



Statens
arbeidsmiljøinstitutt

Tittel: PAH-eksponering ved Elkem ASA Carbon. Biomarkører som eksponeringsindikator for PAH.

Forfattere: Ragne K. Bentsen, Ingrid V. Botnen, Hilde Notø, Kristin Halgard, Hanne Line Daae, Steinar Øvrebø

Prosjektansvarlig: Steinar Øvrebø

Dato: 24.6.1997

ISSN: 0801-7794

Serie: HD 1084/97 FoU

Sammendrag: Biomarkører for eksponering for polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) er benyttet ved to undersøkelser på Elkem ASA Carbon. 11. -13. mai 1993 ble det samlet inn 50 urinprøver og 25 personlige luftmålinger fra 18 operatører. I perioden 25. april - 5. mai 1994 ble det samlet inn 122 personlige og 50 stasjonære luftprøver samt 310 urinprøver fra 18 operatører og 57 urinprøver fra 3 referansepersoner. Pyren er et ikke-karsinogent PAH som har vist seg å samvariere bra med total PAH i flere typer industri med PAH eksponering og som utgjør en relativt stor andel av det partikulære PAH som måles i luft. Pyren utskilles i hovedsak som 1-hydroksypyren i urin, og er blitt benyttet som eksponeringsindikator for PAH eksponering i flere undersøkelser.

Utskilt 1-hydroksypyren i urin samlet etter skift viste en relativt svak korrelasjon med pyren i arbeidsatmosfæren i begge undersøkelsene ved Elkem ASA Carbon (i 1993 $r=0,05$; $N=23$; og i 1994 $r=0,26$; $N=88$). Anvendelsen av en nylig utviklet prøvetaker for inhalerbart støv (IOM) gav også svak korrelasjon mellom utskilt 1-hydroksypyren og pyren i luft ($r=0,19$, $N=27$). En forklaring på dette kan være at pyren fra arbeidsatmosfæren taes opp gjennom huden i tillegg til opptak via luftveiene. Resultatene viste store individuelle variasjoner i opptak og utskillelse av 1-hydroksypyren, også blandt operatører med samme type arbeid. Forholdet mellom pyren og benzo[a]pyren og pyren og partikulært PAH varierte mellom arbeidsoperasjonene. Røykere hadde høyere konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urin enn ikke-røykere uansett arbeidsoperasjon. Gjennomsnittlig konsentrasjon av 1-

hydroksypyren i urin etter skift i 1994 var 21,88 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin for røykerne (SD 11,35; $N= 102$) og 14,49 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin for ikke røykerne (SD 7,70; $N= 47$). Måling av 1-hydroksypyren i urin samlet før skift mandag og etter skift torsdag gav det beste målet på den totale pyren eksponeringen over arbeidsuken. Alder og antall år ansatt i fabrikken var ikke av signifikant betydning for utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin. Pyren akkumuleres forbigående i kroppen i løpet av arbeidsuken. Bruk av verneutstyr (støvmaske) beregnet på å hindre opptak av støv gjennom luftveiene reduserte eksponeringen for pyren med gjennomsnittlig 41%. Eksponering og opptak av gassformig pyren gjennom lunger og hud begrenser imidlertid den reduserende effekten av maskebruken. Det er påvist 2 PAH-metabolitter som korrelerer med 1-hydroksypyren i urin. Forsøk med rotter har vist at induksjon av PAH metabolismen resulterte i økt konsentrasjon benzo[a]pyren-DNA addukter i lever og lunge. Kvantitering av DNA addukter ved bruk av væskekromatografi gav lavere målinger men var mer spesifikk enn målinger med en immunoassay-metode. Korrelasjonskoeffisienten mellom metodene var 0,46 for lunge og 0,26 for levervev.

Stikkord: PAH eksponering
Elektrodemasse
Biomarkører
1-hydroksypyren
DNA addukter

Key words: PAH exposure
Electrode paste
Biomarkers
1-hydroxypyrene
DNA adducts

FORORD

Prosjektet "*PAH eksponering ved Elkem Carbon. Vurdering av eksponeringsindikatorer for PAH*" har vært et samarbeid mellom Elkem ASA Carbon og Statens arbeidsmiljøinstitutt, støttet av NHOs arbeidsmiljøfond (prosjektnr. 0534 og 0728). Prosjektet har hatt varighet fra mai 1993 til 31.7.1996. Stipendiaten tilknyttet prosjektet ble lønnet av Statens arbeidsmiljøinstitutt fra 1.8.1996 til 31.7.1997. Resultatene fra arbeidet er samlet i 3 rapporter: en biologisk fagrapport (HD1084/97), en yrkeshygienisk fagrapport (HD1085/97), samt en samlerapport som beskriver hele prosjektet (HD1083/97). Denne fagrapporten beskriver arbeidet med de biologiske undersøkelsene. I tillegg er det laget en populærbrosjyre som er beregnet på informasjon til operatørene ved Elkem ASA Carbon og andre som utsettes for PAH eksponering.

Vi takker alle operatørene ved massefabrikken som deltok i undersøkelsene for deres innsats som gjorde gjennomføringen vellykket. Vi takker T. Haldorsen (Seksjon for Medisinsk Statistikk, Universitetet i Oslo) for hjelp med multippel regresjonsanalyse av gjentatte målinger.

Prosjektets styringsgruppe:

Elkem: Produksjonssjef Thorbjørn Aaen
Konsernspecialist Erle Grieg Astrup
Hovedverneombud Nils Dag Drivdal
Bedriftslege Karl E. Knudsen¹
Bedriftslege Stein Grytten²
Vernesjef Helge Jonassen

Statens arbeidsmiljøinstitutt: Forsker Steinar Øvrebo
Forskningssjef Åge Haugen

Produktregisteret: Direktør Per E. Fjeldstad

Prosessindustriens landsforening: Overlege J. Peter Lützow-Holm

¹Til 01.07.1995 ² Har fungert fra 01.06.1995

Deltakere i prosjektet:

Statens arbeidsmiljøinstitutt: Stipendiat Ragne K. Bentsen^a
Avdelingsingeniør Ingrid V. Botnen^a
Forsker Steinar Øvrebo^a
Overingeniør Einar Eilertsen^a
Forsker Hilde P. Notø^b
Avdelingsingeniør Kristin Halgard^b
Avdelingsingeniør Hanne Line Daas^b

Elkem ASA Carbon: Avdelingsleder Bente Faaness
Laboratorileder Fritjof C. Smith

Elkem Fiskaa: Bedriftssykepleier Gunnhild Ekrem

^aToksikologisk seksjon ^b Yrkeshygienisk seksjon

INNHold

1 BAKGRUNN FOR PROSJEKTET

1.1 Innledning	6
1.2 Biologiske undersøkelser	6
1.3 Undersøkelse av PAH i arbeidsatmosfæren	9
1.4 Mål med biomarkørundersøkelsen	11

2 1-HYDROKSYPPYREN I URIN SOM BIOMARKØR FOR PAH EKSPONERING

2.1 Bakgrunn	12
2.2 Gjennomføring	12
2.2.1. Luftprøver	12
2.2.2. Urinprøver	13
2.2.3. Masker	13
2.2.4. Spørreskjema	13
2.2.5. Arbeidsoperasjoner, skift og deltakere	13
2.2.6. Referansegruppe	14
2.3 Informasjon til deltakerne	14
2.4 Konfidensialitet	14
2.5 Metoder	
2.5.1. Analyse av luftprøver	14
2.5.2. Analyse av urinprøver	15
2.5.3. Undersøkelse av kreatinin	15
2.5.4. Statistiske metoder	15
2.6 Resultater av maskebruksundersøkelsen	
2.6.1. Bruk av utskilt 1-hydroksypyren i urin til beregning av eksponering og opptak av PAH	17
2.6.2. Utskillelse av 1-hydroksypyren i urin. Effekten av maskebruk, røykevaner, alder, arbeidsoperasjon og ukedag	22
2.6.3. Referansegruppe	32
2.6.4. Sammenheng mellom utskilt 1-hydroksypyren i urin og pyren i arbeidsatmosfæren målt med tradisjonell filterholder og med ny prøvetaker, IOM.	33
2.7 Diskusjon	37
2.8 Konklusjoner	42

3 IDENTIFISERING OG KVANTITERING AV FLERE PAH METABOLITTER I URIN. KORRELASJON TIL 1-HYDROKSYPPYREN

3.1 Innledning	43
3.2 Gjennomføring	45
3.3 Metoder	45
3.3.1. Analyse av PAH i filterprøver	45
3.3.2. Analyse av PAH i XAD adsorbent	45
3.3.3. Analyse av 1-hydroksypyren i urin	46
3.3.4. Isolering av benzo[a]pyren-tetrol med immunoaffinitetskolonner (IAC)	46
3.3.5. Benzo[a]pyren-metabolisme i mikrosomer	46
3.3.6. Synkronfluorescens spektroskopi (SFS)	47
3.3.7. HPLC betingelser for benzo[a]pyren-tetrol bestemmelse	47

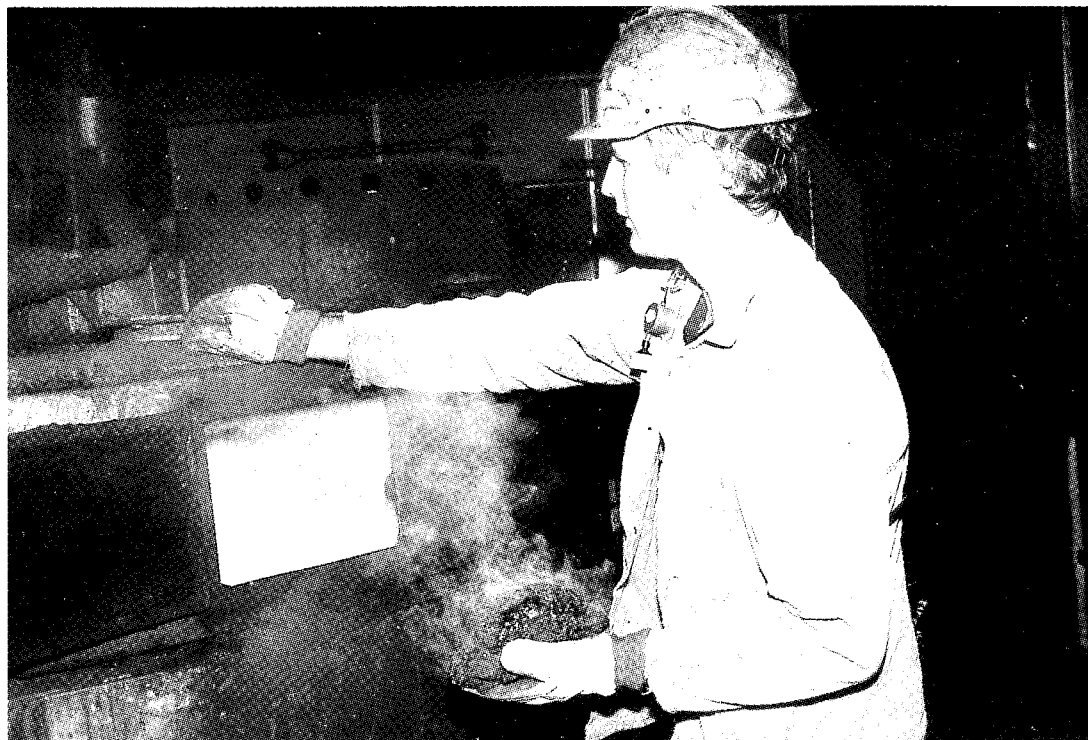
3.3.8. <i>Benzo[a]pyren-tetrol og 1-hydroksypyren standarder</i>	47
3.4 Resultater	
3.4.1. <i>Måling av PAH i arbeidsatmosfæren</i>	48
3.4.2. <i>Måling av 1-hydroksypyren i urin</i>	49
3.4.3. <i>Forsøk på å påvise og kvantitere benzo[a]pyren-tetrol i urin</i>	53
3.5 Diskusjon	55
3.6 Posterpresentasjoner	56
4 BENZO[A]PYREN-DNA ADDUKTER. DYREFORSØK	
4.1 Bakgrunn	57
4.2 Forsøksopplegg	57
4.3 Undersøkelse av Benzo[a]pyren-DNA addukter og cytokrom P450 aktivitet	58
4.3.1. <i>Metoder</i>	58
4.3.1.1. <i>Kvantitering av benzo[a]pyren diolepoksid-DNA addukter med immunoassay</i>	58
4.3.1.2. <i>Kvantitering av benzo[a]pyren-r-7, t-8, 9, c-10-tetrahydrotetrol med HPLC</i>	58
4.3.1.3. <i>Preparering av levermikrosomer</i>	59
4.3.1.4. <i>Måling av protein innhold i lunge- og levervev</i>	59
4.3.1.5. <i>Måling av benzo[a]pyren i fettvev</i>	59
4.3.1.6. <i>Måling av P450 enzymaktivitet i levermikrosomer</i>	59
4.4 Resultater	60
4.5 Diskusjon	64
4.6 Konklusjoner	65
4.7 Posterpresentasjon NOVA 1996	65
5 VITENSKAPELIGE ARTIKLER	66
6 VIDERE FORSØK	
6.1 Undersøkelser i elektrodemassefabrikken for måling av deponering av pyren på hud	68
6.2 Undersøkelse i inhalasjonskammer	68
6.3 Identifisering og måling av forskjellige PAH-metabolitter i urin fra PAH eksponerte arbeidere	68
7 MÅLESTRATEGI FOR OVERVÅKING AV PAH EKSPONERING. REDUSERING AV INDIVIDUELT PAH OPPTAK.	69
8 REFERANSER	70
9 VEDLEGG	76

1 BAKGRUNN FOR PROSJEKTET

1.1 Innledning

Elkem ASA Carbon er verdens største produsent av elektrodemasse og foringer til bruk i Søderbergelektroder i Ferroindustrien. I produksjonen varmes bl.a. kull og kulltjærebeke, og polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) frigjøres fra tjærebeken.

Flere PAH forbindelser er klassifisert som kreftfremkallende av *International Agency for Research on Cancer* (IARC) og av norske myndigheter (1). Eksponering for PAH er forbundet med øket risiko for kreft i luftveiene, hud og blære (1,2). Kreftregistrering ved enkelte koks- og aluminiumsverk viser økt kreftisiko blant ansatte i disse bedriftene med eksponering for PAH (3).



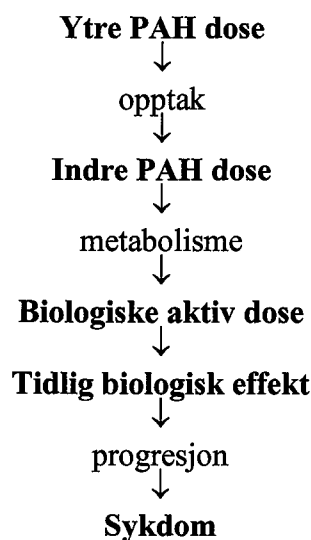
Figur 1. Blander med blandemasse. Elkem ASA Carbon 1994.

Administrativ norm for PAH-eksponering i arbeidsatmosfæren er $40 \mu\text{g}$ partikulært PAH/ m^3 målt over 8 timer (Direktoratet for Arbeidstilsynet, nr. 361, 1991). Den biologisk effektive dosen bestemmes imidlertid av sammenhengen mellom eksponeringsnivået og metabolismen til den enkelte arbeider. Vår målsetning var å vurdere bruken av pyren som eksponeringsindikator for PAH eksponering. Denne kunnskapen skal benyttes i arbeidet med å vurdere helserisiko og forebygging av kreft ved eksponering for PAH i arbeidsmiljøet.

1.2 Biologiske undersøkelser

Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) utgjør en velkjent klasse av miljøgifter som oppstår ved ufullstendig forbrenning av organisk materiale. PAH finnes i atmosfæren i gassform og som partikler. PAH taes opp i kroppen hovedsakelig ved innånding, men opptak kan også skje gjennom huden eller via mage-tarm kanalen ved svelging (4). Mengden PAH

som taes opp i kroppen utgjør den indre dosen av PAH. De upolare PAH molekylene taes lett opp og kan lagres i kroppsfett. Opptatt PAH transporteres med blodstrømmen og brytes ned hovedsakelig i lever. PAH omdannes av det oksidative cytokrom P-450 enzym systemet til metabolitter i form av epoksider som videre omdannes til fenoler og dioler og videre til tetroler. Det er diol-epoksidene av PAH som antas å være de egentlige kreftfremkallende forbindelsene (5). Reaktive PAH-metabolitter kan binde seg kovalent til DNA og danne PAH-DNA addukter. Et DNA-addukt kan føre til en mutasjon som kan være et første trinn i utviklingen av kreft. Eksempler på slike genetiske forandringer er mutasjoner i *p53* tumor suppressor genet, i *ras* protoonkogenet og andre forandringer i DNA (6,7). Sammenhengen mellom PAH eksponering og sykdom er skjematisk fremstilt i figur 2.

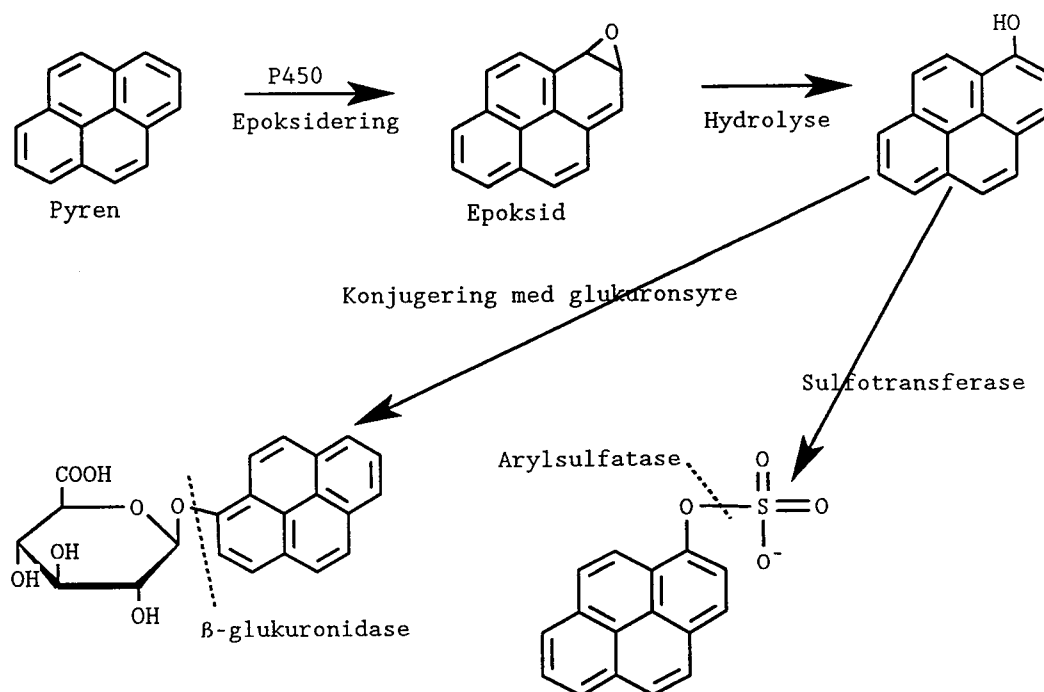


Figur 2. Diagram over sammenhengen mellom PAH eksponering og sykdom.

Pyren er en vesentlig komponent i kull-tjære. Ved luftmålinger i forskjellige arbeidsmiljø har pyren vist seg å korrelere bra med total PAH og mengden karsinogene PAH forbindelser som benzo[a]pyren (8,9). Pyren utgjør ofte mellom 5 og 10% av det PAH som samles på filter. Ved en eksponering på 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PAH kan en norsk industriarbeider eksponeres for 2 - 4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ partikulært pyren i løpet av en arbeidsdag. Pyren er en middels flyktig PAH med høy likevektsdampkonsentrasjon og foreligger både partikulært og i dampform i arbeidsatmosfæren. Pyren skilles ut i hovedsak som 1-hydroksypyren i urin. Vårt mål var å vurdere om bruken av 1-hydroksypyren i urin tilfredsstillende kan benyttes som eksponeringsindikator for individuell PAH eksponering ved elektrodemassefabrikken Elkem ASA Carbon. Flere yrkeshygieniske studier har vist at bruken av pyren-metabolitten 1-hydroksypyren i urin er en verdifull biomarkør for yrkesmessig eksponeringer for PAH (11-15). Det er utviklet godt dokumenterte metoder for å måle konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin. Vi har benyttet væskechromatografi (HPLC) for kvantitering av 1-hydroksypyren og andre PAH metabolitter i urinen (9,16).

PAH metabolitter konjugeres bl.a. til sulfat, glukuronsyre og glutation og skilles ut av kroppen via urin og feces. Pyren skilles ut primært som 1-hydroksypyren i urin, hovedsaklig

bundet til glukuronsyre (17-19). I urin fra koksverksarbeidere fant Grimmer *et al.* (18) at pyren også skilles ut i lave mengder som 1,2 dihydrodiol derivater i urin. Jacob *et al.* (17) har gjort forsøk med rotter og fant at 1-hydroksypyren skilles ut i lave konsentrasjoner i urin ved de forskjellige opptaksveiene. Forfatterne fant også fritt pyren skilt ut i urin og feces. Fullstendig utskillelse av pyren etter oral dose (50 µg) tok 3 dager. Konsentrasjonen av 1-hydroksypyren samt ikke omdannet pyren var 120 - 140 ganger høyere i feces enn i urin. Forholdet 1-hydroksypyren/pyren i urin og i feces var nokså konstant (6,4 - 7,7) og gjennomsnittlig 53,4% av den totale orale dosen ble gjennfunnet. Fordelingen av utskillelse av pyren metabolitter i urin og feces er signifikant avhengig av opptaksvei (17,20). Ved oralt og intraperitonealt opptak av pyren i rotte ble 0,4% skilt ut i urinen som 1-hydroksypyren. Ved intratrakealt opptak var andelen 0,3% og intrapulmoneært < 0,01% (17). Elimineringen av 1-hydroksypyren er bifasisk og antas å følge 1-ordens kinetikk (4,21). Utskillelsen karakteriseres ved en moderat rask fase med en gjennomsnittlig halveringstid på rundt 12 timer, etterfulgt av en mye saktere eliminering som antas å ta flere dager. Den langsomme elimineringen skyldes antageligvis en sen frigjøring av pyren fra fettvev. Figur 3 viser omdannelsen av pyren til 1-hydroksypyren og konjugering av denne til glukuronsyre og sulfat.



Figur 3. Metabolsk omdannelse av pyren. Konjugering av 1-hydroksypyren til kroppens egne vannløselige molekyler glukuronsyre og sulfat. Ved måling av 1-hydroksypyren i urin frigjøres først 1-hydroksypyren enzymatisk.

Ved et internasjonalt seminar for hydroksypyren som biomarkør i 1993 (22) ble det konkludert at det ikke foreløpig er vitenskapelig grunnlag for å fastsette en biologisk eksponeringsindeks (BEI) for 1-hydroksypyren i urin. Andelen av pyren ved forskjellige PAH-eksponeringer er ikke konstant og PAH profilene varierer mellom forskjellig type industri og produksjon. I tillegg er matvarer og sigaretttrøyk kilder til pyrenopptak. Pyren i drikkevann og i luftforurensing bidrar generelt i liten grad (23). Etter hvert bør det bli mulig å opprette forskjellige BEI for 1-hydroksypyren i urin for forskjellig industri. Foreslått BEI for 1-hydroksypyren i urin foreligger for koksverksarbeidere (24).

1.3 Undersøkelse av PAH i arbeidsatmosfæren

PAH i arbeidsatmosfæren blir målt ved hjelp av personbårne og stasjonære filterkassetter koblet til en pumpe. På 1970-tallet ble det utviklet nøyaktige metoder for kvantitering av enkelte PAH forbindelser i arbeidsatmosfæren, og metodene ble benyttet til kartlegging av PAH-eksponering i industrien (25). Personbårne prøvetakere skal avspeile den eksponeringen som operatøren er utsatt for i sin arbeidssituasjon. Alle partikler som kan taes opp ved innånding kan representere en helserisiko. Mark og Vincent (26) testet i 1986 flere anbefalte personlige oppsamlingskassetter og fant at disse varierte seg i mellom, samtidig som de var betydelig forskjellig fra den inhalerbare fraksjonen av støv. Begrepet inhalerbar fraksjon regnes idag som et toksikologisk relevant kriterium for "totalt støv" og skal beskrive det en arbeider tar opp gjennom nese og/eller munn ved innånding (27). Denne definisjonen på den inhalerbare fraksjonen blir anbefalt av *American Conference of Governmental Industrial Hygienists for Inspirable Particulate Mass (IPM) (ACGIH (28))*. I vår hovedundersøkelse i 1994 ble det benyttet en 25 mm polystyren filterholder med 4 mm åpning av typen Gelman (Gelman Sciences, Ann Arbor, USA). Det er nå utviklet en ny prøvetaker ved *Institute of Occupational Health (IOM) i Storbritannia (26)*. Denne er designet for bedre å representere den inhalerbare fraksjonen av støv. Denne aluminiumsprøvetakeren (nr. 701, Rotherhoe & Mitchell, Negretti Automation, Aylesbury, U.K.) ble testet parallelt med Gelman filterholder under undersøkelsene på Elkem ASA Carbon.

Tap av flyktige PAH-forbindelser forekommer ved oppsamling på filter (29,30). Dette er av spesiell betydning ved kvantitering av den semi-flyktige pyren. For å unngå tap av flyktige PAH ble en fast adsorbent, XAD-2, benyttet sammen med filter. XAD-2 består av styren-divinyl benzen polymerer som har vist seg å være egnet til oppsamling av aromater i luft (31,32).

Med referanse til *National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) målemetode (33)* har vi analysert 17 utvalgte PAH forbindelser som beskriver helsefaren med PAH eksponering. Disse er listet i tabell 1. Seks av PAH forbindelsene, inkludert benzo[a]pyren, blir regnet som karsinogene av *International Agency for Research on Cancer (IARC)(1,25,34,35)*. Av de totalt 45 PAH forbindelsene som ble bestemt med personbårne prøvetakere i elektrodemassefabrikken Elkem ASA Carbon i 1994 utgjorde disse 17 forbindelsene ca. 90%.

Tabell 1: De følgende 17 PAH forbindelsene blir i rapporten betegnet som total PAH (NIOSH). Karsinogene PAH etter IARC (1,25,34,35) er merket med stjerne.

Acenaften ^f	Benz[ghi]perylene	Krysen
Acenaftylene ^f	Benzo[k]fluoranten*	Naftalene ^f
Antracene ^f	Dibenz[a,h]antracene*	Pyren
Benz[a]antracene*	Fenantrene ^f	
Benzo[a]pyren*	Fluoranten	
Benzo[b]fluoranten*	Fluorene ^f	
Benzo[e]pyren	Indeno[1,2,3-cd]pyren*	

^f= flyktige forbindelser som finnes i store mengder i adsorbenten.

1.4 Mål med biomarkørundersøkelsen

Formålet med undersøkelsen er å samle kunnskap om sammenhengen mellom eksponering og utskillelse av polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) for bedre å kunne vurdere risikoen ved PAH eksponering. Studiet har følgende delmål:

- 1) Evaluere bruken av 1-hydroksypyren i urin som eksponeringsindikator for PAH eksponering i forhold til yrkeshygieniske luftmålinger. Vurdere utskillelse av 1-hydroksypyren i sammenheng med eksterne faktorer som bruk av maske, røykevaner, arbeidsoperasjon, alder og antall år ansatt ved bedriften.
- 2) Måle PAH i arbeidsatmosfæren ved bruk av en nylig utviklet prøvetaker, IOM, og undersøke korrelasjon mellom pyren og 1-hydroksypyren i urin.
- 3) Identifisering og isolering av andre PAH-metabolitter i urin, blant annet benzo[a]pyren-tetrol. Beregning av sammenhengen mellom disse og 1-hydroksypyren.
- 4) Studere effekten av induksjon av PAH metabolismen på dannelsen av PAH-DNA addukter i lever og lunge (dyreforsøk) og å sammenligne to metoder for kvantitering av addukter, immunoassay og væskechromatografi.

