tidigare sett (18) vid en kromkoncentration i erythrocyter på 7-8  $\mu\text{g/l}$  motsvarande exponering för 30  $\mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$  luft. Detta skulle kunna vara en möjlig orsak till att man vid exponering för lägre kromhalter i huvudsak ser DNA-protein korsbindningar och att det vid exponering för högre kromnivåer i stället är DNA-strängbrott som dominerar (112). Om tidigare teori stämmer, att det är DNA-proteinkorsbindningarna som är viktigast för cancerutveckling, så menar författarna att en lägre exponeringsnivå skulle vara mera riskabelt jämfört med en exponeringsnivå över 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (112). En annan allmänt spridd hypotes är att höga kromnivåer är värst då cellens reparationssystem inte hinner med att reparera DNA-strängbrotten.

## **Carcinogenicitet**

### *Humandata*

#### Lungcancer

Misstanken om kroms cancerframkallande effekt uppstod redan för 100 år sedan och efter det har åtskilliga studier gjorts för att belysa ett sådant samband. Både kroms valenstal samt löslighet är av betydelse för den cancerframkallande effekten. IARC sammanfattade 1990 (42) att det finns tillräckliga bevis för att de sexvärda kromföreningar som finns vid produktion av kromater och kromatpigment samt förkromning är cancerframkallande på människa. Vid svetsningsarbete fanns begränsat stöd för cancerframkallande effekt av svetsrök och svetsgaser men man bedömde att svetsrök sannolikt var cancerframkallande. Metalliskt krom och trevärt krom klassades inte som cancerframkallande då bevis för cancerframkallande effekt på människa saknades. Problemet med många studier är att det ofta är bristfälligt med exponeringsdata avseende krom, asbest och rökning vilket gör riskuppskattningar osäkra. Det är också svårigheter med att extrapolera data från djurförsök. I en reviewartikel av Langård 1993 (59) sammanfattades att sexvärt krom är cancerframkallande vid inhalation. Zinkkromat bedömdes högpotent men även kalciumkromat konstaterades vara carcinogent.

*Kromatproduktion.* På 50-talet började man i USA, Storbritannien, Japan, Tyskland och Italien uppmärksamma att kromatarbetare oftare än andra drabbades av cancer i lungor och näsa och efter det har ett stort antal epidemiologiska studier utförts som visat ett klart samband mellan dödlighet i cancer och arbete inom kromatproduktion. Under senare år har lungcancerdödligheten sjunkit. I en brittisk uppföljningsstudie (tabell 2) sågs fördubblad lungcancerdödlighet bland kromatarbetare i två fabriker, anställda före processförändring 1958-60 då man tog bort kalksten ur kromatproduktionsprocessen (21). I en tredje kromatfabrik som lades ner 1966 var lungcancerdödligheten inte lika förhöjd. Bland anställda efter processförändringen sågs inte längre någon förhöjd lungcancerdödlighet. Orsaken bedömdes vara att kalciumkromat inte längre bildades i processen samt förbättrad hygien. Några mätvärden fanns inte och inte heller uppgift om rökvanor eller asbestexponering. En liknande processförändring gjordes också i Tyskland 1957-63 (56) varefter man även där såg att lungcancerdödligheten sjönk (tabell 2).

**Tabell 2.** Epidemiologiska studier avseende lungcancerdödlighet hos kromexponerade arbetare. Förväntat antal fall baserat på dödlighet i den allmänna befolkningen i aktuellt område

Studie-population	Observerat antal fall	Förväntat antal fall	Standardiserad mortalitetsratio (95% CI)	Ref.
Två fabriker med kromatproduktion Anställda före 1958-60; 1422 arbetare	175	88,97	1,97	21
Anställda efter 1960; 670 arbetare	14	13,7	1,02 (0,56-1,71)	21
En fabrik med kromatproduktion. Anställda före 1965; 199 arbetare	12	9,91	1,21	21
Två fabriker med kromatproduktion Anställda före 1957-63; 739 arbetare	66	32,27	2,27 (1,78-2,85)	56
Anställda efter 1957-63; 678 arbetare	9	7,34	1,26 (0,58-2,38)	56
Kromatfabrik byggd 1971. Första anställning; 353 arbetare	2	2,1	0,97 (0,17-3,06)*	80
Tidigare anställning i annan kromatfabrik; 45 arbetare	3		1,22 per 3 års exp (1,03-1,45)*	80
Fem fabriker med Kromatpigment-tillverkning Först anställda 1950-1975; 666 arbetare	3	2,95	1,02 (0,21-2,98)	49
En fabrik med ytbehandling Först anställda 1946-1975; 812 män, 950 kvinnor	män: 40 kvinnor: 15	25,41 8,57	1,57 (1,13-2,14) 1,75 (0,98-2,89)	92

\* 90% CI

Den kvarstående riskförhöjningen tolkades bero på rökning och exponering för asbest. Inga exponeringsdata redovisades före 1977 p.g.a. olika analysmetoder. Mellan 1977-87 uppmättes årsmedelvärden på 12-73  $\mu\text{g Cr/m}^3$  (56). När arbetarna vid en kromatfabrik i USA byggd 1971 följdes upp 1989 (tabell 2) sågs inte någon ökad dödlighet i lungcancer bland de 353 arbetare som började inom kromatindustrin 1971. Däremot sågs en ökad risk (3 av 5 lungcancerfall) bland de 45 arbetare som flyttat med från annan kromatproduktionsfabrik där exponeringen för totalchrom enligt personburen luftmätning var 5-20 ggr högre (50-5670  $\mu\text{g Cr/m}^3$  jämfört med max 289  $\mu\text{g Cr/m}^3$  med >99% av värdena under 50  $\mu\text{g Cr/m}^3$ ). Studiens uppföljningstid var kort och detta i kombination med liten studiestorlek gör resultaten enligt författarna osäkra (80).

*Krompigmentproduktion.* Flera epidemiologiska studier har rapporterat en ökad risk för lungcancer bland arbetare i pigmentproduktionsindustrin främst vid framställning av zinkkromat (59). Även vid exponering för blykromat har en ökad risk för lungcancer rapporterats (59). I en japansk kohortstudie omfattande 666 arbetare i krompigmentindustrin studerades 1989 lungcancerdödligheten bland arbetare som arbetat minst ett år mellan 1950-75 (tabell 2). Studien kunde inte påvisa någon förhöjd lungcancer risk vid exponering för zink-, bly- eller strontiumkromat (49). Några exponeringsdata fanns inte heller i denna studie.

*Kromexponerade ytbehandlare.* Tidigare studier har visat en ökad lungcancerdödlighet bland ytbehandlare exponerade för sexvärt krom (58). Även i en senare studie från Storbritannien (tabell 2) där ytbehandlare som arbetat minst sex månader mellan 1946-75 följdes upp 1995 har detta visats (92). Vid mer än 5 års exponering som ytbehandlare (för sexvärt krom men även för en del nickel) sågs en ökad lungcancerdödlighet (tabell 2). Man uppskattade att luftnivåerna av sexvärt krom före 1973 sannolikt låg högre än  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Uppgifter om rökvanor saknades. Bland ytbehandlare enbart exponerade för nickel sågs ingen ökad lungcancerdödlighet (92). Vid en efterföljande analys baserad på dessa resultat har en riskuppskattning gjorts för lungcancer bland ytbehandlare där den relativa risken varierat mellan 1,22-1,62 beroende på vilka definierade confoundingfaktorer som funnits (93).

*Ferrokromarbetare.* Tidigare studier har inte kunnat klargöra om ferrokromarbete innebär en ökad risk för lungcancer (58). Någon aktuell studie finns inte.

*Svetsare.* Vid svetsning i rostfritt stål bildas sexvärda kromföreningar. Flera undersökningar har studerat sambandet mellan exponering för rök bildad vid svetsning i rostfritt stål och utveckling av lungcancer. En metaanalys av fem studier visade överrisk för lungcancer (OR 1,9, 95% CI 1,3-2,9) då hänsyn togs till rökning och asbestexponering (89). I en fall-kontrollstudie där fallen bestod av lungcancerpatienter och kontrollerna drogs slumpvis från studiebasen observerades att tre fall men ingen kontroll hade svetsat krom- och nickelnehållande legeringar under mer än 6000 timmar (48). Det har hävdats att både svetsare som arbetar i rostfritt stål och låglegerat stål har överrisk för lungcancer (5, 20, 38, 60, 72, 76). Moulin publicerade 1997 en metaanalys av 49 publicerade epidemiologiska studier (31 kohort-studier, 18 fall-kontrollstudier) av svetsare (77). I slutsatsen konstateras att den relativa risken för lungcancer är 30-40% högre bland svetsare jämfört med den allmänna befolkningen. I analysen redovisas en överrisk för både svetsare som arbetar i låglegerat stål och rostfritt stål. Analysen av sambandet mellan svetsning i låglegerat stål och lungcancer baseras på fyra studier. I de två studierna med högst riskestimat tas inte hänsyn till en befintlig asbestexponering. I en uppföljningsstudie av svetsare i rostfritt stål anställda minst fem år mellan 1950-65 sågs förhöjd mortalitet i lungcancer i en "högexponerad" grupp som exponerats för sexvärt krom, sannolikt över  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (75).

#### Nasalcancer

Att yrkesmässig exponering för sexvärt krom kan medföra ökad risk för cancer i näsans bihålor är känt sedan tidigare (42). En nordisk fall-kontrollstudie initiera-

des för att studera cancer i näsan och dess bihålor och sambandet mellan flera olika exponeringar. Dessa cancer var vanligare hos svetsare som exponerats för krom och nickel, OR 3,3, 95% CI 1,1-9,4 (39). En ökad risk för cancer i näsa eller bihålor (fyra fall observerade, 0,26 fall förväntade, SMR 1538) sågs hos personer som arbetat mer än 20 år och haft ”hög” exponering för sexvärt krom uppskattad efter yrkeskategori. Efter processförändring på 60-talet eliminerades överrisken vilket förklarades med att kalciumkromat inte längre bildades (21). I en fallbeskrivning presenterades 4 fall av cancer i nasalregionen bland arbetare som arbetat 19-32 år på samma kromatfabrik (85). Tre av dessa hade dessförinnan genomgått behandling p.g.a. lungcancer de utvecklade efter 6-15 års arbete. Några uppgifter om antalet arbetare, exponeringstyp eller tobaksbruk fanns inte med. Det finns också studier där ingen förhöjd risk för nasalcancer observerats trots förhöjd lungcancer risk (56).

#### **Annan cancer**

Ökad risk för cancer i matsmältningskanalen har noterats i flera studier av krom-exponerade arbetare och skulle kunna förklaras med att inandade partiklar av sexvärt krom sväljs ner och exponerar magsäck och tarm (59). Bland svetsare har förutom förhöjd lungcancer risk även setts förhöjd risk för mag- och njurcancer (52). Bland kromarbetare anställda före 1965 sågs trots förhöjd lungcancer risk ingen ökad dödlighet i gastrointestinal cancer (21).

#### *Djurdata*

Enligt IARC:s sammanställning 1990 finns tillräckliga bevis i djurstudier för cancerframkallande effekt av de sexvärda kromföreningarna kalciumkromat, zinkkromat, strontiumkromat och blykromat. Det finns begränsat stöd i djurförsök för att de sexvärda kromföreningarna kromtrioxid (kromsyra) och natriumdikromat är cancerframkallande. Det finns otillräckliga bevis för cancerframkallande effekt av metalliskt krom, bariumkromat och trevärda kromföreningar hos försöksdjur. Otillräckliga bevis finns också för att svetsrök är cancerframkallande hos försöksdjur. Några nyttillkomna studier som kan bekräfta eller motbevisa IARC:s slutsats har inte gått att finna.

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

Det finns uppenbara svårigheter att ta fram säkra dos-responssamband för sexvärt krom då exponeringsdata är bristfälliga även i senare studier. Därtill kommer annan exponering för nickel, asbest och rökning som i vissa fall gör det svårt att särskilja effekten av krom. Enligt sammanställning i tabell 3 har risk för luftvägsirritation rapporterats vid kromsyranivå i luft på 1-2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  och övergående nedsatt lungfunktion och kromsår i näsan rapporterats vid en kromsyranivå i luft på 2-20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Nässeptumperforation har rapporterats vid luftexponering för sexvärt krom på 11  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  där frekvensen sedan ökar vid ökad exponering. Vid totalkromnivå på 4-6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  har njurpåverkan med ökad utsöndring av NAG och  $\beta_2$ -mikroglobulin rapporterats. Njurpåverkan har setts bland svetsare med urinkrom-

**Tabell 3.** Rapporter om hälsoeffekter utöver lungcancer kopplade till yrkesmässig exponering för krom ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

Exponering Totalkrom	CrO <sub>3</sub>	Exponerings- situation	Antal män	Observerade effekter	Ref.
	1-1,9	Ytbehandling	19	60% med objektiv näsirritation; 21% med atrofi i näslemhinnan	65
4 (0,4-183)	2-20	Ytbehandling	24	Övergående lungfunktions- nedsättning. 50% näsirritation, 30% atrofi, 33% nässår, 21% perforation	65
		Ytbehandling	34	24% med ökad utsöndring av NAG och 15% med ökad uts av $\beta_2$ -mikroglobulin	69
	4-8	Ytbehandling	13	15% med ökad utsöndring av $\beta_2$ -mikroglobulin	67
	11-20	Ytbehandling	5	60% med ökad utsöndring av $\beta_2$ -mikroglobulin 40% nässeptumperforation	67
11 (0,5-40)		Ytbehandling	29	48% med sår i näsan 10% med perforation	64
15 (4-74)		Ytbehandling	17	59% med näsirritation 82% hudirritation 65% hudsår	70
>20		Svetsare i rostfritt Svetsare i räls	37 8	35% med luftvägsbesvär 50% med luftvägsbesvär	88
28 (0,7-168)		Ytbehandling	31	68% med sår i näsan 35% med perforation	64
<50 (vanligen)		Kromatproduktion	43	21% med ökad utsöndring av retinolbindande protein	30
64 (7-161)		Svetsare i rostfritt stål	52	17% med ökad utsöndring av $\beta_2$ -mikroglobulin	107
75 (7,5-422)	35	Svetsare i rostfritt stål	42	Ökad frekvens kromatidbrott	44
70-80 (uppskattat värde)	(0,6-252)	Svetsare i rostfritt stål	39	Ökad frekvens DNA-protein- korsbindningar	82
100 (uppskattat värde)		Svetsare i rostfritt stål	39	Ökad frekvens DNA-strängbrott Ökad frekvens systerkromatid- utbyten	112

nivå på 30  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin varför 15  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin föreslagits som tröskelvärde för njurtoxicitet. Samma exponering verkar hos olika individer ge upphov till olika kromnivåer i biologiska prover och olika grader av toxisk effekt. I blodprov från svetsare i rostfritt stål har man sett ökad frekvens kromatidbrott vid luftexponering

för sexvärt krom på  $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $0,6\text{-}252 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), ökad frekvens DNA-protein korsbindningar vid  $70\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^3$  och ökad frekvens DNA-strängbrott vid  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Lungcancerincidensen bland kromexponerade arbetare är mindre hos dem som arbetar idag jämfört med för 30 år sedan, sannolikt p.g.a. att arbetsmiljö och arbetsmetoder förbättrats vilket medfört minskad exponering. Den Holländska expertgruppen för hygieniska gränsvärden har nyligen bedömt att 40 års exponering för  $8 \mu\text{g}$  sexvärt inhalerbart kromdamm/ $\text{m}^3$  ger med linjär extrapolering ett tillägg till lungcancer mortalitetsrisken med 1,4 fall per 100 exponerade (22).

## Slutsatser

Kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för sexvärt krom är irritationseffekter på slemhinnor i övre och nedre luftvägar. Även mutagen effekt har påvisats i blodprov från kromexponerade svetsare. Sexvärt krom är vid slemhinne- och hudkontakt frätande och hudkontakt kan inducera kontaktallergi. Även astma finns beskrivet. Sexvärt krom är cancerframkallande och har vid yrkesmässig exponering visats kunna orsaka cancer i lunga och näsa. Sexvärt krom har i djurförsök medfört reproduktionsstörning.

Trevärt krom kan ge upphov till hudirritation och allergiskt kontakteksem. Data för fastställande av kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för trevärt krom, metalliskt krom och andra kromföreningar saknas.

## Referenser

1. AFS. Konsekvensbeskrivningar till AFS 1996:2 Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsen, Rapport 1997:4.
2. Al-Hamood MH, Elbetieha A, Bataineh H. Sexual maturation and fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to trivalent and hexavalent chromium compounds. *Reprod Fertl Dev* 1998;10:179-183.
3. Avnstorp C. Cement Eczema. An epidemiological intervention study. Doktorsavhandling. *Acta Derm Venereol*, Suppl 179, 1992.
4. Baruthio F. Toxic effects of chromium and its compounds. *Biol Trace Element Res* 1992;32:145-153.
5. Becker N. Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. Results of a third follow-up:1989-1995. *J Occup Environ Med* 1999;41:294-303.
6. Bonde JP, Christensen JM. Chromium in biological samples from low-level exposed stainless steel and mild steel welders. *Arch Environ Health* 1991;46:225-229.
7. Bonde JP, Ernst E. Sex hormones and semen quality in welders exposed to hexavalent chromium. *Human Exp Toxicol* 1992;11:259-263.
8. Bonde JP, Olsen JH, Hansen KS. Adverse pregnancy outcome and childhood malignancy with reference to paternal welding exposure. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:169-177.
9. Bonde JP, Vittinghus E. Urinary excretion of proteins among metal welders. *Human Exp Tox* 1996;15:1-4.
10. Bradshaw LM, Fishwick D, Slater T, Pearce N. Chronic bronchitis, work related respiratory symptoms, and pulmonary function in welders in New Zealand. *Occup Environ Med* 1998;55:150-154.