2. 1-HYDROKSYPYREN I URIN SOM BIOMARKØR FOR PAH EKSPONERING

2.1 Bakgrunn

Hovedhensikten med undersøkelsen på Elkem ASA Carbon i 1994 var å vurdere 1-hydroksypyren i urin som eksponeringsindikator for PAH eksponering for arbeidere i massefabrikken. Vi har også studert faktorer som kan påvirke denne markøren. Målet var å evaluere monitorering av PAH ved bruk av biomarkøren 1-hydroksypyren alene eller i kombinasjon med nåværende yrkeshygieniske luftmålinger.

Opptak av pyren og utskillelse av metabolitten 1-hydroksypyren påvirkes av flere eksterne og muligens også arvelige faktorer. I evalueringen av 1-hydroksypyren som biomarkør har vi vurdert effekten av røykevaner, maskebruk, arbeidsoperasjon, alder, ukedagsvariasjon og antall år ansatt på fabrikken. Temperatur og fuktighet i luften ble registrert, sammen med antall tonn og type produksjon i prøvetakingsperioden. Partikulært PAH ble samlet på filter og gassformig PAH ble samlet på en adsorbent (XAD). Konsentrasjonen av støv og 45 PAH-forbindelser, inkludert pyren, ble deretter bestemt med gasskromatografi. Resultatene er beskrevet i en egen yrkeshygienisk delrapport (HD 1085/97 FoU).

Undersøkelser fra lignende industri har vist at det har vært dårlig samsvar mellom pyren i luft og utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin for samme arbeidsskift (36,37). Undersøkelsen ble utvidet til å inkludere en ny prøvetaker for oppsamling av luftprøver på filter utviklet ved *Institute of Occupational Medicine* (IOM) i Edinburgh (26). Den nye IOM prøvetakeren er konstruert for å bedre representere den inhalerbare fraksjonen av støv (partikulært PAH). Det var derfor interessant å undersøke sammenhengen mellom 1-hydroksypyren i urin og pyren i luft målt med IOM sammenlignet med målingene med Gelman filterholder.

2.2 Gjennomføring

Undersøkelsen ble gjennomført ved Elkem Carbon, 25.-28. april og 2.-5. mai 1994. Ansatte fra STAMI (Halgard, Notø og Bentsen) var til stede ved alle 3 skiftene hvert døgn for å montere de personbårne pumpene ved skiftets start og samle inn utstyret ved endt skift og for å observere forholdene i hallen, samt assistere deltagerne i undersøkelsen. Urinprøver ble samlet inn og oppbevart ved -20°C.

2.2.1. Luftprøver

Til innsamling av luftprøvene ble det benyttet både personlig bærbart utstyr og stasjonære pumper. Det ble benyttet 25 mm polystyren Gelman filterholder (Gelman Sciences, Ann Arbor, USA) inneholdende et akryl kopolymer membran filter med porestørrelse på 0,8µm (Versapor 800, Gelman Sciences, Ann Arbor, USA). Hulrommet bak filteret var fylt med XAD-2 (SKC Ltd., Blandford Forum, England). Til personlig prøvetaking ble det benyttet Casella *AFC 123* batteridrevne pumper (Casella, London, England). Luften suges gjennom filteret med en luftgjennomstrømningshastighet på 2 l/min. Operatørene benyttet en pumpe hver. Samtidig ble det samlet inn 29 prøver med IOM prøvetakeren (No. 701, Rotherhoe & Mitchell). Disse var også utstyrt med 0,8 µm Versapor filter og XAD-2. Du Pont Model S2500 pumper (Wilmington, USA) ble benyttet til enkelte av de stasjonære prøvene i hallen.

2.2.2. Urinprøver

Urinprøvene ble samlet på 100 ml flasker som ble distribuert av Elkem Fiskaa BHT. Urinprøver ble avlevert hjemme før skiftets start og brakt med til fabrikken. Ved skiftets slutt ble en ny urinprøve avlevert. Prøvene ble oppbevart ved -20°C.

2.2.3. Masker

Alle de deltagende operatørene ble oppfordret til å bruke maske så mye som mulig ved arbeidet i prøvetakingsuke 2. Operatørene brukte en ny maske ved hvert skift. Masken som ble benyttet var en engangsmaske av typen 3M "8835" (standard EN149). Denne masken er CE-merket og er godkjent av Direktoratet for arbeidstilsynet i klasse FFP3SL for faste og væskeformige partikler. Masken er testet etter de strengeste krav for støvmasker. En maske av typen 3M "4255" ble også testet. Denne masken beskytter mot støv og organiske damper med kokepunkt over 65°C (ved konsentrasjoner under 5000 ppm). Masken er CE-merket og er godkjent av Direktoratet for arbeidstilsynet i klasse FFA2P2 (EN405). Resultatene fra denne ble ikke særskilt registrert.

2.2.4. Spørreskjema

Spørreskjema ble benyttet til å samle informasjon om hver operatør. Arbeidets type, lengde, maskebruk, bruk av kjemisk hanske og informasjon om produksjonen ble registrert etter hvert skift. Ved prøvetakingenes begynnelse i uke 1 ble også røykevaner, alder og antall år ansatt ved Elkem Carbon registrert. Kopi av spørreskjema finnes i **vedlegg1**.

2.2.5. Arbeidsoperasjoner, skift og deltakere

Elektrodemassefabrikken har tre skift fra 0600 (formiddag); 1400 (ettermiddag); og 2200 (nattskift). Mandag formiddag ble det ikke tatt prøver fordi dette skiftet brukes til å starte opp prosesser i fabrikken. Seks operatører fra hvert arbeidslag deltok i undersøkelsen, tilsammen 18 operatører. Personlige opplysninger om de 18 mannlige deltakerne er samlet i tabell 2. Det var en fast blander ved hvert skift. Blanding av elektrodemasse styres fra et kontrollrom og 3-4 ganger hver time sjekkes konsistensen av elektrodemassen manuelt. Blanderen kontrollerer også fraksjonen av knust kalsinert kull fra møllen. Nedleggerne støper former av den ferdige elektrodemassen, og truckkjørerne flytter formene til nedkjøling umiddelbart etter nedlegging. Nedkjølte elektroder sprettes ut av formene før de pakkes i plast og transporteres ut av hallen. Operatørene som betjener truck til disse oppgavene betegnes her som truckkjørere. I motsetning til normalt ble det praktisert liten grad av jobbrotasjon i prøvetakingsperioden. Arbeidsoperasjonene ble delt i 4 grupper: blanding, truckkjøring, nedlegging og diverse. Det ble praktisert liten eller ingen grad av jobbrotasjon for arbeidsgruppene nedleggere, blandere og truckkjørere over de to prøvetakingsukene. Under diversegruppen kommer bl.a. arbeid som feiing, omsmelting, pakking og formann. Personene i denne gruppen hadde varierende oppgaver i hele prøvetakingsperioden. Enkelte truckkjørere oppgav også arbeide med spretting ved siden av kjøring.

Tabell 2. Deltagerne i undersøkelsen

Arbeidsoperasjon	Antall personer	Antall røykere	Gjennomsnittlig antall røykeår	Gjennomsnittlig alder, år	Gjennomsnittlige år ansatt	Antall urinprøver	Antall Gelman luftprøver ^a
Blander	3	2	22 ^c	45,0	16,3	56	18 (10 ^b)
Truckkjører	8	5	16	35,1	11,3	142	44 (6 ^b)
Nedlegger	4	3	17	36,8	8,0	59	19 (10 ^b)
Diverse	3	2	18	32,0	5,7	53	14 (1 ^b)

^aAntall Gelman luftprøver inkludert i denne rapporten

^bAntall IOM luftprøver

^cGjelder bare røykere

2.2.6. Referansegruppe

De tre deltakerne fra Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) fungerte som referansegruppe og avga urinprøver før og etter skift i prøvetakingsukene. Gruppen oppholdt seg kun i korte perioder i nærheten av produksjonen. Gruppen benyttet maske under alle opphold i hallen i prøvetakingsuke 2.

2.3 Informasjon til deltakerne

Det ble holdt et møte med operatørene ved elektrodemassefabrikken i mars 1994 som informerte om den forestående undersøkelsen. Møtet resulterte i frivillig deltagelse fra 6 av 9 operatører fra hvert skift, tilsammen 18 operatører. Før prøvetakingen mottok operatørene en kortfattet informasjonsbrosjyre fra STAMI som beskrev bakgrunnen for prosjektet, om PAH og helseskader forbundet med PAH eksponering og effekt av maskebruk, se **vedlegg 2**.

2.4 Konfidensialitet

Undersøkelsen er godkjent av regional etisk komité og er i samsvar med *Helsinki Deklarasjonen* fra 1975. Datatilsynet har gitt konsesjon både for manuelle lister og for lagring av data ved hjelp av EDB. Personnavn er ikke registrert på EDB.

2.5 Metoder

Alle analysene av de innsamlede prøvene ble foretatt ved STAMI.

2.5.1. Analyse av luftprøver

Nittifem prøver tatt med personbårne Gelman filterholder og 27 prøver tatt med IOM prøvetaker ble analysert. Mengden av støv på filter ble veid, og ekstraktene fra filterne ble analysert for PAH ved hjelp av gasskromatograf (GC) og delvis GC med masse-selektiv detektor (MSD). Flyktige PAH-er ble ekstrahert fra XAD og analysert på samme måte. De 17 utvalgte PAH-forbindelsene som ble kvantitert refereres til som total PAH. Det ble tatt tilsammen 50 stasjonære prøver, fordelt på hall i 2 etasje og hall i 1 etasje, omsmelt i 3 etasje og omsmelt i 1 etasje. Yrkeshygienisk seksjon ved STAMI har analysert luftprøvene, og resultatene foreligger i en egen Yrkeshygienisk delrapport (HD 1085/97 FoU).

2.5.2. Analyse av urinprøver

Det ble samlet inn 161 prøver før skift og 149 prøver etter skift. I tillegg var det 57 referanseuriner. Urinprøvene ble hydrolysert med en enzymblanding bestående av β -glukuronidase og arylsulfatase som frigjør 1-hydroksypyren bundet til polare molekyler i urinen. Metabolitten 1-hydroksypyren ble isolert fra urinprøvene via rensing med Sep-pak C₁₈-patroner og kvantitert med høytrykks væskekromatografi (HPLC). Kjente standarder ble benyttet, og det ble brukt fluorescensdetektor for identifisering og kvantitering av 1-hydroksypyren. Metoden er modifisert etter prosedyre av Jongeneelen (16) og er beskrevet nedenfor. Konsentrasjonene av 1-hydroksypyren ble justert for kreatinin, som er et mål på urintettheten.

Prosedyre for analyse av 1-hydroksypyren i urin

Ekstraksjon og rensing

10 ml urin blandes med 20 ml 0,1M acetatbuffer pH 5,0. Den fortynnede urinen justeres med 4N HCl til pH 5,0. 12,5 μ l β -glukuronidase/arylsulfatase tilsettes. Denne blandingen inkuberes i ~16 timer ved 37°C. En Sep-pak C₁₈ kolonne forbehandles med 5 ml metanol etterfulgt av 10 ml destillert vann. Urinprøven settes deretter på kolonnen og vaskes med 10 ml vann. 1-hydroksypyren elueres av med 4 ml metanol. Prosessen er automatisert på en Waters Millilab Workstation. I tillegg til de ukjente prøvene lages det 5 standarder, 1 nullprøve og to kvalitetskontrollprøver: en egenprodusert og en produsert av Nycomed.

Væskekromatografi

Det ble benyttet et høytrykks væskekromatografi (HPLC)-system Waters 625 LC System. Tyve μ l prøve ble injisert i HPLC med en 150 x 3,9 mm Nova-Pac C₁₈ kolonne (Waters, Milford, Massachusetts). Prøvene ble eluert med en gradient H₂O:MeOH fra 54 til 94% metanol. Gjennomstrømningshastigheten var 0,8 ml/min, temperaturen på kolonnen 40°C. PAH-metabolitten 1-hydroksypyren blir detektert med en fluorescensdetektor (Perkin-Elmer LC240), eksistert bølglengde var 242 nm og emisjonen ble målt ved 388 nm.

2.5.3. Undersøkelse av kreatinin

Konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin ble justert for kreatinin for å korrigere for variasjoner i urintetthet. Kreatinin er et normalt endogent sluttprodukt fra metabolismen. Det dannes ved nedbrytning av kreatin, som deltar i omdannelsen av kjemisk energi til muskelaktivitet (38). Kreatinin skilles ut via nyrene. Det finnes litteratur som viser at kreatinin utskillelsen varierer med hensyn til interne og eksterne faktorer. Den automatisk kolorimetrisk bestemmelsen av kreatinin er basert på *Jaffé* reaksjonen.

2.5.4. Statistiske metoder

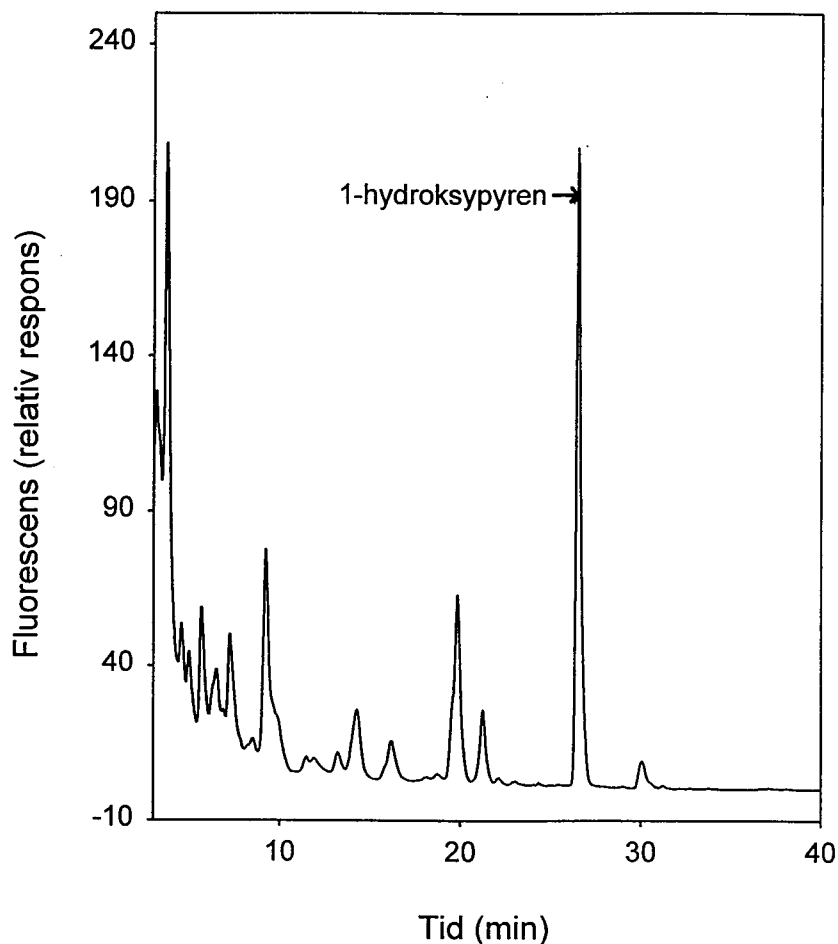
Eksponeringsvariablene blir presentert både med aritmetrisk gjennomsnitt og med median. Når data ikke er normalfordelte er medianen mer representativ enn gjennomsnittet. Fordi resultatene ikke er normalfordelte ble de sammenlignet ved bruk av den ikke-parametriske Spearman rank korrelasjonstesten (r). For korrelasjonsanalyse av pyren og 1-hydroksypyren ble Pearson's test benyttet. I kapittel 3. ble dataene log transformerte for å oppnå normalfordeling. 1-hydroksypyren- og pyren-dataene ble log transformerte før parret t -test ble benyttet. Analysene ble utført på SPSS[®] 6.1 statistikk program (SPSS Inc., Chicago).

Multippel regresjonsanalyse ble benyttet til å bestemme den statistiske betydningen av pyren i luft, røykevaner, ukedag, maskebruk, arbeidsoperasjon og alder på utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin. Ved den multiple regresjonsanalysen skal målingene av den avhengige variabelen være uavhengige av hverandre. Vi har gjentatte målinger fra de 18 operatørene samlet over to arbeidsuker, totalt 89 urinprøver etter skift med korresponderende pyren i luft. Fordi konsentrasjonen av 1-hydroksypyren hovedsakelig er resultatet av en ytre pyren-eksponering har vi benyttet hele tallmengden. En multippel regresjonsanalyse ble utført ved bruk av 5 V programmet i BMDP som er laget for analyse av gjentatte målinger (BMDP Statistical Software Inc. LA). I tabellene er regresjonskoeffisienten definert som k og korrelasjonskoeffisienten som r .

RESULTATER

2.6 Resultater av maskebruksundersøkelsen

1-hydroksypyren ble målt i urin samlet før skift og etter skift. Verdiene har betegnelsen μmol 1-hydroksypyren per mol kreatinin. Figur 4 viser et HPLC-kromatogram fra en urinprøve. 1-hydroksypyren er relativt godt separert fra andre komponenter, slik at målingene er pålitelige. Beregning av differansen mellom før og etter skift verdiene av 1-hydroksypyren kan gi et godt bilde av opptak og utskillelse av pyren ved hvert skift. Til sammen ble det gjort 89 sammenligninger mellom pyren målt med Gelman med adsorbent og 1-hydroksypyren i urin.

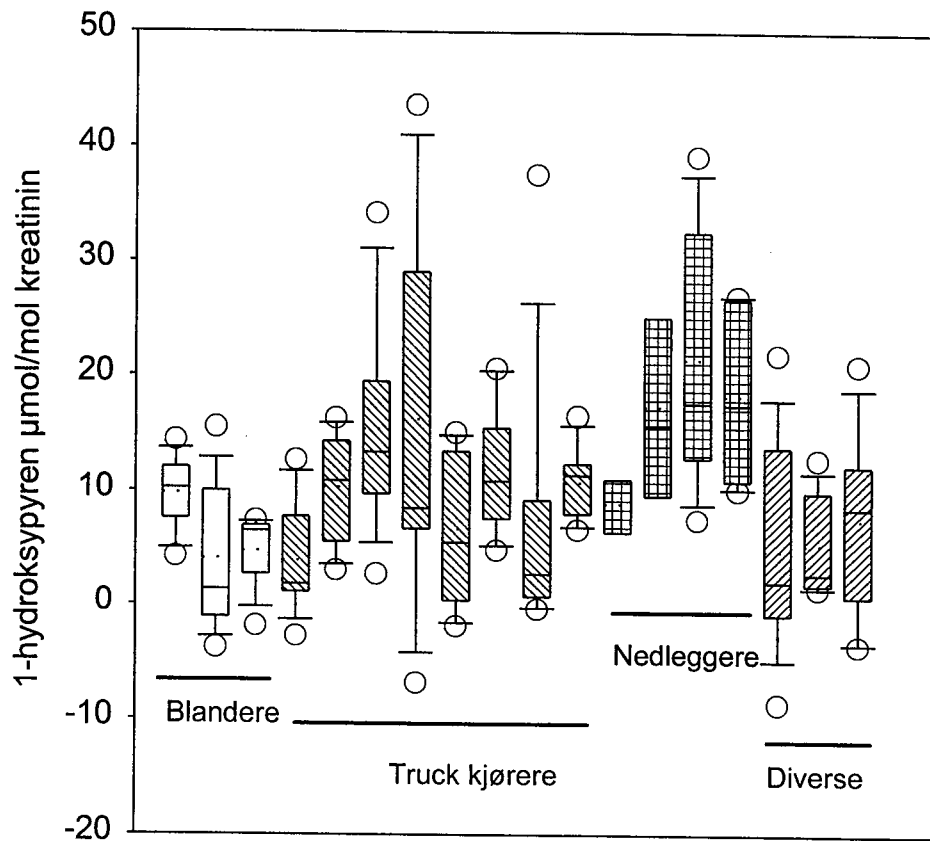


Figur 4. HPLC kromatogram av 1-hydroksypyren målt i urin fra en operatør ved Elkem ASA Carbon i 1994.

2.6.1. Bruk av utskilt 1-hydroksypyren i urin til beregning av eksponering og opptak av PAH

Konsentrasjon av 1-hydroksypyren i urin

18 operatører deltok i prøvetakingene, og figur 5 viser et boksploot av differansen mellom 1-hydroksypyren i urin samlet før skift og etter skift for hver enkelt operatør i hele prøvetakingsperioden. Vi ser at det er store variasjoner mellom operatørene når det gjelder utskillelse av 1-hydroksypyren, også fra dag til dag.



Operatører; gruppert etter arbeidsoperasjon

Figur 5. Boksplo av differanseverdien av 1-hydroksypyren i urinprøver samlet før og etter skift for hver operatør målt over to arbeidsuker. Boksen omfatter 25- og 75 percentilene slik at 50% av verdiene ligger i boksen. Verdier utenfor 5- og 95 persentilene er markert med sirkeler. Gjennomsnittet er markert med stiplet linje, medianen med heltrukket linje.

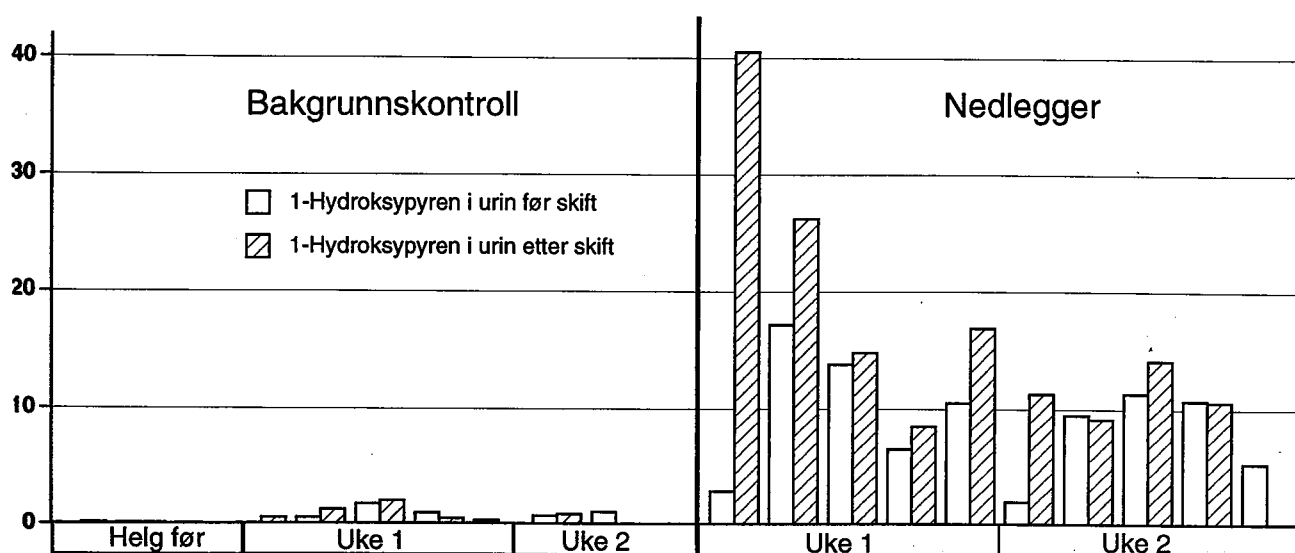
Vi ser fra figur 5 at den inneholder negative verdier. Dette er forventet hvis opptaket ved et skift er liten slik at urinverdiene er lavere etter skift enn før skiftet. Vi ser at truckkjørere og nedleggere har større variasjoner seg i mellom enn blanderne. Gjennomsnittet og medianen for 1-hydroksypyren i urin i de to prøvetakingsukene fordelt på arbeidsoperasjoner er vist i tabell 3. I prøvetakingsuke 2 ble det brukt maske under arbeidet i elektrodemassefabrikken. Det ble praktisert liten grad av jobbrotasjon mellom de to prøvetakingsukene.

Tabell 3. 1-hydrokyspyren konsentrasjonene ($\mu\text{mol/mol}$ kreatinin) under den normale arbeidsuken og i maskebruksuken.

Arbeidsoperasjon	Normal arbeidsuke		Maskebruksuken		Effekt av maske (2-1)
	før skift	etter skift	før skift	etter skift	
Blanding	14,5 (13,0)	20,1 (17,3)	10,0 (10,9)	16,4 (15,4)	0,8 (-1,1)
Truck kjøring	9,1 (7,7)	18,5 (17,1)	7,5 (7,8)	18,7 (16,2)	2,0 (0,7)
Nedlegging	12,2 (10,7)	31,9 (29,3)	6,4 (7,1)	20,7 (18,0)	-5,4 (-6,4)
Diverse	9,8 (9,6)	17,0 (14,5)	5,7 (5,3)	12,9 (9,9)	0,1 (-4,6)
Samlede arbeidsoperasjoner	10,8 (9,6)	21,3 (18,5)	7,3 (7,1)	17,5 (15,1)	-0,2 (-1,0)

Aritmetrisk gjennomsnitt. Nummer i parentes viser medianen.

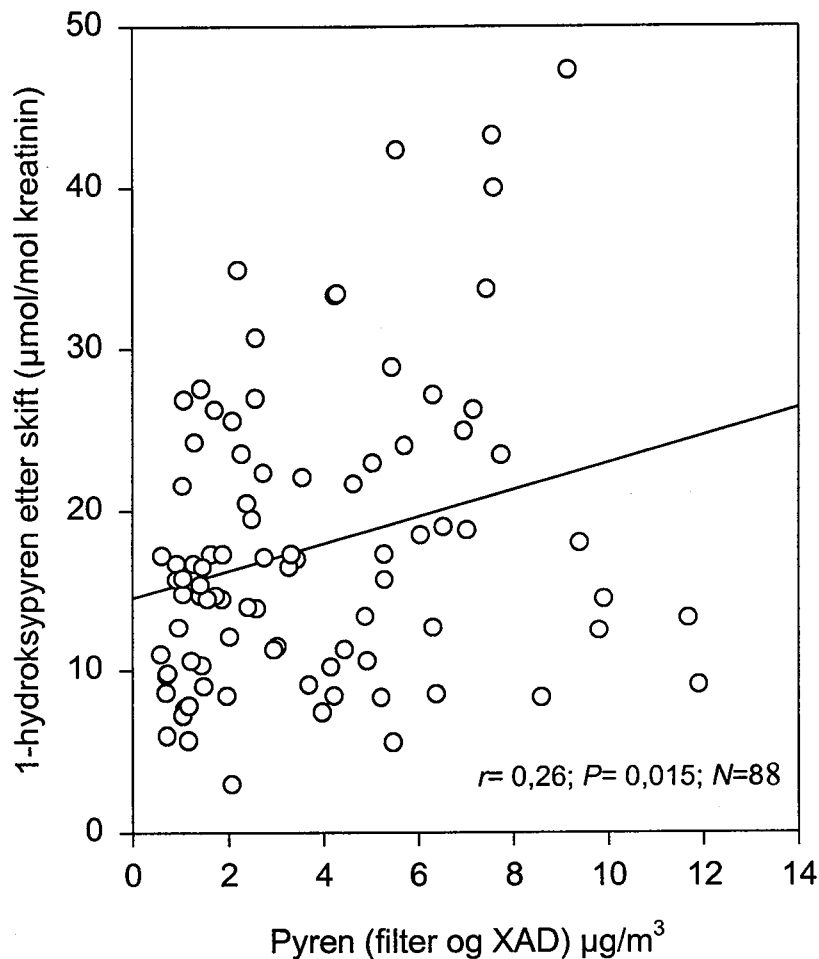
Figur 6 viser konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urinen for en operatør som er nedlegger og ikke-røyker. Alle prøver før og etter skift for alle de dagene prøvetakingen pågikk er tatt med. Til sammenligning vises konsentrasjonene av 1-hydroksypyren i urinen til en referanse (deltaker fra STAMI) for samme perioden.



Figur 6. Konsentrasjon av 1-hydroksypyren i urin før og etter skift for en operatør ved elektrodemassefabrikken sammenlignet med en referanseperson. Undersøkelsene er utført over to arbeidsuker.

Sammenhengen mellom 1-hydroksypyren i urin og pyren i luft

Korrelasjonen mellom 1-hydroksypyren i urin samlet etter skift og pyren i luft var lav med en korrelasjonskoeffisient 0,26 ($k=0,85$, $R^2=0,07$; $P=0,015$; $N=88$). Differansen mellom 1-hydroksypyren i urin før skift og etter skift beskriver utskillelsen av 1-hydroksypyren for arbeidsskiftet og hadde tilsvarende korrelasjonskoeffisient på 0,29 ($k=0,84$, $R^2=0,08$; $P=0,006$; $N=88$). Denne sammenhengen er vist i figur 7. Det var store variasjoner i den samlede korrelasjonen mellom 1-hydroksypyren og pyren mellom operatørene, også mellom operatører med samme arbeidsoperasjon.



Figur 7. Korrelasjonen mellom 1-hydroksypyren (etter skift) i urin og total pyren (partikulært og gassformig).

Sammenhengen mellom 1-hydroksypyren i urinprøver samlet før-, etter - og neste dags skift

Ved måling av PAH eksponering vil urinprøvene inneholde 1-hydroksypyren fra forrige dags eksponering, og forskjellene i konsentrasjon fra dag til dag kan være store. Jongeneelen (39) fant en sammenheng mellom pyren i luft og 1-hydroksypyren i urin fra prøver tatt etter skift og prøver tatt før neste dags skift. *American Conference of Industrial Hygienists* (ACGIH) foreslår etter skift og før neste skift som de mest avgjørende tidspunktene for biologisk prøvetaking av flere organiske forbindelser. Pyren blir ikke omtalt (40). Vi fant en signifikant sammenheng mellom pyren i luft og 1-hydroksypyren i urinprøver samlet før skift neste dag ($r = 0,25$, $k = 0,61$, $R^2 = 0,06$, $P = 0,022$, $N = 86$). Det er også en sammenheng mellom differansen av 1-hydroksypyren i prøver samlet før og etter skift og pyren målt i arbeidsatmosfæren for det samme skiftet. Dette viser at både differansen mellom 1-hydroksypyren i urin før og etter skift samme dag og 1-hydroksypyren i urin før neste dags skift begge representerer mål for pyren-eksponeringen.

2.6.2. Utskillelse av 1-hydroksypyren i urin. Effekten av maskebruk, røykevaner, alder, arbeidsoperasjon og ukedag.

Ved å bruke multippel regresjon har vi laget en modell som beskriver variable som har betydning for utskillelsen av 1-hydroksypyren. Vi har undersøkt variablene pyren i luft, røykevaner (ja/nei), ukedag, arbeidsoperasjon, maskebruk og alder. Regresjonskoeffisienten (k) forteller hvor mye 1-hydroksypyren endrer seg når den tilhørende variabelen endrer seg en enhet. Konsentrasjonen av pyren i luft og røykevaner påvirket signifikant konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin samlet etter skift (tabell 4). Maskebruk reduserte 1-hydroksypyren i urin, men med svak statistisk signifikans ($P= 0,04$). Hvilken ukedag som brukes for å monitorere 1-hydroksypyren er en signifikant forklaringsvariabel for konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin. Alder bidro ikke signifikant til konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin. Den samme analysen ble utført ved bruk av ordinær multippel regresjonsanalyse i SPSS, og vi fant lignende resultater. Arbeidskategoriene blanding, nedlegging og truckkjøring ble testet en og en i SPSS-modellen, men var ikke signifikante parametere. Trettini prosent ($adjusted R^2 = 0,39$) av variasjonen i 1-hydroksypyren nivået i urin (etter skift) forklares med disse variablene. Antall år ansatt ved fabrikken ble testet i en annen model og var ikke av signifikant betydning for nivået av 1-hydroksypyren i urin ($r= 0,11$; $P= 0,166$; $N= 150$).

TABELL 4. Multippel regresjonsanalyse for 1-hydroksypyren konsentrasjonen (etter skift). Gjentatte målinger (N=89).

Variabler	Regressions koeffisient k (SE)	z-verdi	P verdi
Pyren ^a	0,06 (0,02)	3,23	0,001
Røykevaner ^b	0,48 (0,12)	3,96	0,000
Ukedag ^c	0,21 (0,05)	4,45	0,000
Maske ^d	-0,22 (0,11)	-2,09	0,037
Alder	0,00 (0,01)	0,71	0,476
Nedlegger	-0,04 (0,13)	-0,31	0,757
Konstant	1,66 (0,28)	5,97	0,000

^aPyren (partikulært og gassformig) $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

^bRøyker = 1, ikke-røyker = 0

^cMandag = 1 til fredag = 5

^dNormal uke = 0, maskebruksuke = 1

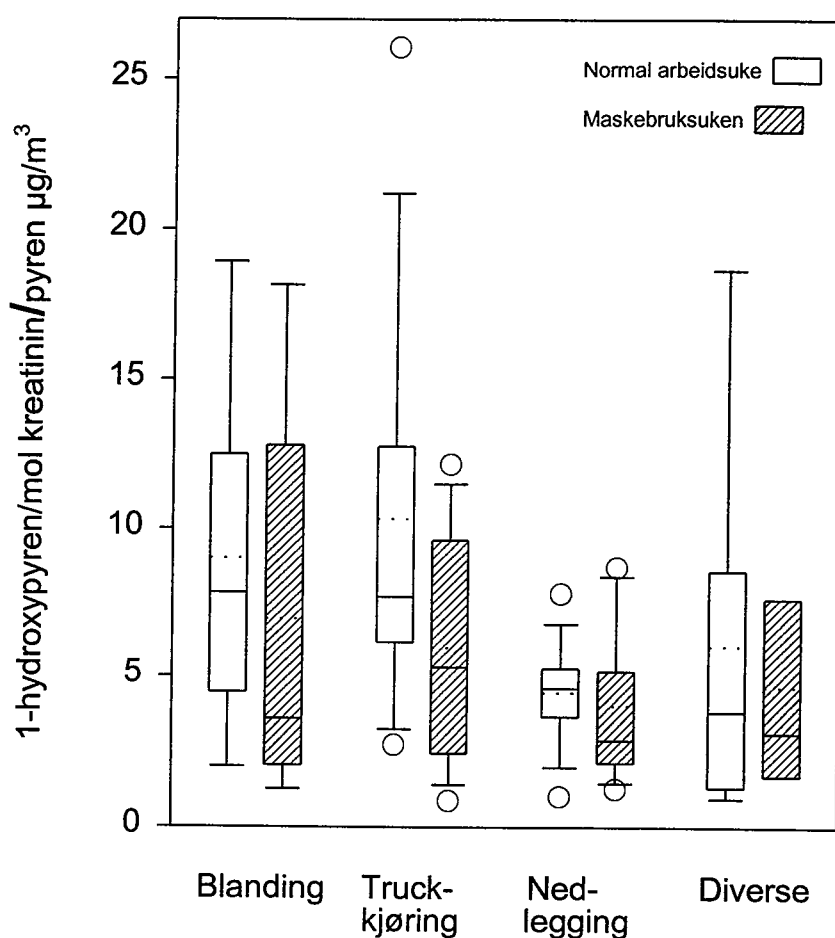
1-hydroksypyren og pyren- dataene er log transformerte.

Ved multippel regresjonsanalyse av differansen mellom 1-hydroksypyren i urin før skift og etter skift ($N = 75$) var $adjusted R^2$ 0,16.

Effekt av maskebruk

Bruk av maske reduserte 1-hydroksypyren i urin. En parret t -test (l_n transformerte data, $N=128$) viser en signifikant reduksjon ($P=0,009$) i 1-hydroksypyren konsentrasjonen i etter skift prøvene i maskebruksuken i forhold til uke 1. Prøver uten en korresponderende prøve i begge ukene ble utelatt fra analysen. Pyren konsentrasjonen målt med personbåret utstyr (medianen) var $2,58 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (gjennomsnitt $3,42$, SD $2,54$, $N=48$) i den normale arbeidsuken og i maskebruksuken $3,52 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (gjennomsnitt $4,06$, SD $2,96$, $N=45$). Ved å korrigere hver 1-hydroksypyrenprøve (etter skift) med pyren konsentrasjonen ved skiftet får vi en markant reduksjon av 1-hydroksypyren som følge av maskebruk (figur 8). Medianverdien for denne reduksjonen er 41%.

Produksjon av elektrodemasse var tilsvarende lik i begge prøvetakingsukene (1941 metric tonn (MT) i uke 1 og 1908 MT i uke 2).



Figur 8. Gjennomsnittlig konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin etter skift (median) korrigert for pyren (filter og adsorbent) (median) i uke 1 og uke 2, fordelt på arbeidsoperasjoner. Uke to er skravert.

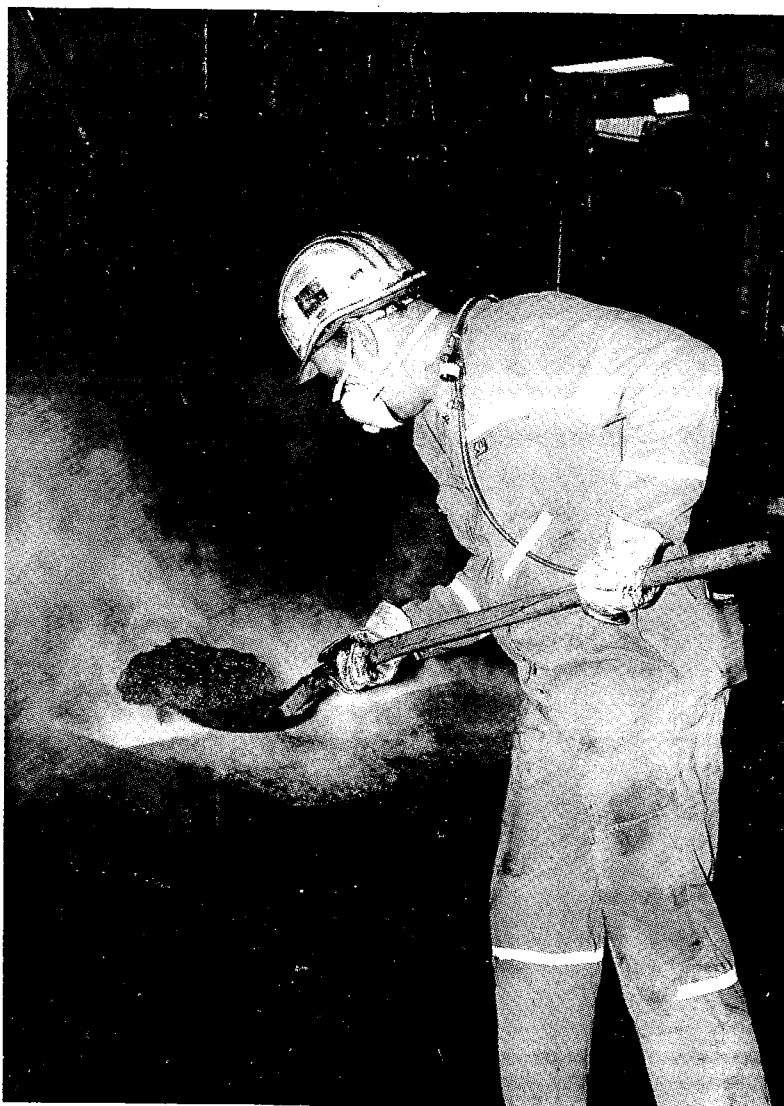
Fordi pyren finnes både bundet til partikler og i gassform i elektrodemassefabrikken vil utskilt 1-hydroksypyren stamme fra opptak av pyren i begge former. Maskene som ble benyttet er konstruert for å hindre partikler å komme inn i luftveiene, mens pyren i gassform

ikke blir stoppet av masken. Vi vet at masken har en bedre effekt i å hindre de tyngre og mer kreftfremkallende PAH-forbindelsene, slike som for eksempel benzo[a]pyren.

Kommentarer til bruken av maske

Normalt ved arbeide i fabrikk brukes maske sjelden. Unntaket er "Airstream" hjelmer som blir brukt ved enkelte av operasjonene ved omsmelting. I prøvetakingsuke 2 av maskebruksundersøkelsen ble operatørene spurt hva de syntes om bruken av støvmaske under arbeidet. Seks av operatørene rapporterte at de ikke hadde brukt maske ved alle skiftene (3 ved 2 skift; 3 ved 1 skift). Basert på tilbakemelding på spørreskjema mente operatørene følgende om bruk av maske:

50% (9/18) av operatørene syntes masken var klam. 28% mente at masken i tillegg var ubekvem å ha på. 17% mente den var tung å puste i under arbeidet. Generelt så vi at operatører med varmt og tungt fysisk arbeid, slik som nedleggere, ble tungpustet av å jobbe med masken på. Dessuten ble det klamt og varmt i masken. Blanderne opplevde ikke masken som spesielt klam.



Figur 9. Bruk av maske ved nedlegg.

Nedenfor følger et utvalg av erfaringer med bruk av maske:

"Hadde maske på i flere timer etter at jeg tok den av"

"Maska minnet om militæret"

"Hårene fra maske kiler på nesa"

"Får knotten nedover haka; vanskelig å puste da"

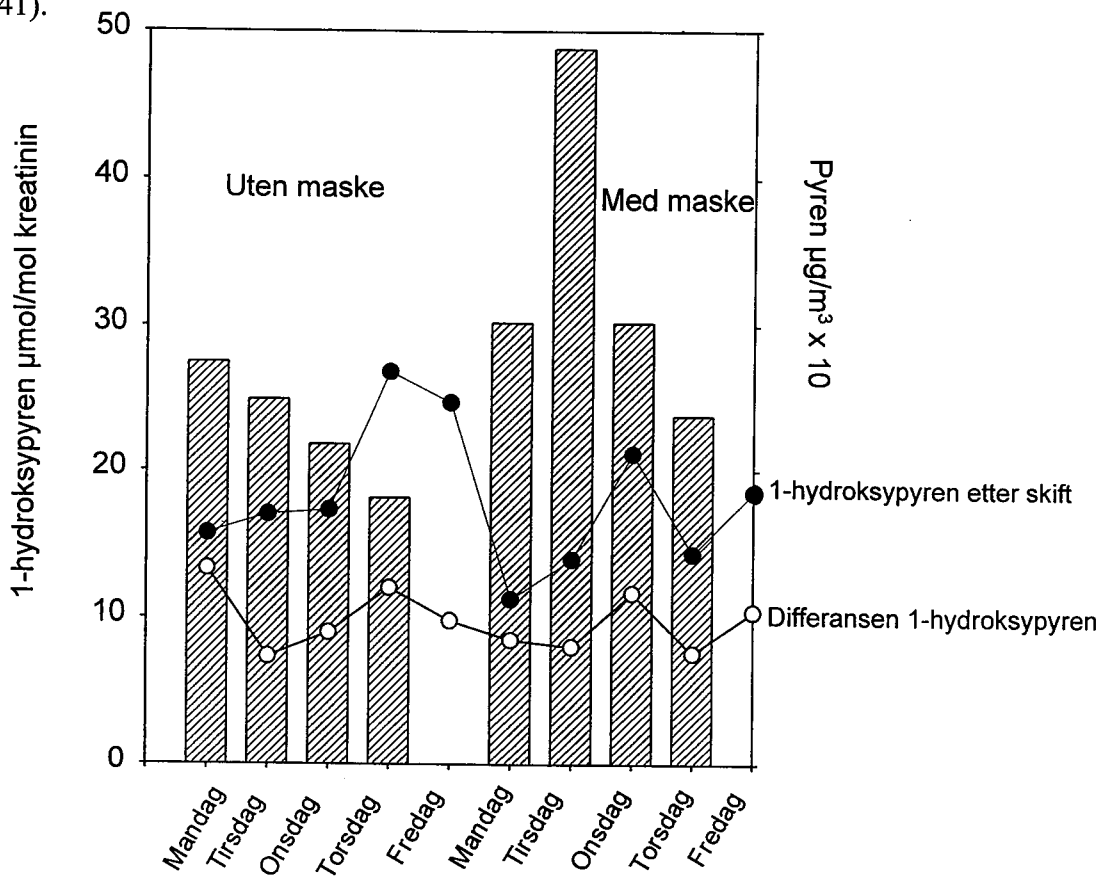
"Maska er grei den. Ble ikke særlig klam".

"Blir vant til maske. Merket stor forskjell på klump-nedlegg. Finner vel ut at vi må bruke den hver gang etter dette"!

(4255-masken): "Veldig bra maske. Lett å puste og arbeide med. Kunne løpe i maske. Klemte på ører og nese, men det dugget ikke på vernebrillene. Følte meg som ei bie i ansiktet etterpå"!

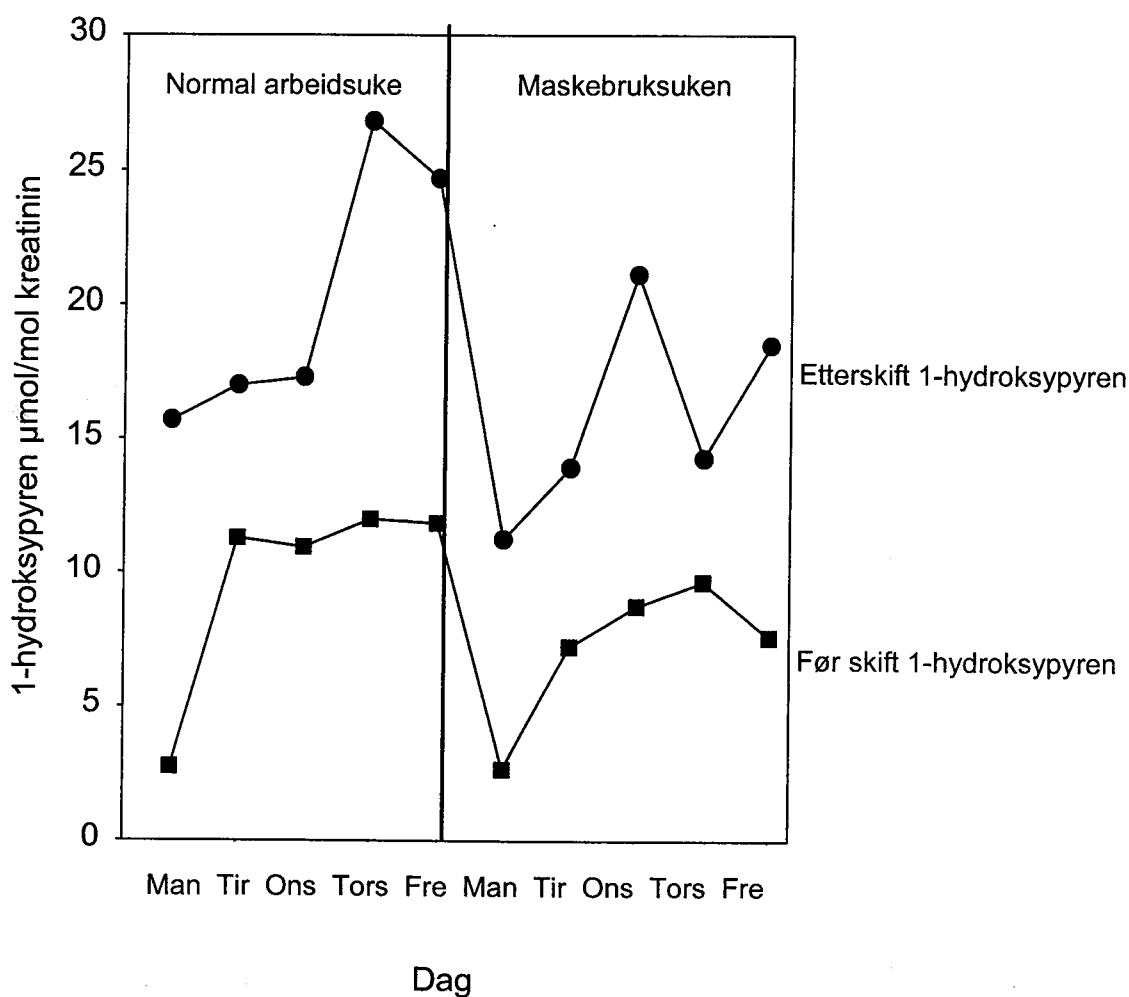
Ukedag

Hvilken ukedag som brukes for å måle 1-hydroksypyren i urin er av betydning. Resultatene viser at pyren akkumulerer i kroppen ved påfølgende dager med PAH-eksponert arbeide. I gjennomsnitt fant vi en tendens til akkumulering av pyren over arbeidsuken. Konsentrasjonen (medianen) av 1-hydroksypyren for alle operatørene, vist i figur 10 som utskillelsen i urin etter skift og differansen mellom før og etter skift, virker ikke å være avhengig av pyren i luft. Andre forfattere har også rapportert akkumulering av pyren gjennom arbeidsuken, bl. a. Buchet (41).



Figur 10. Akkumulering av 1-hydroksypyren over arbeidsuken. Skraverte søyler viser pyren (medianen av summen av filter og adsorbent ganger 10) målt med personbåret prøvetakningsutstyr. Det ble samlet inn luftprøver i de fire første dagene i begge ukene.

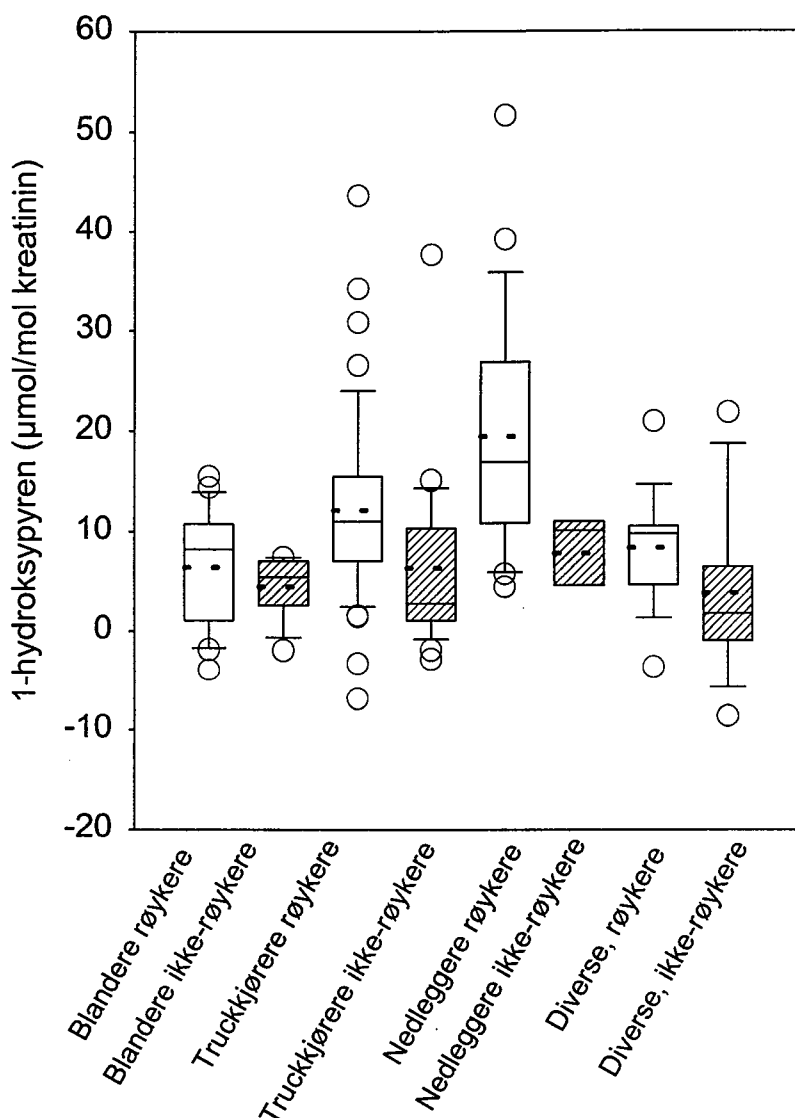
Figur 11 illustrerer den daglige 1-hydroksypyren konsentrasjonen (medianen) i urin samlet før skift og etter skift i prøvetakingsukene 1 og 2 for alle operatørene. I prøvetakingsuke 2 ble operatørene oppfordret til å bruke maske ved alt arbeidet. Vi ser konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin i gjennomsnittlig akkumulerer over arbeidsuken. Denne effekten er ikke like tydelig når en ser på resultatene for operatørene enkeltvis. Forandringer i utskillelsen hos enkeltpersonene reflekterer forskjellig eksponering og arbeidsoppgaver. Hos både blandere og nedleggere ser vi en tendens til ukeakkumulering, og denne effekten er mest tydelig i prøvetakingsuke 1. Utkjørerene hadde gjennomgående lavere median verdier enn de to andre gruppene, og viste kun tegn til akkumulering i målingene før skift. Resultatene viser at bestemmelse av 1-hydroksypyren i prøver mandag morgen og torsdag etter skift vil gi det beste målet på den totale eksponeringen over arbeidsuken. Differansen mellom 1-hydroksypyren før og etter skift (medianen) er 12,4% lavere i uke 2 i forhold til uke 1. Konsentrasjonene av 1-hydroksypyren i urin samlet både før og etter skift er reduserte i maskebruksuken. 1-hydroksypyren før skift var 25,6% lavere (medianen) i prøvetakingsuke 2 i forhold til uke 1, og i urin tatt etter skift var reduksjonen på 17,6%.



Figur 11. Medianen av 1-hydroksypyren av før skift og etter skift urinene målt i normal arbeidsuke og i den etterfølgende maskebruksuken (alle prøver).

Effekt av røyking

Andel røykere var 67% blandt operatørene. Gjennomsnittlig 1-hydroksypyren i urin før skift for ikke-røykerne var 8,55 (SD 6,96; $N= 50$) og for røykerne 9,40 (SD 6,50; $N= 109$). Gjennomsnittlig 1-hydroksypyren etter skift var 14,49 (SD 7,70; $N= 47$) for ikke-røykerne og 1,5 ganger høyere for røykerne (21,88; SD 11,35; $N= 102$). Pyren eksponeringen i luft viste seg å være lavere for røykerne generelt. Differansen av 1-hydroksypyren målt i urin før skift og etter skift for alle arbeidskategoriene var 2,8 ganger høyere for røykerne enn for ikke røykerne. Disse forskjellene er vist i figur 12 fordelt på arbeidsoperasjon.