11. Bridgewater LC, Manning FCR, Patierno SR. Base-specific arrest of in vitro DNA replication by carcinogenic chromium: a relationship to DNA interstrand crosslinking. *Carcinogenesis* 1994;15:2421-2427.
12. Burrows D. Prognosis in industrial dermatitis. *Br J Dermatol* 1972;87:145-148.
13. Cohen MD, Costa M. Chromium compounds. In: Rom WN, ed. *Environmental and occupational medicine*. 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998:1045-1055.
14. Cohen MD, Zelikoff JT, Chen LC, Schlesinger RB. Immunotoxicologic effects of inhaled chromium: Role of particle solubility and co-exposure to ozone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;152:30-40.
15. Corbett GE, Dodge DG, O'Flaherty E, Liang J, Throop L, Finley BL, Kerger BD. In vitro reduction kinetics of hexavalent chromium in human blood. *Environ Res Sect A* 1998;78:7-11.
16. Corbett GE, Finley BL, Paustenbach DJ, Kerger BD. Systemic uptake of chromium in human volunteers following dermal contact with hexavalent chromium (22mg/l). *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1997;7:179-189.
17. Costa M. Toxicity and carcinogenicity of Cr(VI) in animal models and humans. *Crit Rev Toxicol* 1997;27:431-442.
18. Costa M, Zhitkovich A, Toniolo P, Taioli E, Popov T, Lukanova A. Monitoring human lymphocytic DNA-protein cross-links as biomarkers of biologically active doses of chromate. *Environ Health Perspect* 1996;104, Suppl. 5: 917-919.
19. Cross HJ, Faux SP, Sadhra S, Sorahan T, Levy LS, Aw TS, Braithwaite R, McRoy C. A criteria document for hexavalent chromium. International Chromium Development Association 1997.
20. Danielsen TE, Langgård S, Andersen A. Incidence of lung cancer among shipyard welders investigated for siderosis. *Int J Occup Environ Health* 1998;4:85-88.
21. Davies JM, Easton DF, Bidstrup PL. Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers. *Br J Ind Med* 1991;48:299-313.
22. DECOS. *Health-based recommended occupational exposure limits for chromium and its inorganic compounds*. Dutch expert committee for occupational standards. Directorate General of Labour, The Netherlands, 1998;01.
23. Erkinjuntti-Pekkanen R, Slater T, Cheng S, Fishwick D, Bradshaw L, Kimbell-Dunn M, Dronfield L, Pearce N. Two year follow up of pulmonary function values among welders in New Zealand. *Occup Environ Med* 1999;56:328-333.
24. Ernst E. Testicular toxicity following short-term exposure to tri- and hexavalent chromium: an experimental study in the rat. *Toxicol Lett* 1990;51:269-275.
25. Ernst E, Bonde JP. Sex hormones and epididymal sperm parameters in rats following sub-chronic treatment with hexavalent chromium. *Hum Exp Toxicol* 1992;11:255-258.
26. Fagliano JA, Savrin J, Udasin I, Gochfeld M. Community exposure and medical screening near chromium waste sites in New Jersey. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997;26:S13-S22.
27. Finley BL, Kerger BD, Katona MW, Gargas ML, Corbett GC, Paustenbach DJ. Human ingestion of chromium (VI) in drinking water. Pharmacokinetics following repeated exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;142:151-159.
28. Fishwick D, Bradshaw LM, Slater T, Pearce N. Respiratory symptoms, across-shift lung function changes and life time exposures of welders in New Zealand. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:351-358.
29. Flint GN. A metallurgical approach to metal contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1998;39:213-221.
30. Franchini I, Mutti A. Selected toxicological aspects of chromium (VI) compounds. *Sci Total Environ* 1988;71:379-387.
31. Fregert S. Occupational dermatitis in a 10-year material. *Contact Dermatitis* 1975;1:96-107.

32. Fregert S, Gruvberger B, Sandahl E. Reduction of chromate in cement by iron sulfate. *Contact Dermatitis* 1979;5:39-42.
33. Gammelgaard B, Fullerton A, Avnstorp C, Menné T. Permeation of chromium salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis* 1992;27:302-310.
34. Gao M, Levy LS, Faux SP, Ching Aw T, Braithwaite RA, Brown SS. Use of molecular epidemiological techniques in a pilot study on workers exposed to chromium. *Occup Environ Med* 1994;51:663-668.
35. Gargas ML, Norton RL, Paustenbach DJ, Finley BL. Urinary excretion of chromium by humans following ingestion of chromium picolinate; implications for biomonitoring. *Drug Metab Dispos.* 1994;22:522-529.
36. Goh CL, Gan SL. Change in cement manufacturing process, a cause for decline in chromate allergy? *Contact Dermatitis* 1996;34:51-54.
37. Granchi D, Verri E, Ciapetti G, Savarino L, Cenni E, Gori A, Pizzoferrato A. Effects of chromium extract on cytokine release by mononuclear cells. *Biomaterials* 1998;19:283-291.
38. Hansen KS, Lauritsen JM, Skytthe A. Cancer incidence among mild steel and stainless steel welders and other metal workers. *Am J Ind Med* 1996;30:373-382.
39. Hernberg S, Westerholm P, Schultz-Larsen K, Degerth R, Kuosma E, Englund A, Engzell U, Hansen HS, Mutanen P. Nasal and sinonasal cancer. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:315-326.
40. Hjollund NH, Bonde JP, Hansen KS. Male-mediated risk of spontaneous abortion with reference to stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:272-276.
41. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Ernst E, Henriksen TB, Kolstad HA, Giwercman A, Skakkebaek NE, Olsen J. Semen quality and sex hormones with reference to metal welding. *Reprod Tox* 1998;12:91-95.
42. IARC. Chromium and chromium compounds. In: *IARC Monographs, Vol 49*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1990:49-256.
43. Irvine C, Pugh CE, Hansen EJ, Rycroft RJG. Cement dermatitis in underground workers during construction of channel tunnel. *Occup Med* 1994;44:17-23.
44. Jelmert Ö, Hansteen IL, Langård S. Chromosome damage in lymphocytes of stainless steel welders related to past and current exposure to manual metal arc welding fumes. *Mutat Res* 1994;320:223-233.
45. Jelmert Ö, Hansteen IL, Langård S. Cytogenetic studies of stainless steel welders using the tungsten inert gas and metal inert gas method for welding. *Mutat Res* 1995;342:77-85.
46. Jordao CP, Pereira JL, Jham GN. Chromium contamination in sediment, vegetation and fish caused by tanneries in the State of Minas Gerais, Brazil. *Sci Total Environ* 1997;207:1-11.
47. Junaid M, Murthy RC, Saxena DK. Chromium fetotoxicity in mice during late pregnancy. *Vet Human Toxicol.* 1995;37:320-323.
48. Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Bolm-Audorff U, Müller M. Lung cancer risk and welding: Results from a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 1998;33:313-320.
49. Kano K, Horikawa M, Utsunomiya T, Tati M, Satoh K, Yamaguchi S. Lung cancer mortality among a cohort of male chromate pigment workers in Japan. *Int J Epidemiol* 1993;22:16-22.
50. Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicol Lett* 1998;95:165-172.
51. Katz SA, Salem H. The toxicology of Chromium with respect to its chemical speciation: A review. *J Appl Toxicol* 1993;13:217-224.
52. Keller JE, Howe HL. Cancer in Illinois construction workers: A study. *Am J Ind Med* 1993;24:223-230.
53. Kerger BD, Paustenbach DJ, Corbett GE, Finley BL. Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Appl Pharmacol* 1996;141:145-158.

54. Kerger BD, Finley BL, Corbett GE, Dodge DG, Paustenbach DJ. Ingestion of chromium(VI) in drinking water by human volunteers: Absorption, distribution, and excretion of single and repeated doses. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:67-95.
55. Keskinen H, Kalliomäki PL, Alanko K. Occupational asthma due to stainless steel welding. *Clin Allergy* 1980;10:151-159.
56. Korallus U, Ulm K, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W. Bronchial carcinoma mortality in the German chromate-producing industry: the effects of process modification. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:171-178.
57. Kuykendall JR, Kerger BD, Jarvi EJ, Corbett GE, Paustenbach DJ. Measurement of DNA-protein cross-links in human leucocytes following acute ingestion of chromium in drinking water. *Carcinogenesis* 1996;17:1971-1977.
58. Langård S. Criteria document for Swedish occupational standards. Chromium. *Arbete och Hälsa* 1993;5:1-44, Stockholm, Arbetsmiljöinstitutet 1993.
59. Langård S. Role of chemical species and exposure characteristics in cancer among persons occupationally exposed to chromium compounds. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:81-89.
60. Lauritsen JM, Hansen KS. Lung cancer mortality in stainless steel and mild steel welders: a nested case-referent study. *Am J Ind Med* 1996;30:383-391.
61. Leroyer C, Dewitte JD, Bassanets A, Boutoux M, Daniel C, Clavier J. Occupational asthma due to chromium. *Respiration* 1998;65:403-405.
62. Levina A, Barr-David G, Codd R, Lay PA, Dixon NE, Hammershoi A, Hendry P. In vitro plasmid DNA cleavage by chromium(V) and (IV) 2-hydroxycarboxylato complexes. *Chemical Res in Toxicol* 1999;12:371-381.
63. Lidén C, Wahlberg JE. Cross-reactivity to metal compounds studied in guinea pigs induced with chromate or cobalt. *Acta Derm Venereol* 1994;74:341-343.
64. Lin SC, Tai CC, Chan CC, Wang JD. Nasal septum lesions caused by chromium exposure among chromium electroplating workers. *Am J Ind Med* 1994;26:221-228.
65. Lindberg E, Hedenstierna G. Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function. *Arch Environ Health* 1983;38:367-374.
66. Lindberg E, Vesterberg O. Monitoring exposure to chromic acid in chromeplating by measuring chromium in urine. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:363-374.
67. Lindberg E, Vesterberg O. Urinary excretion of proteins in chromeplaters, exchromeplaters and referents. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:505-510.
68. Lindberg E, Vesterberg O. Urinary excretion of chromium in chromeplaters after discontinued exposure. *Am J Ind Med* 1989;16:485-492.
69. Liu CS, Kuo HW, Lai JS, Lin TI. Urinary N-acetyl-B-glucosaminidase as an indicator of renal dysfunction in electroplating workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:348-352.
70. Lumens MEGL, Ulenbelt P, Géron HMA, Herber RFM. Hygienic behaviour in chromium plating industries. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:509-514.
71. Lundberg P (red). Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 14. Krom. *Arbete och Hälsa* 1993;36:82-87, Stockholm, Arbetsmiljöinstitutet 1993.
72. Marini F, Ferré MP, Gross H, Mantout B, Huvinen M, Beaufils D, Cunat PJ, Bozec C. Does welding stainless steel cause cancer? *Scand J Work Environ Health* 1995;21:65-68.
73. Matczak W, Chmielnicka J. Relation between various chromium compounds and some other elements in fumes from manual metal arc stainless steel welding. *Br J Ind Med* 1993;50:244-251.
74. Miksche LW, Lewalter J. Health surveillance and biological effect monitoring for chromium-exposed workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997;26:S94-S99.

75. Milatou-Smith R, Gustavsson A, Sjögren B. Mortality among welders exposed to high and to low levels of hexavalent chromium and followed for more than 20 years. *Int J Occup Environ Health* 1997;3:128-131.
76. Moulin JJ. Assessment of risk of lung cancer among mild steel and stainless steel welders. *Occup Environ Med* 1995;52:284-285.
77. Moulin JJ. A meta-analysis of epidemiologic studies of lung cancer in welders. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:104-113.
78. Mukherjee AB. Chromium in the environment of Finland. *Sci Total Environ* 1998;217:9-19.
79. Park HS, Yu HJ, Jung KS. Occupational asthma caused by chromium. *Clin Exp Allergy* 1994;24:676-681.
80. Pastides H, Austin R, Lemeshow S, Klar J, Mundt K. A retrospective-cohort study of occupational exposure to hexavalent chromium. *Am J Ind Med* 1994;25:663-675.
81. Petersen R, Mikkelsen S, Frøkjær Thomsen O. Chronic interstitial nephropathy after plasma cutting in stainless steel. *Occup Environ Med* 1994;51:259-261.
82. Popp W, Vahrenholz C, Schmieding W, Krewet E, Norpoth K. Investigations of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister-chromatid exchange in the lymphocytes of electric welders exposed to chromium and nickel-containing fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:115-120.
83. Roto P, Sainio H, Reunala T, Laippala P. Addition of ferrous sulfate to cement and risk of chromium dermatitis among construction workers. *Contact Dermatitis* 1996;34:43-50.
84. Samet JM, Graves LM, Quay J, Dailey LA, Devlin RB, Ghio AJ, Wu W, Bromberg PA, Reed W. Activation of MAPKs in human bronchial epithelial cells exposed to metals. *Am J Physiol* 1998;275:L551-L558.
85. Satoh N, Fukuda S, Takizawa M, Furuta Y, Kashiwamura M, Inuyama Y. Chromium-induced carcinoma in the nasal region. A report of four cases. *Rhinology* 1994;32:47-50.
86. Singh J, Carlisle DL, Pritchard DE, Patierno SR. Chromium-induced genotoxicity and apoptosis: Relationship to chromium carcinogenesis. *Oncology Reports* 1998;5:1307-1318.
87. Singh J, Snow ET. Chromium(III) decreases the fidelity of human DNA polymerase B. *Biochemistry* 1998;37:9371-9378.
88. Sjögren B, Ulfvarson U. Respiratory symptoms and pulmonary function among welders working with aluminium, stainless steel and railroad tracks. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:27-32.
89. Sjögren B, Hansen KS, Kjuus H, Persson PG. Exposure to stainless steel welding fumes and lung cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1994;51:335-336.
90. Snow ET. Effects of chromium on DNA replication in vitro. *Environ Health Perspect* 1994;102:41-44.
91. Sobaszek A, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Mereau M, Robin H, Haguenoer JM. Respiratory symptoms and pulmonary function among stainless steel welders. *J Occup Environ Med* 1998;40:223-229.
92. Sorahan T, Burges DCL, Hamilton L, Harrington JM. Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946-95. *Occup Environ Med* 1998;55:236-242.
93. Sorahan T, Hamilton L, Gompertz D, Levy LS, Harrington JM. Quantitative risk assessments derived from occupational cancer epidemiology: A worked example. *Ann Occup Hyg* 1998;42:347-352.
94. Standeven AM, Wetterhahn KE. Possible role of glutathione in chromium (VI) metabolism and toxicity in rats. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:469-476.
95. Stearns DM, Wise JP, Patierno SR, Wetterhahn KE. Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *FASEB J* 1995;9:1643-1648.

96. Stearns DM, Wetterhahn KE. Intermediates produced in the reaction of Chromium(VI) with dehydroascorbate cause single-strand breaks in plasmid DNA. *Chem Res Toxicol* 1997;10:271-278.
97. Stift A, Friedl J, Laengle F. Liver transplantation for potassium dichromate poisoning. *N Engl J Med* 1998;338:766-767.
98. Stridsklev IC, Hemmingsen B, Karlsen JT, Schaller KH, Raithel HJ, Langård S. Biologic monitoring of chromium and nickel among stainless steel welders using the manual metal arc method. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:209-219.
99. Stridsklev IC, Hemmingsen B, Schaller KH, Raithel HJ, Langård S. Biologic monitoring of chromium and nickel among stainless steel welders using the tungsten inert gas-method. *J Occup Med and Toxicol* 1994;3:43-55.
100. Sugden KD, Wetterhahn KE. Direct and hydrogen peroxide-induced chromium(V)oxidation of deoxyribose in single-stranded and double-stranded calf thymus DNA. *Chem Res Toxicol* 1997;10:1397-1406.
101. Thomann RV, Snyder CA, Squibb KS. Development of a pharmacokinetic model for chromium in the rat following subchronic exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128:189-198.
102. Thormann J, Jespersen NB, Joensen HD. Persistence of contact allergy to chromium. *Contact Dermatitis* 1979;5:261-264.
103. Ueno S, Susa N, Furukawa Y, Sugiyama M. Formation of paramagnetic chromium in liver of mice treated with dichromate (VI). *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;135:165-171.
104. Underlag för hygieniska gränsvärden. Krom. *Arbete och Hälsa* 1981;19:10-11, Stockholm, Arbetarskyddsverket 1981.
105. Vincent JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. *J Am College of Nutr* 1999;18:6-12.
106. Voitkun V, Zhitkovich A, Costa M. Cr(III)-mediated crosslinks of glutathione or amino acids to the DNA phosphate backbone are mutagenic in human cells. *Nucleic Acids Res* 1998;26:2024-2030.
107. Vyscocol A, Smejkalova J, Tejral J, Emminger S, Vincentova M, Ettlerova E, Lauwerys R, Bernard A. Lack of renal changes in stainless steel welders exposed to chromium and nickel. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:252-256.
108. Wahlkvist H, Boman A, Lidén C. Dose-response studies of contact allergens using 3 guinea pig models. *Contact Dermatitis* 1999;41:198-206.
109. Wall LM, Gebauer KA. A follow-up study of occupational skin disease in Western Australia. *Contact Dermatitis* 1991;24:241-243.
110. Wang X, Qing Q, Xu X, Xu J, Wang J, Zhou J, Huang S, Zhai W, Zhou H, Chen J. Chromium-induced early changes in renal function among ferrochromium-producing workers. *Toxicology* 1994;90:93-101.
111. Wang ZP, Larsson K, Malmberg P, Sjögren B, Hallberg BO, Wrangskog K. Asthma, lung function, and bronchial responsiveness in welders. *Am J Ind Med* 1994;26:741-754.
112. Werfel U, Langen V, Eickhoff I, Schoonbrood J, Vahrenholz C, Brauksiepe A, Popp W, Norporth K. Elevated DNA single-strand breakage frequencies in lymphocytes of welders exposed to chromium and nickel. *Carcinogenesis* 1998;19:413-418.
113. Zhitkovich A, Voitkun V, Kluz T, Costa M. Utilization of DNA-protein cross-links as a biomarker of chromium exposure. *Environ Health Perspect* 1998;106, Suppl 4: 969-974.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Pentylacetat (amylacetat)

**2000-06-14**

Pentylacetat förekommer i flera isomera former, ofta i blandning. Teknisk pentylacetat består till största delen av 1-pentylacetat (4). Beteckningen ”pentylacetat” används i detta underlag, när det inte angivits vilken/vilka isomerer som avses. Oftast avses dock sannolikt 1-pentylacetat.

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

#### *1-pentylacetat*

CAS nr	628-63-7
Synonymer	n-amylacetat, 1-amylacetat
Formel	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
Kokpunkt	149°C
Smältpunkt	-70,8°C
Densitet	0,879 g/ml (20°C)
Ångtryck	0,53 kPa (20°C)
Mättnadskonc.	5230 ppm (20°C)

#### *3-metylbutylacetat*

CAS nr	123-92-2
Synonymer	isopentylacetat, i-pentylacetat, isoamylacetat, i-amylacetat
Formel	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
Kokpunkt	142°C
Smältpunkt	-78,5°C
Densitet	0,876 g/ml (15°C)
Ångtryck	0,53 kPa (20°C)
Mättnadskonc.	5230 ppm (20°C)

#### *2-metylbutylacetat*

CAS nr	624-41-9
Synonymer	(isoamylacetat)*
Formel	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
Kokpunkt	141-142°C
Smältpunkt	-
Densitet	0,880 g/ml (12,5°C)
Ångtryck	-

### *1-metylbutylacetat*

CAS nr	626-38-0
Synonymer	2-pentylacetat, 2-amylacetat, sek-amylacetat**, 2-acetoxipentan
Formel	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
Kokpunkt	134°C
Smältpunkt	-78,5°C
Densitet	0,864 g/ml (20°C)
Ångtryck	0,93 kPa (20°C)
Mättnadskonc.	9180 ppm (20°C)

### *3-pentylacetat*

CAS nr	620-11-1
Synonymer	3-amylacetat, 3-acetoxipentan
Formel	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
Kokpunkt	133°C
Smältpunkt	-
Densitet	0,871 g/ml (20°C)
Ångtryck	-

### *1,1-dimetylpropylacetat*

CAS nr	625-16-1
Synonymer	tert-amylacetat, 2-metyl-2-butylacetat
Formel	$\text{CH}_3\text{COOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
Kokpunkt	124,5°C
Smältpunkt	-
Densitet	0,874 g/ml (19°C)
Ångtryck	-

För samtliga isomerer gäller: molvikt 130,18;

omräkningsfaktor (20°C): 1 ppm = 5,402 mg/m<sup>3</sup>, 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,185 ppm

\*oegentligt namn som kan förekomma i äldre litteratur

\*\*med sek-amylacetat avses i regel denna förening, men namnet är ej entydigt

Pentylacetat är vid rumstemperatur en färglös vätska med karakteristiskt fruktig doft (4, 13, 21). Luktröskeln för 1-pentylacetat har i olika studier angivits till ca 0,01-7 ppm och för 3-metylbutylacetat till 0,001-200 ppm (2). Pentylacetat är svårslösligt i vatten, men vattenlösligheten varierar något mellan olika isomerer (6, 31). Pentylacetat, framför allt 1-pentylacetat och 1-metylbutylacetat, används som lösningsmedel för bl a lack, färg, konstläder, tryckeriprodukter, cellulosa och möbelpolish (13). 1-Pentylacetat har använts terapeutiskt som antiinflammatoriskt medel (4, 6). 1-Pentylacetat har identifierats i bl a frukt, medan 3-metylbutylacetat förekommer som feromon hos vissa skalbaggar (13).