Figur 12. Utskillelsen av differansen av 1-hydroksypyren i urin før og etter skift for ikke-røykere og røykere i forhold til arbeidsoperasjon

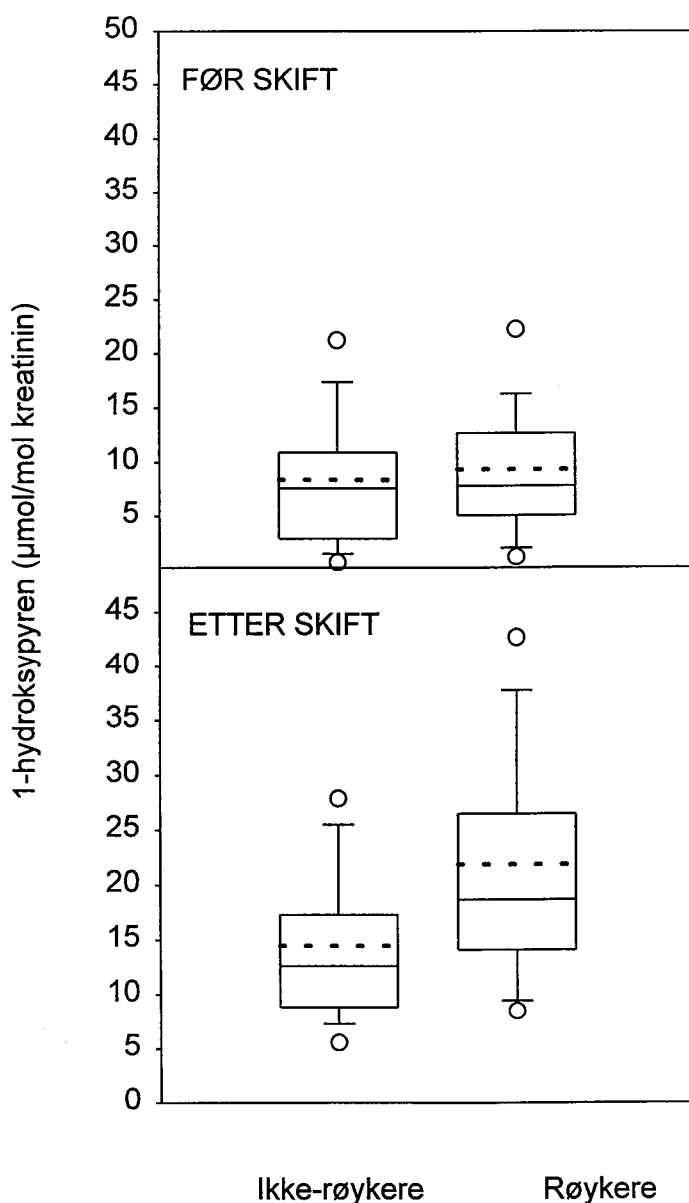
Van Rooij har vist at 10-15 sigaretter om dagen økte utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin med 0,13 µmol/mol kreatinin (42). Van Rooij (43) estimerte at det gjennomsnittlige daglige inntaket av pyren gjennom røyking av 12 sigaretter er 1,2 µg pyren. De betydelige forskjellene mellom røykere og ikke-røykere i konsentrasjonene av 1-hydroksypyren i tabell 5 skyldes derfor ikke bidraget fra pyren i sigaretttrøyk alene.

Tabell 5. 1-hydroksypyren i urin for ikke-røykere og røykere

	Ikke-røykere	Røykere
Gjennomsnittlig 1-HP før skift	8,73 (SD 6,96) (N=50)	9,40 (SD 6,50) (N=109)
Gjennomsnittlig 1-HP etter skift	14,49 (SD 7,70) (N=47)	21,88 (SD 11,35) (N=102)
Gjennomsnittlig differanse 1-HP	5,55 (SD 7,53) (N=46)	12,48 (SD 10,08) (N=102)

1-HP=1-hydroksypyren $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin i urin

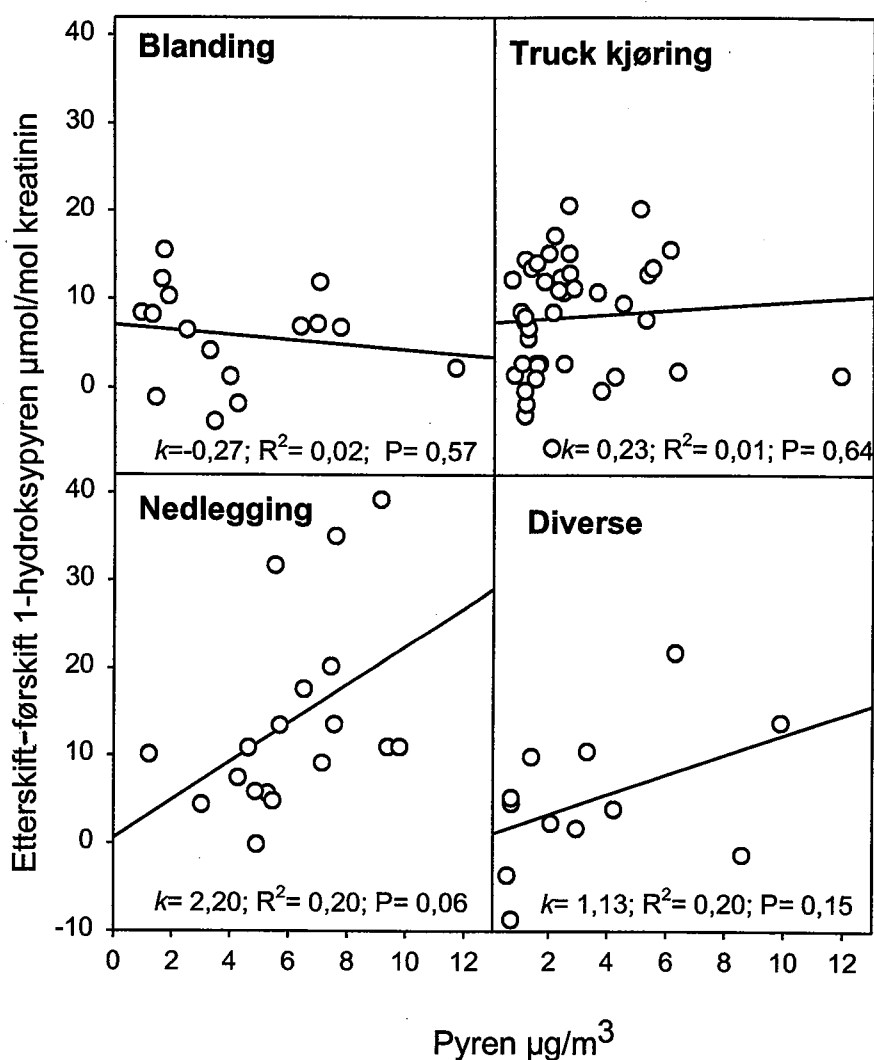
Disse forskjellene er grafisk illustrert i figur 13.



Figur 13. Den gjennomsnittlige forskjellen mellom konsentrasjonene av 1-hydroksypyren i urin samlet før skift og etter skift for røyker og ikke røykere. Boksen omfatter 25- og 75 percentilene slik at 50% av verdiene ligger i boksen. Verdier utenfor 5- og 95 persentilene er markert med sirkeler. Gjennomsnittet er markert med stiplede linje, medianen med heltrukket linje.

Effekt av arbeidsoperasjon

Arbeidsoperasjonen som operatørene utfører er av betydning for eksponering og opptak av PAH. Resultatet av målingene av partikkelstørrelsesfordelingen tyder på at nedleggerne eksponeres for en relativt høy prosent fint støv med aerodynamisk diameter (d_{ae}) på under $10,6 \mu\text{m}$ (tabell 6). Denne gruppen hadde den beste sammenhengen mellom pyren i luft og urin (regresjonskoeffisient (k)= 2,20; figur 14). Blanderne eksponeres for større partikler, hvor det meste er kullstøv. Vi fant ingen positiv korrelasjon mellom pyren i luft og utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin for blanderne ($k = -0,27$; figur 14). Dette kan skyldes varierende opptak av PAH via huden. Blanderne unngikk unødvendig eksponering ved å snu seg vekk fra ovnsdøren inn til blandemassen når denne ble åpnet. De unngår dermed en betydelig kilde til innhalerbar pyren eksponering. Resultatene i tabell 6 gir kun en indikasjon på partikkelstørrelsesfordelingene p.g.a. begrenset antall målinger. Figur 14 viser sammenhengen mellom utskilt 1-hydroksypyren i urin og pyren målt i arbeidsatmosfæren for de fire arbeidsoperasjonene.



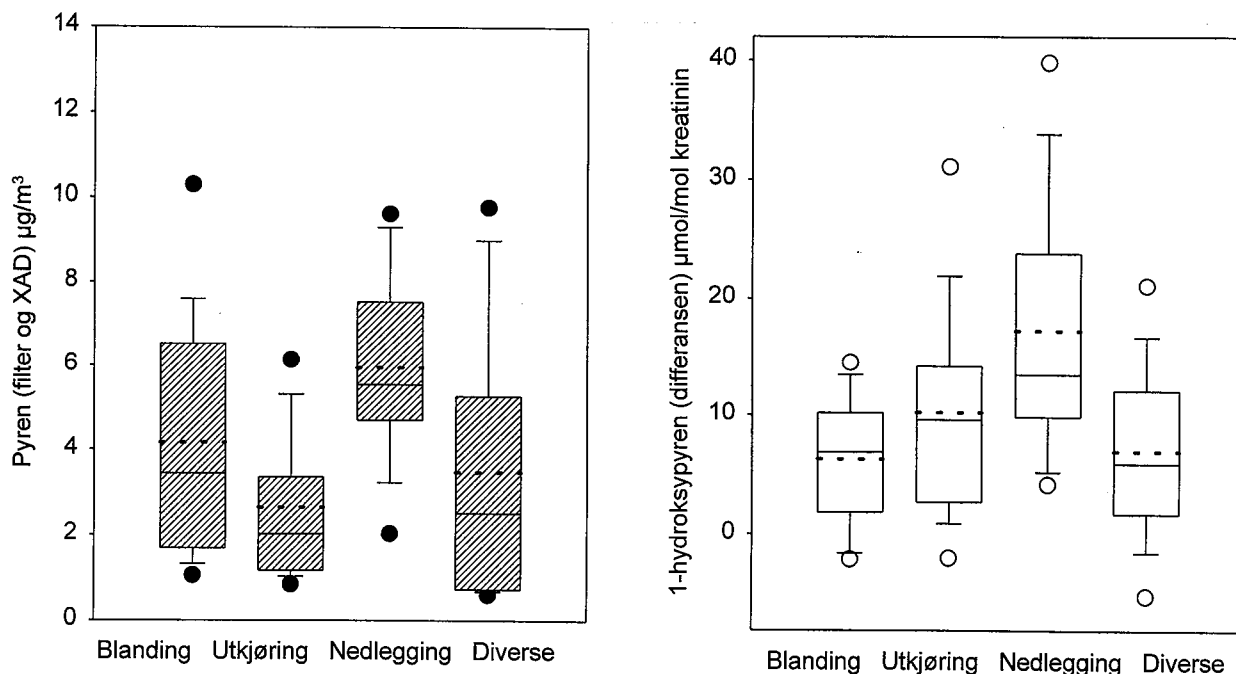
Figur 14. Sammenhengen mellom pyren målt i arbeidsatmosfæren og differansen for konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin samlet før skift og etter skift, fordelt på arbeidsoperasjoner (spredningsdiagram med regresjonslinje).

Tabell 6. Partikkelstørrelsesfordelingen i % (målt med PIDS), Elkem ASA Carbon 1996.

Arbeidsoperasjon	Størrelsefraksjon %		
	< 4,8 $\mu\text{m d}_{\text{ae}}$ Respirabel fraksjon	4,8 - 10,6 $\mu\text{m d}_{\text{ae}}$ Torakalsk fraksjon	> 10,6 $\mu\text{m d}_{\text{ae}}$ Ekstra torakalsk fraksjon
Blanding, N=1	17	15	68
Nedlegging, N=2	5 - 12	60 - 80	8 - 35
Truckkjøring N=4	16 - 21	32 - 48	31 - 52

d_{ae} = aerodynamisk diameter

Sammenhengen mellom utskilt 1-hydroksypyren i urin og korresponderende pyren målt i luft viste seg å være dårlig. Den beste sammenhengen fant vi for nedleggere. En mulig forklaring på disse resultatene er at arbeidsoperasjonen nedlegging fører til relativt høyt PAH-opptak gjennom luftveiene mens hudopptak er av større betydning i de øvrige arbeidsoperasjonene. Boksplotene i figurene 15 og 16 viser fordelingen av pyren (filter og adsorbent) ved de ulike arbeidsoperasjonene (alle prøver). Nedleggerne hadde høyest eksponering med hensyn til pyren målt i luft. Nedleggere hadde også den høyeste gjennomsnittlige konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin på 9,6 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin før skift og 28,3 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin etter skift, og vi ser et samsvar mellom 1-hydroksypyren-utskillelse og pyren eksponeringen for denne gruppen.



Figurene 15 og 16: Boksplot av pyren på Gelman og boksplot av 1-hydroksypyren i urin delt etter arbeidsoperasjon. 50% av verdiene ligger innenfor boksen. Gjennomsnittet er markert med stiplet linje og medianen er den heltrukne midtlinjen.

For å evaluere om pyren er egnet til å representere eksponeringen for totalt PAH og benzo[a]pyren har vi beregnet korrelasjonen mellom disse. En *Spearman rank* korrelasjonsmatrise er vist i tabell 7.

Tabell 7. Korrelasjons analyse (Spearman) for PAH i luft ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

	Alle arbeidsoperasjoner ($N=75-85$) r (pyren) total (partikulært)	Blanding ($N=16$) r (pyren) total (partikulært)	Truck kjøring ($N=32-39$) r (pyren) total (partikulært)	Nedlegging ($N=18-19$) r (pyren) total (partikulært)
PAH (partikulært)	0,66 ^a (0,88 ^a)	0,87 ^a (0,91 ^a)	0,25 (0,77 ^a)	0,11 (0,76 ^a)
PAH (total)	0,66 ^a	0,51 ^b	0,95 ^a	0,78 ^a
BaP	0,44 ^a (0,47 ^a)	0,75 ^a (0,67 ^b)	0,17 (0,68 ^a)	0,22 (0,37)

^a $P \leq 0,001$

^b $P \leq 0,05$

Det er store forskjeller mellom arbeidsoperasjonene for hvor godt pyren representerer totalt PAH og benzo[a]pyren. Sammenhengen mellom pyren og benzo[a]pyren og mellom pyren og totalt PAH i elektrodemassefabrikken var ikke spesielt god.

Tabell 8 lister konsentrasjonene av partikulært pyren, benzo[a]pyren og PAH i elektrodemassefabrikken målt med Gelman filterholder.

Tabell 8. Medianen av konsentrasjonen av pyren (filter og adsorbent), benzo[a]pyren og partikulært PAH ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) målt over 2 arbeidsuker i elektrodemassefabrikken.

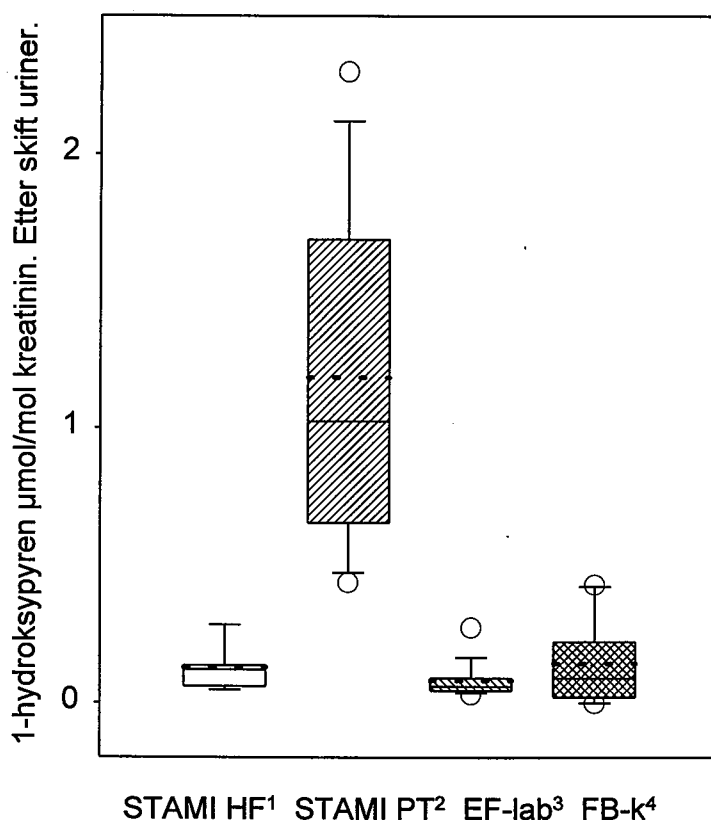
Arbeidsoperasjon	Pyren (partikulært og gassformig)	Pyren (partikulært)	BaP	PAH (partikulært)	Gjennomsnittlig ratio pyren/BaP (partikulært)
Blander	3,4 ^a (0,9-11,7) ^b ($N=18$) ^c	1,04 (0,2-3,6) ($N=18$)	0,09 (0,0-1,1) ($N=16$)	5,2 (0,8-21,4) ($N=16$)	8,0
Truck kjører	2,0 (0,6-11,9) ($N=44$)	0,2 (0,0-0,8) ($N=44$)	0,15 (0,0-0,8) ($N=39$)	2,0 (0,6-7,9) ($N=39$)	1,6
Nedlegger	5,5 (1,2-9,8) ($N=19$)	0,6 (0,3-2,6) ($N=19$)	0,24 (0,1-0,6) ($N=19$)	5,0 (2,4-13,6) ($N=19$)	3,1
Diverse	2,5 (0,6-9,9) ($N=13$)	0,34 (0,1-1,8) ($N=13$)	0,30 (0,0-0,7) ($N=12$)	3,2 (0,6-11,7) ($N=12$)	2,0
Alle grupper	2,8 (0,6-11,9) ($N=94$)	0,35 (0,0-3,6) ($N=94$)	0,18 (0,0-1,1) ($N=86$)	2,8 (0,6-21,4) ($N=86$)	3,2

^amedianen, ^brange og ^cantall prøver

For risiko evaluering er det viktig å vite forholdet mellom pyren og mer karsinogene PAH slik som for eksempel benzo[a]pyren, fordi pyren og 1-hydroksypyren ikke har karsinogen aktivitet. Vi ser at ratio mellom partikulært pyren og benzo[a]pyren varierte fra 1,6 til 8,0 mellom de forskjellige arbeidsoperasjonene. Dette betyr at en høy konsentrasjon av 1-hydroksypyren i urin for en blander representerer en lavere risiko for eksponering for mer kreftfremkallende benzo[a]pyren enn det en høy konsentrasjon gjør for truckkjørerne.

2.6.3 Referansegruppe

De fleste mennesker har påvisbare konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urinen. Bakgrunnsnivåene av 1-hydroksypyren for yrkesmessig ikke-eksponerte individer har blitt målt ved mange studier (9,42). Røykere har vanligvis høyere konsentrasjoner av 1-hydroksypyren enn ikke-røykerne. For operatørene ved Elkem ASA Carbon var gjennomsnittlig 1-hydroksypyrenkonsentrasjon i urin etter skift i prøvetakingsuke 1 på 18,3 (SE 1,3; N= 79). Dette er 18 ganger høyere enn for referansegruppen i samme uke (1,03; SE 0,18; N= 12). Figur 17 viser gjennomsnittlige 1-hydroksypyrenverdier i ettermiddagsurinene fra flere ikke -PAH eksponerte grupper, med unntak av gruppe 2 (STAMI PT²).



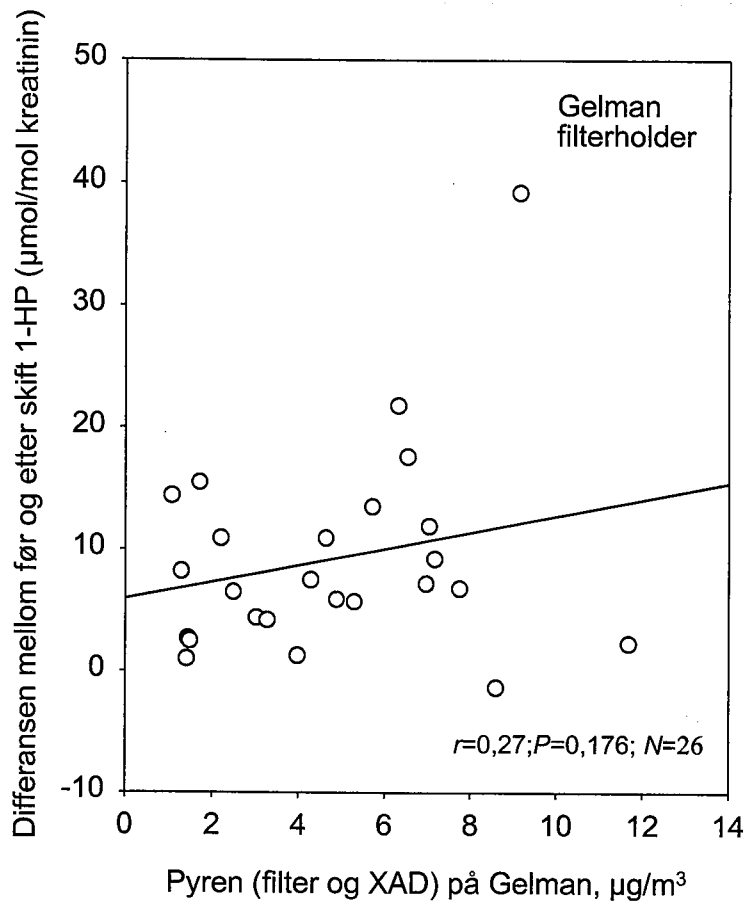
Figur 17. Boksplot diagram for 1-hydroksypyren målt i urin samlet etter skift for ikke-eksponerte personer. STAMI HF¹ viser 1-hydroksypyren for de tre STAMI-ansatte som deltok i prøvetakingen på Elkem ASA Carbon i 1994. Prøvene ble tatt i helgen før første prøvetakingsuke. STAMI PT² er de samme personene men med 1-hydroksypyren i urin etter skift i prøvetakingsuke 1. EF-lab³ viser 1-hydroksypyren målt i uriner samlet etter arbeid fra ikke eksponerte laboratoriearbeidere ved Elkem Fiskaa Verk (N=12). FB-k⁴ er ettermiddagsuriner fra nikkilverksarbeidere (N= 14) (9).

Vi ser at korte opphold i produksjonshallen ved Elkem ASA Carbon i løpet av prøvetakingsuke 1 gav en markert økning i utskillelse av 1-hydroksypyren i forhold til ikke-eksponerte personer. Dette er tydelig i forhold til målingene av de samme personene (STAMI HF¹) i helgen før den første prøvetakingsuken. I EF-lab³ gruppen var det 8% røykere, og i FB-k⁴ var det 71% røykere. Dette forklarer forskjellene mellom disse to gruppene som illustrert i figur 17.

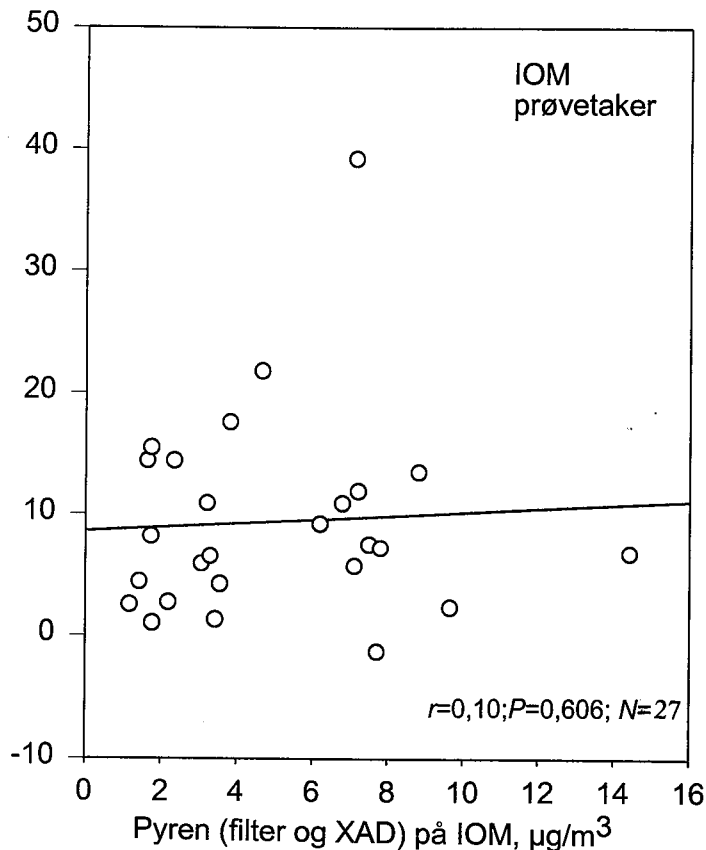
2.6.4. Sammenheng mellom utskilt 1-hydroksypyren i urin og pyren i arbeidsatmosfæren målt med tradisjonell filterkassett og med ny prøvetaker, IOM.

Høyere konsentrasjoner av støv og partikulært PAH ble målt med IOM inhalerbar prøvetaker i forhold til Gelman filterholder, og denne forskjellen var statistisk signifikant (Wilcoxon test). Resultatene fra sammenligningen mellom disse to prøvetakerne for oppsamling av støv og partikulært PAH i massefabrikken er publisert i *The Analyst*, 1996 (45).

Målingene av pyren med de to prøvetakerne gav tilsvarende resultater. Gjennomsnittlig sum av pyren (partikulært og gassformig) målt med Gelman var 4,6 (*SD* 2,9) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ og for IOM 4,8 (*SD* 3,2) $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Korrelasjonen mellom 1-hydroksypyren i urin (differansen mellom før skift og etter skift) og korresponderende pyren på Gelman (filter og adsorbent) for alle operatørene som var utstyrt med to prøvetakere samtidig er vist i figur 18 ($N=26$) og har en korrelasjonskoeffisient (r) på 0,27 ($P=0,176$; $N=26$). For IOM hadde denne korrelasjonen en koeffisient på 0,10 ($P=0,606$, $N=27$) og ble ikke bedret i forhold til Gelman målingene (figur 19). Korrelasjonskoeffisienten mellom 1-hydroksypyren i urin samlet etter skift og pyren på Gelman (filter og adsorbent) var 0,09 ($P=0,651$; $N=26$); for IOM var korrelasjonskoeffisienten 0,19 ($P=0,335$; $N=27$). De samme personene er målt flere ganger.

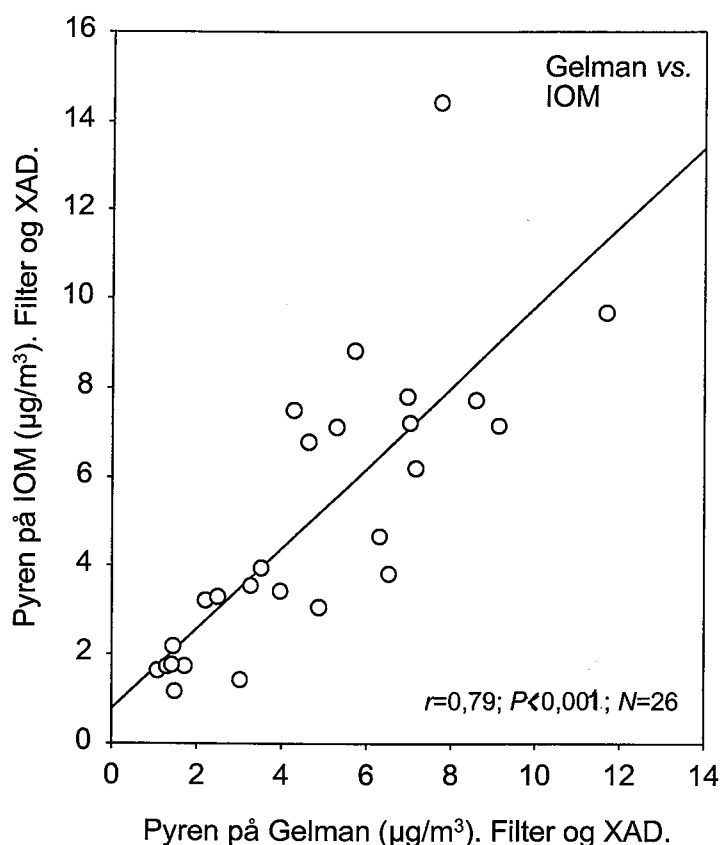


Figur 18. Sammenhengen mellom summen av pyren på filter og adsorbent ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) på Gelman filterholder og differansen mellom 1-hydroksypyren i urin tatt før og etter skift 1-hydroksypyren ved samme skift.



Figur 19. Sammenhengen mellom summen av pyren på filter og adsorbent ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) på IOM prøvetaker og differansen mellom før og etter skift 1-hydroksypyren ved samme skift.

Figur 20 viser sammenhengen mellom pyren (partikulært og gassformig) med Gelman og IOM prøvetakere. Det var meget god korrelasjon mellom disse for summen av pyren målt på filter og adsorbent ($r= 0,79$; $N= 26$; $P< 0,001$).



Figur 20. Spredningsdiagram med regresjonslinje for summen av partikulær og gassformig pyren $\mu\text{g}/\text{m}^3$ målt med Gelman filterholder og IOM inhalerbar prøvetaker.

Korrelasjonene mellom pyren målt med Gelman og IOM og utskilt 1-hydroksypyren er samlet i tabellene 9 og 10.

Tabell 9. Korrelasjonen (Spearman) mellom 1-hydroksypyren i urin og pyren (partikulært og gassformig) på Gelman og IOM.

	1-HP etter skift	1-HP før skift neste dag	Differansen mellom før og etter skift 1-HP
Gelman	$r= 0,09$ (26) $P=0,651$	$r= 0,12$ (26) $P=0,569$	$r= 0,27$ (26) $P=0,176$
IOM	$r= 0,19$ (27) $P= 0,335$	$r= 0,50$ (27) $P= 0,008$	$r= 0,10$ (27) $P=0,606$

1-HP = 1-hydroksypyren i $\mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatinin

Pyren $\mu\text{g}/\text{m}^3$

r = korrelasjonskoeffisienten

P = signifikansen av korrelasjonene

Tallene i parentes er antall målinger i hver sammenligning

Tabell 10. Korrelasjonen (Spearman) mellom 1-hydroksypyren i urin og pyren (filter og adsorbent) på Gelman og IOM for alle operatørene per dag.

	<u>Korrelasjonen mellom 1-hydroksypyren i urin og pyren i luft</u>			
	Differansen Gelman	av 1-HP IOM	1-HP i etter Gelman	skift urin IOM
Tirsdag uke 1	-0,02 (8)	-0,02 (8)	0,00 (8)	-0,07 (8)
Onsdag uke 1	-0,09 (6)	-0,09 (6)	-0,09 (6)	-0,09 (6)
Mandag uke 2	*	0,50 (3)	*	0,50 (3)
Tirsdag uke 2	-0,10 (5)	-0,20 (5)	-0,30 (5)	-0,50 (5)
Onsdag uke 2	0,10 (5)	0,30 (5)	0,20 (5)	0,50 (5)

Tallene i parentes angir antall par av prøver i hver korrelasjon.

Differansen av 1-HP = differansen mellom 1-hydroksypyren i urin før skift og etter skift i $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin.

1-HP etter skift = 1-hydroksypyren i urin målt i urin etter skift i $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin

* Kun to målinger

Korrelasjonen mellom 1-hydroksypyren i urin og korresponderende pyren målt med tradisjonell filterkassett (Gelman) var ikke statistisk signifikant for noen av dagene. Sammenhengen mellom pyren og utskilt 1-hydroksypyren ble ikke bedret ved bruk av ny prøvetaker for støv, IOM. Selv om IOM gav høyere målinger av pyren ser vi at forskjellen mellom de to prøvetakerne i forhold til 1-hydroksypyren er små. I tabell 9 er alle operatørene målt flere ganger. Dette er tatt hensyn til i tabell 10 hvor målingene er summert for hver dag, selv om tallmengden blir liten i denne tabellen. Det ble praktisert liten grad av jobbrotasjon for operatørene, men korrelasjonene mellom pyren målt i arbeidsatmosfæren og utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin varierte fra dag til dag.

Resultatene av 1-hydroksypyren-målingene i urin, PAH og pyren data benyttet i denne rapporten samt person-opplysninger er listet i **vedlegg 3**. Første side i artikkel for publikasjon av resultatene fra 1994 undersøkelsen i **vedlegg 4**.

2.7 DISKUSJON

UTSKILLELSE AV 1-HYDROKSYPPYREN I URIN; EFFEKT AV ARBEIDSOPPGAVER

Vi har målt konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin fra PAH eksponerte arbeidere ved elektrodemassefabrikken, Elkem ASA Carbon. Arbeidsoppgaven *nedlegging* førte til de høyeste 1-hydroksypyren konsentrasjonene i urin etter skift og varierte fra 5,6 til 69,6 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin (N = 29), sammenlignet med truckkjørere som varierte fra 5,6 til 52,0 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin (N= 69) og blandere fra 7,4 til 34,1 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin (N= 27). For alle operatørene ved Elkem ASA Carbon var medianverdien av 1-hydroksypyren i urin etter skift i normal arbeidsuke 21,3 (SE 1,3). Dette var 18 ganger høyere enn for referansegruppen i samme undersøkelse (1,03; SE 0,18). Resultatene er sammenlignbare med målinger utført i lignende industri. En undersøkelse av Petry *et al.* (36) av seks karbon-anode arbeidere viste at konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin etter endt skift varierte fra 0,5 til 61,8 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin. Konsentrasjonen av pyren (partikulært og gassformig) for personlige prøver i Petry's undersøkelse varierte fra 0,41 til 12,84 $\mu\text{g/m}^3$ (36). Ved elektrodemassefabrikken Elkem ASA Carbon varierte mengden av pyren på filter og adsorbent (alle arbeidsoperasjoner) fra 0,59 til 11,90 $\mu\text{g/m}^3$. Vi ser at pyren-eksponering i de to fabrikkene var nokså like og at utskillelsesnivået av 1-hydroksypyren i urin var tilsvarende lik.

Det ble også i 1990 foretatt undersøkelser av konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin fra operatører ved elektrodemassefabrikken (9). I urin fra 34 operatører var gjennomsnittlig konsentrasjon av 1-hydroksypyren 6,98 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin. Målingene av partikulært PAH varierte fra 4,3 til 84,6 $\mu\text{g/m}^3$. Gjennomsnittskonsentrasjonene av 1-hydroksypyren i urin for alle målingene var 2,8 ganger høyere under undersøkelsen i massefabrikken i 1994 i forhold til i 1990. PAH på filter var også høyere (fra 0,55 til 121,67 $\mu\text{g/m}^3$ i 1994). Gjennomsnittlig 1-hydroksypyren i urin fra 18 operatører i elektrodemassefabrikken målt i 1993 varierte fra 0,67 til 22,57 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin. Prøveinnsamlingen i 1993 ble foretatt på tirsdag, onsdag og torsdag i en normal arbeidsuke, og i 1990 på ukedagene onsdag, torsdag og mandag. Prøveinnsamlingen i 1994 foregikk over hele arbeidsuken.

KORRELASJON MELLOM 1-HYDROKSYPPYREN I URIN OG PYREN I LUFT

Korrelasjonskoeffisienten for 1-hydroksypyren i urin etter skift og korresponderende pyren var lav men signifikant ($r= 0,26$; $P= 0,015$). Ved å beregne sammenhengen mellom differansen av 1-hydroksypyren i urin før og etter skift og korresponderende pyren i luft fant vi korrelasjonskoeffisienten 0,29 ($P= 0,006$). Lignende observasjoner med 1-hydroksypyren i urin tatt etter skift ble gjort av Quinlan *et al.* ($r= 0,23$ mot partikulært PAH) (37) og Petry *et al.* ($r= 0,53$ mot total pyren) (36). Vi fant en signifikant sammenheng mellom pyren i luft og 1-hydroksypyren i urin før neste dags skift ($r= 0,25$; $P= 0,022$). Jongeneelen *et al.* (39) fant også en signifikant korrelasjon for prøver fra koksverk. Dette betyr at 1-hydroksypyren konsentrasjonen i urinprøver neste dag før skift også gir et mål på pyren eksponeringen. Men fordi konsentrasjonen av 1-hydroksypyren er lavere i urin samlet før skift, er det mer hensiktsmessig å benytte urinprøver samlet ved slutten av skiftet. *American Conference of Industrial Hygienist* (ACGIH) foreslår etter skift og før neste skift som viktige tidspunkter for prøvetaking for flere organiske forbindelser (40). Pyren er ikke omtalt. Prøvetakingstidspunktet vil variere etter stoffets biologiske halveringstid og etter hensikten med målingene. Halveringstiden for pyren ved alle opptaksveier er estimert til mellom 6 og 35 timer (46, 47, 39).

FAKTORER SOM PÅVIRKER OPPTAK OG UTSKILLELSE AV 1-HYDROKSYPYREN

Multippel regresjonsanalyse kan påvise faktorer som påvirker utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin. Variablene pyren i luft, røyking og ukedag påvirket signifikant utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin etter skift. Bruk av maske reduserte konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin. Analyse med parret *t*-test viste at denne reduksjonen var signifikant ($P=0,009$). Pyren (medianen) målt med personbåret utstyr var 27% høyere i prøvetakingsuke 2 enn i uke 1. Ved å korrigere for pyren målt i luft, ser vi at bruk av maske reduserte 1-hydroksypyren i etter skift urinene med 41%. Effekten av maske var størst for nedleggerne. Partikkelstørrelsesfordelingen målt ved de forskjellige arbeidsoperasjonene viste at nedleggerne eksponeres for en relativt høy prosent fint støv med aerodynamisk diameter (d_{ae}) på under 10,6 μm . Dette resulterer sannsynligvis i relativt høyt opptak på grunn av deponering i de trakeo-bronkiale og alveolære regionene av lungene. Nedleggerne var dessuten utsatt for den høyeste pyren-eksponeringen. Denne gruppen hadde den beste sammenhengen mellom pyren i luft og 1-hydroksypyren i urin, selv om denne var relativt lav (regresjonskoeffisient $k=2,20$). Blanderne ble eksponert for en høy andel partikler større enn 10,6 μm , hovedsakelig kullstøv, som typisk deponerer i nese/svelg området, og derfor resulterer i et relativt lavere opptak. Alder og antall år ansatt i fabrikken påvirket ikke signifikant utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin etter skift. 39% av variasjonen i konsentrasjonene av 1-hydroksypyren i urin etter skift kan forklares ut fra disse faktorene.

UTSKILLELSESKINETIKK

Vi ser at konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin akkumulerer over arbeidsuken. Lignende observasjoner er gjort av andre forfattere, bl.a. Quinlan *et al.* (21) og Van Rooij *et al.* (49). Resultatene ved Elkem ASA Carbon viser at urinmålingene mandag morgen og torsdag etter skift gir et godt mål for pyren eksponeringen over arbeidsuken.

I den normale arbeidsuken var 1-hydroksypyren konsentrasjonene flere ganger høyere (gjennomsnittlig 9,1 - 12,2 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin før skift og 17,0 - 31,9 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin etter skift fordelt på arbeidsoperasjoner) enn det som er rapportert fra andre industrier. Jongeneelen *et al.* (39); Buchet *et al.* (41) og Van Rooij *et al.* (57) oppgir gjennomsnittlig 1-hydroksypyren i urin før og etter skift fra koksverk på 0,5 - 5,9 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin. Det er rapportert gjennomsnittlige konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urin fra aluminiumsarbeidere på mellom 3,04 - 6,98 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin (9,58). Arbeidere i et kulldestilleri hadde gjennomsnittlig 1-hydroksypyrenutskillelse på 8,62 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin etter skift (37) og arbeidere i kreosot impregnering 1, 63 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin (52).

Utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin beskrives som en bifasisk 1. ordens kinetikk. Bouchard *et al.* 1996 (50) har sett på utskillelseskinetikken til pyren og benzo[a]pyren i rotter. Doser av pyren, 1-hydroksypyren, benzo[a]pyren og 4 benzo[a]pyren-metabolitter injisert i rotte viste at både pyren og 1-hydroksypyren produserte lignende bifasiske utskillelsesmønstre med halveringstider på henholdsvis 6,9 og 6,6 timer. Nittiåtte prosent av pyrenet ble eliminert innen de første 24 timene. For benzo[a]pyren og for de 4 benzo[a]pyren metabolittene var mellom 60 og 70% av dosen utskilt innen 24 timer, 95-97% innen 48 timer. Forfatterne konkluderte med at likheter i første ordens halveringstider mellom 1-hydroksypyren og 3-hydroksybenzo[a]pyren for den siste fasen av utskillelsen gjør at 1-hydroksypyren kan være en god surrogatmarkør for 3-hydroksybenzo[a]pyren. Jongeneelen *et al.* 1988 (51) observerte to elimineringsfaser i utskillelsen av 1-hydroksypyren hos PAH eksponerte arbeidere med halveringstider på henholdsvis 1 til 2 dager og 16 dager. Den raskt tilgjengelige delen av pyrenet som er tatt opp i organismen metaboliseres og skilles ut i den første fasen mens den

langsommere andre fasen avhenger av en langsom frigjøring av pyren fra blant annet fettvev. Viau *et al.* (52) fant at etter 2 uker uten PAH eksponering fortsatte arbeidere å skille ut 1-hydroksypyren i konsentrasjoner som var signifikant høyere enn for ikke-eksponerte kontroller. Dette tyder på at organismen kan oppbevare doser av PAH eller av PAH metabolitter over lang tid. Vi ser indikasjoner på det samme i figur 6 hvor nedleggeren (ikke-røyker) har høyere konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urin før skift på arbeid etter helgefri enn referansepersonens høyeste verdier.

Cytokrom P450-aktiviteten kan variere med alder. Aldring hos mennesker forbindes med en merkbar nedgang i biotransformasjonen av flere xenobiotika i leveren, men dette skyldes antagelig redusert levervolum sammen med minkende blodgjennomstrømning i lever (56). I vår undersøkelse påvirket ikke alder signifikant konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin samlet etter skift.

EFFEKT AV RØYKING

Røykerne hadde 2,8 ganger høyere gjennomsnittlig utskillelse av 1-hydroksypyren i urin i forhold til ikke-røykerne når vi målte differansen mellom konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin samlet før og etter skift. Gjennomsnittlig konsentrasjon av 1-hydroksypyren i urin etter skift var 1,5 ganger høyere for røykerne (21,88 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin) enn ikke-røykerne (14,49 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin). Det er kjent at sigarettøyk og kosthold kan føre til økte konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urin, men disse bidragene er meget lave i forhold til den industrielle PAH eksponeringen. Van Rooij (42) fant at røyking av mellom 10-15 sigaretter per dag gav en økning av 1-hydroksypyren i urin på gjennomsnittlig 0,13 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin i forhold til ikke-røykere.

I tillegg til å inneholde flere PAH-forbindelser deriblant pyren er det vist at tobakksrøyk påvirker metabolismen i rotte lever ved å ha en induserende effekt på cytokrom P450 enzym-systemet. Sesardic *et al.* (53) og Pelkonen *et al.* (54) kunne ikke påvise at sigarettøyk har den samme effekten på lever hos mennesker. Petruzzelli *et al.* (70) fant økt P4501A1 aktivitet i lungevev fra røykere. Denne aktiviteten gikk tilbake til normale (ikke-røyker) nivåer innen 60 dager etter røykestopp. De fleste studier som er gjort på forskjeller i utskillelse av 1-hydroksypyren i urin mellom røykere og ikke røykere i PAH eksponert industri viser signifikant økte konsentrasjoner av 1-hydroksypyren hos røykerne i forhold til ikke-røykerne (9,39,55). Effekter som følge av sigarettøyking er bl.a. svekket flimmerhårsaktivitet i luftveiene slik at større partikler inneholdende PAH potensielt kan nå ned i lungeblærene. Van Rooij (42) fant at for 76 ikke-eksponerte personer var utskillelsesraten av 1-hydroksypyren nokså konstant gjennom dagen (målinger gjort morgen, ettermiddag og kveld) for røykere og ikke-røykere, selv om røykerne hadde klart høyere verdier.

OPPTAK AV PYREN VIA HUD OG LUNGER

Konsentrasjonene av 1-hydroksypyren i urin samvarierte relativt dårlig med pyren i luft. Den lave korrelasjonen kan tyde på at hudopptak også er en viktig opptaksvei for pyren i elektrodemassefabrikken. Quinlan (21) estimerte hudopptak til å stå for mer enn 70% av utskilt 1-hydroksypyren for kulldestillierarbeidere. Van Rooij *et al.* (55) estimerte at for koksverksarbeidere ble gjennomsnittlig 75% (28 - 95%) av totalt absorbert pyren tatt opp via hud. For å måle PAH kontaminering av huden til arbeidere i PAH eksponert industri utførte Van Rooij forsøk med *pseudo*-hud (deponeringsplaster) (43). Deponeringsplaster (prøvetaker)

ble festet på 3 til 6 hudområder fordelt på hele kroppsoverflaten for å måle total hudkontaminering under arbeidsskiftet. Målinger ble utført ved et koksverk, et aluminiumsverk og ved en kresosot-treimpregneringsfabrikk (55,57,58). Deponeringen på plasteret varierte mye mellom fabrikkene, type arbeid, og plassering av deponeringsplasteret på kroppen. Beregnet gjennomsnittlig pyren kontaminering på hud til arbeidere i aluminiumsverk, kresosot-treimpregneringsfabrikk og koksverk var henholdsvis 3,9; 3,1 og 0,6 mg pyren/8 timers arbeidsdag. Deponeringen av benzo[a]pyren var gjennomsnittlig 10 ganger lavere. Eksponeringen på händleddene var størst, etterfulgt av hake og nakke. Selv om plasteret var dekket av såkalt beskyttende arbeidstøy ble det også målt PAH kontaminering i skrittet. Pyren kontamineringen på deponeringsplasterne var gjennomsnittlig 2 ganger lavere enn kontamineringen på omliggende hud, mens benzo[a]pyren-eksponeringen på plasterne var gjennomsnittlig 4,8 ganger lavere. Underestimeringen av eksponeringen er tatt hensyn til i disse estimatene. Betydningen av hudopptak ble bekreftet ved å måle intern pyren dose utskilt som 1-hydroksypyren i urin. Undersøkelsene indikerte at mer enn 90% av det daglige opptaket av pyren i disse industriene taes opp via huden. For aluminiumsarbeidere fant Van Rooij bedre korrelasjon mellom pyren eksponeringen som deponering på deponeringsplasteret og 1-hydroksypyren i urin enn mellom konsentrasjonen av pyren i luft og 1-hydroksypyren i urin (43).

Grad av hudopptak av pyren vil antageligvis variere avhengig av arbeidsplass, arbeidsvaner, bruk av verneutstyr samt biologiske egenskaper i huden. *In vitro* forsøk med human hud viser at PAH kan penetrere huden (71). Museforsøk har vist at PAH opptak via hud kan gi lokale såvel som systemiske effekter som blant annet DNA addukter i hudceller (lokale) og i lunge- og hjertevev (10). Det er forskjeller i opptaket av den ikke-karsinogene fire-ringers pyren og karsinogene fem- til syv-ringers PAH-forbindelser slik som benzo[a]pyren eller dibenzo[a,h]antracen. Van Rooij 1994 (43) utførte forsøk med en modell bestående av blod fra isolerte griseører etter påføring av blandinger av 10 PAH-forbindelser (11 mg/cm² på 6 × 4 cm² målt i 200 minutter). Forsøket viste at pyren ble tatt opp 7 ganger letter enn benzo[a]pyren og opp til 100 ganger lettere enn indeno(1,2,3-*cd*) pyren. Pyren som markør førte til underestimering av opptaket av lavmolekylære PAH-forbindelser fra 2 til 12 ganger. Forsøkene er utført på gris for best mulig å simulere humane forhold. Fordi de fleste av de karsinogene PAH-forbindelsene har større molekylvekt enn pyren må dette taes med i betraktning i risikovurdering ved bruk av pyren.

Forholdet mellom pyren og andre, mer karsinogene PAH-forbindelser er viktig i evalueringen av 1-hydroksypyren som biomarkør for yrkesmessig PAH eksponering. Forholdet mellom pyren og benzo[a]pyren viste ratioer (partikulært PAH) som varierte mellom arbeidsoperasjonene. Blanderne hadde en partikulær pyren/benzo[a]pyren ratio på 8,0; nedleggere 3,1 og truckkjørere 1,6. Dette betyr at en høy måling av 1-hydroksypyren hos en blander representerer en lavere eksponering for den karsinogene benzo[a]pyren enn det en tilsvarende måling gjør for truckkjørerne.

GENERELT OM OPPTAK AV PAH GJENNOM HUD

Egenskaper i huden og egenskapene til PAH-forbindelsen er med og påvirker hudopptak av PAH. VanRooij *et al.* (59) utførte et humant studie med påsmøring av kulltjære på hud (2,5 mg/m² på 24 cm² hud). Etter seks timer var 20-56% av de lette PAH-forbindelsene (inkludert 1 ng pyren/cm²) absorbert. Reduksjon av PAH fra hudoverflaten ble målt som fluorescens, og viste lave men signifikante forskjeller mellom hud på forskjellige deler av kroppen. Størst var

reduksjonen på skuldrene, så panne, underarm og skritt. Lavest var den for ankler og håndflater (59). De interindividuelle forskjellene i PAH opptak i denne undersøkelsen var små (7%) i forhold til forskjellene mellom anatomiske kroppssteder (69%). Derimot var det store forskjeller i halveringstidene for pyren mellom deltakerne i studiet ($N=8$) som varierte fra 8,2 til 18,9 timer. En interessant observasjon var at ved måling av 1-hydroksypyren i urin etter 55 timer var anatomisk lokalitet for påsmøring av kulltjære ikke av signifikant betydning for utskilt 1-hydroksypyren i urin. Forfatterne fant at absorpsjonsegenskapene for pyren var sammenlignbare med andre PAH-forbindelser og at kvantitering av 1-hydroksypyren i urin derfor er egnet som markør for vurdering av opptak av PAH via hud.

Også andre forfattere har rapportert forskjeller i hudopptak for forskjellige PAH. Roy *et al.* (60) studerte hudopptak av 27 PAH-forbindelser og fant at økende molekylvekt gav lavere opptak i *in vitro* forsøk med rotte. Etter 96 timer var mellom 5 og 90% av PAH-forbindelsene absorbert, avhengig av PAH-forbindelsen. I forsøk med marsvin (61) ble 16% av benzo[a]pyren dosen (27 nmol/cm^2) og 57% av den totale dosen av påført pyren (31 nmol/cm^2) absorbert *in vivo* etter 12 timer. Opptaket ble i stor grad påvirket av sammensetningen av den organiske blandingen.

Det er ennå ikke klart om opptak av PAH gjennom huden gir en annen risiko for kreft enn opptak via luftveiene.

SAMMENLIGNING AV GELMAN FILTERHOLDER OG IOM PRØVETAKER

Det ble foretatt en sammenligning av måling av støv og PAH i elektrodemassefabrikken ved bruk av tradisjonell filterholder for måling av totalstøv (Gelman) og en ny prøvetaker for måling av inhalerbart støv (IOM). Bestemmelse av pyren målt med disse to prøvetakerne ble satt i sammenheng med konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin. Mengden av støv og partikulært PAH var signifikant høyere målt med IOM enn med Gelman. Ratio mellom IOM og Gelman prøvetakerne hadde en medianverdi på 4,4 (fra 0,92 - 64) for støv og 2,15 (fra 0,30 - 13) for partikulært PAH. Forskjellen mellom de to prøvetakerne var signifikant ($P < 0,05$). For gassformig PAH var det ingen signifikant forskjell med en ratio (median) på 1,21 ($P=0,09$). Dette var ikke uventet utifra at oppsamling av gass er forholdsvis uavhengig av geometrien til prøvetakerens åpning. Store partikler ble observert på enkelte av IOM filterne fra nedleggere og truckkjørere. Det er kjent at IOM kan overestimerer store partikler under omstendigheter som i elektrodemassefabrikken, mens Gelman underregistrerer i forhold til prøvetakingskriteriene for inhalerbart støv. Gjennomsnittlig sum av pyren (partikulært og gassformig) målt med IOM var $4,8 \text{ (SD } 3,2) \mu\text{g/m}^3$ og for Gelman $4,6 \text{ (SD } 2,9) \mu\text{g/m}^3$.

Flere studier som evaluerer bruken av 1-hydroksypyren som biomarkør i PAH eksponering har ikke målt gassformig pyren. Resultatene våre indikerer at måling av pyren og andre halvflyktige PAH-forbindelser i luft uten bruk av adsorbent for å inkludere gassfasen er ufullstendig. Korrelasjonen mellom differansen av utskilt 1-hydroksypyren i urin før og etter skift og pyren (filter og adsorbent) på Gelman viste en korrelasjonskoeffisient (r) på 0,27 ($P=0,176$). For IOM var denne 0,10 ($P=0,606$). Korrelasjonene ble ikke bedret ved å bruke 1-hydroksypyren i urin etter skift. Det var en signifikant sammenheng mellom pyren målt på filter og adsorbent med Gelman og IOM prøvetakere ($r=0,79$; $P<0,001$). Disse observasjonene gir oss følgende svar: 1) begge prøvetakerne gav like målinger med hensyn på total pyren (partikulær og i gassfase) og 2) den dårlige korrelasjonen mellom utskilt 1-hydroksypyren i urin og pyren i luft tyder på et ikke ubetydelig opptak av PAH via hud og eller mave-tarm i tillegg til opptak via luftveiene for operatørene i elektrodemassefabrikken.

2.8 KONKLUSJONER

Hovedmålene med denne undersøkelsen har vært å vurdere om konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin er egnet som biomarkør for PAH eksponering. Vi har evaluert faktorer som har innflytelse på opptak av pyren og utskillelse av 1-hydroksypyren.

Under målingene av PAH i arbeidsatmosfæren ved Elkem ASA Carbon i 1994 ble administrativ norm for partikulær PAH overskredet i kun 1% av prøvene. Sammenlignet med målinger i annen industri med PAH eksponering fant vi høye konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urin fra operatørene ved elektrodemassefabrikken. Eksponeringen for pyren (ikke-karsinogen) er høy i elektrodemassefabrikken i forhold til flere bedrifter. Gjennomsnittlig konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urin etter skift var 18 ganger høyere for operatørene enn for en referansegruppe. Vi fant ingen god korrelasjon mellom pyren eller PAH målt i luft (både partikulært og partikulært og gassformig) og konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin. Korrelasjonen, som varierte med arbeidsoperasjon, var relativt god for nedleggerne, lavere for truckkjørere, og lavest for blanderne. Bruken av en nylig utviklet prøvetaker for støv, IOM, bedret ikke korrelasjonen mellom 1-hydroksypyren og pyren. En faktor som kan påvirke korrelasjonen er fordelingen mellom PAH i partikulær fase og i gassform. En annen mulig forklaring på den dårlige korrelasjonen er at pyren også taes opp gjennom huden. Den manglende korrelasjonen mellom pyren målt med IOM prøvetakeren og 1-hydroksypyren i urin støtter forklaringen om at pyren taes opp via hud i tillegg til lunger og mave-tarm. Måling av PAH i arbeidsatmosfæren gir derfor ikke et fullstendig bilde av det totale PAH opptaket. Utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin reflekterer opptaket av pyren fra alle opptaksveier. Sammen med luftmålinger kan biologisk monitorering med 1-hydroksypyren som eksponeringsindikator brukes til å overvåke effekten av eksponeringsreducerende tiltak i bedriften. Bruk av støvmaske reduserte konsentrasjonen av 1-hydroksypyren med gjennomsnittlig 41% over arbeidsuken i forhold til normal arbeidsuke uten maskebruk. Opptak av gassformig pyren begrenset sannsynligvis den reducerende effekten av maskebruken på konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin. Røykere hadde signifikant høyere konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urin enn ikke-røykere på de tidspunktene som ble målt. Alder og antall år ansatt i fabrikken hadde ikke signifikant betydning for utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin. Den gjennomsnittlige konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin akkumulerer forbigående over arbeidsuken. Resultatene viser at urinmålinger mandag morgen og torsdag etter skift gir et mål for den forbigående pyren eksponeringen over arbeidsuken.

Hverken monitorering av PAH i arbeidsatmosfæren eller konsentrasjonen av utskilt 1-hydroksypyren i urin kan korreleres direkte med grad av helserisiko. Vi har ufullstendige toksikologiske og epidemiologiske data til å utnytte målinger av 1-hydroksypyren i urin annet enn som et mål på pyren eksponering, opptak og utskillelse. Forholdet mellom pyren og kreftfremkallende PAH-forbindelser varierer mellom arbeidsoperasjonene. Ved å ta hensyn til dette kan utskillelsen av 1-hydroksypyren i urin anvendes som en surrogatmarkør for PAH eksponering, hvor av flere er kreftfremkallende.