## Upptag, biotransformation, utsöndring

Pentylacetat tas lätt upp från lungorna. Fördelningskoefficienterna humanblod/luft in vitro för 1-pentylacetat och 3-metylbutylacetat rapporterades i ett arbete till 92 respektive 59 (21). Signifikant upptag genom huden av pentylacetat i vätskeform kan också förekomma. I en studie beräknades hudupptaget på basis av fysikaliska data för 1-pentylacetat. Upptagshastigheten vid hudexponering för en mättad vattenlösning av 1-pentylacetat kalkylerades till 0,46 mg/cm<sup>2</sup>/timme (14). Detta motsvarar ca 35% av upptaget vid inhalationsexponering för 100 ppm (525 mg/m<sup>3</sup>).

Pentylacetat hydrolyseras i kroppen till acetat (ättiksyra), en normalt förekommande metabolit i den allmänna ämnesomsättningen, och pentanol (amylalkohol) och biotransformerar sedan vidare (4). In vitro data antyder att 1-pentylacetat hydrolyseras snabbt i lever och luftvägar hos försöksdjur genom inverkan av karboxylesteraser (10). Pentanol, som är substrat för enzymet alkoholdehydrogenas är en kompetitiv hämmare vid etanolmetabolism (4).

## Toxikologi

### *Humandata*

I en studie exponerades 10 försökspersoner med bibehållet luktsinne under 10 sekunder för 0 ppm, 1,3 ppm, 4 ppm, 13 ppm och 42 ppm "pentylacetat" (näsandning). Även två andra ämnen testades i studien. Vid alla lufthalter kunde försökspersonerna känna lukten av "pentylacetat" och upplevd näsirritation skattades på en skala från 0 (inte alls) till 100 (motsvarar starkaste tidigare upplevt irritation). Försökspersonerna skattade i medeltal ca 4 vid kontrolexponering, 10 vid 1,3 ppm, 20 vid 4 ppm och 25 vid exponering för 42 ppm "pentylacetat". Tidalvolymen vid näsandning ("pentylacetat") minskade med mellan ca 50 ml vid 1,3 ppm och 70 ml vid 42 ppm (37). Författarna ansåg att förändringarna var signifikanta från 4 ppm. Statistisk bearbetning redovisas dock ej. Det är svårt att tolka resultaten i denna studie eftersom a) effekterna vid exponering för "pentylacetat" var ottydliga och det är oklart vad som orsakade minskningen i tidalvolym och b) det i stort sett saknas erfarenheter från andra luftföroreningar med denna försöksteknik. Denna studie har därför inte använts för att göra en bedömning av "pentylacetats" irriterande egenskaper.

I andra studier har försökspersoner utan luktsinne använts för att fastställa tröskelvärden för näsirritation (1, 9, 36). 1648 ppm rapporterades i ett arbete som tröskelkoncentration vid försök med 1-pentylacetat. Vid försöket (4 försökspersoner) testades ämnet genom att ånga i olika koncentrationer sprutades in i näsborrarna och "sniffades" (1, 9). I ett abstrakt uppgavs 266 ppm som tröskelvärde för "pentylacetat" (4 försökspersoner; näsandning) (36).

Exponering i kammare för 100 ppm "pentylacetat" under 3-5 minuter rapporterades i en äldre studie med 10 försökspersoner förorsaka lätt obehagskänsla i halsen (subjektiv bedömning) åtminstone hos några av dessa. En majoritet fick halsirritation vid lufthalten 200 ppm. Det uppgavs vidare att påtaglig halsirritation samt mild ögon- och näsirritation förekom vid denna lufthalt. De flesta fick



irritation av ögon och näsa vid lufthalten 300 ppm. 100 ppm uppgavs av flertalet försökspersoner som den högsta koncentration som kunde accepteras vid 8 timmars exponering (29). Svag retning på luftrör, ögon, näsa och svalg rapporterades i en annan äldre studie hos några försökspersoner, som vistades 5 minuter i en exponeringskammare med 3-metylbutylacetat, vid lufthalten 185 ppm. Vid 1850 ppm var besvären ännu mer utpräglade och de starkaste effekterna beskrevs för luftvägarna (16). I ett försök, som utfördes under 1900-talets början, exponerades två försökspersoner för 925 ppm 3-metylbutylacetat under 30 minuter. De rapporterade till en början irritation av svalget med bl a hosta. Sedan uppgav de dessutom andra symptom t ex ögonirritation, nässektion, torrhet i halsen, tryckkänsla och viss trötthet (23).

Få studier över arbetare yrkesmässig exponerade för pentylacetat föreligger. Enstaka uppgifter om bl a yrsel, svindel, trötthet, hosta, illamående och påverkan på synnerven har påträffats, men det framgår inte vid vilka lufthalter detta har observerats (4, 18, 23). Irritationseffekter av ögats bindehinna, men inte påverkan på hornhinnan rapporterades i en italiensk studie över arbetare som exponerats för mellan 3750 och 15 000 ppm ”pentylacetat” och dessutom etylacetat (4).

#### *Djurdata*

Pentylacetat har låg akut toxicitet vid peroralt intag och vid hudapplikation. LD<sub>50</sub> för råtta eller kanin vid peroralt intag har uppgivits till mellan 6,5 och 16,6 g/kg (20, 22, 28, 35). LD<sub>50</sub> vid hudapplikation av blandade isomerer (24 timmar; kanin) har rapporterats vara >20 ml/kg (>c:a 17,4 g/kg) (35).

Beskrivningar av pentylacetats effekter på försöksdjur efter inhalation berör framför allt irritation av ögon och luftvägar samt effekter på centrala nervsystemet och därav följande symptom (tabell 2). Tröskelkoncentration för stimulation av trigeminusnerven (irritation) hos sövda råttor vid exponering för ”pentylacetat” uppgavs i ett arbete till 252 ppm (34). RD<sub>50</sub> (koncentration som orsakar 50% minskning i andningsfrekvensen) – ett mått på sensorisk irritation i luftvägarna - har uppgivits till c:a 1500 ppm i några korttidsförsök med 1-pentylacetat på mus (8, 3 och 27 citerade i 33), medan RD<sub>50</sub> för 3-metylbutylacetat (mus) har rapporterats vara 1056 ppm (27 citerad i 33). Irritation av ögon och luftvägar har också observerats efter någon minuts exponering av försöksdjur för c:a 2000 ppm 1-metylbutylacetat respektive 3-metylbutylacetat (tabell 2).

För att kartlägga påverkan på centrala nervsystemet undersöktes rörelseförmåga och beteende hos mus i en studie vid akut exponering (20 minuter) för 500, 1000, 2000 respektive 4000 ppm ”pentylacetat” (7). Signifikant minskad aktivitet och svårigheter att väcka djuren noterades under exponeringen vid lufthalten 4000 ppm. Det uppgavs vidare att djur exponerade för 2000 och 4000 ppm var enkla att ta bort efter avslutad exponering p g a minskad vakenhetsgrad. Vid exponering för 1000 ppm eller mer noterades munrörelser och darrningar/skakningar samt kramper vid hantering av djuren. Koncentrationsberoende påverkan på sättet att gå observerades under exponeringarna vid högre dosnivåer (ej angivet vid vilka koncentrationer). I äldre studier har balansstörningar observerats på försöksdjur

vid några timmars exponering för olika isomerer av pentylacetat vid lufthalter från c:a 3000-5000 ppm (tabell 2).

Andra effekter än de som berör luftvägarna/nervsystemet har rapporterats i ett fåtal studier över 3-metylbutylacetat och ”pentylacetat” (tabell 2). Äggvita i urinen, patologiska förändringar i njurar, lever, mjälte, hjärta och binjuror samt sekundär anemi rapporterades i några äldre studier vid upprepad exponering av försöksdjur för lufthalter mellan 1850 och 4800 ppm (16, 31). Dessa studier är dock inte utförda enligt moderna riktlinjer och tillförlitligheten av resultaten är svår att bedöma. I ett EU-dokument (13) uppges att ”metabolisk obalans i levern” påvisats hos kanin vid exponering 2 timmar/dag under 120 dagar för ”pentylacetat”, vid lufthalten 1850 ppm. Inga närmare detaljer om studien föreligger och varifrån uppgiften är hämtad framgår inte klart. I en italiensk studie, som citeras i den svenska gränsvärdesdokumentationen (4), rapporterades att effekter på levern påvisats vid histologisk undersökning och serumenzymatisk analys efter exponering av kanin för 4300-5600 ppm ”pentylacetat” 1 tim/dag under 50 veckor. I en studie på marsvin, där 750 mg/kg och 1500 mg/kg utspädd 1-pentylacetat injicerades i bukhålan noterades förhöjd aktivitet (dosberoende) i serum på enzymet ornitinkarbamyl-transferas (OCT) och vid histopatologisk undersökning påvisades måttlig fettdeposition i levern i lågdosgruppen (i högdosgruppen dog 3 av 4 djur). Det konkluderades av författarna att 1-pentylacetat hade en relativt låg grad av levertoxicitet (12).

Hornhinneskada (epitelial) - ej längre synbar efter någon dag - rapporterades vid prövning på kanin med applikation i öga (2 minuter) av ”pentylacetat” i vätskeform (18). Lätt rodnad slemhinna och tårar uppgavs i en annan studie, då 3-metylbutylacetat droppades i ögat på kanin (16). Vid användning av standardiserad test för ögonirritation på kanin gav ”pentylacetat” grad 2 av 10 (35). Smärre tecken på lokal irritation (grad 3 av 10) noterades i samma studie vid applikation av utspädd ”pentylacetat” på huden på kanin (35). Minimal hudirritation rapporterades vid hudapplikation av utspädd pentylacetat innehållande 60% 1-pentylacetat, 35% 2-metylbutylacetat och 5% 3-metylbutylacetat under ocklusion i 24 timmar på marsvin. Resultatet vid prövning i ”guinea pig maximization test” indikerade att blandningen möjligen även kunde vara svagt hudsensibiliserande (5).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionseffekter**

3-Metylbutylacetat var inte mutagent vid prövning med eller utan metabolisk aktivering på olika stammar av *Salmonella typhimurium* in vitro och inducerade ej DNA-skada vid prövning på *B. subtilis* eller *E. coli* in vitro (19, 26, 38, 39).

Mutagenicitet/genotoxicitet påvisades inte vid test med 3-metylbutylacetat på jästsvamp (25, 40). 3-metylbutylacetat var också negativt vid prövning av mutagen aktivitet eller kromosomavvikelse på däggdjursceller in vitro (19, 26). Vidare rapporterades att mutagen aktivitet (könsceller) inte kunde visas, då 3-metylbutylacetat (renhet >99%) tillfördes bananfluga peroralt (4800 ppm i födan) eller via injektion (14000 ppm; 14 mg/g lösningsmedel) (17). I en studie där gräshopps-

embryon exponerades för ånga av ”pentylacetat” (lufthalt anges ej) uppgavs ingen påverkan på celledelningsförloppet ha påvisats vid cytogenetisk test (24).

Carcinogenicitetsdata föreligger inte för någon av isomererna.

Även data angående reproduktionstoxicitet saknas i stort sett. Baserat på resultatet från ett in vitro-försök med celler från hydror bedömdes i en studie (30) att embryon/foster inte är känsligare än moderdjuren för toxisk påverkan av ”pentylacetat” och 3-metylbutylacetat. Förutom denna studie föreligger två opublicerade studier (Union Carbide 1994 a,b), som refereras i den tyska gränsvärdesdokumentationen (11). I dessa studier exponerades råtta och kanin för 500, 1000 och 1500 ppm pentylacetat (65% 1-pentylacetat och 35% 2-metylbutylacetat) 6 timmar/dag, dag 6-15 respektive 6-18 under dräktigheten. 1-Pentylacetat och 2-metylbutylacetat bedömdes på basis av dessa studier som ej fosterskadande på kanin vid exponering för 1500 ppm och på råtta vid exponering för 500 ppm (11). Något minskad fostervikt och ökad incidens av vissa variationer (bl a ofullständig utspänning av lungblåsor, påverkan på förbening) noterades på rättfoster vid exponering för 1000 ppm och 1500 ppm (11).

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

Data över yrkesmässigt exponerade, som kan utgöra grund för en dos-effekt eller dos-responsbedömning av pentylacetat, saknas. Irritation av luftvägarnas och ögonens slemhinnor har dock rapporterats i flera studier vid kammarexponering av försökspersoner för pentylacetat (tabell 1). I en äldre studie rapporterades lätt obehagskänsla i halsen hos några personer vid kammarexponering för 100 ppm ”pentylacetat” under 3-5 minuter. Lägre lufthalter rapporterades ej. Påtaglig halsirritation samt mild ögon- och näsirritation erhöles vid exponering för 200 ppm och det uppgavs att en majoritet upplevde halsirritation vid denna lufthalt. Irritation av ögon och näsa förekom hos de flesta vid lufthalten 300 ppm (29). I en annan äldre studie (16) rapporterades svag retning på luftrör, ögon, näsa och svalg hos några försökspersoner, som vistades 5 minuter i en exponeringskammare med 3-metylbutylacetat, vid lufthalten 185 ppm. Vid lufthalten 1 850 ppm (5 minuter) uppgavs måttlig retning på luftrör, ögon, näsa och svalg med symptom som hosta, tryck över bröstet, ”ytligare andning” och tårögdhet (16). Tillgängliga data medger inte en potensgradering av olika isomerer.

Dos-effektsamband i djurförsök vid inhalationsexponering för olika isomerer av pentylacetat sammanfattas i tabell 2.

### **Slutsatser**

Den kritiska effekten vid exponering för pentylacetat bedöms vara irritation av luftvägarna. Detta har rapporterats hos försökspersoner vid korttidsexponering för lufthalter från 100 ppm. Tillförlitliga studier vid lägre nivåer saknas. Data medger inte en individuell bedömning av olika isomerer.

**Tabell 1.** Effekter på människa vid inhalationsexponering för pentylacetat.

Exponering	Isomer	Effekter	Referens
2 000 ppm, kort period	1-metylbutylacetat	”mycket obehagligt”	32
1 850 ppm, 5 min	3-metylbutylacetat	måttlig retverkan på luftrör, ögon, näsa och svalg (hosta, tryck över bröstet, ”ytligare andning”, tårögdhet)	16
1 648 ppm, 2 sek	1-pentylacetat	”tröskel” för näsirritation	1, 9
925 ppm, 5 eller 30 min	3-metylbutylacetat	irritation av svalg och ögon nässekretion, torrhet i halsen, ”tryckkänsla”, viss trötthet	23
266 ppm	”pentylacetat”	”tröskel” för näsirritation vid näsandning	36
200 ppm, 3-5 min	”pentylacetat”	halsirritation hos flertalet av 10, mild ögon- och näsirritation hos några av 10	29
185 ppm, 5 min	3-metylbutylacetat	svag retverkan på luftrör, ögon, näsa och svalg	16
100 ppm, 3-5 min	”pentylacetat”	lätt ”obehagskänsla” i halsen hos några av 10	29

**Tabell 2.** Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för pentylacetat

Exponering	Isomer	Djurslag	Effekter	Referens
7 500 ppm 2 tim/dag, 60 dagar	”pentylacetat”	kanin	viss degeneration av synnerven	4, 18
5 000 ppm 13 tim 30 min	1-metylbutylacetat	marsvin	ögon- o nosirritation efter 1 min, tårflöde efter 5 min, muskelinkoordin. efter 90 min, narkos efter 5-9 tim; lätt blodansamling i lungorna	32
4 300-5 600 ppm 1 tim/dag, 50 v	”pentylacetat”	kanin	leverskada	4
4 800 ppm 1 tim/dag, 40 dagar	”pentylacetat”	kanin	inflammatoriska förändringar i luftvägarna, njurskada, förändringar i mjälte, lever och hjärta, anemi	31
4 700 ppm 2 tim/dag, 4 dagar	”pentylacetat”	marsvin	inflammatoriska förändringar i luftvägarna, njurskada, hepatit, förändringar i binjuror och mjälte	31

**Tabell 2.** Forts.

Exponering	Isomer	Djurslag	Effekter	Referens
4 400 ppm 6 tim 45 min	3-metylbutylacetat	katt	tårögdhet, salivflöde; balansstörningar efter 2-3 tim, djup narkos efter 5-6 tim	16
4 000 ppm, 20 min	"pentylacetat"	mus	bl a minskad aktivitet, svårigheter att väcka djuren, påverkan på gångsätt, darrningar/skakningar, kramper ögonirritation	7
2 850 ppm, 6 tim	3-metylbutylacetat	katt	tårögdhet, salivflöde; balansstörningar efter 5 tim 35 min	16
2 000 ppm 13 tim 30 min	1-metylbutylacetat	marsvi n	nosirritation efter 1 min,	32
2 000 ppm, 20 min	"pentylacetat"	mus	ögonirritation efter 1-30 min bl a påverkan på gångsätt, darrningar/skakningar, kramper	7
1 850 ppm, 2 tim/dag, 120 dagar	"pentylacetat"	kanin	"metabolisk obalans i levern"	13
1 850 ppm, 8 tim/dag, 6 dagar	3-metylbutylacetat	katt	tårögdhet, salivflöde, inflammatoriska förändringar i luftvägarna, tecken på njurskada, leverförfettning	16
1 850 ppm	3-metylbutylacetat	katt	omedelbart hosta och irritation av slemhinnor i ögon, nos o mun	15
1 562 ppm, 5 min	1-pentylacetat	mus	RD <sub>50</sub>	33
1 531 ppm, 10 min	1-pentylacetat	mus	RD <sub>50</sub>	33
1 438 ppm, 30 min	1-pentylacetat	mus	RD <sub>50</sub>	8
1 056 ppm, 5min	3-metylbutylacetat	mus	RD <sub>50</sub>	33
1 000 ppm, 20 min	"pentylacetat"	mus	darrningar/skakningar, kramper	7
252 ppm, 10 sek	"pentylacetat"	råtta	tröskelkoncentration för stimulation av trigeminusnerven	34

## Referenser

1. Abraham MH, Andonian-Haftvan J, Cometto-Muñiz JE, Cain WS. An analysis of nasal irritation thresholds using a new solvation equation. *Fund Appl Toxicol* 1996;31:71-76.
2. AIHA. *Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards*. Akron, OH: American Industrial Hygiene Association, 1989.
3. Alarie Y. Dose-response analysis in animal studies: prediction of human responses. *Environ Health Perspect* 1981;42:9-13.
4. Anonymous. Underlag för hygieniska gränsvärden. Amylacetat. *Arbete och Hälsa* 1983;35;4:104-108.
5. Ballantyne B, Auletta CS. The sensitizing potential of primary amyl acetate in the guinea pig. *Vet Hum Toxicol* 1986;28:213-215.