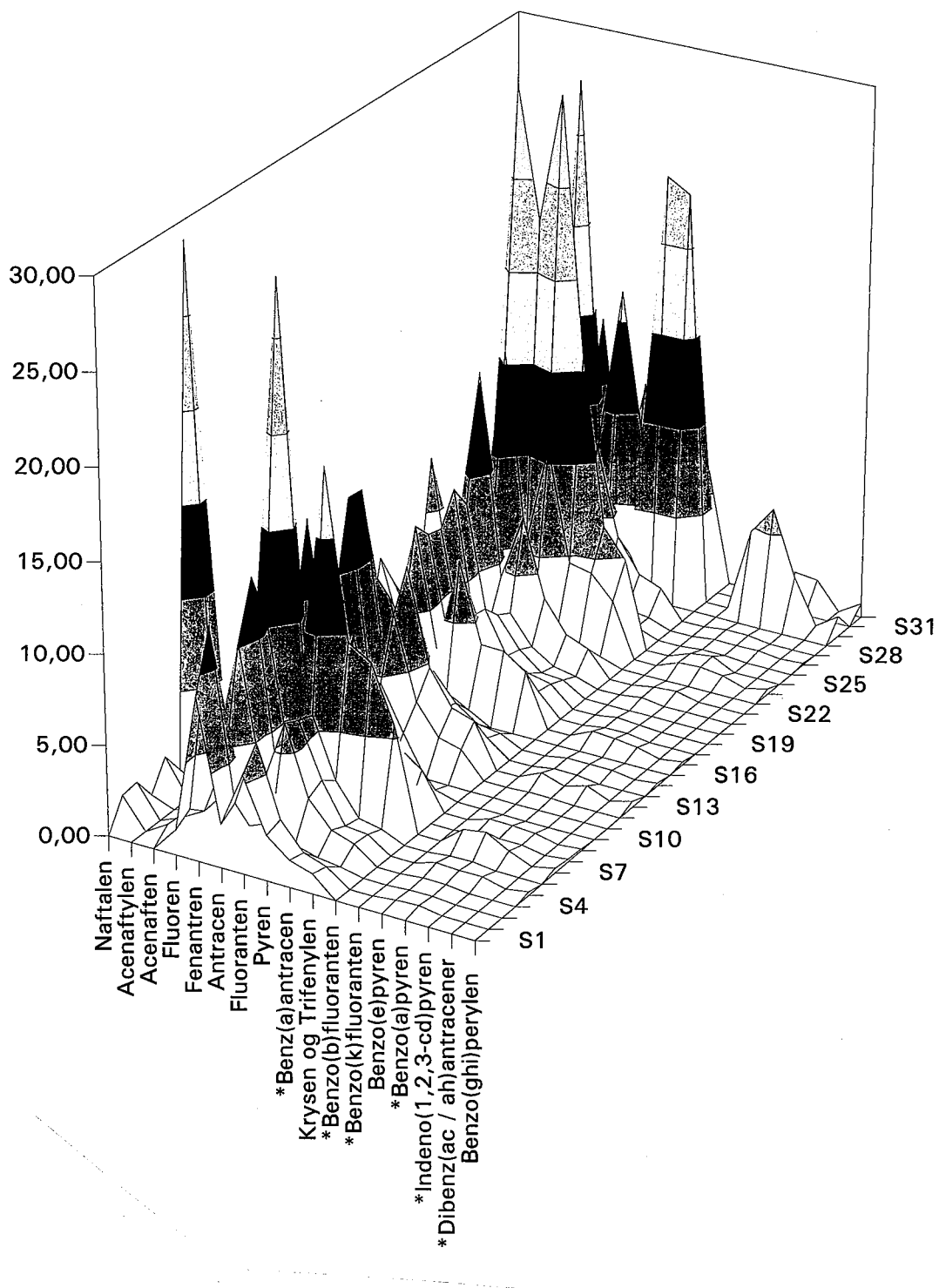
3 IDENTIFISERING OG KVANTITERING AV FLERE PAH METABOLITTER I URIN. KORRELASJON MED 1-HYDROKSYPPYREN.

3.1 Innledning

Forholdet mellom de ulike PAH forbindelsene i arbeidsatmosfæren er relativt konstant og er i hovedsak avhengig av råstoffet og prosessstemperaturen (63). Fordelingen av de enkelte PAH forbindelsene betegnes som PAH profil. Fordi det er en sammenheng mellom PAH forbindelsene vil konsentrasjonen av en enkelt PAH gi informasjon om samlet PAH eksponering. Det ble målt PAH i arbeidsatmosfæren og utskillelse av PAH metabolitter i urin fra 18 operatører ved elektrodemassefabrikken i mai 1993. PAH på filter ble kvantitert ved SINTEF, avdeling Oslo. Det ble utviklet en egen metode ved Yrkeshygienisk seksjon, STAMI, for bestemmelse av PAH på adsorbent. PAH målinger i arbeidsatmosfæren i elektrodemassefabrikken i 1993 er vist i figur 21.

I den første delen av undersøkelsen ble det målt konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin. Korrelasjonskoeffisientene mellom 1-hydroksypyren og pyren målt på filter og adsorbent ble beregnet. Videre ønsket vi å undersøke om det var en sammenheng mellom 1-hydroksypyren og utskillelsen av andre, fortrinnsvis karsinogene PAH metabolitter i urin. Blandt de best studerte karsinogene PAH -forbindelsene er benzo[a]pyren. Allerede i 1933 identifiserte Cook *et al.* (64) benzo[a]pyren som et potent karsinogen i steinkulltjære som forårsaket hudkreft i dyreforsøk. I kroppen omdannes benzo[a]pyren til mer enn 20 oksiderte metabolitter, inkludert fenoler, epoksider, dihydrodioler, diol epoksider, trioler, tetroler og flere vannløselige konjugater (1,5). Ainsley Weston har nylig beskrevet en metode for kvantitering av benzo[a]pyren metabolitten benzo[a]pyren-7,8,9,10 tetrahydrodiol i urin fra personer som hadde spist grillet mat (65). Denne metabolitten er spesielt interessant da den dannes ved hydrolyse av metabolitten benzo[a]pyren-7,8-dihydrodiol-9,10-epoksid som er den ultimate kreftfremkallende forbindelsen fra benzo[a]pyren. På samme måte som mange PAH-forbindelser bindes også benzo[a]pyren-metabolittene til glukuronsyre og noe til sulfat og glutation for utskillelse. Ved å tilsette β -glukuronidase og arylsulfatase til urinen frigjøres benzo[a]pyren-tetrol konjugert med glukuronsyre eller sulfat. Videre har vi beregnet korrelasjonen mellom 1-hydroksypyren og to andre PAH metabolitter.

PAH på filter Elkem Carbon 1993 17 PAHer



Figur 21. PAH målinger av de 17 NIOSH (33) anbefalte forbindelsene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) fra 32 prøver målt med personbåret oppsamlingsutstyr ved Elkem Carbon, 11.-13. mai 1993.

3.2 Gjennomføring

Fra den 11. - 13. mai 1993 ble det samlet inn urinprøver fra 18 operatører i elektrodemassefabrikken. Innsamlingen av urinprøvene og montering av bærbare pumper (37 mm Millipore filterkassetter med XAD-2, Du Pont pumper) ble utført av ansatte ved Elkem Fiskaa/Elkem Carbon. Det ble samlet inn 50 urinprøver og tilsammen 32 luftprøver (25 personlige og 7 stasjonære). Personlige data over røykevaner, arbeidsoperasjon og maskebruk ble registrert på spørreskjema administrert av BHT ved Elkem Fiskaa.

3.3 Metoder

For analyse av PAH fra filterne og XAD-massen ble det brukt gasskromatografi. For undersøkelser av PAH og av enkeltkomponenter er verdiene fra filterprøvene benyttet unntatt når det er spesifisert at verdiene kommer fra adsorbent eller summen av filter og adsorbent.

3.3.1. Analyse av PAH i filterprøver

Filterprøven ble ekstrahert med diklormetan tilsatt indre standard i Soxhlett oppsats i 15 timer. Ekstraktet ble dampet inn og analysert på en gasskromatograf med masseselektiv detektor (GC/MS). De enkelte PAH-forbindelsene ble identifisert ved å registrere forbindelsenes spesifikke ionefragment (SIM) innenfor et bestemt tidsintervall i spekteret. Det ble benyttet kjente PAH standarder.

Kromatografiske betingelser:

Massespektrometer	:	Hewlett Packard 5970
Gasskromatograf	:	Hewlett Packard 5890
GC-kolonne	:	30m x 0,25mm, 0,1µm DB 5
Kolonne temperaturer:	:	80°C (5min)- 6°C/min -140°C -15 min - 4°C/min - 220°C - 35min - 8°C/min - 300°C -15min
Injektor	:	250°C
Ionekilde	:	300°C
Bæregass	:	He
Ionisering	:	70 eV
Scan frekvens	:	0,6 sec/scan
Masseområde	:	35-400
Injeksjon	:	2 µl

SINTEF 30.4.92

3.3.2. Analyse av PAH i XAD adsorbent

Analysemetoden for PAH i adsorbent ble utviklet ved STAMI i 1993. Adsorbenten overføres fra filterkassetten til en byrette med teflonhane. Renset glassvatt legges i byretten over hanen og på toppen av adsorbentsøylen for å holde adsorbenten på plass under elueringen. Adsorbentsøylen fuktes med diklormetan i 10 minutter før elueringen starter. Tre sett med eluater samles på målekolber (3 - 5 ml). Intern standard tilsettes og alle tre eluatene analyseres hver for seg med gasskromatograf. Konsentrasjonen av PAH i en filterprøve er summen av konsentrasjonene funnet i de tre eluatene.

3.3.6. Synkronfluorescens spektroskopi (SFS)

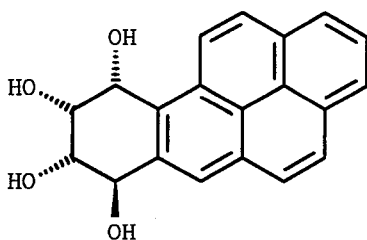
Til analyse av PAH metabolitter ble SFS benyttet. Dette er en spesifikk metode for å påvise forbindelser som har fluorescens. Denne målemetoden gir et spektrum ved samtidig scanning med endring av eksitasjons- og emisjons bølgelengdene med en fast bølgelengdedifferanse. Fraksjoner fra det aktuelle området etter HPLC analyse ble analysert med SFS på et Shimadzu RF-5000 Spektrofluorofotometer. Det ble benyttet eksitasjon-emisjon bølgelengde differansene på 34, 54 og 102 nm med eksitasjon start 250 nm og stopp 500 nm (Strickland *et al.* (66)). Eksitasjonsscan med variabel inngående λ fra 230 nm til 370 nm og med fast emisjon på 379 nm ble også testet for å undersøke om de ukjente toppene sammenfalt med tetrol standarden.

3.3.7. HPLC betingelser for benzo[a]pyren-tetrol bestemmelse

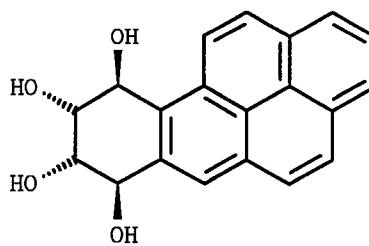
For analysen ble det benyttet en metanol-gradient (30% til 100% metanol på 40 min., 100% i 10 minutter; 30% metanol i 20 minutter). Kolonnen var en Millipore C₁₈ Nova-Pak[®] 4 μ m, 150 x 3,9 mm kolonne for HPLC. Temperatur på kolonnen var 40°C. Det ble benyttet en fluoresens detektor av typen Perkin Elmer LC 240. Eksiterende bølgelengde var 341nm og emitterende bølgelengde 381 nm. Noen prøver ble også analysert med UV deteksjon med Waters 484 Tunable Absorbance Detector.

3.3.8. Benzo[a]pyren-tetrol og 1-hydroksypyren standarder

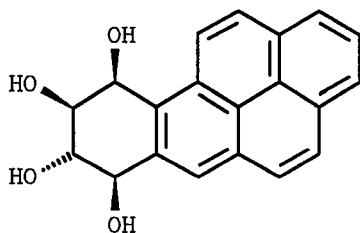
De 4 følgende benzo[a]pyren-tetrol standardene (NCI/Midwest Research Inst., Missouri, USA) er de fire isomere formene av benzo[a] pyren-7,8,9,10 tetrahydrotetrol, og disse ble brukt som standarder ved HPLC og SFS analysene. 1-hydroksypyrenstandarden var fra Jansson Chimica (CAS nr. 5315-79-7).



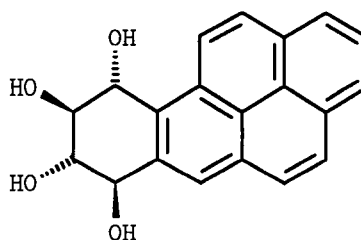
Benzo[a]pyren-r-7, t-8, 9, 10-tetrahydrotetrol



Benzo[a]pyren-r-7, t-8, 9, c-10-tetrahydrotetrol



Benzo[a]pyren-r-7, t-8, c-9, 10-tetrahydrotetrol



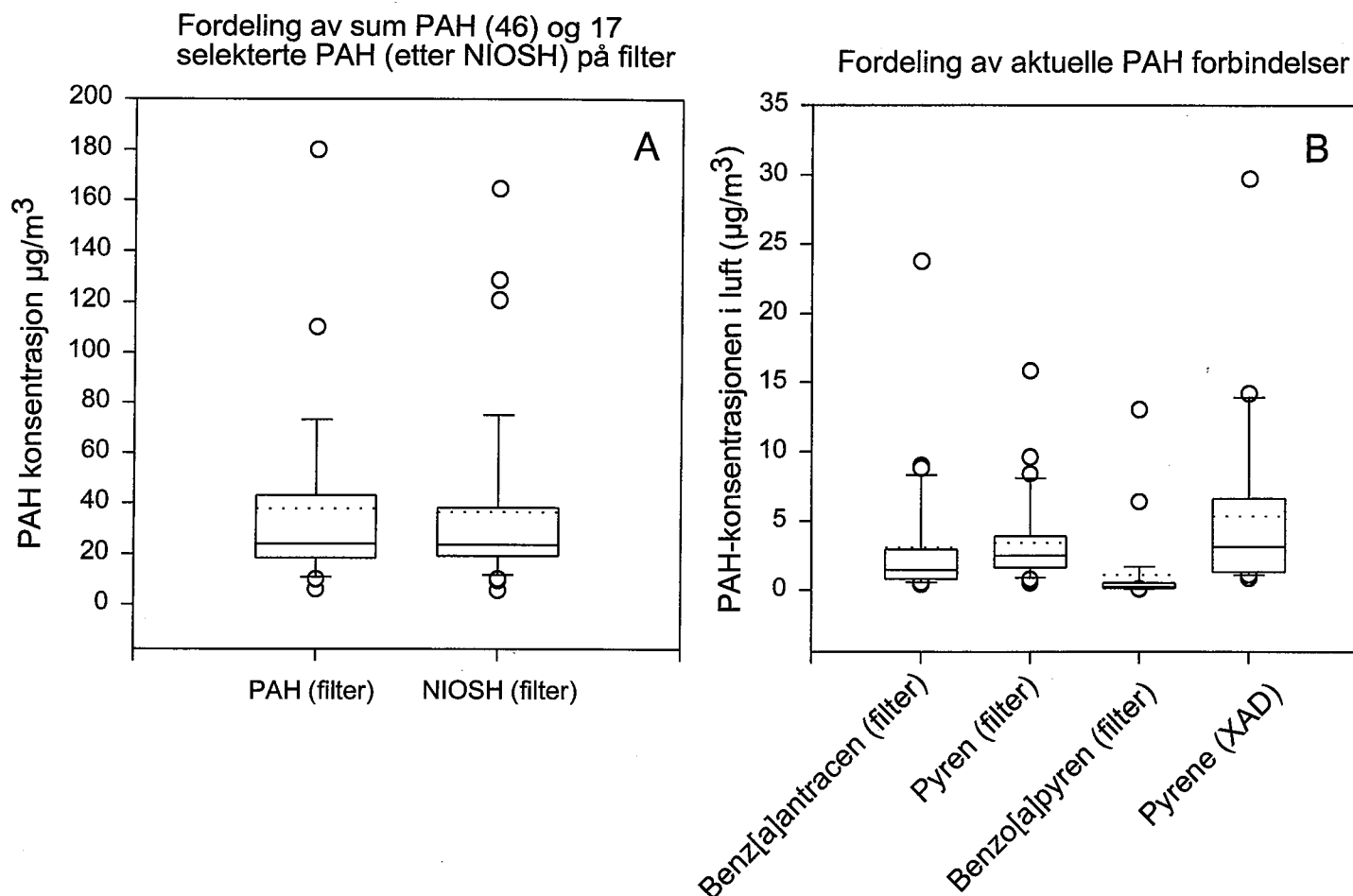
Benzo[a]pyren-r-7, t-8, c-9, t-10-tetrahydrotetrol

3.4 Resultater

3.4.1. Måling av PAH i arbeidsatmosfæren

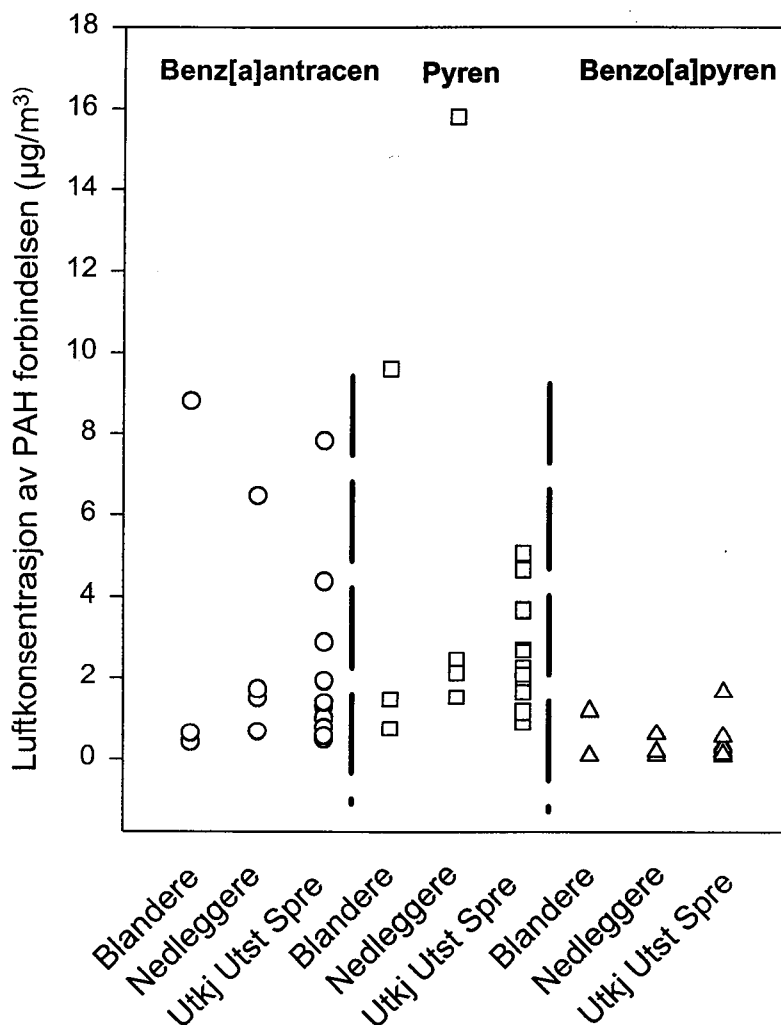
Analysen av PAH i filterprøvene ble utført ved SINTEF, avdeling Oslo, og rapportert 1.9.1993. Resultatene er gitt i $\mu\text{g}/\text{m}^3$ og er listet i **vedlegg 5**. Flyktige PAH ble samlet på XAD og fire av disse forbindelsene ble kvantitert ved Yrkeshygienisk seksjon på STAMI hvor følgende PAH på XAD ble bestemt: antracen, fenantren, fluoranten, og pyren. Resultatene er listet i **vedlegg 6**.

Vi har foretatt en sammenligning mellom summen av de 46 PAH-forbindelsene analysert på filter av SINTEF og summen av de 17 utvalgte som NIOSH anbefaler (figur 22a). På gruppebasis er det relativt liten forskjell. Figur 22b viser fordelingen av benz[a]antracen (filter), pyren (filter), benzo[a]pyren (filter) og pyren (XAD). Relativt sett er det mye benz[a]antracen. Benzo[a]pyren derimot finnes i mindre konsentrasjoner.



Figurene 22a og 22b. PAH målinger ved Elkem Carbon. Boks plot. 50% av måleverdiene finnes innenfor boksen, heltrukket midtlinje er medianen og stiplet linje gjennomsnittet.

Figur 23 viser de tre utvalgte PAH-forbindelsene benz[a]antracen, pyren og benzo[a]pyren sammenlignet for arbeidsoperasjonene blandere, nedleggere og samlegruppen truckkjøring/utstøping/spretting. Vi får dermed et inntrykk av spredningen av konsentrasjonen for disse forbindelsene for de ulike arbeidsoppgavene i elektrodemassefabrikken. Det er noen høye verdier for benz[a]antracen.

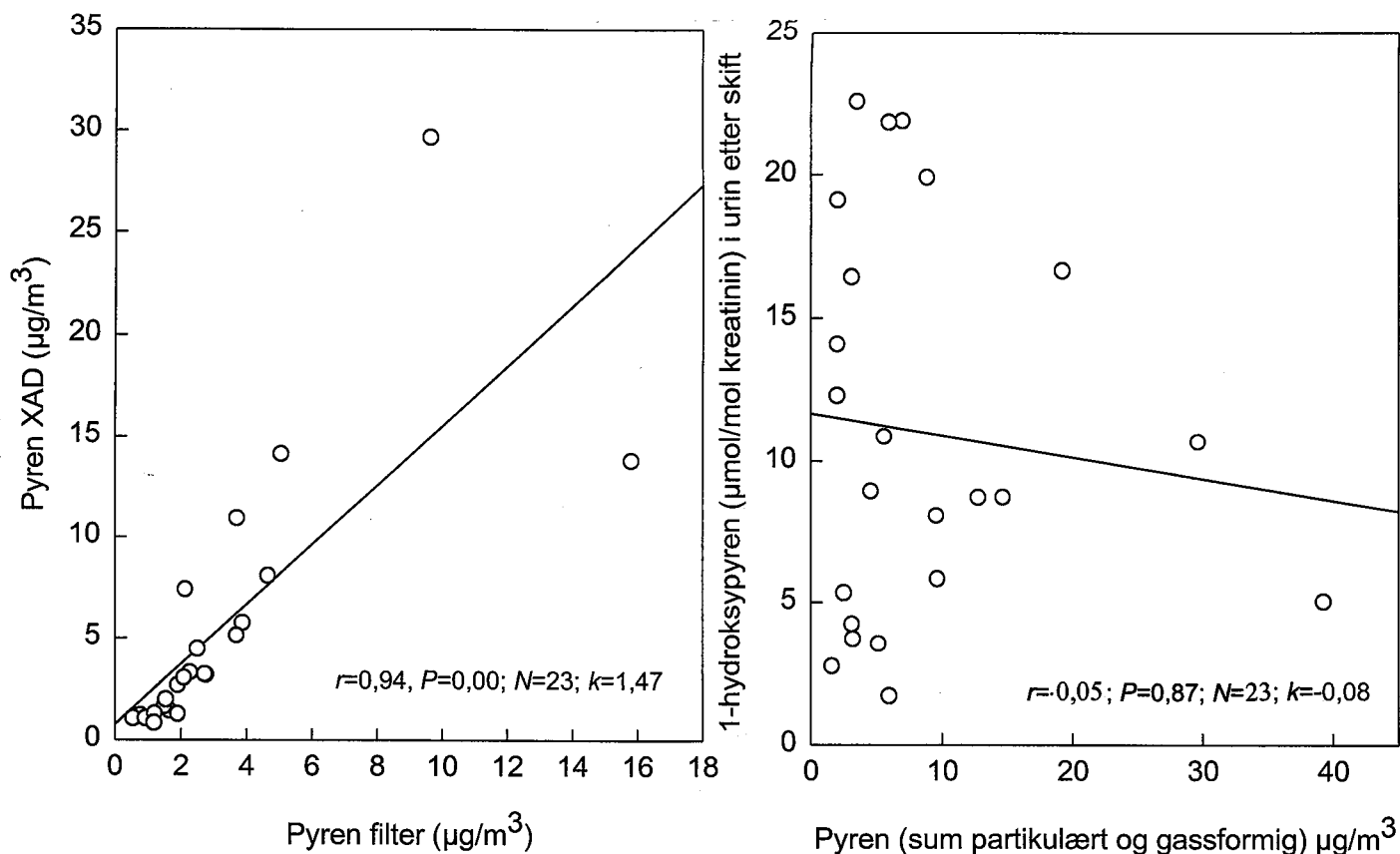


Figur 23. Enkeltmålinger av benz[a]antracen, pyren og benzo[a]pyren på filter for arbeidsoppgaver fordelt på blandere, nedleggere og truckkjørere. Truckkjøring inkluderte også utstøping og spretting.

3.4.2. Måling av 1-hydroksypyren i urin

Det ble målt 1-hydroksypyren i urinprøver samlet før og etter skift samtidig som det ble målt PAH i luft. Gjennomsnittsverdiene for PAH (partikulært) var $38,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (standard avvik 38,9). Administrativ norm for PAH på filter er $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Gjennomsnittet for 1-hydroksypyren i urin før arbeid var $4,4 \mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatinin (standard avvik 3,2) og etter arbeid $10,7 \mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatinin (standard avvik 6,8). Figur 24 viser at det er god korrelasjon mellom pyren på filter og på adsorbent (korrelasjons-koeffisient (r)= 0,94; $P < 0,01$). Figur 25 viser den dårlige sammenhengen mellom 1-hydroksypyren i urin etter skift og pyren (sum av

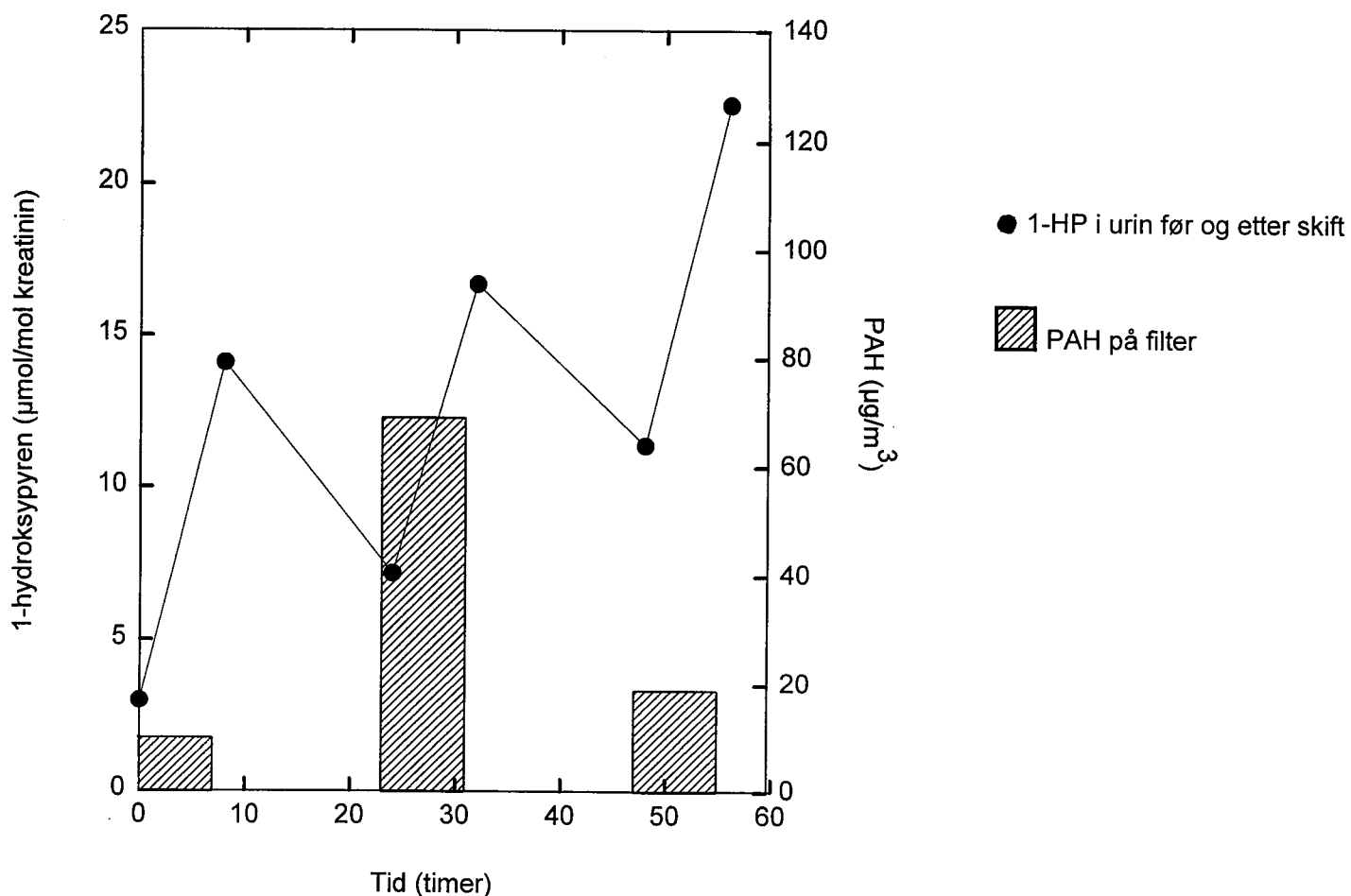
partikulært og gassformig) ($r= 0,02$; $P= 0,92$). 1-hydroksypyren var ikke signifikant korrelert med pyren eller PAH (ved $P < 0,01$).