6. Bisesi MS. Esters. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* 4<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley and Sons, 1994;2D:2967-3118.
7. Bowen SE, Balster RL. A comparison of the acute behavioral effects of inhaled amyl, ethyl, and butyl acetate in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1997;35:189-196.
8. Burleigh-Flayer HD, Dodd DE, Walker JC, Jennings RA, Mosberg AT, Ogden MW. The respiratory effects of n-amyl and n-butyl acetate in mice. *The Toxicologist* 1991;11:86.
9. Cometto-Muñiz JE, Cain WS. Perception of odor and nasal pungency from homologous series of volatile organic compounds. *Indoor Air* 1994;4:140-145.
10. Dahl AR, Miller SC, Petridou-Fischer J. Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and syrian hamsters. *Toxicol Lett* 1987;36:129-136.
11. DFG. Pentylacetat (alle Isomeren). *MAK-Werten. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung*. 22 ed. VCH Verlagsgesellschaft, 1996:1-13.
12. Divincenzo GD, Krasavage WJ. Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979;35:21-29.
13. European Commission. Pentyl acetate and its isomers. Occupational exposure limits. Recommendations of the scientific expert group 1991-92. Luxemburg: *Health and Safety Series*, 1994:8-11.
14. Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO. Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 1990;17:617-635.
15. Flury F, Klimmer O. i-Amylacetate. In: Lehmann KB, Flury F, eds. *Toxicology and Hygiene of Industrial Solvents*. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 1943.227-229.
16. Flury F, Wirth W. Zur Toxikologie der Lösungsmittel. *Arch Gewerbepath u Gewerbehyg* 1933;5:1-90.
17. Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. *Environ Mol Mutagen* 1994;23:51-63.
18. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the eye* 4<sup>th</sup> ed. Springfield: CC Thomas publ, 1993: 138-140.
19. Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 1984;22:623-636.
20. Jenner PM, Hagan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG. Food flavourings and compounds of related structure. *Food Cosmet Toxicol* 1964;2:327-343.
21. Kaneko T, Wang PY, Sato A. Partition coefficients of some acetate esters and alcohols in water, blood, olive oil, and rat tissues. *Occup Environ Med* 1994;51:68-72.
22. Kennedy GL, Graepel GJ. Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure. *Toxicol Lett* 1991;56:317-326.
23. Lehmann KB. Experimentelle Studien über den Einfluss technisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. *Arch Hyg* 1913;78:260-273.
24. Liang JC, Hsu TC, Henry JE. Cytogenetic assays for mitotic poisons. The grasshopper embryo system for volatile liquids. *Mutat Res* 1983;113:467-479.
25. Liu M, Grant SG, Macina OT, Klopman G, Rosenkranz HS. Structural and mechanistic bases for the induction of mitotic chromosomal loss and duplication (malsegregation) in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*: Relevance to human carcinogenesis and developmental toxicology. *Mutat Res* 1997;374:209-231.
26. McCarroll NE, Sernau RE, Upchurch ME, Cortina TA, Williams PL, Cavagnaro J. Genetic toxicology studies with isoamyl acetate. *Environ Mutagen* 1985;7 suppl 3:63. (abstract).
27. Muller J, Greff G. Relation between the toxicity of molecules of industrial value and their physico-chemical properties: test of upper airway irritation applied to 4 chemical groups. *Food Chem Toxic* 1984;22:661-664. (på franska)

28. Munch JC. Aliphatic alcohols and alkyl esters: narcotic and lethal potencies to tadpoles and to rabbits. *Ind Med* 1972;41:31-33.
29. Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:282-285.
30. Newman LM, Giacobbe RL, Fu LJ, Johnson EM. Developmental toxicity evaluation of several cosmetic ingredients in the hydra assay. *J Am Coll Toxicol* 1990;9:361-365.
31. Von Oettingen WF. The aliphatic acids and their esters: toxicity and potential dangers. *Arch Ind Health* 1960;21:28-65.
32. Patty FA, Yant WP, Schrenk HH. Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. *Publ Health Rep* 1936; 51:811-819.
33. Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:488-544.
34. Silver WL. Neural and pharmacological basis for nasal irritation. *Ann NY Acad Sci* 1992; 641:152-163.
35. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: list VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962;22:95-107.
36. Walker JC, Warren DW, Sidman JD, Jennings RA, Jennings JH, Reynolds IV. Psychophysical and respiratory responses of anosmic humans to odorants. In: Døving KB ed. *ISOT X. Proceedings of the tenth international symposium on Olfaction and taste*, Oslo, July 16-20, 1989, GCS A/S, Oslo, 1990:375.
37. Warren DW, Walker JC, Drake AF, Lutz RW. Effects of odorants and irritants on respiratory behavior. *Laryngoscope* 1994;104:623-626.
38. Yoo YS. Mutagenic and antimutagenic activities of flavoring agents used in foodstuffs. *J Osaka City Med Center* 1986;34:267-288.
39. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1992;19 suppl 21:2-141.
40. Zimmermann FK, Mayer VW, Scheel I, Resnick MA. Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile, and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1985;149:339-351.

# Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

## Trädamm

2000-06-25

Underlaget baserar sig på ett tidigare publicerat kriteriedokument från den Nordiska Expertgruppen (9), två internationellt publicerade litteratursammanställningar (8, 43) samt originallitteratur från perioden 1986-1998. I texten förekommer en del förkortningar. Dessa redovisas i bilaga 1.

### **Inledning**

I den internationella litteraturen delas träslag in i mjuka respektive hårda träslag. Dessa två uttryck är en översättning från de engelska benämningarna softwood respektive hardwood (29). I Sverige motsvaras detta av beteckningen barrträd respektive lövträd. Till de mjuka träslagen räknas bl a de nordiska barrträden gran (*Picea abies*), tall (*Pinus sylvestris*) och lärkträd (*Larix*) men även bl a ceder (*Cedrus*, *Chamaecyparis*), cypress (*Cupressus*), hemlock (*Tsuga*), redwood (*Sequoia sempervirens*) och Western Red Cedar (*Thuja plicata*). Till de hårda träslagen räknas bl a ask (*Fraxinus*), asp (*Populus*), björk (*Betula*), bok (*Fagus*), ek (*Quercus*), körsbär (*Prunus*), mahogny (*Meliaceae*) och teak (*Tectona grandis*). De träslag som huvudsakligen används i den svenska träbearbetande industrin samt vid träslöjden i skolorna är gran, tall, ask, asp, björk, bok, ek, körsbär, abachi (*Triplochiton scleroxylon*), jelutong (*Dyera costulata*), mahogny och teak. En översikt av de latinska och de allmänna namnen på de flesta av de mjuka respektive hårda träslag som nämns i detta dokument återfinns i bilaga 2.

### **Kemiska egenskaper**

Trä består huvudsakligen av cellulosa, hemicellulosa och lignin. En del träslag innehåller s k extraktivämnen. Extraktivämnena delas vanligen in i tre huvudgrupper; alifatiska ämnen (huvudsakligen fetter och vaxliknande ämnen), terpenener och terpenoider samt fenoliska ämnen. Utöver dessa ämnesgrupper förekommer även låga halter av mineraler, proteiner, syror, alkaloider och kolhydrater så som glukosider och saponider.

### **Fysikaliska egenskaper**

Träpartiklar varierar i storlek och form. Storleken av träpartiklarna vilka genereras under bearbetning av materialet är beroende bl a av vatteninnehåll, bearbetningsmetod samt träslag. Den respirabla fraktionen (se nedan) av trädamm som alstras



vid bearbetning av hårda träslag är ofta högre jämfört med den fraktion som uppkommer vid bearbetning av mjuka träslag (43).

#### *Provtagning av trädamm.*

Mätning av den personliga exponeringen för trädamm utförs genom att personen får bära en pump vilken via en plastslang ansluts till ett filter med en diameter av 37 mm vilket är placerat i en speciellt utformad kassett. Den uppsamlade mängden damm på filtret vägs och utgör ett mått på den halt som personen exponeras för. Denna halt benämns totaldammhalt. En ny internationell standard för mätning av damm har nu antagits i Sverige, SS-EN 481 (53) där dammet indelas i tre fraktioner:

*Inhalerbar fraktion* = den del av den totala mängden luftburna partiklar som kan inandas genom mun och näsa. Partikelstorleken är upp till 50-100  $\mu\text{m}$ .

*Thorakal fraktion* = den del av de inhalerbara partiklarna som passerar struphuvudet. Partikelstorleken är  $<10 \mu\text{m}$ .

*Respirabel fraktion* = den del av de inhalerbara partiklarna som når ner till de delar av luftvägarna som saknar cilier. Partikelstorleken är  $<4 \mu\text{m}$ .

Mätning av totaldamm och mätning av damm enligt den nya konventionen genomförs med olika typer av filterkassetter. Vid en parallell mätning med de olika metoderna på samma person kan t ex den uppmätta halten av inhalerbart damm vara högre än totaldammhalten.

Bedömningar av sambandet mellan exponering och hälsoeffekter görs i dagsläget utgående från totaldammvärden. I framtiden är det sannolikt att hälsoeffekter kommer att bedömas i relation till halter av trädamm som fastställts med andra provtagningsmetoder.

### **Lufthalter av trädamm vid bearbetning av trä**

Exponering för trädamm, mätt som totaldamm eller inhalerbart damm, vid sågverk och snickerier i olika länder redovisas i tabell 1.

Exponering för totaldamm från tall bland 48 arbetare vid fyra olika svenska sågverk vilka sågade landlagrad fura (12) var mellan 0,1-1,1  $\text{mg}/\text{m}^3$  (GM = 0,3  $\text{mg}/\text{m}^3$ ). En undersökning av 38 svenska snickeriarbetares exponering för totaldamm från fura vid fyra olika snickerier visade på en exponering mellan 0,1-4,6  $\text{mg}/\text{m}^3$  (11). Exponeringen för trädamm vid olika arbetsmoment inom träbearbetande industrier i Sverige har nyligen undersökts (34). Den högsta exponeringen erhöles vid arbetsmomenten sågning (0,2-4,1  $\text{mg}/\text{m}^3$ ), avsyning (0,4-5,6  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) samt putsning (0,3-7,3  $\text{mg}/\text{m}^3$ ). Av totalt 125 dagsmedelvärden överskreds gränsvärdet (2  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) vid 16% av mätningarna. Totaldamm och inhalerbart damm mättes parallellt och den inhalerbara halten var ca tre gånger så hög som totaldammhalten. I en undersökning bland 200 träindustrier i Danmark fann man att manuell slipning genererade de högsta halterna av totaldamm med ett geometriskt medelvärde (GM) av 3,71  $\text{mg}/\text{m}^3$ . En kombination av svarvning,

**Tabell 1.** Lufthalter (mg/m<sup>3</sup>) av trädamm i sågverk och snickerier, personburen provtagning. GM = geometriskt medelvärde

Land	Spridning	Träslag	Referens
Sverige (1996, 1997) <sup>1</sup>	0,10-4, 6	Mjuka	(11), (12)
Sverige (1997) <sup>1</sup>	0,10-7,30	Mjuka och hårda	(34)
Danmark (1993) <sup>1</sup>	0,51-3,71 (GM)	Mjuka och hårda	(60)
England (1991) <sup>2</sup>	0,30-55,2	Mjuka och hårda	(21)
Nederländerna (1995) <sup>2</sup>	0,82-9,79 (GM)	Anges ej	(49)
Kanada (1994) <sup>1</sup>	<0,08-52,0	Mjuka	(55)

<sup>1</sup>Totaldamm

<sup>2</sup>Inhalerbart damm

planslipning samt kapning av trä gav också relativt höga halter (GM = 1,42-1,68 mg/m<sup>3</sup>). I undersökningen utfördes totalt 752 personburna totaldammsmätningar (60). Exponering för inhalerbart damm genomfördes vid sju träindustrier i England (21). Exponeringen vid personburen provtagning varierade mellan 0,3-55,2 mg/m<sup>3</sup>. I en holländsk (49) studie redovisas exponeringen för inhalerbara halter av trädamm vid olika arbetsmoment i två snickerier och en möbelfabrik. Slipning gav högst exponering (>5 mg/m<sup>3</sup>). Andra arbetsuppgifter med relativt hög alstring av damm var sågning, sopning samt fräsning. Mätningarna genomfördes som heldagsmätningar (199 personburna och 164 stationära mätningar). Exponeringen vid personburen provtagning för trädamm i samband med sågning av våtlagrade stockar vid två kanadensiska sågverk visade en medexponering av 0,51 mg/m<sup>3</sup> (<0,08-52 mg/m<sup>3</sup>). Totalt togs 237 totaldammsprover och 36% (85 st) av dessa hade en halt underskridande detektionsgränsen 0,08 mg/m<sup>3</sup> (55).

Några studier där man studerat partikelstorleksfördelningen av trädamm vid olika arbetsmoment eller vid olika typer av träbearbetande industrier har inte återfunnits.

## Upptag, distribution och utsöndring

Inga vetenskapliga studier som har belyst upptag, distribution och utsöndring hos människa eller djur har återfunnits.

## Toxiska effekter

### *Djurdata*

Lapptest på marsvin har visat olika sensibiliseringspotential av extrakt från de mjuka träslagen Western Red Cedar (WRC), douglasgran (*Pseudotsuga menziesii*) och hemlock. Sensibiliseringspotentialen var dock beroende av vilken extraktionskemikalie som användes (43). Inhalationsstudier utförda på marsvin

har varit svårtolkade eftersom det inte gått att utröna om effekterna orsakats av trädamm eller mögelsvamp och lavar som är naturligt förekommande i träet (43).

I en studie på hanrättor (Sprague-Dawley) undersöktes effekten av en engångsdos intratrakealt av respirabelt trädamm från tall (15 mg i 1 ml koksalt) och respirabelt trädamm från tall där cellulosa extraherats bort med organiskt lösningsmedel (extrakt från 15 mg trädamm i 1 ml koksalt) samt för ren cellulosa (15 mg i 1 ml koksalt) (54). Kontrollgruppen fick fysiologisk koksallösning intratrakealt. Histopatologiska undersökningar av lungvävnaden efter en vecka respektive en månad visade på fibrosliknande förändringar bland råttorna som exponerats för trädamm från tall och cellulosa. Det cellulosafräta extraktet inducerade inte några patologiska förändringar i lungan. Författarna hänförde resultaten till en effekt av cellulosa-innehållet i trädamm.

### *Humandata*

#### Övre luftvägar

Effekter som påvisats i näsa efter trädammsexponering är hypersekretion, nästäppa samt minskad mucociliär clearance (9).

Manliga anställda (n=168) vid snickerier i Australien där de hårda träslagen tasmansk ek, teak, nyatoh (*Palaquium sp.*, *Payena sp.*) samt en tallart (*Pinus radiata*) bearbetades undersöktes med avseende på respiratoriska effekter genom personliga intervjuer. Den genomsnittliga exponeringen för inhalerbart trädamm uppmättes till 3,7 mg/m<sup>3</sup> (0,4-24 mg/m<sup>3</sup>, 171 mätningar). Jämfört med en kontrollgrupp bestående av 46 individer (rörmokare, kyltekniker, elektriker och verkstadsarbetare) rapporterade snickeriarbetarna mer irriterande symtom från ögon, öron och näsa. Författarna fann ingen statistiskt signifikant korrelation mellan prevalensen av dessa symtom och den uppmätta halt av trädamm vilken individen exponerades för. De individer som ingår i kontrollgruppen är troligen också exponerade för irriterande ämnen varför sambandet mellan subjektiva symtom och trädamm kan ha undervärderats (47). Manliga snickeriarbetare i Nya Zeeland (n=44) vilka arbetade med träslaget rimu (*Dacrydium cupressinum*) rapporterade statistiskt signifikant oftare (p < 0,01) symtom som arbetsrelaterad hosta, nästäppa, slem från näsan samt arbetsrelaterad snuva jämfört med en ålders- och rökmatched kontrollgrupp bestående av kontorister (n=38). Trädammhalten uppmättes till mellan 1,0-25,4 mg/m<sup>3</sup> med ett medianvärde av 3,6 mg/m<sup>3</sup> och 32% av proven låg över det gällande gränsvärdet på 5 mg/m<sup>3</sup>. Någon relation mellan halten av trädamm respektive anställningstid och graden av symtom redovisas ej i studien (46).

Irritationer i ögon och kronisk snuva var signifikant korrelerade (p < 0,05) till exponering för trädamm från hårda träslag. Inga trädammhalter redovisas (17).

Bland 39 slöjdlärare som exponerats för en totaldamnhalt mellan 0,12-1,18 mg/m<sup>3</sup> (respirabel fraktion 0,02-0,21 mg/m<sup>3</sup>) från bland annat tall hade fler individer symtom av typen rhinit, nästäppa, irritation och klåda i näsan i slutet av arbetsveckan jämfört med en kontrollgrupp (n=32) som bestod av annan personal på skolan. Symtomen förbättrades under kortare och längre ledighet. Den mucociliära clearance försämrades under veckan. Man fann ingen korrelation och inget

dos-effekt samband mellan dammhalt och symtom från näsan (64). I en annan svensk studie undersöktes 40 slöjdlärare med avseende på inflammatoriska markörer i nässköljvätskan, men inga tydliga tecken på inflammation observerades (65).

Ett fall av allergisk rhinit och konjunktivit har konstaterats hos en guldsmed som exponerades för damm från benved (*Euonymus europaeus*) (24).

#### Nedre luftvägar

*Western red cedar*. Vedal et al. (58) rapporterade en prevalens på 8% av arbetsrelaterad astma bland 652 undersökta sågverksarbetare som hanterade Western Red Cedar (WRC). Kriterierna för den arbetsrelaterade astman var återkommande pip i bröstet, hosta, slem, svårt att andas eller tätt i bröstet och att dessa symtom inte upplevts innan anställning vid sågverket samt att dessa symtom förbättrades över veckoslut eller längre ledighet. Arbetsrelaterad astma var vanligare bland de som varit anställda 10 år eller längre. Exponeringsnivån för 334 arbetare uppskattades från resultaten av 46 stationära mätningar, 32 personburna mätningar, yrkestitel samt arbetsplats. Prevalensen av arbetsrelaterade ögonsymtom ökade vid exponering för totaldammhalter  $\geq 2,0 \text{ mg/m}^3$  ( $p=0,02$ ). Efter justering för rökvanor, längd, ålder och etnisk tillhörighet hade arbetare vilka exponerades för dammhalter  $\geq 2,0 \text{ mg/m}^3$  statistiskt signifikant lägre FVC och  $FEV_1$  ( $p < 0,05$ ). Kontrollgruppen utgjordes av 440 manliga kontorsanställda.

Vedal et al. studerade 227 av dessa arbetare med avseende på bronkiell hyperreaktivitet i en longitudinell studie över tre år (59). Den bronkiella hyperreaktiviteten diagnosticerades genom provokation med metakolin. Femton procent av individerna hade en diagnosticerad icke-specifik bronkiell hyperreaktivitet under den tid studien genomfördes medan 17% av arbetsstyrkan antingen utvecklade bronkiell hyperreaktivitet eller återhämtade sig från denna under studiens genomförande. Prevalensen av förekomst av IgE-antikroppar mot plikatinsyra bland individer med hyperreaktivitet var högre jämfört med dem som inte hade eller utvecklade/återhämtade sig från bronkiell hyperreaktivitet under treårsperioden. Resultaten indikerar att immunologisk känslighet mot plikatinsyra är associerad till utveckling av icke-specifik bronkiell hyperreaktivitet vid exponering för WRC.

Fyra sågverksarbetare vilka utvecklat WRC-astma hade inte utvecklat en icke-specifik bronkiell hyperreaktivitet innan den yrkesrelaterade astman diagnosticerats utan den utvecklades samtidigt som astman. Enligt författarna tyder detta på att hyperreaktivitet inte är en predisponerande faktor för astma. Kriteriet för astmadiagnos var  $\geq 15\%$  sänkning av  $FEV_1$  inom 12 timmar efter avslutat arbete och positiv reaktion vid plikatinsyra-provokation (5).

I en 11-årig uppföljningsstudie bland 243 icke-astmatiska sågverksarbetare som hanterade WRC uppmättes en signifikant kronisk sänkning av  $FEV_1$  och FVC jämfört med kontrollgruppen, vilken bestod av 140 kontorsarbetare. Personburna exponeringsmätningar ( $n=916$ ) av totaldammhalten genomfördes vid 5 tillfällen mellan 1982-1993. Kumulativ exponering uppskattades utifrån arbetshistoria och

en medelexponering beräknades utifrån den kumulativa exponeringen dividerat med anställningstiden. Sågverksarbetarna delades in i tre grupper (låg-, medel- och högexponerade) med en medelexponering i respektive grupp på 0,13, 0,30 och 0,60 mg/m<sup>3</sup>. Både den hög- och medelexponerade gruppen uppvisade en signifikant sänkning av FVC och FEV<sub>1</sub> under studietiden jämfört med kontrollgruppen. Ett signifikant dos-respons samband erhöles mellan årlig sänkning av FVC och exponeringshalt. Enligt författarna visade detta att en genomsnittlig dammexponering för ca 0,3 mg/m<sup>3</sup> från detta träslag under minst 11 år orsakar en nedsättning av lungfunktionen (45).

*Eastern white cedar.* Ett annat träslag som också innehåller plikatinsyra är eastern white cedar. Prevalensen av yrkesastma bland 42 anställda och före detta anställda vid ett sågverk där detta träslag bearbetades var 7%. Kriteriet för yrkesastma var positivt provokationstest med plikatinsyra. Medelanställningstiden för de tre individerna var 13 månader. Totaldammhalten låg mellan 0,9-12,2 mg/m<sup>3</sup> och 50% av mätvärdena visade på en halt överstigande 2 mg/m<sup>3</sup> (40).

*Redwood.* Även exponering för redwood kan orsaka yrkesastma (8, 43). Någon exponeringsnivå för att undvika att utveckla astma vid exponering för WRC respektive redwood kan för närvarande inte anges (43). Den ökade risken för astma vid exponering för damm från WRC anses bero på sensibilisering för plikatinsyra (43). Förutom yrkesrelaterad astma efter exponering för WRC respektive redwood finns ett flertal fallrapporter (se tabell 2) vilka redovisar yrkesrelaterad astma efter exponering för damm huvudsakligen från hårda och exotiska träslag men även i något fall för mjuka träslag. Någon sensibilisering för mjuka träslag som inte innehåller plikatinsyra har dock inte rapporterats (43). Däremot anses sådant damm ha irritativa effekter. Den bakomliggande orsaken till de irritativa effekterna är dock inte kända (43).

*Övriga barrträd.* I en tvärsnittsstudie av Halpin et al. 1994 (19) undersöktes 103 sågverksarbetare, exponerade för damm från gran, tall och douglasgran med avseende på symtom från luftvägarna och lungfunktion. Kontrollgruppen bestod av 52 verkstadsarbetare ej exponerade för trädamm. Medelexponeringen av trädamm uttryckt som inhalerbart damm var bland de lågexponerade yrkeskategorierna mellan 0,2-1,1 mg/m<sup>3</sup> och i den högexponerade gruppen mellan 1,3-6,3 mg/m<sup>3</sup>. Exponeringen vid personburen provtagning för mögel varierade mellan 5 000-33 000 cfu/m<sup>3</sup> (cfu; eng=colony forming units; antal kolonibildande mikroorganismer) vilket kan betraktas som en relativt låg exponering. Kontrollgruppens dammexponering uppmättes till 2,5 mg/m<sup>3</sup>. Exponeringen för mögel mättes inte. Ingen signifikant skillnad i FEV<sub>1</sub> och FVC mellan de olika exponeringsgrupperna uppmättes. Högexponerade personer rapporterade signifikant oftare arbetsrelaterad hosta, andnöd samt pip i bröstet vilket enligt författarna tyder på en bronkiell hypersensibilitet.

Arbetare (n=94) vid ett sågverk i Kanada där tall och gran bearbetades undersöktes med spirometri (FEV<sub>1</sub> respektive FVC) samt med ett frågeformulär inkluderande yrkes- och rökanamnes. Pricktest mot vete, råg, alternaria, epitel från katt, husdamm och björk genomfördes på varje undersökt individ. Kontroll-

**Tabell 2.** Fallrapporter avseende yrkesastma för andra träslag än Western red cedar

Latinskt namn	Svenskt namn	Antal personer	Inhalation	Hudtest	Serologi	Referens
<i>Fraxinus excelsior</i>	ask	1	Snabb reaktion	e.u.	e.u.	51
<i>Fraxinus excelsior</i>	ask	1	Snabb och sen reaktion	pos.	Pos. RAST	13
<i>Fraxinus americana</i>	ask	1	Snabb reaktion	e.u.	Neg. RAST	37
<i>Phoebe porosa</i>	brasiliansk valnöt	1	Snabb reaktion	e.u.	Pos.ppt	30
<i>Balfouridendron riedelianum</i>	-	1	Snabb reaktion	Pos.	Pos. Rast	1
<i>Dalbergia nigra</i>	brasilianskt rosenträd	1	Sen reaktion	Pos.	Neg ppt.	16
<i>Quercus robur</i>	ek	3	Snabb reaktion (3) sen reaktion (2)	e.u.	e.u.	39
<i>Myrocarpus fastigiatus</i>	cabreuva	1	Sen och systematisk reaktion	e.u.	e.u.	28
<i>Diospyros crassiflora</i>	ebenholts	1	Sen reaktion	Neg.	e.u.	36
<i>Triplochiton scleroxylon</i>	afrikansk lönn	4	Snabb reaktion (4)	Pos. (4)	Neg. ppt (4)	26
<i>Thuja occidentalis</i>	eastern white cedar	1	Sen reaktion	e.u.	Reia pos. Pos. RAST	4
<i>Picea mariana</i>	gran	11	Ingen reaktion	Pos. (7)	e.u.	38
<i>Abies balsamea</i>	gran					
<i>Pinus banksiana</i>	tall					

e.u. = ej undersökt; RAST = radioallergosorbent test; ppt = precipiterande antikroppar; REJA = reversed enzyme immunoassay. Alla fallen hade genomgått en inhalationsprovokation med registrering av FEV<sub>1</sub>. Vid en sänkning av FEV<sub>1</sub> med 20% eller mer bedömdes individen ha en yrkesrelaterad astma.

gruppen utgjordes av 165 ålders-, längd- och rökmatchade oljefältarbetare från samma geografiska område som sågverksarbetarna. Sågverksarbetarna hade statistiskt signifikant lägre FEV<sub>1</sub> och FEV<sub>%</sub> än kontrollgruppen vilket enligt författarna indikerade en obstruktiv lungfunktionsnedsättning. Den största skillnaden mellan exponerade individer och kontrollgrupp noterades för rökare. Självrapporterade besvär i form av svårt att andas samt pip i bröstet var signifikant högre hos sågverksarbetarna med en odds ratio (OR) av 2,83 (95% KI=1,47-5,46) respektive 2,58 (95% KI=1,18-5,62). Arbetare med en anställningstid överskridande 3 år hade en signifikant högre OR av självrapporterade astmaliknande symtom (OR=3,67; 95% KI=1,00-13,5) respektive bronkit (OR=2,14; 95% KI=1,02-4,52). Mätning av trädamm med en partikelstorlek av  $\leq 10 \mu\text{m}$  (medelvärde 1,35 mg/m<sup>3</sup>; spridning 0,1-2,2 mg/m<sup>3</sup>) genomfördes stationärt på fem olika platser. Författarna ansåg att exponering för trädamm orsakade de rapporterade symtomen, men diskuterade också möjligheten av att exponering för andra ämnen i sågverksmiljön t ex terpener kunde orsakat de observerade symtomen (25).

En grupp bestående av 145 icke-rökande afrikanska arbetare (77 män, 68 kvinnor) exponerade för damm från tall samt från en typ av spånplatta undersöktes med avseende på subjektiva symtom från ögon och övre luftvägar samt med spirometri (50). Totaldamm mättes stationärt i olika delar av lokalerna (medelvärde = 3,82 mg/m<sup>3</sup>, SD=1,34 mg/m<sup>3</sup>). Kontrollgruppen utgjordes av en grupp av icke-rökare (77 män, 75 kvinnor). De manliga snickeriarbetarna uppvisade signifikant sänkta värden av FVC, FEF och PEF jämfört med de manliga kontrollerna. Andelen manliga individer med en obstruktiv lungfunktionsnedsättning (FEV<sub>%</sub> <70%) var signifikant högre bland de exponerade. De exponerade uppgav signifikant oftare symtom som hosta och besvär från näsan. Prevalensen av dessa symtom var högre bland anställda med längre anställningstid. Att kvinnorna ej uppvisade sänkta lungfunktionsvärden förklarades med att de arbetade inom mindre dammiga delar av fabriken än de manliga. Inga dammhalter som bekräftar detta redovisas.

Arbetare (n=48) i fyra olika sågverk uppvisade en statistiskt signifikant sänkning i TLco över en arbetsdag. Totaldammhalten från tall uppmättes till mellan 0,1-1,1 mg/m<sup>3</sup>. Irritationer i ögonen ökade signifikant över ett arbetsskift om 8 timmar. Den personliga exponeringen för terpener uppmättes till 11-158 mg/m<sup>3</sup> varför en kombinationseffekt mellan trädamm och terpener ej kan uteslutas (12). Anställda (n=38) vid fyra olika snickerier uppvisade sänkt FEV<sub>1</sub>-värde före arbetets start jämfört med en icke-exponerad kontrollgrupp. Den uppmätta kvoten mellan FEV<sub>1</sub> och FVC var signifikant lägre hos snickeriarbetarna jämfört med en kontrollgrupp. Detta indikerar en obstruktiv lungfunktions nedsättning och den bedömdes bero på exponering för trädamm från tall/gran och/eller terpener (11).

En svensk enkätundersökning bland 130 slöjdlärare visade att dessa hade mer hud-, ögon-, näs-, hals- och lungbesvär (OR=12,4; 95% KI 2,96-110,5) än en ålders-, köns- och rökmatchad kontrollgrupp, vilken bestod av annan personal (n=112) vid respektive skola. Besvären var mer uttalade när ventilationen var dålig i slöjdsalen, när det fanns dammspridande maskiner och när städmetoderna var dammalstrande. Författarna konkluderade att trädamm var den sannolika orsaken till besvären. Tall

var det mest använda träslaget men även lind (*Tilia*), björk och al samt plywood och spånplatta förekom. Exotiska träslag användes sparsamt. Det fanns också andra ämnen som ångor från lösningsmedel och från vattenspådbara limmer och lacker vilka enligt författarna möjligen kan ha samverkat med trädamm (66). Inga damm-mätningar genomfördes. I en uppföljande studie konstaterades att IgE-medierad allergi inte var den bakomliggande orsaken till lärarnas besvär (65).

*Exotiska och andra hårda träslag.* Manliga snickeriarbetare i Nya Zeeland (n=44) vilka arbetade med träslaget rimu (*Dacrydium cupressinum*) undersöktes med avseende på yrkesrelaterad astma. Undersökningen inkluderade en själv-administrerad enkät och PEF-mätning under 10 på varandra följande dagar (arbete och arbetsfria dagar). Kriterierna för arbetsrelaterad astma var en anamnes av arbetsrelaterade respiratoriska symtom av misstänkt astmatyp identifierad genom svar från enkäten samt en variation av PEF >15% under minst två dagar inom den tio dagar långa mätperioden. Fem arbetare uppfyllde kriterierna för arbetsrelaterad astma. Trädammhalten låg mellan 1,0-25,4 mg/m<sup>3</sup> med ett medianvärde av 3,6 mg/m<sup>3</sup> och 32% av proven låg över det gällande gränsvärdet på 5 mg/m<sup>3</sup>. Formaldehydhalten i lokalerna uppmättes till 0,01-0,27 mg/m<sup>3</sup> (46).

Sågverksarbetare (n=109) exponerade för damm från sheesham (*Dalbergia sissoo*) och mango (*Mangifera indica*) uppvisade, efter justering för rökvanor, en högre prevalens (29,4%) av sänkt lungfunktion jämfört med kontrollgruppens 2,2%. Kontrollgruppen bestod av 88 individer från samma socioekonomiska och etniska grupp. Lungfunktionsnedsättningen var huvudsakligen av restriktiv typ. (Ingen kvot mellan FEV<sub>1</sub> och FVC anges). Inga trädammhalter redovisas (48).

Goldsmith och Shy (17) studerade arbetstagare vilka exponerades för damm från hårda träslag vid snickeriarbete. PEF-sänkning över en arbetsdag korrelerade till arbete med hårda träslag (p <0,03).

Personer exponerade för trädamm från hårda träslag i samband med tillverkning av träpulver till rökelse-pinnar undersöktes i en studie från Taiwan. Den exponerade gruppen uppvisade en signifikant sänkning av MMF, PEFR samt FEF<sub>25%</sub> jämfört med kontrollgruppen både bland rökare och icke-rökare. Exponeringen för trädamm uppmättes mellan 4,4-22,4 mg/m<sup>3</sup> med en respirabel fraktion mellan 2,4-50,2% av totaldammhalten (35).

*Övrigt:* I en reviewartikel konkluderade Halpin et al. (20) att allergisk alveolit bland sågverksarbetare är en sällsynt sjukdom förutom i Sverige, där prevalensen av symtom vilka kan vara förenliga med allergisk alveolit är 5-10% i högexponerade grupper. Från Storbritannien redovisades ett fall där en 34-årig sågverksarbetare utvecklade allergisk alveolit efter 3,5 års anställning. Träslagen han hanterade var framför allt gran men även Douglasgran och mer sällan andra barrträd. Immunologiska tester visade IgG-antikroppar mot mögel och trädammextrakt. Författarna ansåg att det var möglet som orsakade den allergiska alveoliten men att trädamm kunde utöva en synergistisk effekt (20). I en annan studie av samme författare (19) undersöktes 103 sågverksarbetare med avseende på immunologisk reaktion på en rad mögelarter som kan förekomma i sågverksmiljön. Kontrollgruppen bestod av 52



verkstadsarbetare. De fem personer som hade symtom liknande allergisk alveolit hade alla hög IgG-bindning till *Trichoderma koningii*.

Carosso och medarbetare (3) studerade FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>%</sub>, TLco och Kco (kvoten mellan TLco och den alveolära volymen) hos en grupp snickeriarbetare och en ålders-, längd-, vikt- och rökmatchad kontrollgrupp (C) bestående av icke-trädamms-exponerade individer (n=53). De exponerade individerna delades in i en frisk exponerad grupp (A1, n=55), exponerad grupp med kronisk hosta och dyspné (B1, n=15) och en grupp med dyspné under arbete samt bronkiell hyperreaktivitet (B2, n=20). Den astmatiska gruppen (B2) hade signifikant oftare positivt pricktest mot träextrakt. FVC och FEV<sub>%</sub> var signifikant högre i B1 än i de övriga grupperna. FEV<sub>1</sub> var signifikant lägre i B1 jämfört med B2 och i B2 jämfört med A1 respektive kontrollgruppen. TLco och Kco skilde sig signifikant mellan alla grupperna (B1 < B2 < A1 < C). Det förelåg en signifikant negativ korrelation mellan FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>50</sub>, TLco och Kco och längden av exponering för trädamm. Den alveolära volymen skilde sig inte signifikant mellan de olika grupperna av arbetstagare. Författarna konkluderade att exponering för trädamm eller andra ämnen i samband med träarbete kan inducera kronisk obstruktiv lungsjukdom. Minskning i diffusionskapaciteten ansåg författarna bero på en alveolitliknande allergisk reaktion. Vilka träslag individerna exponerats för redovisas inte, ej heller halterna av trädamm.

Oklar fibroserande alveolit är en sällsynt lungsjukdom vilken drabbar ca 20 vuxna per 100 000 i Storbritannien. I en epidemiologisk studie av personer med denna lungsjukdom fick patienterna eller deras efterlevande svara på frågor i en postal enkät. Totalt undersöktes 218 patienter och 569 kontroller matchade för ålder, kön och bostadsort. Uppföljande telefonintervjuer genomfördes bland 165 fall och 408 kontroller. Serum IgE, reumatoid faktor, och antinukleära antikroppar samt pricktest mot vanliga allergen genomfördes på alla 165 fallen och en kontroll till varje patient. Exponering för trädamm identifierades som en riskfaktor (OR=1,71; 95% KI=1,01-2,92) efter justering för rökvanor. Något stöd för en interaktion mellan förekomst av reumatoid faktor, antinukleära antikropp, positivt pricktest mot allergen eller IgE-koncentration och exponering för trädamm erhöles inte (27).

## Hud

Trä och trädamm kan ge upphov till både irriterande och allergiskt kontakteksem, så väl genom direktkontakt som genom luftburet damm. Yrkesorsakat eksem förekommer bland skogsarbetare och snickare samt övrig personal som arbetar inom skogsindustri, med möbeltillverkning och med inredningar. Handeksem har rapporterats bland personer som arbetar med intarsia där man använder exotiska träslag (22).

Många tropiska träslag innehåller kinoner, som är kraftigt kontaktallergena. Allergiskt kontakteksem kan även orsakas av terpenier och kolofonium från barrträd. Även svenska lövträd såsom al, ask, bok, björk och poppel innehåller flera ämnen som kan ge kontaktallergi i enstaka fall. Damm från lavar som finns på trädstammar innehåller flera allergena lavsyror som kan ge upphov till kontaktallergi och som kan misstolkas som allergi för trädamm (10, 44).

I en svensk undersökning (42) bland 84 manliga slöjdlärare som hanterade gran, ene (*Juniperus*), tall och björk visade lapptest att två av lärarna var positiva för tall, gran och kolofonium och en av dem reagerade också för ene. Författarna konkluderar att kolofoniumsensibiliserade personer kan utveckla kontakteksem av trädamm. Ett-årsprevalensen för alla typer av handeksem bland de undersökta slöjdlärarna var 19%. Motsvarande prevalens bland män i allmänbefolkningen angavs till 9%.