Figur 24. Scatter plot med regresjonslinje; gassformig mot partikulært pyren samlet med bærbart oppsamlingsutstyr ($N= 23$).

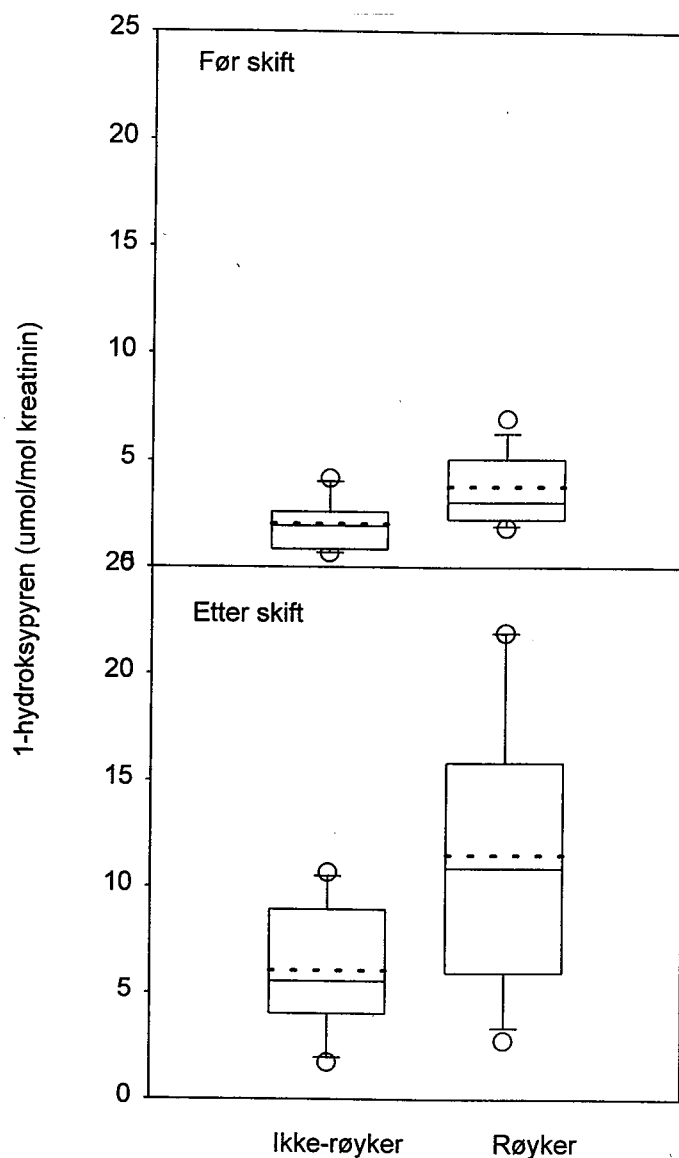
Figur 25. Scatterplot med 1-hydroksypyren i urin etter skift og pyren ($N= 23$).

Figur 26 viser resultatet fra målinger av prøver fra en person over tre dager. Det er en tendens til akkumulering av 1-hydroksypyren over arbeidsuken.



Figur 26. 1-hydroksypyren i urin samlet før og etter skift og gjennomsnittlig partikulært PAH (skraverte søyler) samlet på filter over et 8 timers skift. Data for en operatør med varierende arbeidsoppgaver målt over 3 arbeidsdager.

Også i denne undersøkelsen fant vi at røykerne hadde høyere 1-hydroksypyrenverdier sammenlignet med ikke-røykerne. Dette gjelder både for urin samlet før skift og etter endt skift. Hvis røykergruppen regnes som 100% blir den prosentvise forskjellen for gjennomsnittlig 1-hydroksypyren mellom røykere og ikke-røykere 52,6% før skift og 53% etter skift. Antall røykere var 11 av 18 (64%). Forskjellene er illustrert i figur 27.



Figur 27. Boxplot av 1-hydrokspyren i urinprøver samlet før og etter skift fordelt på røykere og ikke-røykere. Median og gjennomsnittet er markert med henholdsvis hel og stiplet linje.

Ingen av operatørene brukte maske under arbeidet. Nedleggere og blandere hadde de høyeste PAH eksponeringene (luftmålinger), mens nedleggerne og utkjørerne hadde de høyeste gjennomsnittlige konsentrasjonene av 1-hydrokspyren i urin. Resultatene er vist i tabell 11.

Tabell 11. Gjennomsverdier for PAH, pyren og 1-hydrokspyren.

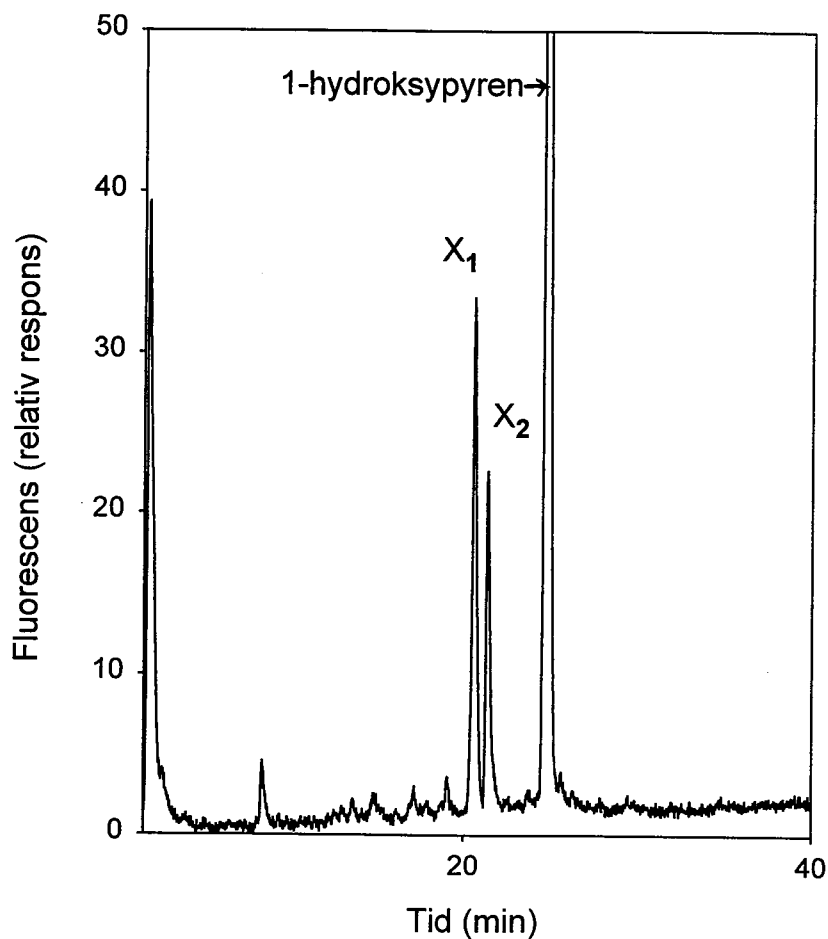
Arbeidsoperasjon	Antall prøver	Gj.snittlig 1-HP før skift	Gj.snittlig 1-HP etter skift	Gj.snittlig differansen av 1-HP	PAH på filter og XAD $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Pyren på filter og XAD $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Blander	3	3,2 (SD 1,4)	7,2 (SD 4,5)	3,99 (SD 5,3)	289,8 (SD 392,1)	14,8 (SD 21,2)
Nedlegger	7	5,6 (SD 4,2)	13,4 (SD 8,1)	7,74 (SD 5,2)	189,7 (SD 158,3)	11,3 (SD 8,8)
Truckkjører	6	4,8 (SD 2,5)	13,9 (SD 5,3)	9,14 (SD 4,7)	124,0 (SD 78,8)	8,5 (SD 6,2)
Diverse	8	3,4 (SD 3,1)	7,3 (SD 6,0)	3,94 (SD 4,0)	53,5 (SD 28,0)	3,7 (SD 2,9)

1-HP = 1-hydrokspyren $\mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatinin

SD= standard avvik

3.4.3. Forsøk på å påvise og kvantitere benzo[a]pyren-tetrol i urin

Figur 28 viser HPLC-kromatogrammet av en urinprøve tatt etter skift fra en operatør ved Elkem Carbon. Basert på bestemmelse av benzo[a]pyren-tetrol standarder ventet vi å finne tetrolene i området mellom 13 og 18 minutter. De detekterte forbindelsene sammenfaller ikke med retensjonstidene til benzo[a]pyren tetrol standardene.



Figur 28. HPLC kromatogram av PAH i urin fra operatør ved Elkem Carbon 1993.

Vi isolerte fraksjonene inneholdende toppene X_1 og X_2 og analyserte med SFS. Urinprøven fulgte ikke det samme mønsteret som benzo[a]pyren-tetrol standarden, og er derfor ikke benzo[a]pyren-tetrol. Ved bruk av standarder kunne vi utelukke at SFS spekteret var fra benzo[a]pyren-tetroler, benzo[a]pyren-dioler eller pyren-dioler.

De ukjente forbindelsene X₁ og X₂ isolert fra flere urinprøver ble studert med fluorescensspekter. Den beste eksitasjons bølglengden var 260 nm, og vi fant emisjon ved følgende bølglengder: 333 nm, 361 nm og 378 nm. Vi har også analysert en slik immunoaffinitetsrenset prøve med samtidig registrering med fluorescens og UV absorpsjon. De ukjente toppene X₁ og X₂ viste relativt kraftig UV absorpsjon ved 260 nm. Det relative forholdet mellom absorpsjon ved 260 nm og fluorescens ved 341/381 var for X₂ omtrent 10 ganger høyere enn det tilsvarende forholdet for benzo[a]pyren-tetrol. Dermed ser vi at disse forbindelsene har en relativ høy UV absorpsjon ved 260 nm.

Tabell 12 viser korrelasjonskoeffisientene mellom 1-hydroksypyren i urinprøver samlet etter skift målt med *Jongeneelen* metode (16) og målt med immunoaffinitetsmetoden (IAC) samt de ukjente toppene X₁ og X₂. Vi undersøkte også om de ukjente forbindelsene samvarierte med benzo[a]pyren eller pyren (pyren på filter og pyren på filter og adsorbent).

Tabell 12 Korrelasjonkoeffisientene (Pearson) for den gjennomsnittlige relative fluorescens responsen/1000 mV på HPLC for hver parameter (I_n transformerte data). Resultatene er ikke korrigert for kreatinin.

Parameter	X ₁	1-HP*	1-HP IAC**	Benzo[a] pyren	Pyren partikulært	Pyren (sum)
	(areal)	(areal)	(areal)	(µg/m ³)	(µg/m ³)	(µg/m ³)
X ₁ (areal) før skift prøver	1,00 ^a (23) ^b <0,001 ^c	0,61 (23)	0,64 (23)	-0,17 (17)	-0,08 (23)	-0,16 (22)
X ₂ (areal) før skift prøver	0,81 (23)	0,63 (23)	0,50 (23)	-0,16 (17)	0,06 (23)	-0,04 (22)
X ₁ (areal) etter skift prøver	1,00 ^a (24) ^b <0,001 ^c	0,62 (24)	0,59 (24)	0,25 (18)	0,37 (24)	0,39 (24)
X ₂ (areal) etter skift prøver	0,85 (24)	0,62 (24)	0,58 (24)	0,21 (18)	0,41 (24)	0,38 (24)
1-HP* etter skift prøver	0,62 (24)	1,00 (24)	0,74 (24)	0,30 (18)	0,37 (24)	0,33 (24)
	0,001	<0,00	<0,001	0,234	0,074	0,112

a = Korrelasjonskoeffisienten

b = antall prøver

c = P-verdien

* 1-hydroksypyrenmetode

** 1-hydroksypyren-isolering med immunoaffinitetskolonne (IAC)

X₁ og X₂ er de to ukjente PAH forbindelsene.

Beregningene i *kursiv* er tatt med er ikke relevante i tolkningen av resultatene.

Tabell 13 viser at forholdet mellom ukjent metabolitt X₁ og X₂ varierer mellom urinprøver tatt før skift og etter endt skift.

Tabell 13. Gjennomsnittlig areal og forholdet mellom de ukjente toppene X₁ og X₂

X ₁ respons*	X ₂ respons*	Forhold X ₁ /X ₂ Før skift	Forhold X ₁ /X ₂ Etter skift
74,9 (SD 60,1; SE 8,8)	63,9 (SD 61,2; SE 8,9)	1,08 (SD 0,39; SE 0,08)	1,59 (SD 0,54; SE 0,11)

* relativ fluorescens mV respons/1000

SE = standard feil

De ukjente toppene er funnet i alle de 50 urinprøvene. Sammenligning mellom HPLC analyse av X₁ og X₂ med HPLC analyse av ekstrakter fra benzo[a]pyren og pyren inkuberte med rotte lever mikrosomer viste at det er lite sannsynlig at de to ukjente toppene er metabolitter av disse PAH-forbindelsene, da retensjonstidene ikke sammenfaller og SFS data ikke er like.

Professor J.Jacob ved *Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene*, Grosshansdorf, Tyskland, er i gang med å identifisere de to urin metabolittene ved hjelp av GC/MS.

3.5 Diskusjon

Den laveste 1-hydroksypyrenverdien i denne undersøkelsen var 0,67 µmol/mol kreatinin og den høyeste 22,57 µmol/mol kreatinin. Målingene er sammenlignbare med undersøkelser utført i lignende industri (36). Røykerne hadde høyere 1-hydroksypyren verdier enn ikke-røykerne. Den samme effekten observerte vi i 1990 og i 1994 undersøkelsene i det samme arbeidsmiljøet. Dette stemmer overens med observasjoner gjort av andre forfattere (9,42,67). Vi fant ingen god sammenheng mellom 1-hydroksypyren målt i urin etter skift og pyren på filter ($r=0,05$; $P=0,82$). Denne sammenhengen ble ikke bedret ved å inkludere XAD dataene ($r=0,05$; $P=0,87$). Den manglende korrelasjonen kan skyldes varierende PAH opptak gjennom huden. En annen forklaring kan være at filterkassetene (Gelman) benyttet for oppsamling av PAH i luft ikke representerer den inhalerbare fraksjonen av støv. Dette var med og dannet det toksikologiske utgangspunktet for testing av IOM prøvetakeren for oppsamling av inhalerbart støv i 1994 undersøkelsen.

Det er relativt liten forskjell i resultatene ved å bestemme summen av 46 PAH-forbindelser og av de 17 utvalgte PAH komponentene som NIOSH anbefaler. Den karsinogene PAH forbindelsen benz[a]antracen finnes i relativt høye konsentrasjoner på elektrodemasse-fabrikken. Dette er også tilfelle i bl.a. koksverk (39).

Vi har funnet to nye metabolitter i urin fra PAH eksponerte operatører. Forholdene mellom arealene til de to ukjente forbindelsene, og mellom disse og 1-hydroksypyren i samme undersøkelse (se figur 28) viser at det er en god sammenheng. Ved STAMI er de to ukjente forbindelsene nylig isolert i prøver fra urinprøver fra arbeidere ved koksverk og aluminiumsverk. Disse resultatene er ikke offentliggjort ennå. De ukjente forbindelsene samvarierer med 1-hydroksypyren, noe som tyder på at de er PAH metabolitter. Det er kjent at

krysenforbindelser har relativt høy absorpsjon ved 260 nm og den målte absorpsjonen av de ukjente forbindelsene indikerer at forbindelsene kan være fra krysen eller lignende PAH. Fordi krysen har et relativt høyt kokepunkt og derfor ikke vil finnes i så store konsentrasjoner i dampform som pyren kan krysen være en egnet biomarkør for PAH eksponering. Den gode korrelasjonen mellom de to ukjente metabolittene og 1-hydroksypyren styrker 1-hydroksypyren som biomarkør.

3.6 Vitenskapelige presentasjoner

Resultater fra denne delen av prosjektet er blitt presentert som poster ved to konferanser: Nordisk arbeidsmiljø møte, 28-30 august 1994 i Loen og på NordEMS møte på Beito Mountain Hotel, 16-19 mars 1995. Resyme til posteren "Evaluation of 1-hydroxypyrene as a biological marker for occupational PAH exposure" finnes som **vedlegg 7**.

4 BENZO[A]PYREN-DNA ADDUKTER. MODELLFORSØK

4.1 Bakgrunn for forsøket

Flere kjemikalier kan indusere enzymsystemet cytokrom P450 som bryter ned blant annet PAH. Olsen *et al.* (68) viste i en epidemiologisk undersøkelse blandt epilepsipasienter at fenobarbital, et anticovulsant medikament, gav en reduksjon av blærekreft. Den tilsynelatende beskyttende effekten av fenobarbital ble videre testet i et studie hvor rotter mottok 4-aminobifenyl (ABP), et blærekarsinogen som blant annet finnes i sigarettøyk (68). Fenobarbitalets beskyttende effekt virker å ligge i evnen til å indusere medikament-metaboliserende enzymer i lever slik at dannelsen av ABP-DNA addukter i blære blir redusert. Yang *et al.* (69) har studert metabolismen av PAH-forbindelsen benzo[a]pyren i rottelever mikrosomer fra 3-metylkolantren (3-MC) behandlet rotte og fant at induksjon med 3-MC økte konsentrasjonen av reaktive benzo[a]pyren metabolitter. Det er allment akseptert at induksjon av enzymer som deltar i PAH metabolismen har betydning for karsinogenesen.

Vi har utført en undersøkelse for å studere forskjellene i dannelsen av PAH-DNA addukter i rotte med og uten induksjon av cytokrom P450IA1 som er et viktig *fase I* metabolisme-enzym for benzo[a]pyren i lever og lunge. Det kreftfremkallende stoffet 3-MC har lignende egenskaper som PAH, og ble brukt som induktor for P450IA1. Forsøket ble utført med 3-MC induksjon i tre dager før eksponering for benzo[a]pyren. Hensikten med forsøket var å studere effekten av induksjon som forklarer hvordan kombinasjonseksponering for PAH påvirker dannelsen av PAH-DNA addukter i lever og lunge.

4.2 Forsøksopplegg

Femtitto Wistar hannrotter (ca. 250g) ble fordelt på to grupper. De ble gitt injeksjoner i bukhulen (i.p.) med 3-MC og benzo[a]pyren som i tabell 14. 3-MC ble gitt i tre dager etterfulgt av en injeksjon av både 3-MC og benzo[a]pyren (BaP) på dag fire.

Tabell 14.

Test dyr N= 26	25 mg/kg 3-MC ^a			3-MC +BaP ^b	Avlivning (antall dyr)				
	↓	↓	↓		†	†	†	†	†
	↓	↓	↓	↓	6	6	6	4	4
Kontroll dyr N= 26	↑	↑	↑	↑	6	6	6	4	4
	Maisolje			Maisolje + BaP ^c	†	†	†	†	†
Dag	1	2	3	4	5	6	8	11	15

a = 25 mg/kg 3-metylkolantren i maisolje

b = 25 mg/kg 3-metylkolantren og 100 mg/kg benzo[a]pyrene i maisolje

c = 100 mg/kg benzo[a]pyrene i maisolje

DNA-addukter i rotte dannes og fjernes over en lengre tidsperiode, derfor ble forsøket lagt opp med DNA-addukt målinger over 11 dager. Tidligere forsøk med benzo[a]pyren har vist at størst konsentrasjon av DNA addukter oppnås fire dager etter tilsvarende benzo[a]pyren behandling (72). ³²P-postlabeling og immunoassays er idag de mest benyttede metodene for DNA addukt målinger. Ulempene med disse metodene er at de ikke skiller godt nok mellom strukturelt lignende PAH. Derfor har vi i tillegg testet en HPLC metode sammen med immunoassay for kvantitering av hydrolyseprodukter av benzo[a]pyren DNA-addukter.

4.3 Undersøkelse av benzo[a]pyren-DNA addukter og cytokrom P450 aktivitet

Lever og lungevev ble analysert for benzo[a]pyren-DNA addukter ved dag 1, 2, 4, 7 og 11. Adduktene ble kvantitert ved bruk av ELISA assay med fluorescerende substrat, med et polyklonalt antistoff mot benzo[a]pyren-DNA addukter. DNA addukter ble også kvantitert med høytrykks væskeskromatograf (HPLC) av syrehydrolysert DNA etter rensing på C₁₈-patroner. Benzo[a]pyren og 3-MC ble kvantitert i nyrefett som et mål på at dyrene hadde mottatt riktig dose. Vi målte også cytokrom P450A1 aktiviteten i levermikrosomer fra både de induserte og ikke-induserte rottene.

4.3.1. Metoder

4.3.1.1. Kvantitering av benzo(a)pyren -DNA addukter med immunoassay.

For bestemmelse av DNA addukter ble det benyttet microtiterplater coatet med BPDE modifisert kalve tymus-DNA. DNA-addukter ble målt ved å benytte et antistoff mot BPDE-DNA addukter (MP#33). For kvantitering ble det fluoriserende substratet 4-metyllumbelliferyl fosfat benyttet. DNA fra lever og lungevev ble isolert etter en metode av Beach and Gupta (7). Mengde rensed DNA ble målt både spektrofotometrisk og med en fluorescens metode. Microtiterplatene dekkes i bunnen med BPDE-modifisert DNA (0,2 ng DNA per brønn). En prøve på 43,3µg DNA ultralydbehandles og inkuberes med antistoff mot BPDE-modifisert DNA og 10 µg tilsettes per brønn (tre brønner for hver prøve). Etter inkubering ved 37°C i 60 min vaskes platen for å fjerne DNA og antistoff som ikke fester seg til platen. Platen tilsettes så antistoffet anti-rabbit IgG og inkuberes igjen 60 min ved 37°C.

Platen vaskes med dietanolaminbuffer (0,2M) og det inkuberes med 4-methylumbelliferyl fosfat i 2 timer. Mengde benzo(a)pyren-DNA addukter bestemmes fra fluorescensmålinger (eksitasjon: 360 nm, emisjon: 450 nm).

4.3.1.2. Kvantitering av benzo(a)pyren-r-7,t-8,9,c-10-tetrahydrotetrol med HPLC

1000 µg DNA isolert fra lever- eller lungevev syrehydrolyseres (endelig syrekonsentrasjon er 0,1 M) ved +90°C i 4 timer. Det syrehydrolyserte DNA settes på en ferdig primet Sep-pak C₁₈ som deretter vaskes med 5 ml dest H₂O, og elueres med 10 ml 100% metanol. Eluatet dampes til tørrhet ved +45°C med N₂-gass og løses i 400 µl 10% metanol og 200 µl settes på en HPLC-kolonne og analyseres med en 30-100% metanol gradient. Benzo(a)pyren-tetrolene kvantiteres med fluorescensdetektor (eksitasjon: 341 nm, emisjon: 381 nm). Som standard benyttes benzo(a)pyren-tetrahydrotetrol.

4.3.1.3. Preparering av lever microsomer

Lever homogeniseres (1 g) i 2 ml kald homogeniseringsbuffer (154mM KCl/50 mM Tris-HCl pH 7,4). Homogenatet sentrifugeres ved 10.000 g i 20 min (+4°C) og supernatanten overføres til et ultrasentrifugerør og sentrifugeres ved 100.000 g i 60 min (+4°C). Bunnfallet resuspenderes i 3 ml homogeniseringsbuffer. Preparatet tilsettes endelig konsentrasjon på 20% glycerol og fryses ned i denne bufferen. P450 aktiviteten måles ved å inkubere microsomene med 7-ethoxyresorufin substrat i 10 min. Endring i fluorescens (dannelsen av resorufin) måles ved eksitasjons bølgelengde 535 nm, emisjons bølgelengde 582 nm og aktiviteten beregnes som nmol/min × mg protein.

4.3.1.4. Måling av protein innhold i lunge- og levermikrosomer (Lowry) (73)

Mikrosomer (5-100 µg) fortynnes til 1 ml med dH₂O/ NaOH/ 5% SDS. Standarder inneholdende 0 - 400 µg BSA/ml med 5% SDS prepareres. Alle rør tilsettes 1 ml kobbertartrat-karbonat løsning (10 g NaCO₃ i 500 ml H₂O og 0,5 g CuSO₄ + 1 g Na-tartrat i 500 ml H₂O) og inkuberes ved romtemperatur i 10 min. 2N Folin-Ciocalteu fenol reagens (Fisons plc; Loughborough, UK) fortynnes 1:6 med dH₂O og 0,5 ml tilsettes alle rørene. Avleses OD ved 750 nm etter 30 min.