En lapptestundersökning av slöjdlärare visade att 19% (16/84) reagerade på extrakt från jelutong. Hälften av dessa hade subjektiva symtom från huden som gick att relatera till exponering för detta träslag. Extraktet testades på marsvin och resultaten talade för att jelutong innehåller potenta kontaktallergen (41).

Vid en läkarundersökning av 479 arbetare inom snickeriindustri i Singapore exponerade för i huvudsak hårda träslag fann man en prevalens av 3,8% för yrkesmässigt förvärvade hudbesvär (klåda och hudirritation) (15).

## **Mutagenicitet**

### *In vitro och in vivo*

Damm från bok upplöst i polärt lösningsmedel orsakade punktmutationer hos bakterier och enkelsträngsbrott i DNA hos rått hepatocyter. Extrakt från gran orsakade inte dessa effekter (29).

Humana embryonala celler från lunga med respektive utan metabolisk aktivering (S9) exponerades för pesticidfria metanolextrakt (pH=3,0) från bok, ek respektive tall. Dosberoende kromosombrott orsakades av ek och dosberoende kromatidbrott orsakades av både bok och ek utan metabolisk aktivering. Damm från bok och ek bedöms därför innehålla genotoxiska ämnen, men ämnena har ej identifierats (63).

I ett in vivo försök med bok-extrakt i polärt lösningsmedel inducerades mikrokärnor i råttvävnad (29). Vattenextrakt av björkdamm inducerade mikrokärnor i de röda blodcellerna hos möss efter 2 st intraperitoneala injektioner utförda med en dags mellanrum. Efter värmebehandling av extraktet minskade bildandet av mikrokärnor signifikant (31).

### *Humandata*

Frekvensen mikrokärnor i perifera vita blodkroppar har studerats bland 83 arbetare som exponerats för björkdamm. Den grupp av arbetare som hade den högsta medel-exponeringen (1,6 mg/m<sup>3</sup>) uppvisade signifikant ( $p < 0,01$ ) högre frekvens mikrokärnor än kontrollgruppen, vilka bestod av 88 servitörer/servitriser. Antalet anställningsår visade ingen ökad trend i frekvensen mikrokärnor. Frekvensen mikrokärnor var högre hos icke-rökare än hos rökare (31).

## **Carcinogenicitet**

### *Djurdata*

IARC har konkluderat att det finns otillräckligt med data för att avgöra om det finns samband mellan trädamm och cancer hos djur (29).

I ett brittiskt kriteriedokument som enbart behandlade exponering för damm från mjuka träslag (43) konstaterades att det inte finns tillförlitliga studier om detta trädamn kan orsaka cancer hos djur.

### *Humandata*

Trädamm kan enligt IARC (29) orsaka adenocarcinom i näsa och i näsans bihålor. Detta baserar sig i huvudsak på studier rörande exponering för damm från hårda träslag. Ett samband mellan exponering för trädamn och skivepitelcancer i näsan eller tumörer i svalg, luftstrupe, lungor, lymf- eller blodsystemet, mage, tjock- eller ändtarm har ej påvisats (29).

Sambandet mellan adenocarcinom i näsan och i näsans bihålor och exponering för trädamn har beskrivits bland trädamnsexponerade arbetare i Europa. Fall-kontrollstudier från Amerika har visat på ingen eller en måttlig riskökning för adenocarcinom. Anledningen till detta är ej klarlagd. Författarna anger som möjliga förklaringar att andra träarter bearbetas, att bearbetningsprocesserna skiljer sig åt, att dammexponeringen är annorlunda och/eller att det finns andra ämnen i luften i den europeiska träindustrin jämfört med den amerikanska (2).

Efter det att IARC publicerat sitt dokument har ytterligare studier rörande cancer och trädamn publicerats:

I en kanadensisk fall-kontrollstudie av 23 fall av myelom, 54 av Hodgkin's lymfom samt 215 av non-Hodgkin's lymfom under tidsperioden 1979-1985 fann man inget samband mellan exponering för trädamn och dessa former av cancer. Exponeringsbedömningen baserades på frågeformulär och på personliga intervjuer av fall respektive kontroller (14).

En finsk fall-kontrollstudie undersökte exponeringen för trädamn bland 136 män med cancer i lungor eller övre luftvägar. För varje fall fanns 3 matchade kontroller. För damnhalter kring 1 mg/m<sup>3</sup> från tall, gran och björk kunde undersökningen inte påvisa något samband mellan lungcancer, cancer i övre luftvägar eller adenocarcinom i näsan. Exponeringsbedömningen baserade sig på yrkeshygieniska mätningar, arbetsplatsbesök samt på personliga intervjuer/fråge-formulär (32).

Liknande resultat erhöles i en nyligen publicerad fall-kontrollstudie med 48 fall av näscancer (typ av cancer redovisas inte) och matchade kontroller. Exponeringsbedömningen baserades på intervjuer av fall och kontroll och indelning efter yrkestitel. Författarna ansåg att orsaken till att man inte fann något samband var den relativt låga exponeringen för trädamn (<1 mg/m<sup>3</sup>) och att arbetarna nästan uteslutande exponerats för damm från mjuka träslag (56).

I en belgisk fallstudie av 386 rapporterade fall av bihålecancer under åren 1978-1994 utgjordes 139 fall av adenocarcinom och 90 av skivepitelkancer. Bland de individer som utvecklade adenocarcinom tillhörde 88 (63%) yrkesgruppen träarbetare. Bland 90 fall av skivepitelcancer var 9 individer (10%) utsatta för trädamn (57). I undersökningen redovisas inte om arbetarna bearbetat mjuka och/eller hårda träslag.

I en poolad reanalys av 12 fall-kontrollstudier av nashålecancer utförda i 7 olika länder fann man att det förelåg en hög risk för adenocarcinom (OR=13,5; 95% KI=9,0-20,0) främst bland manliga träarbetare vilka exponerats för damm från hårda träslag. Inga trädamnshalter fanns tillgängliga. Arbetstagarna delades in i tre

exponeringsgrupper där exponeringen uppskattades till  $<1 \text{ mg/m}^3$ ,  $1-5 \text{ mg/m}^3$  samt  $>5 \text{ mg/m}^3$ . Till varje fall fanns minst en oexponerad kontroll. I den högst exponerade gruppen ingick operatörer i träbearbetande industri, möbelsnickare samt snickare. Risken var mest uttalad bland dem som exponerats för högsta halten av trädamm (OR=45,5; 95% KI=28,3-72,9) och risken ökade med längre exponeringstid. En tendens till förhöjd risk förelåg också bland kvinnorna (OR=2,5; 95% KI=0,5-12,3), men det undersökta antalet fall var relativt få. Resultaten visade ingen riskökning för skivepitelcancer i näshålan (6).

I en reanalys av fem tidigare publicerade kohortstudier om cancermortalitet bland trädammexponerade förelåg en överrisk för cancer i näshåla (typ av cancer anges inte) och svalg. Cancer i näshålan relaterades till exponering för damm från hårda träslag. Cancer i svalg observerades både bland möbelsnickare och arbetare exponerade för damm från plywood. En tendens till förhöjd risk för multipelt myelom efter exponering för trädamm förelåg. Någon ökad risk för cancer i lunga, struphuvud, mage eller tjocktarm noterades inte. Författarna ansåg att bristen på exponeringsdata och avsaknad av kontroll för exponering för andra ämnen som t ex formaldehyd, lösningsmedel och bekämpningsmedel kan leda till en underskattning av riskerna (7).

Leclerc och medarbetare (33) genomförde en fall-kontrollstudie bland franska arbetare vars näscancer diagnostiserats under åren 1986-1988. Bland 207 fall hade 82 individer adenocarcinom. Av dessa hade 80 personer exponerats för trädamm från hårda träslag eller en blandning av hårda och mjuka träslag.

I en studie (18) där två olika tekniker för att sammanväga resultat från flera epidemiologiska studier användes fann man en ökad risk för adenocarcinom i näshåla för trädammsexponerade personer (snickare, arbetare i möbelindustri respektive samtliga trä-relaterade yrken). Risken var högst bland möbeltillverkare (relativ risk 30-71 mot 18-35 för snickare). Däremot förelåg ej någon ökad risk för skivepitelcancer i näshåla.

I en amerikansk prospektiv registerstudie (52) fann man bland personer som rapporterat exponering för trädamm en ökad risk för lungcancer (RR=1,17, 95% CI 1,04-1,31). I studien hade man tagit hänsyn till rökning. En svårighet med att tolka fynden är att det fanns viss korrelation mellan trädammsexponering och exponering för asbest. Det fanns ingen ökad risk för näshålecancer (ett fall, relativ risk 1,05).

I en fall-kontrollstudie undersöktes sambandet mellan känslighet för mutagena ämnen, mätt som kromatidbrott/lymfocyt efter korttidsbehandling av cellkultur med bleomycin, och lungcancer. Fallen utgjordes av amerikaner med afrikanskt eller mexikanskt ursprung (n=108) med nydiagnosticerad obehandlad lungcancer. Kontroller var personer från omgivande samhälle, matchade med avseende på etnicitet, ålder och kön (n=264). Uppgifter om trädammsexponering inhämtades via en intervju och baserades på yrkestillhörighet. Trädammsexponering var förenad med en ökad risk för mutagen känslighet. Typ av trädamm, exponeringshalter eller exponeringstider redovisas ej (62).

I en nyligen publicerad tysk studie (61) diskuteras kombinationseffekter mellan exponering för trädamm från hårda träslag (bok respektive ek) och ämnen närvarande

i trädamm som bekämpningsmedlen lindan och pentaklorfenol (PCP), färgämnen och målarfärger och maligna tumörer i näshålan. Genotoxiska effekter i form av enkelsträngsbrott av DNA studerades på isolerade hepatocyter från råttor. Extrakt från ek och bok orsakade enkelsträngsbrott av DNA vilket även orsakades av PCP och lindan, 5 av 16 färgämnen, 2 av 11 målarfärger samt 3 av 8 träskyddsmedel som används i den tyska träindustrin. Vid undersökning av humana vävnadsprover från näsa fann man en högre frekvens av dysplasier bland dem som exponerats för bok och ek. Individer som exponerats för träskyddsmedel hade dysplasier i näsan endast om de samtidigt exponerats för damm från bok och ek. Effekten var dock inte statistiskt signifikant ( $p > 0,07$ ). Antalet fall var få. Bland de 147 fall som fått sin cancer klassad som yrkesskada sedan 1985 arbetade flertalet i mindre industrier där det förekom en multifaktoriell exponering. Författarna konkluderar att dessa data pekar på att en kombinationsexponering för trädamm och andra samtidigt förekommande ämnen orsakar cancer i näsan hos människa.

### **Teratogenicitet**

#### *Djur- och Humandata*

Inga uppgifter har påträffats.

### **Dos-respons och dos-effektsamband**

Tabell 3 visar de studier där relationen mellan dammhalter och symtom studerats. Ökad förekomst av symtom från övre och nedre luftvägar eller påverkan på lungfunktion har visats vid dammhalter mellan 0,1-6,3 mg/m<sup>3</sup> för tall. Vid exponering för WRC har astma och/eller sänkning av lungfunktionen påvisats vid exponering för en genomsnittlig halt mellan 0,3-6,0 mg/m<sup>3</sup>. Exponering för dammhalter mellan 0,9-12 mg/m<sup>3</sup> från eastern white cedar orsakade yrkesastma hos 3 av totalt 42 arbetare. För damm från asp har sänkning av lungfunktionen påvisats vid en genomsnittlig respirabel halt av 0,25 mg/m<sup>3</sup>. En exponering för andra hårda träslag mellan 0,4-24 mg/m<sup>3</sup> har orsakat irritationer i övre luftvägar samt en sänkning av MMF, PEF<sub>R</sub> samt FEF<sub>25%</sub>.

### **Slutsatser**

Den kritiska effekten hos människa efter exponering för trädamm är en irriterande effekt i ögon och övre luftvägar. Exponering för trädamm kan orsaka adenocarcinom i näsan och näsans bihålor hos människa. Detta baserar sig i huvudsak på studier rörande exponering för damm från hårda träslag.

Exponering för damm från Western Red Cedar har orsakat astma, kroniskt sänkt lungfunktion samt irritation i ögon och övre luftvägar vid dammhalter mellan 0,3 och 0,6 mg/m<sup>3</sup>. Exponering för trädamm från gran och tall orsakar irritation i ögon och övre luftvägar vid dammhalter mellan 0,1 och 6,3 mg/m<sup>3</sup>. En studie indikerar att

**Tabell 3.** Dos-effektsamband och dos-responssamband i luftvägar orsakade av exponering för trädam, mätt som totaldam i mg/m<sup>3</sup>, hos människa

Medelvärde (spridning)	Typ av exponering	Effekt	Referens
0,3 (0,1-1,1)	Tall	Sänkning av TLco, irritation i ögonen	12
--(1,3-6,3)	Gran och tall	Irritativa symtom från näsa och ögon. Bronkiell hyperreaktivitet	19
1,35 (0,1-2,2)	Gran och tall	Sänkning av FEV <sub>1</sub> och FEV <sub>%</sub> . Irritationer i övre luftvägarna	25
3,82 (anges ej)	Tall, fiberplatta	Sänkning av FVC, PEF, FEF	50
0,13 <sup>1</sup> (anges ej)	Western red cedar	Ej sänkning av FVC	45
0,30 <sup>1</sup> (anges ej)	Western red cedar	Sänkning av FVC	
0,61 <sup>1</sup> (anges ej)	Western red cedar	Sänkning av FVC	
0,46 (≤ 0,1-6,0)	Western red cedar	Irritationer i ögonen Sänkning av FEV <sub>1</sub> och FVC Astma hos 8% av en arbetsstyrka på 652 individer	58
2 <sup>3</sup> (0,9-12)	Eastern white cedar	Astma bland 7% av totalt 42 arbetare	40
0,27 <sup>2</sup> (anges ej)	Asp	Sänkning av FEV <sub>1</sub> och FVC	23
3,6 <sup>2</sup> (1,0-25,4)	Rimu	Hosta, snuva, nästäppa, rinnsnuva	46
12,0 (4,4-22,4)	Hårda träslag	Sänkning av MMF, PEFR, FEF <sub>25%</sub>	35
3,7 <sup>3</sup> (0,4-24)	Hårda träslag	Irritationer från ögon, öron och näsa	47
0,57 (0,12-1,18)	Anges ej	Irritativ effekt i näsan	64

1 = geometriskt medelvärde under 11 års exponering

2 = respirabel fraktion

3 = medianvärde

långtids-exponering för damm från mjuka träslag kan påverka lungfunktionen vid nivåer kring 1 mg/m<sup>3</sup>.

Exponering för damm från hårda träslag orsakar akuta irritationer i ögon och övre luftvägar och kan orsaka sänkt lungfunktion. Det finns otillräckligt med data för att avgöra vid vilka nivåer dessa effekter uppträder.

Hudexponering för trädam kan orsaka irritativa eksem och allergiskt kontakt-eksem.

## Referenser

1. Basomba A, Burches E, Almodovar A, Hernandez MD, de Rojas DH. Occupational rhinitis and asthma caused by inhalation of *Balfourodendron riedelianum* (Pau Marfim) wood dust. *Allergy* 1991;46:316-318.
2. Blot WJ, Chow W-H, McLaughlin JK. Wood dust and nasal cancer risk. *J Occup Environ Med* 1997;39:148-155.
3. Carosso A, Ruffino C, Bugiani M. Respiratory diseases in wood workers. *Br J Ind Med* 1987;44:53-56.
4. Cartier A, Chan H, Malo J-L, Pineau L, Tse KS, Chan-Yeung M. Occupational asthma caused by eastern white cedar (*Thuja occidentalis*) with demonstration that plicatic acid is present in this wood dust and is the causal agent. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:639-645.
5. Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1606-1609.
6. Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gérin M, Battista G, Belli S, Bolm-Audorf U, Brinton LA, Colin D, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Morcet JF, Preston-Martin S, Matos E, Rodella S, Vaughan TL, Zheng W, Vainio H. Wood dust and sino-nasal cancer: Pooled reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1995;28:151-166.
7. Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Blair A, Miller BA, Robinson CF, Roscoe RJ, Winter PD, Colin D, Matos E, Vainio H. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:179-190.
8. Demers PA, Teschke K, Kennedy SM. What to do about Softwood? A review of respiratory effects and recommendations regarding exposure limits. *Am J Ind Med* 1997;31:385-398.
9. Donbaek-Jensen L. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 77. Trästäv. *Arbete och Hälsa* 1987;36:1-57.
10. Ducombs G, Schmidt RJ. Woods. In: Rycroft R, Menné T, Frosch P, editors. *Textbook of Contact Dermatitis*. Berlin: Springer verlag, 1995:613-617.
11. Eriksson K, Levin J-O, Sandström T, Lindström-Espeling K, Lindén G, Stjernberg N. Terpene exposure and respiratory effects among workers in Swedish joinery shops. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:114-120.
12. Eriksson K, Stjernberg N, Levin J-O, Hammarström U, Ledin M-C. Terpene exposure and respiratory effects among sawmill workers. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:182-190.
13. Fernández-Rivas M, Pérez-Carral C, Senent CJ. Occupational asthma and rhinitis caused by ash (*Fraxinus excelsior*) wood dust. *Allergy* 1997;52:196-199.
14. Fritschi L, Siemiatycki J. Lymphoma, myeloma and occupation: Results of a case-control study. *Int J Cancer* 1996;67:498-503.
15. Gan SL, Goh CL, Lee CS, Hui KH. Occupational dermatosis among sanders in the furniture industry. *Contact Dermatitis* 1987;17:237-240.
16. Godnić-Cvar J, Gomzi M. Case report of occupational asthma due to palisander wood dust and bronchoprovocation challenge by inhalation of pure wood dust from a capsule. *Am J Ind Med* 1990;18:541-545.
17. Goldsmith DF, Shy CM. Respiratory health effects from occupational exposure to wood dust. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:1-15.
18. Gordon I, Boffetta P, Demers PA. A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology* 1998;9:518-524.
19. Halpin DMG, Graneek BJ, Lacey J, Nieuwenhuijsen MJ, Williamson PAM, Venables KM, Newman Taylor AJ. Respiratory symptoms, immunological responses, and aeroallergen concentrations at a sawmill. *Occup Environ Med* 1994;51:165-172.

20. Halpin DMG, Graneek BJ, Turner-Warwick M, Newman Taylor AJ. Extrinsic allergic alveolitis and asthma in a sawmill worker: case report and a review of the literature. *Occup Environ Med* 1994;51:160-164.
21. Hamill A, Ingle J, Searle S, Williams K. Levels of exposure to wood dust. *Ann Occup Hyg* 1991;35:397-403.
22. Hausen BM. Contact allergy to woods. *Clin Dermatol* 1986;4:65-76.
23. Herbert FA, Hessel PA, Melenka LS, Yoshida K, Nakaza M. Respiratory consequences of exposure to wood dust and formaldehyde of workers manufacturing oriented strand board. *Arch Environ Health* 1994;49:465-470.
24. Herold DA, Wahl R, Maasch HJ, Hausen BM, Kunkel G. Occupational wood-dust sensitivity from *Euonymus europaeus* (spindle tree) and investigation of cross reactivity between E.e. wood and *Artemisia vulgaris* pollen (mugwort). *Allergy* 1991;46:186-190.
25. Hessel PA, Herbert FA, Melenka LS, Yoshida K, Michaelchuk D, Nakaza M. Lung health in sawmill workers exposed to pine and spruce. *Chest* 1995;108:642-646.
26. Hinojosa M, Losada E, Moneo I, Dominguez J, Carrillo T, Sanchez-Cano M. Occupational asthma caused by African maple (*Obeche*) and Ramin: evidence of cross reactivity between these two woods. *Clin Allergy* 1986;16:145-153.
27. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996;347:284-289.
28. Innocenti A, Romeo R, Mariano A. Asthma and systemic toxic reaction due to cabreuva (*Myrcarpus fastigiatus*, Fr. All) wood dust. *Med Lav* 1991;82:446-450.
29. IARC. Wood dust and formaldehyde. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 1995;62:35-215.
30. Jeebhay MF, Prescott R, Potter PC, Ehrlich RI. Occupational asthma caused by imubia wood dust. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1025-1027.
31. Jiang Z-C, Su Y-L, Deng Y-F, Sun W, Liu W-C, Wei D-M. The chromosomal effect of birchen dust as determined by the micronucleus test. *Biomed Environ Sci* 1997;10:396-401.
32. Kauppinen TP, Partanen TJ, Hernberg SG, Nickels JI, Luukkonen RA, Hakulinen TR, Pukkala EI. Chemical exposures and respiratory cancer among Finnish woodworkers. *Br J Ind Med* 1993;50:143-148.
33. Leclerc A, Cortes M, Gérin M, Luce D, Brugère J. Sinonasal cancer and wood dust exposure: Results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;140:340-349.
34. Lidblom A. Exposition för damm i svensk träbearbetande industri 1994/1995. *Arbetskyddsstyrelsen, Rapport 1997:1*. Stockholm 1997.
35. Liou S-H, Cheng S-Y, Lai F-M, Yang J-L. Respiratory symptoms and pulmonary function in mill workers exposed to wood dust. *Am J Ind Med* 1996;30:293-299.
36. Maestrelli P, Marcer G, Vecchio LD. Occupational asthma due to ebony wood (*Diospyros crassiflora*) dust. *Ann Allergy* 1987;59:347-349.
37. Malo J-L, Cartier A. Occupational asthma caused by exposure to ash wood dust. *Eur Respir J* 1989;2:385-387.
38. Malo J-L, Cartier A, Boulet L-P. Occupational asthma in sawmills of eastern Canada and United States. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:392-398.
39. Malo J-L, Cartier A, Desjardins A, Weyer RV, Vandenplas O. Occupational asthma caused by oak wood dust. *Chest* 1995;108:856-858.
40. Malo J-L, Cartier A, L'archeveque J, Trudeau C, Courteau J-P, Bherer L. Prevalence of occupational asthma among workers exposed to eastern white cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1697-1701.
41. Meding B, Karlberg A-T, Åhman M. Wood dust from jelutong (*Dyera costulata*) causes contact allergy. *Contact Dermatitis* 1996;34:349-353.



42. Meding B, Åhman M, Karlberg A-T. Skin symptoms and contact allergy in woodwork teachers. *Contact Dermatitis* 1996;34:185-190.
43. Minty C, Saleem A, Wagg R, Gillies C. Softwood dust. Criteria document for an occupational exposure limit. Sheffield: HSE, 1996.
44. Mitchell J. Woods. In: Cronin E, editor. *Contact Dermatitis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980:548-574.
45. Noertjojo HK, Dimich-Ward H, Peelen S, Dittrick M, Kennedy SM, Chan-Yeung M. Western red cedar dust exposure and lung function: A dose-response relationship. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:968-973.
46. Norrish AE, Beasley R, Hodgkinson EJ, Pearce N. A study of New Zealand wood workers: exposure to wood dust, respiratory symptoms, and suspected cases of occupational asthma. *N Z Med J* 1992;105:185-187.
47. Pisaniello DL, Connell KE, Muriale L. Wood dust exposure during furniture manufacture - results from an Australian survey and considerations for the threshold limit value development. *Am Ind Hyg Assoc J* 1991;52:485-492.
48. Rastogi SK, Gupta BN, Husain T, Mathur N. Respiratory health effects from occupational exposure to wood dust in sawmills. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989;50:574-578.
49. Scheeper B, Kromhout H, Boleij JSM. Wood-dust exposure during wood-working processes. *Ann Occup Hyg* 1995;39:141-154.
50. Shamissain MH. Pulmonary function and symptoms in workers exposed to wood dust. *Thorax* 1992;47:84-87.
51. Spiewak R, Bozek A, Maslowski T, Brewczynski PZ. Occupational asthma due to wood dust exposure (ash, oak, beech and pine) - a case study. *Annals of agriculture and environmental medicine* 1994;1:73-76.
52. Stellman SD, Demers PA, Colin D, Boffetta P. Cancer mortality and wood dust exposure among participants in the American Cancer Society Cancer Prevention Study-II (CPS-II) *Am J Ind Med* 1998;34:229-237.
53. Svensk standard SS-EN 481. Arbetsplatsluft - Partikelstorleksfraktioner för mätning av luftburna partiklar, SIS-STG. 1993.
54. Tátrai E, Adamis Z, Böhm U, Merétey K, Ungváry G. Role of cellulose in wood dust induced fibrosing alveo-bronchiolitis in rat. *J Appl Toxicol* 1995;15:45-48.
55. Teschke K, Hertzman C, Morrison B. Level and distribution of employee exposures to total and respirable wood dust in two Canadian sawmills. *Am Ind Hyg Assoc J* 1994;55:245-250.
56. Teschke K, Morgan MS, Checkoway H, Franklin G, Spinelli JJ, van Belle G, Weiss NS. Surveillance of nasal and bladder cancer to locate sources of exposure to occupational carcinogens. *Occup Environ Med* 1997;54:443-451.
57. van den Oever R. Occupational exposure to dust and sinonasal cancer. An analysis of 386 cases reported to the N.C.C.S.F. cancer registry. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1996;50:19-24.
58. Vedal S, Chan-Yeung M, Enarson D, Fera T, Maclean L, Tse KS, Langille R. Symptoms and pulmonary function in western red cedar workers related to duration of employment and dust exposure. *Arch Environ Health* 1986;41:179-183.
59. Vedal S, Enarson DA, Chan H, Ochino J, Tse KS, Chan-Yeung M. A longitudinal study of the occurrence of bronchial hyperresponsiveness in western red cedar workers. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:651-655.
60. Vinzents P, Laursen B. A national cross-sectional study of the working environment in the Danish wood and furniture industry - air pollution and noise. *Ann Occup Hyg* 1993;37:25-34.
61. Wolf J, Schmezer P, Fengel D, Schroeder H-G, Scheithauer H, Woeste P. The role of combination effects on the etiology of malignant nasal tumours in the wood-working industry. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1998;535:1-16.

62. Wu X, Delclos GL, Annegers JF, Bondy ML, Honn SE, Henry B, Hsu TC, Spitz MR. A case-control study of wood dust exposure, mutagen sensitivity, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:583-588.
63. Zhou ZC, Norpoth KH, Nelson E. Genotoxicity of wood dust in a human embryonic lung cell line. *Arch Toxicol* 1995;70:57-60.
64. Åhman M, Holmström M, Cynkier I, Söderman E. Work related impairment of nasal function in Swedish woodwork teachers. *Occup Environ Med* 1996;53:112-117.
65. Åhman M, Holmström M, Ingelman-Sundberg H. Inflammatory markers in nasal lavage fluid from industrial art teachers. *Am J Ind Med* 1995;28:541-550.
66. Åhman M, Söderman E, Cynkier I, Kolmodin-Hedman B. Work-related respiratory problems in industrial arts teachers. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:111-118.

## Bilaga 1

### Förkortningar

#### *Lungfunktion*

FVC;	Forcerad expiratorisk volym.
FEV <sub>1</sub> ;	Forcerad expiratorisk volym på en sekund
FEV <sub>%</sub> ;	FEV <sub>1</sub> uttryckt i % av FVC
FEF;	Forcerat expiratoriskt flöde
PEF;	Peak expiratory flow
MMF;	Flödet mellan 25 och 75 % av utandad FVC
FEF <sub>25%</sub> ;	Forcerat expiratoriskt flöde vid 25% av FVC
MEF <sub>50</sub> ;	Forcerat expiratoriskt flöde vid 50% av FVC (Synonymt med FEF <sub>50</sub> )
TLco;	Diffusionskapacitet mätt med koloxid (gas transfer factor for carbon monoxide)
Kco;	Kvoten mellan TLco och den alveolära volymen

#### *Övriga*

KI;	Konfidensintervall
GM;	Geometriskt medelvärde
OR;	Odds Ratio
PCP;	Pentaklorfenol
WRC;	Western Red Cedar

## Bilaga 2

### Vetenskapliga och allmänna namn för mjuka respektive hårda träslag vilka nämns i detta dokument

#### *Mjuka träslag*

Genus/Art	Allmänna namn
<i>Chamaecyparis</i>	Ceder
<i>Cupressus</i>	Cypress
<i>Juniperus</i>	En
<i>Larix</i>	Lärkträd
<i>Picea abies</i>	Gran
<i>Pinus</i>	Tall
<i>Pseudotsuga menziesii</i>	Douglasgran
<i>Thuja occidentalis</i>	Eastern White Cedar
<i>Thuja plicata</i>	Western Red Cedar
<i>Tsuga</i>	Hemlock

#### *Hårda träslag*

Genus/Art	Allmänna namn
<i>Alnus</i>	Al
<i>Betula</i>	Björk
<i>Chlorophora excelsa</i>	Afrikansk teak (iroko)
<i>Dacrydium cupressinum</i>	Rimu
<i>Dalbergia sissoo</i>	Sheesham
<i>Dyera costulata</i>	Jelutong
<i>Euonymus europaeus</i>	Benved
<i>Fagus</i>	Bok
<i>Fraxinus</i>	Ask
<i>Juglans</i>	Valnöt
<i>Meliaceae</i> <sup>1</sup>	Mahogny
<i>Mangifera indica</i>	Mango
<i>Palaquium spp</i>	Nyatoh
<i>Populus</i>	Asp
<i>Populus</i>	Poppel
<i>Prunus</i>	Körsbär
<i>Quercus</i>	Ek
<i>Tectona grandis</i>	Teak
<i>Tilia</i>	Lind
<i>Triplochilton scleroxylon</i>	Abachi

<sup>1</sup>Namn på familjen

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Natriumhydroxid

2000-08-24

### Kemiska-fysikaliska data. Förekomst

CAS nr	1310-73-2
Synonymer	Kaustisk soda, kaustiskt natron, natronlut, natriumhydrat
Formel	NaOH
Molvikt	40,01
Kokpunkt	1390°C
Smältpunkt	318,4°C
Ångtryck (20°C)	-
Löslighet i vatten	420 g/l vid 0°C, 3470 g/l vid 100°C

Natriumhydroxid är en vit hygroskopisk substans, som vanligen förekommer i form av pellets, flingor, stavar, klumpar eller som 45-75%-ig vattenlösning. Natriumhydroxid är en stark bas. En 0.1 M lösning har ett pH-värde på 13. Natriumhydroxid löser sig i vatten under värmeutveckling, varvid en dimma kan uppstå.

Natriumhydroxid är en mycket vanlig industrikemikalie. Den används för framställning av silke, bomull, tvål, papper, aluminium, petroleumprodukter, kemikalier och färger men även för rengöring av metaller, i batterier och vid filmframkallning (1).

### Upptag, biotransformation, utsöndring

Natriumhydroxid reagerar med koldioxid under bildning av natriumvätekarbonat och natriumkarbonat. Natriumhydroxid är fullständigt joniserad i vatten. Natriumjonen är essentiell för människan och den kvantitativt viktigaste katjonen i extracellulärvätskan. Isotopmärkt natrium uppmättes omedelbart i blodet på människa efter applikation på intakt hud och efter intramuskulär injektion. Efter oralt intag uppmättes radioaktivitet i blodet efter 3 min. Den biologiska halveringstiden för natrium hos människa har bestämts efter injektion av isotopmärkt natrium. Tre utsöndringsfaser uppmättes med halveringstiderna 8,5 dagar (49% av den givna dosen), 13,5 dagar (51%) och 460 dagar (0,4%) (13).

## Toxiska effekter

### *Humandata*

Natriumhydroxids frätande egenskaper på hud är väl dokumenterade (26). Malten och Spruit (21) rapporterade skador på intakt hud redan vid applikation av 0,03 M lösning (0,12%) under ocklusion i 1 timme. EU har utarbetat ett system för klassificering av kemiska ämnens hudirriterande effekt. Enligt detta system är 0,5% natriumhydroxid applicerat med ocklusion under 1 timme klassat som irriterande. Efter 1 timme uppfattades ämnet som kraftigt irriterande av hälften av de frivilliga försökspersonerna (14). I ett *in vitro*-test användes hud rekonstruerad från humana keratinocyter för att studera frätande ämnen (29). Påverkan av en 10% lösning av natriumhydroxid under 2,4 min gjorde att viabiliteten sjönk till 50%. I en 1% lösning överlevde 72% av cellerna i 3 min.

Hughes konstaterade, att graden av skada vid ögonkontakt av en alkalilösning är beroende av koncentration, exponeringstid och penetrationshastighet (18). Det finns några fallstudier som beskriver ögonskador orsakade av alkali. I industrin sker de flesta skador till följd av stänk. Frätskador förekommer främst i bygg-, kemi- och tillverkningsindustrin (19).

Natriumhydroxid reagerar snabbt med koldioxid under bildning av karbonat, vilket gör att luftanalyser blir osäkra. En icke referensbelagd uppgift i Patty's Industrial Hygiene and Toxicology ( anger, att en lufthalt av 250 mg/m<sup>3</sup> är direkt livshotande (30). Det finns några undersökningar, som beskriver luftvägsskador efter exponering för aerosoler av natriumhydroxid innehållande produkter (16,25,32).

En studie gjordes på 291 arbetare som hade exponerats för natriumhydroxiddamm i mellan 1 och 30 år. Baserat på mätningar och subjektiva symptom uppskattades den tidsvägda genomsnittskoncentrationen till mellan 0,5 till 2,0 mg/m<sup>3</sup> beroende på arbetsplats. I områden med de högsta genomsnittsexponeringarna rapporterades subjektiva symptom på irritation (ej närmare preciserat) och de uppmätta exponeringsnivåerna varierade från 0 upp till 6,7 mg/m<sup>3</sup> vid 19 mättillfällen. Ingen signifikant ökad överdödlighet relaterad till exponeringstid eller exponeringsnivå kunde iaktas vid jämförelse med riksgenomsnittet. En genomgång av journaler visade att medicinsk hjälp hade sökts för hud, ögon och luftvägsirritation efter episoder av akut exponering (inga exponeringsnivåer anges) (27).

En grupp på 14 frivilliga män med lätt astma inhalerade, via munnen, under 20 minuter alkalisk aerosol i olika koncentrationer mellan 4 och 127 mg/m<sup>3</sup>. Aerosolen bildades vid utlösning av krockkuddar och hade ett pH mellan 9,8 och 10,3 (inga uppgifter ges om hur detta mätts) och bestod till större delen av natriumkarbonat, natriumvätekarbonat och en mindre mängd natriumhydroxid. Närmare uppgifter om exponeringsnivåer för natriumhydroxid saknas. Lungfunktionstester, FEV<sub>1</sub> och specifikt luftvägsmotstånd, visade inga statistiskt signifikanta förändringar. En del subjektiva symptom som andnöd, brännande känsla i halsen och bröstet, hostreflexer, tryckkänsla i bröstet mm, rapporterades vid de högre exponeringsnivåerna, >80 mg/m<sup>3</sup>(12).

Det är möjligt att ögonen är mera känsliga än lungorna för aerosoler av natriumhydroxid. Då partiklar kommer in i andningsorganen sker nämligen en snabb

omvandling av natriumhydroxid till mindre alkaliskt karbonat på grund av den höga fuktigheten och närvaro av koldioxid. Ögat kan däremot träffas av partiklar som orsakar lokalt höga koncentrationer på ögats yta (9).

Det finns många olycksfall och självmordsförsök med natriumhydroxid beskrivna (17). Dessa sker oftast genom intag per os.

#### *Djurdata*

Intraperitoneal injektion på mus gav ett LD<sub>50</sub>-värde på 40 mg/kg. Oral administration till kanin gav ett LD<sub>50</sub>-värde på 500 mg/kg (31).

Natriumhydroxids hudskadande effekt har bl a studerats på kanin och mus. En 4 timmars exponering för 2%-ig lösning av natriumhydroxid var frätande på kaninhud (33). En 1%-ig lösning var icke frätande. Bucher et al. (6) testade olika koncentrationer av natriumhydroxid på mushud. Halter av 0,5 och 2,5% under 2 timmars exponering var kraftigt irriterande, medan 7,5%-ig lösning bedömdes som mycket kraftigt irriterande.

I en studie (2) användes katt för att undersöka natriumhydroxids påverkan på matstrupen. Katten sövdes och matstrupen öppnades. En 8%-ig lösning applicerades under 30 sekunder och tvättades sedan omsorgsfullt bort. Efter 2 timmar iakttogs en kraftig rodnad och vätskebildning uppstod. Även underliggande muskler skadades.

Kaniner användes i en undersökning av natriumhydroxids ögonskadande effekt (15). Då följande volymer av en 0,5%-ig lösning testades: 0,003, 0,01, 0,03, och 0,1 ml uppstod ingen skada. Däremot var 0,003 ml av en 10%-ig lösning irriterande. Kaninerna var återställda efter 7 dagar. Större volymer, 0,01, 0,03 respektive 0,1 ml, av den 10%-iga lösningen gav svåra ögonskador. I en annan studie testades 0,1 ml av 1 respektive 10%-ig natriumhydroxid i kaninögon (3). Den 1%-iga lösningen var irriterande men skadan läktes. Den 10%-iga lösningen var starkt irriterande och hade inte läkt efter 21 dagars observation. Ingen irritation uppstod när 0,1 ml av en 1%-ig lösning applicerades i ögat hos en apa (7). Hos kanin däremot blev skadan kraftigare. Hornhinnan blev opalescent och det tog 14 dagar att läka.

Zwicker et al. (34) har studerat effekter av en aerosolblandning av natriumhydroxid, natriumvätekarbonat och natriumkarbonat på unga respektive vuxna råttor. Djuren exponerades under 2 timmar för 65 (enbart nos) eller 250-3200 (helkropp) mg/m<sup>3</sup>. Aerosolen bestod till största delen av natriumkarbonat. I något försök avlägsnades all koldioxid från luften. Även om natriumhydroxid kommer in i exponeringskammaren sker en snabb omvandling till karbonat av koldioxid i djurens utandningsluft. Dosen, som skadade 50% av de exponerade djuren (ED<sub>50</sub>), bestämdes. Skadan, som registrerades med histologisk undersökning, var akut laryngit. Inga andra skador kunde iakttas. ED<sub>50</sub> för vuxna djur var 510 mg/m<sup>3</sup> och för unga djur 489 mg/m<sup>3</sup>. Vid samma aerosolkoncentration utvecklade de unga en allvarligare grad av laryngit än de vuxna djuren.

## **Carcinogenicitet**

### *Humandata*

I några fallrapporter har utvecklingen av matstrupscancer satts i samband med en tidigare skada orsakad av lut (4,5,20,28). Detta beror troligtvis på vävnadsskador och sårbildning till följd av exponering för stark alkali, snarare än på carcinogen potential hos natriumhydroxid (22).

## **Teratogenicitet**

### *Djurdata*

I en undersökning tillsattes 2 µl av 0.001 M natriumhydroxid till fostervattnet hos möss efter 13 dagars dräktighet (11). Mortalitet och förekomst av gomspalt studerades. Behandlingen visade ingen teratogen effekt men däremot hög letalitet hos foster.

## **Mutagenicitet**

Kromosomskadande effekt av alkali studerades i cellkulturer av äggstocksceller från hamster. I natriumhydroxidlösningar utan metabolisk aktivering (S9 mix) uppträdde inga kromosomskador vid pH mellan 7,4 och 10,6 (24). Ett fåtal kromosomaberrationer uppträdde vid tillsats av S9 mix vid pH 10,6 (16 mM natriumhydroxid).

Frekvensen aberrationer ökade med ökad mängd S9. Resultaten förklarades med att kromosombrytande produkter bildades vid nedbrytning av S9 vid höga pH-värden (24). Natriumhydroxid ökade inte transformationen av Syrian hamsterceller genom ett adenovirus, SA7 (8). Genotoxisk aktivitet undersöktes med hjälp av Ames test och ett DNA-reparationstest. Ett flertal olika stammar *S. typhimurium* och *E. coli* användes. Natriumhydroxid bedömdes vara icke-mutagen (10). I en annan studie användes ytterligare ett antal stammar av *E. coli* (23). Inte heller här kunde man hitta någon mutagen aktivitet.

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

Data saknas för bedömning av dos-effekt och dos-responssamband vid yrkesmässig exponering för natriumhydroxid. Natriumhydroxidlösningar är starkt irriterande. Applikation av en 0,12%-ig lösning under ocklusion på intakt hud under 1 timme orsakade hudirritation på människa. Ögonirritation har studerats hos kanin. Då en volym på 0,1 ml av en 0,5%-ig lösning applicerades i ögat iaktogs ingen irritation, medan 0,003 ml av en 10%-ig lösning gav en reversibel ögonskada och 0,01 ml av samma 10%-iga lösning gav upphov till svåra ögonskador.



## Slutsatser

Data för fastställande av kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för natriumhydroxid saknas. Baserat på natriumhydroxids starkt basiska egenskaper bedöms dock den kritiska effekten vara irritation av ögon, luftvägar och hud.

## Referenser

1. ACGIH. Sodium hydroxide. *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6 th ed.* Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc, 1992:1284-1285.
2. Ashcraft KW, Padula RT. The effect of dilute corrosives on the esophagus. *Pediatrics* 1974;53:226-232.
3. Bagley DM, Botham PA, Gardner JR, Holland G, Kreiling R, Lewis RW, Stringer DA, Walker AP. Eye irritation: Reference chemicals data bank. *Toxicol In Vitro* 1992;6:487-491.
4. Benedict EB. Carcinoma of the esophagus developing in benign stricture. *N Engl J Med* 1941;224:408-412.
5. Bigelow NH. Carcinoma of the esophagus developing at the site of lye stricture. *Cancer* 1953;6:1159-1164.
6. Bucher K, Bucher KE, Walz D. The topically irritant substance: Essentials-bio-tests-predictions. *Agents and Actions* 1981;11:515-519.
7. Buehler EV, Newman EA. A comparison of eye irritation in monkeys and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964;6:701-710.
8. Casto BC, Meyers J, DiPaolo JA. Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res* 1979;39:193-198.
9. Cooper DW, Underhill DW, Ellenbecker MJ. A critique of the U.S. standard for industrial exposure to sodium hydroxide aerosols. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979;40:365-371.
10. De Flora S, Zanacchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati G. Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res* 1984;133:161-198.
11. Dostal M. Effect of some nonspecific factors accompanying intraamniotic injection in mouse foetus. *Folia Morphol* 1973;21:97-101.
12. Eschenbacher WL, Gross KB, Muench SP, Chan TL. Inhalation of an alkaline aerosol by subjects with mild asthma does not result in bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:341-345.
13. Forbes SL. Sodium. In: Comar CL, Bronner F, eds. *Mineral metabolism: an advances treatise, Vol II. The elements, pt. B.* New York: Academic Press; 1962:23-27.
14. Griffiths HA, Wilhelm KP, Robinson MK, Wang XM, McFadden J, York M, Basketter, DA. Interlaboratory evaluation of a human patch test for the identification of skin irritation potential/hazard. *Food Chem Toxicol* 1997;5:255-260
15. Griffith JF, Nixon GA, Bruce RD, Reer PJ, Bannan EA. Dose-response studies with chemical irritants in the albino rabbit eye as a basis for selecting optimum testing conditions for predicting hazard to the human eye. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;55:501-513.
16. Hansen KS, Isager H. Obstructive lung injury after treating wood with sodium hydroxide. *J Soc Occup Med* 1991;41:45-46.
17. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. *The Laryngoscope* 1980;90:98-109.
18. Hughes WF. Alkali burns of eye. *Arch Ophthalmol* 1946;36:189-214.
19. Kuckelkorn R, Makropoulos W, Kottek A, Reim M. Retrospektive Betrachtung von schweren Alkaliverätzung der Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;203:397-402.

20. Lansing PB, Ferrante WA, Ochsner JL. Carcinoma of the esophagus at the site of lye stricture. *Am J Surg* 1969;118:108-111.
21. Malten KE, Spruit D. Injury to the skin by alkali and its regeneration. *Dermatologica* 1966;132:124-130.
22. Martin FM. *Summary review of the health effects associated with sodium hydroxide: health issue assessment*. Research Triangle Park, NC: US Environmental Protection Agency, 1988. Report No: EPA/600/8-88/081.
23. McCarroll NE, Piper CE, Keech BH. An *E. coli* microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environ Mutagen* 1981;3:429-444.
24. Morita T, Watanabe Y, Takeda K, Okumura K. Effects of pH in the in vitro chromosomal aberration test. *Mutat Res* 1989;225:55-60.
25. Nash PE, Tachakra SS, Baird H. Pneumothorax following inhalation of caustic soda fumes. *Arch Emerg Med* 1988;5:55-60.
26. NIOSH. Criteria for a recommended standard. *Occupational exposure to sodium hydroxide*. Rockville, MD, USA: National Institute of Occupational Safety and Health, 1975, Report No 76-105.
27. Ott MG, Gordon HL, Schneider EJ. Mortality among employees chronically exposed to caustic dust. *J Occup Med* 1977;19:813-816.
28. Parkinson AT, Haidak GL, McInerney RP. Verrucous squamous cell carcinoma of the esophagus following lye stricture. *Chest* 1970;57:489-492.
29. Perkins MA, Osborne R, Johnson GR. Development of an *in Vitro* method for skin corrosion testing. *Fundam Appl Toxicol* 1996;31:9-18.
30. Pierce JO. Alkaline materials. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology Vol.II*. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1993:771-773.
31. Richardson ML, Gangolli S. *The Dictionary of Substances and Their Effects*. Sodium hydroxide. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 1994:100-102.
32. Rubin AE, Bentur L, Bentur Y. Obstructive airway disease associated with occupational sodium hydroxide inhalation. *Br J Ind Med* 1992;49:213-214.
33. Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER. Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;42:417-423.
34. Zwicker GM, Allen MD, Stevens DL. Toxicity of aerosols of sodium reaction products. *J Environ Pathol Toxicol* 1979;2:1139-1150.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 21. Arbete och Hälsa 2000:21, s 1-85. Arbetslivsinstitutet, Solna.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden under perioden juli 1999 – augusti 2000.

Nyckelord: Amylacetat, Antimon, Hygieniskt gränsvärde, Kaliumdikromat, Kaliumhydroxid, Krom, Kromtrioxid, Natriumhydroxid, Pentylacetat, Risk värdering, Toxikologi, Trädamm, Vetenskapligt underlag, Zinkkromat.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 21. Arbete och Hälsa 2000:21, p 1-85. National Institute for Working Life, Solna.

Critical review and evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish National Institute of Occupational Health from July, 1999 through August, 2000.

Key Words: Amyl acetate, Antimony, Chromium, Chromium trioxide, Occupational Exposure Limit (OEL), Pentyl acetate, Potassium dichromate, Potassium hydroxide, Risk assessment, Scientific Basis, Sodium hydroxide, Toxicology, Wood dust, Zinc chromate.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXI" is published in Arbete och Hälsa 2000:22.

## BILAGA

**Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer**

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH	(nr)
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	(8)
Acetamid	1991-12-11	1992:46	(13)
Aceton	1987-10-20	1988:31	(9)
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	(11)
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	(12)
Akrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	(8)
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	(4)
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	(12)
Alkaner, C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	1983-06-01	1983:35	(4)
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	(8)
Allylamin	1983-08-25	1983:35	(4)
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	(10)
Aluminium	1982-04-21	1982:23	(3)
reviderat	1994-09-14	1995:18	(16)
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	(1)
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	(8)
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	(4)
reviderat	2000-06-14	2000:21	(21)
Anilin	1988-10-26	1989:31	(10)
Antimon	1999-12-8	2000:21	(21)
Antrakinson	1987-11-26	1988:31	(9)
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	(2)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
Arsin	1987-10-20	1988:31	(9)
Asbest	1981-10-21	1982:23	(3)
Barium	1987-06-16	1987:38	(8)
reviderat	1994-01-26	1994:29	(15)
Bensen	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1988-02-24	1988:31	(9)
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Beryllium	1984-04-25	1984:43	(5)
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1990-09-05	1992:2	(12)
Bomullsdamm	1986-02-14	1986:34	(7)
Bornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35	(4)
Butadien	1985-10-23	1986:34	(7)
1-Butanol	1981-06-17	1982:23	(3)
Butanoler	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetat	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetater	1998-02-11	1998:24	(19)
Butylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Cyanamid	1998-09-30	1999:25	(20)
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	(18)

Cykloalkaner, C <sub>5</sub> -C <sub>15</sub>	1984-04-25	1984:43	(5)
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	(3)
reviderat	1999-02-24	1999:25	(20)
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Desfluran	1998-05-27	1998:24	(19)
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31	(10)
1,2-Dibrom-3-klorpropan	1979-05-30	1981:19	(1)
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994:29	(15)
Dietanolamin	1991-09-04	1992:46	(13)
Dietylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
2-Dietylaminopropanol	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	(14)
Dietylglykoleter + acetat	1996-12-11	1997:24	(18)
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	(17)
Dietylglykolmonobutyleter	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietyltriamin	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1995-01-25	1995:18	(16)
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	(16)
4,4'-Difenylisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	1988-04-27	1988:31	(9)
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24	(19)
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
1,2-Diklorethan	1980-02-29	1981:19	(1)
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	(1)
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	(15)
Dimetyladiolat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylamin	1997-12-10	1998:24	(19)
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7	(11)
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18	(16)
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2	(12)
Dimetylformamid	1983-03-23	1983:35	(4)
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	(14)
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46	(13)
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	(12)
Dioxan	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1992-03-04	1992:46	(13)
Dipropylglykol	1993-05-26	1993:36	(14)
Dipropylglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	(12)
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	(11)
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	(17)
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	(13)
Etanolånga	1990-05-30	1991:7	(11)
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24	(18)
Etylacetat	1990-03-28	1991:7	(11)
Etylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
Etylbensen	1986-12-16	1987:38	(8)

Etylendiamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylenglykol	1981-10-21	1982:23	(3)
Etylenglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31	(6)
Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25	(20)
Etylenglykolmonoisopropyleter	1994-11-16	1995:18	(16)
Etylenglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994:29	(15)
Etylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Etylenoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Etyleter	1993-01-27	1993:36	(14)
Etylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Etylklorid	1991-12-11	1992:46	(13)
Fenol	1985-02-13	1985:31	(6)
Ferbam	1989-09-12	1991:7	(11)
Fluorväte	1984-04-25	1984:13	(5)
Formaldehyd	1979-05-30	1991:7	(1)
reviderat	1982-08-25	1983:35	(4)
Formamid	1989-12-12	1991:7	(11)
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	(20)
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	(19)
Fotogen	1988-02-24	1988:31	(9)
Freoner	1982-06-02	1982:23	(3)
Ftalater	1982-12-08	1983:35	(4)
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Furfural	1984-04-25	1984:43	(5)
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985:31	(6)
Gallium	1995-01-25	1995:18	(16)
Glutaraldehyd	1998-09-25	1999:25	(20)
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35	(4)
Glyoxal	1995-09-13	1996:24	(17)
Grafit	1997-12-10	1998:24	(19)
Halotan	1985-04-25	1985:31	(6)
2-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
3-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexakloretan	1993-09-15	1994:29	(15)
Hexametylendiisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35	(4)
n-Hexan	1982-01-27	1982:23	(3)
2-Hexanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexylenglykol	1993-11-17	1994:29	(15)
Hydrazin	1992-05-13	1992:46	(13)
Hydrokinon	1989-10-31	1991:7	(11)
Indium	1994-03-23	1994:29	(15)
Industriella enzymer	1996-06-05	1996:24	(17)
Isoforon	1991-02-20	1992:2	(12)
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Isopropanol	1981-12-09	1982:23	(3)
Isopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23	(3)
Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18	(16)
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Kadmium	1980-01-18	1981:19	(1)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)

reviderat	1992-05-13	1992:46	(13)
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999:25	(20)
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Kalciumoxid	1999-02-24	1999:25	(20)
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24	(18)
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000:21	(21)
Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000:21	(21)
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7	(11)
Katekol	1991-09-04	1992:46	(13)
Klor	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29	(15)
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Klordioxid	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34	(7)
Klorkresol	1990-12-12	1992:2	(12)
Kloropren	1986-04-16	1986:34	(7)
Kobolt	1982-10-27	1983:25	(4)
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Koppar	1981-10-21	1982:23	(3)
Kreosot	1988-10-26	1989:31	(10)
Kresol	1998-02-11	1998:24	(19)
Krom	1979-12-14	1981:19	(1)
reviderat	1993-05-25	1993:36	(14)
reviderat	2000-05-24	2000:21	(21)
Kromtrioxid	2000-05-24	2000:21	(21)
Kumen	1982-06-02	1982:23	(3)
Kvarts	1996-03-13	1996:24	(17)
Kvicksilver, oorganiskt	1984-05-25	1984:43	(5)
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	(7)
Lacknafta	1986-12-16	1987:38	(8)
Laktater	1995-03-29	1995:18	(16)
Laktatestrar	1999-06-02	1999:25	(20)
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Lustgas	1981-12-09	1982:23	(3)
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985:31	(6)
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Mangan	1983-02-15	1983:35	(4)
reviderat	1991-04-17	1992:2	(12)
reviderat	1997-06-04	1997:24	(18)
Mesityloxid	1983-05-04	1983:35	(4)
Metakrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Metanol	1985-04-25	1985:31	(6)
Metylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	(14)
Metylbromid	1988-04-27	1988:31	(9)
4,4'Metylendianilin	1987-06-16	1987:38	(8)
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	(6)
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	(11)
Metylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Metylisoamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
Metyljodid	1979-05-30	1981:19	(1)
Metylklorid	1992-04-03	1992:46	(13)

Metylkloroform	1981-03-04	1982:8	(2)
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987:38	(8)
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993:36	(14)
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987:38	(8)
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	(9)
reviderat	1998-09-30	1999:25	(20)
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24	(19)
Molybden	1982-10-27	1983:35	(4)
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	(12)
Monometylhydrazin	1992-04-03	1992:46	(13)
Mononitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38	(8)
Morfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
reviderat	1996-06-05	1996:24	(17)
Myrsyra	1988-06-15	1988:31	(9)
Naftalen	1998-05-27	1998:24	(19)
Natriumhydroxid	2000-08-24	2000:21	(21)
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	(12)
Nickel	1982-04-21	1982:23	(3)
Nitroetan	1989-04-04	1989:31	(10)
Nitroglycerin	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitroglykol	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitrometan	1989-06-06	1989:31	(10)
Nitropropan	1986-10-28	1987:38	(8)
2-Nitropropan	1995-03-29	1995:18	(16)
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992:2	(12)
Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
Nitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Oljedimma	1981-04-08	1982:8	(2)
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991:7	(11)
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	(9)
Ozon	1987-04-28	1987:38	(8)
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	(11)
Pentaerytritol	1994-09-14	1995:18	(16)
1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25	(20)
Pentylacetat	2000-06-14	2000:21	(21)
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31	(6)
Piperazin	1984-09-12	1985:31	(6)
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38	(8)
Platina	1997-06-04	1997:24	(18)
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984:43	(5)
Polyisocyanater	1988-04-27	1988:31	(9)
Propen	1995-09-13	1996:24	(17)
Propionsyra	1987-11-26	1988:31	(9)
Propylacetat	1994-09-14	1995:18	(16)
Propylenglykol	1984-06-06	1984:43	(5)
Propylenglykolmonometyleter	1986-10-28	1987:38	(8)
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	(4)
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	(7)
Pyridin	1992-05-13	1992:46	(13)
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	(13)
Selen	1985-12-11	1986:34	(7)



reviderat	1993-02-22	1993:36	(14)
Sevofluran	1998-05-27	1998:24	(19)
Silver	1986-10-28	1987:38	(8)
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31	(10)
Stearater, några	1993-11-17	1994:29	(15)
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994:29	(15)
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987:38	(8)
Strontium	1994-01-26	1994:29	(15)
Styren	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1989-10-31	1991:7	(11)
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	(6)
Svavelväte	1983-05-04	1983:35	(4)
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1987-12-01	1988:31	(9)
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7	(11)
Talk, damm	1991-06-12	1992:2	(12)
Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987:38	(8)
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	(11)
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995:18	(16)
Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991:7	(11)
Tetrakloretan	1997-06-04	1997:24	(18)
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	(10)
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994:29	(15)
Tiourinämne	1987-12-01	1988:31	(9)
reviderat	1999-06-02	1999:25	(20)
Titandioxid	1989-12-21	1989:31	(10)
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991:7	(11)
Toluen	1980-02-29	1981:19	(1)
Toluen-2,4-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Toluen-2,6-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Trietanolamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Trietylamin	1984-12-05	1985:31	(6)
1,1,1-Trifluoretan	1999-02-24	1999:25	(20)
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982:8	(2)
Trikloretylen	1979-12-14	1981:19	(1)
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	(14)
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	(16)
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:8	(12)
Trädamm	1981-06-17	1982:8	(2)
reviderat	2000-06-25	2000:21	(21)
Vanadin	1983-03-15	1983:35	(4)
Vinylacetat	1989-06-06	1989:31	(10)
Vinyltoluen	1990-12-12	1992:2	(12)
Vätebromid	1998-02-11	1998:24	(19)
Vätefluorid	1984-04-25	1984:43	(5)
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31	(10)
Xylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Zink	1982-04-21	1982:23	(3)
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Zinkkromat	2000-05-24	2000:21	(21)

Ziram	1989-09-12	1991:7	(11)
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31	(9)

Insänt för publicering december 2000