4.3.1.5. Måling av benzo[a]pyren i fettvev

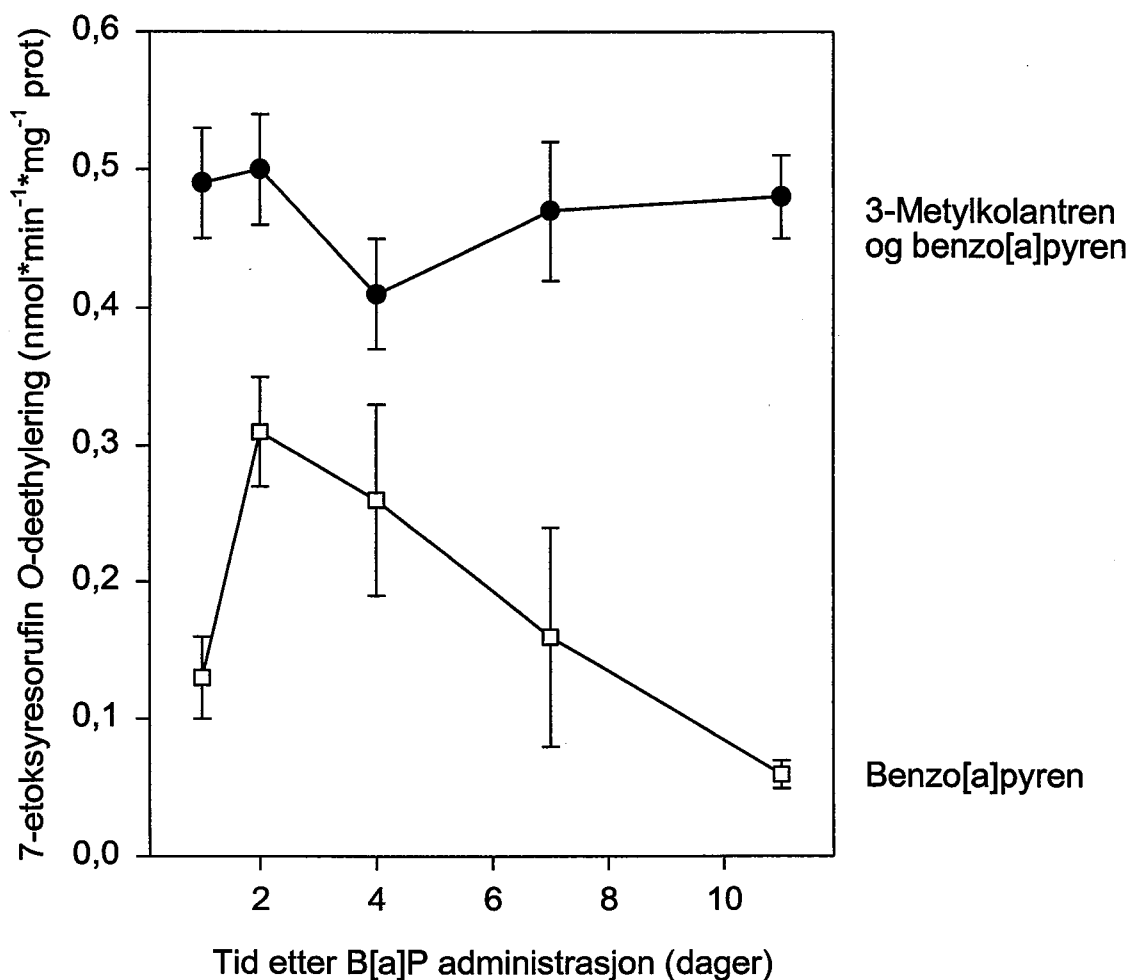
Denne målingen gjøres for å få et mål for opptaket av BaP og 3-MC i dyrene. Nyrefett (0,5g) inkuberes i Tris-HCl buffer pH 7,4 med lipase og proteinase K for å løse fett og protein. Den behandlede løsningen ekstraheres med 10 ml *n*-hexan. Konsentrasjonen av benzo[a]pyren måles ved λ eksitasjon 384,4 nm og emisjon 402,4 nm, og 3-MC måles ved λ eksitasjon 374,4 nm og emisjon 392,4 nm.

4.3.1.6. Måling av P450 enzymaktivitet i levermikrosomer

Isolerte microsomer inkuberes med 7-ethoxyresorufin som substrat i 10 min ved 37°C. Reaksjonen stoppes ved å tilsette 5% sinkulfatløsning. P450 aktivitet bestemmes med fluorescensmåling av produktet resorufin (eksitasjon 535 nm, emisjon 582 nm). Aktiviteten beregnes på grunnlag av måling av resorufinstandard. Enzymaktiviteten korrigeres for målinger av standard prøve og blank (kontrollprøve). Mengde protein ble målt med en metode etter Lowry (73), og aktiviteten blir oppgitt som nmol/min × mg protein.

4.4 Resultater

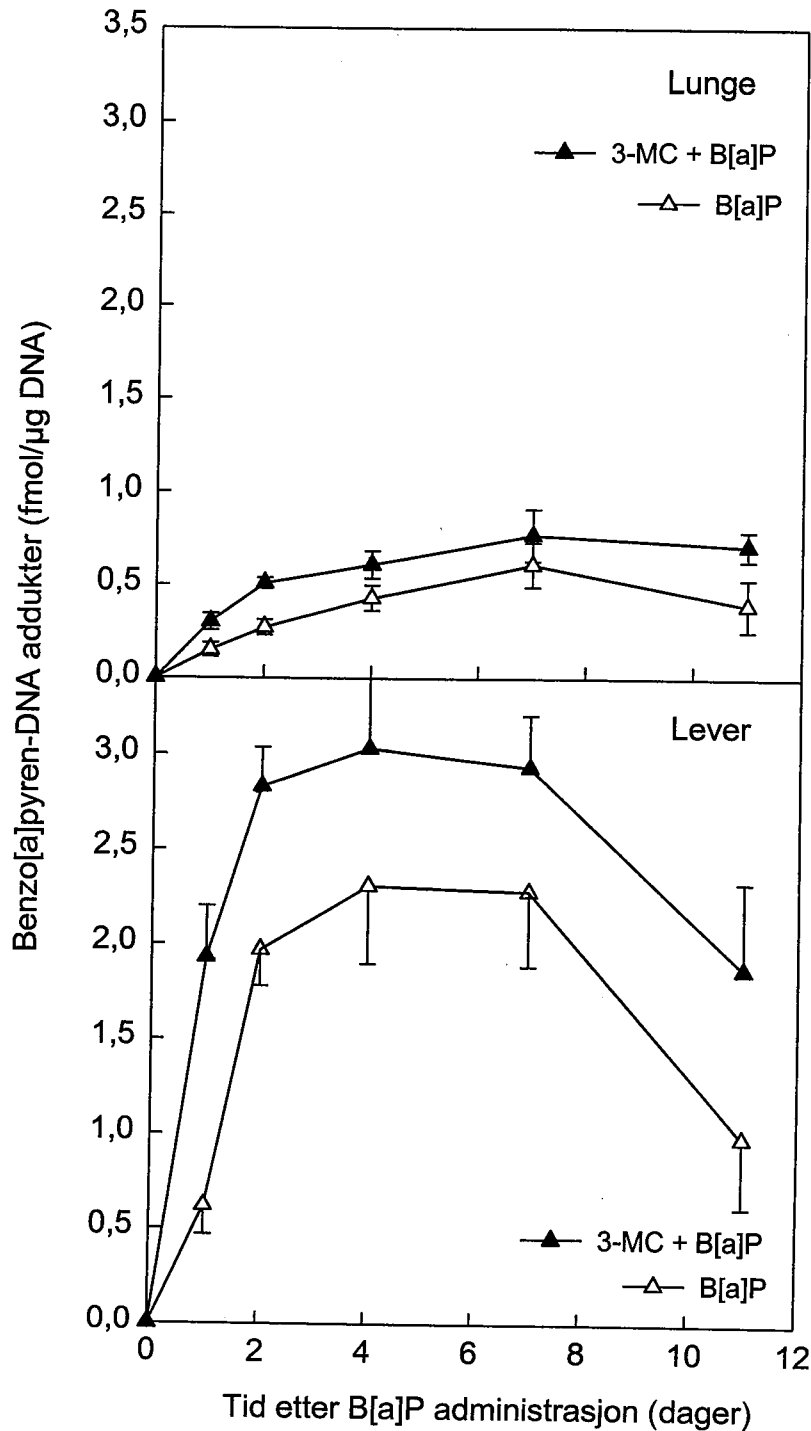
Vi har målt cytokrom P4501A1 enzym aktiviteten i lever fra rotte som mottok en enkelt dose benzo[a]pyren etter gjentatte doser med 3-metylkolantren eller kun maisolje. Enzym aktiviteten var forhøyet og relativt konstant i mikrosomer isolert fra 3-metylkolantren-induserte rotter sammelignet med rotter som kun mottok maisolje i forkant av benzo[a]pyren (figur 29). Benzo[a]pyren dosen resulterte i en forbigående økning i cytokrom P4501A1 aktiviteten, som vist i figur 29. Enzym aktiviteten i lever mikrosomer fra 3-metylkolantren-behandlede rotter var gjennomsnittlig 2,4 ganger (139%) høyere enn i mikrosomer fra kontroll dyrene.



Figur 29. Gjennomsnittlig P450 aktivitet i lever mikrosomer fra rotte behandlet med 3-metylkolantren og benzo[a]pyren. Standardavvik er vist med vertikale linjer.

Tidskurvene for benzo[a]pyren-DNA addukt nivåene i lunge- og levervev målt med ELISA er vist i figur 30. ELISA målingene viser at induksjon med 3-metylkolantren før en enkelt dose benzo[a]pyren resulterte i økte benzo[a]pyren-DNA addukt mengdene, 53% i lunge og 55 % i lever, når vi beregner arealet under kurven (tabell 15).

ELISA målinger



Figur 30. Benzo[a]pyren-DNA addukter fra rotter med 3-MC industert lunge- og levervev, målt med ELISA. Det er 4 - 6 dyr per gruppe. Standardfeil er vist med vertikale linjer.

Benzo[a]pyren-DNA addukter fra lunge og lever ble målt både med immunoassay og en HPLC metode. ELISA resultatene var gjennomgående høyere enn DNA-addukt nivåene målt med HPLC (tabell 15). Effekten av induksjon på benzo[a]pyren-DNA addukt nivåene var mindre tydelige med HPLC målingene (beregning av areal under kurven), hvor lunge kun viste 4 % økning i industerte rotter i forhold til ikke-induserte rotter. Lever hadde høyere benzo[a]pyren-DNA addukt nivåer enn lungevev etter ELISA målingene, mens det motsatte gjaldt for HPLC for både 3methylkolantren-induserte og kontroll rotter.

Tabell 15. Benzo[a]pyren-DNA addukter i lunge- og levervev fra rotte etter eksponering for 3-methylkolantrén og benzo[a]pyren og i kontroll rotter gitt maisolje og benzo[a]pyren.

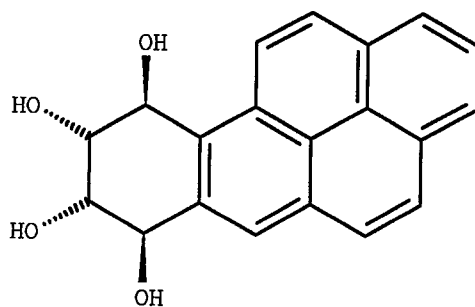
Vev	Immunoassay			HPLC		
	3-MC induisert gruppe	Kontroll gruppe	% økning (AUK)	3-MC induisert gruppe	Kontroll gruppe	% økning (AUK)
Lunge	0,64 ± 0,23 ^a	0,43 ± 0,23		0.20 ± 0.11	0.21 ± 0.11	
	6,17 ^b	4,02	53	2.33	2.24	4
Lever	2,62 ± 0,97	1,71 ± 1,02		0.12 ± 0.09	0.08 ± 0.10	
	23,83	15,42	55	0.86	0.46	87

^aGjennomsnitt ± SD (52 animals)

^bAreal under kurven (AUK) beregnet med trapesoidal teknikk.

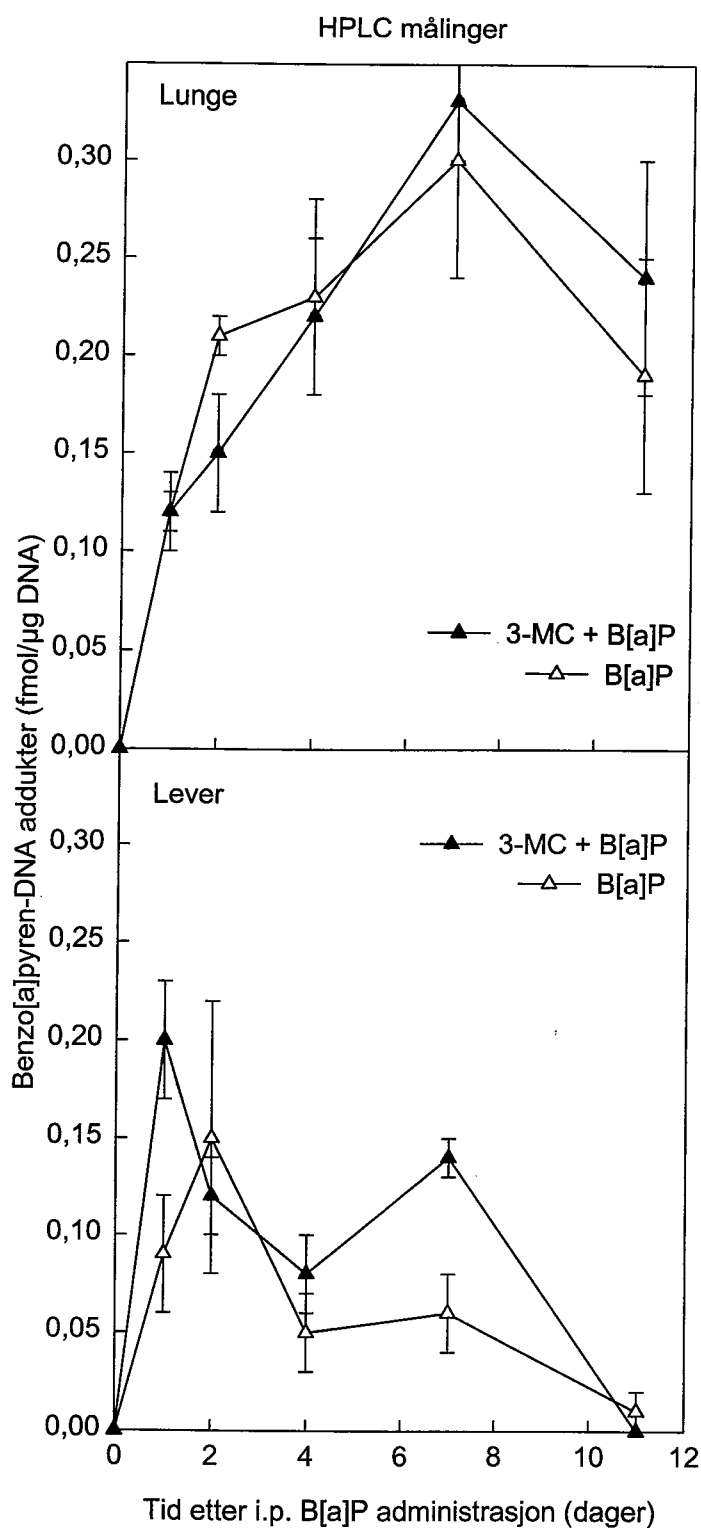
Kvantitering med ELISA (N= 52) og HPLC (N= 51) dag 1,2,4,7 og 11 etter B[a]P eksponering.

Ved bruk av HPLC påviste vi flere benzo[a]pyren tetroler, men i størst mengde var benzo[a]pyren-*r*-7, *t*-8, *t*-9, *c*-10-tetrahydrotetrol. Denne tetrolen er hydrolyseproduktet av det benzo[a]pyrenet som har vist seg å være det mest karsinogene (5).



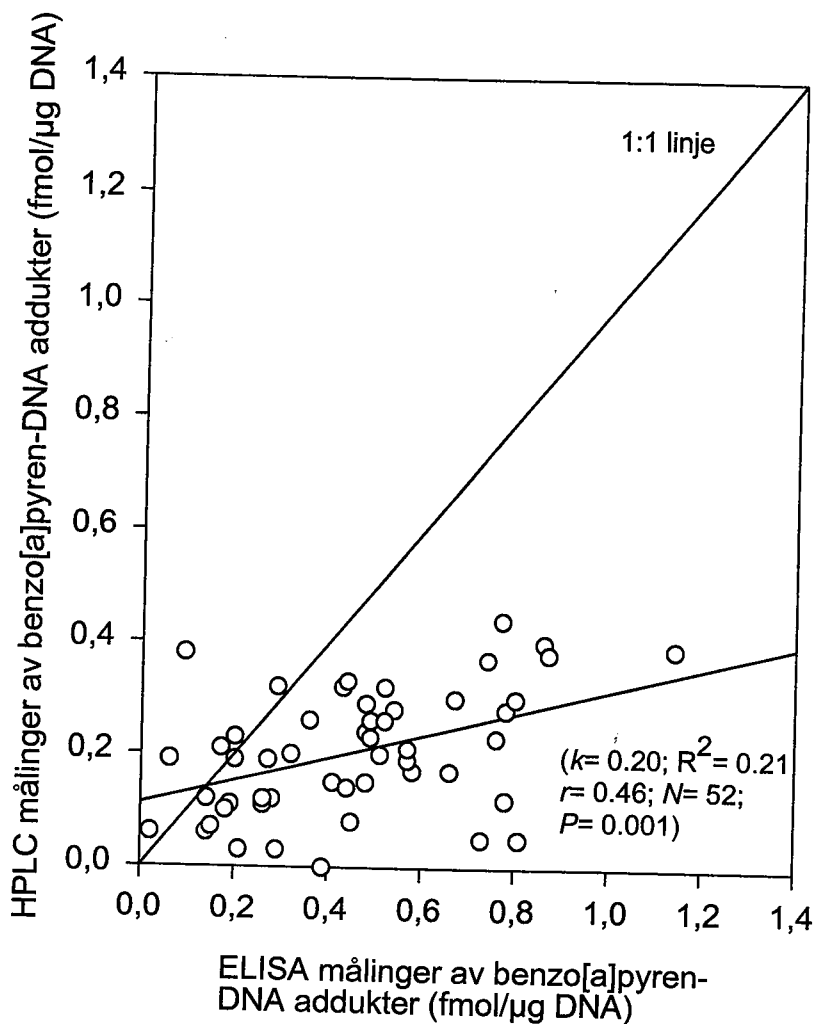
Figur 31. Struktur av benzo[a]pyren-*r*-7, *t*-8, *t*-9, *c*-10-tetrahydrotetrol

Benzo[a]pyren-DNA adduktnivåene i lunge nådde et maksimum rundt 7 dager etter en enkelt benzo[a]pyren dose i induserte og kontroll dyr målt med immunoassay og med HPLC (figur 30 og 32). Men for lever målt med HPLC nådde benzo[a]pyren-DNA adduktnivået en topp allerede 1 dag etter benzo[a]pyren dosen for både induserte og kontroll dyr (figur 32). I lever målt med ELISA nådde adduktnivået et maksimum rundt 4 dager (figur 30).



Figur 32. Benzo[a]pyren-DNA addukter fra rotter med 3-MC induisert lunge- og levervev, målt med HPLC. Det er 4-6 dyr per gruppe. Standarfeil er vist med vertikale linjer.

Sammenhengen mellom nivåene av benzo[a]pyren-DNA addukter målt med ELISA og HPLC er vist for lunge i figur 33. Korrelasjonskoeffisienten (r) for lunge var 0,46 og for lever 0,26. Vi ser at kvantitering med HPLC gir lavere verdier.



Figur 33. Scatterplot mellom benzo[a]pyren-DNA addukter i lungevev målt med to forskjellige metoder, ELISA og HPLC. Regresjonslinje og en 1:1 linje er vist. Den teoretiske 1:1 linjen angir forholdet dersom begge metodene hadde gitt samme resultat.

4.5 Diskusjon

Resultatene viser at 3-metylkolantren gav signifikant økning i benzo[a]pyren-DNA addukt dannelsen *in vivo* i både lunge og lever hos rotte målt med ELISA. Lever hadde gjennomsnittlig 4 ganger høyere adduktnivåer enn lunge for både 3-metylkolantren-induserte og kontroll dyr. Men HPLC målingene viste høyere adduktnivåer i lunge enn i lever. Ved HPLC analyse av syrehydrolysert DNA blir fire benzo[a]pyren-tetrol (hydrolyse-produkter) separert og kvantitert. Immunoassay klarer ikke å skille mellom de forskjellige adduktene. Det polyklonale antistoffet (MP 33) brukt i dette studiet gjenkjenner andre PAH-DNA addukter som ligner benzo[a]pyren. Det er derfor sannsynlig at antistoffet detekterer flere forskjellige benzo[a]pyren-DNA addukter, noe som kan forklare våre resultater.

Vi får svar på vårt spørsmål om effekten av induksjon av benzo[a]pyren-metaboliserende enzymer i rotter ved at de 3-metylkolantren induserte rottene hadde 1,5 ganger høyere addukt-nivåer enn de ikke-induserte benzo[a]pyren eksponerte rottene. I motsetning til Olsens forsøk (68) viste induksjonen av cytokrom P450 å stimulere til øket DNA-addukt dannelse og sannsynligvis høyere risiko for lever og lunge kreft. Tiden det tok

for å nå maksimum konsentrasjon av benzo[a]pyren-addukter var lik for de induserte og ikke-induserte rottene, selv om cytokrom P450 nivået var øket og konstant for de induserte rottene i forhold til de ikke-induserte.

4.6 Konklusjoner

3-metylkolantren fører til dannelse av økte konsentrasjoner PAH-DNA addukter. Kunnskap om denne effekten av cytokrom P450 induksjon er nyttig for å forstå dannelsen av PAH-DNA addukter i mennesker eksponerte for flere PAH-forbindelser. Ved vurdering av en ny metode for kvantitering av DNA-addukter fant vi en moderat sammenheng mellom HPLC og immunoassay metoden. HPLC metoden er mer spesifikk og har mange fordeler ved kvantitering av definerte PAH-DNA addukter.

4.7 Posterpresentasjon NOVA 1996

Disse resultatene ble presentert som poster på NOVA konferansen i Stockholm juni 1996. Resyme til poster finnes som **vedlegg 8**.

5 VITENSKAPELIGE ARTIKLER

Resultater fra disse prosjektene er publisert i form av publikasjoner og resymèer ved internasjonale vitenskapelige møter. Nedenfor følger en oversikt over publikasjonene:

1. Bentsen, R.K., Notø, H., og Øvrebø, S. *Bruk av 1-hydroksypyren som biomarkør ved PAH-eksponering. Målinger ved en elektrodemassefabrikk i Norge.* 43. Nordiske arbeidsmiljø møte, 28-30 august 1994, Loen, Norge. 1601994. (Abstrakt).
2. Notø, H., Halgard, K., og Bentsen, R. *Sammenligning av IOM og Gelman filterkassetter med hensyn på inhalerbart støv i prøver fra en massefabrikk.* 43. Nordiske arbeidsmiljø møte, 28-30 august 1994, Loen, Norge. 1601994. (Abstrakt).
3. Bentsen, R.K., Notø, H., and Øvrebø, S. *Evaluation of 1-hydroksypyrene as a biological marker for occupational PAH exposure.* 13th Annual Meeting of NordEMS, Beito Mountain Hotel, Norway, 16-19 Mars 1995. (Abstrakt).
4. Notø, H., Halgard, K., and Bentsen, R. *Comparison of two different personal dust samplers through examination of inhalable dust and PAH.* 44. Nordiska arbetsmiljömötet, 27-29 august 1995, Nådendal, Finland. 262-263. 1995. (Abstrakt).
5. Bentsen, R.K., Botnen, I., and Øvrebø, S. *The effect of cytochrome P450 induction on the formation of benzo[a]pyrene-DNA adducts in rats exposed to benzo[a]pyrene. Adduct measurements by immunoassay and an HPLC method.* DNA Adduct and Mutations, in Human Biomonitoring. Stockholm, Sverige. 9-13 juni 1996. (Abstrakt).
6. Notø, H., Halgard, K., and Bentsen, R.K. *Comparison of two different personal dust samplers through examination of inhalable dust and PAH.* 4th European Meeting on Mass Spectrometry in Occupational and Environmental Health. Erlangen, Tyskland, 21-23 juni 1995. (Abstrakt).
7. Notø, H., Halgard, K., Daae, H.L., Bentsen, R.K. and Eduard, W. *Comparative Study of an Inhalable and a Total Dust Sampler for Personal Sampling of Dust and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Gas and Particulate Phase.* The Analyst 121: 1191-1196, 1996.
8. Bentsen, R.K., Notø, H., Halgard, K., Øvrebø, S. *The effect of dust-protective respiration mask and the relevance of work category on urinary 1-hydroxypyrene concentration in PAH exposed electrode paste plant workers.* Manuskript sendt 5 mars 1997.
9. Bentsen, R.K., Botnen, I., Eilertsen, E., Øvrebø, S. *The effect of cytochrome P-450 induction on the formation og benzo[a]pyrene-DNA adducts in liver, lung and plasma-protein in vivo of rats exposed to benzo[a]pyrene. Adduct quantitation by immunoassay and an HPLC method.* Manuskript sendt 30. juni 1997.

De neste vitenskapelige artiklene har følgende arbeidstitler:

10. Bentsen, R.K., Jacob, J., Notø, H., og Øvrebø, Ø. *Sammenligning mellom PAH metabolitter i urin og PAH i luft.*

11. Bentsen, R.K., Notø, H., Halgard, K. Daae, H.L., og Øvrebø, S. *1-hydroksypyren i urin som markør - sammenheng med PAH i luft målt med standard kassetter og IOM prøvetakeren.*

6 VIDERE FORSØK

Resultatene fra denne undersøkelsen har gitt oss kunnskap om forholdene vedrørende PAH-eksponering, opptak, og utskillelse av PAH-metabolitter i urin ved Elkem ASA Carbon. Forøvrig er det enkelte faktorer vedrørende eksponeringsforholdene det er behov for å studere nærmere:

6.1 Undersøkelser i elektrodemassefabrikken for måling av deponering av pyren på hud

Pyren taes sannsynligvis opp gjennom huden i tillegg til via luftveiene. VanRooij *et al.* (55) estimerte at gjennomsnittlig 75% av pyrenopptaket hos koksverksarbeidere skjer via opptak gjennom huden. Quilan *et al.* (21) estimerte at hudopptak stod for gjennomsnittlig 70% av pyrenopptaket for arbeidere i et kulldestilleri. Forsøk med mus har vist at PAH opptak via hud kan gi lokale såvel som systemiske effekter som bl.a. DNA addukter i lunge- og hjertevev (10). Det kan vise seg at forholdsvis enkle yrkeshygieniske tiltak kan igangsettes for å redusere deponeringen av PAH på hud. VanRooij's målinger med deponeringsplaster (55, 57, 58) i PAH eksponert industri viste at pyren og benzo[a]pyren deponeringene var størst på håndleddene, etterfulgt av hake og nakke. Reduksjon av hudopptak bør derfor kunne oppnås ved bruk av nye tøyhansker og/eller bruk av "kjemisk hanske" og ved å dekke til hals og nakke.

6.2 Undersøkelse i inhalasjonskammer

Resultatene fra PAH undersøkelsene som ble utført ved elektrodemassefabrikken i mai 1993 og i april/mai 1994 viser at det er svak korrelasjon mellom pyren i luft og utskillelse av 1-hydroksoypyren i urin.

Ansatte i PAH eksponert industri eksponeres for pyren i dampform, som frie pyrenpartikler (aerosol) eller pyrenpartikler bundet til for eksempel koksstøv og kullstøv. Grenseverdien for PAH i Norge er $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$, og av dette utgjør pyren ofte mellom 5 og 10%. Vi vet at hudopptak kan være en viktig opptakskilde under yrkesmessig eksponering for PAH. Eksponering for pyren av forsøkspersoner i eksponeringskammer vil gi svar på om innåndingseksponering for PAH viser god korrelasjon mellom eksponering og utskillelse av pyren.

En prosjektprotokoll for et slikt forsøk er forelagt fra Toksikologisk seksjon ved STAMI (1996). I et slikt forsøk må partikkelfordelingen karakteriseres, og fordelingen mellom partikler og damp må måles kontinuerlig.

6.3 Identifisering og måling av forskjellige PAH-metabolitter i urin fra PAH-eksponerte arbeidere

Det er forskjell på opptaket mellom flyktige og ikke-flyktige PAH (59). Ved å studere utskillelsen av PAH-metabolitter i urin får vi en kvantitativ beskrivelse av opptaket av forskjellige PAH-forbindelser. Arbeidet med identifisering av to metabolitter i urin fra operatørene ved elektrodemassefabrikken fortsetter.

7 MÅLESTRATEGI FOR OVERVÅKING AV PAH EKSPONERING. FORSLAG TIL TILTAK FOR REDUKSJON AV INDIVIDUELT PAH OPPTAK.

Administrativ norm for partikulært PAH i arbeidsatmosfæren er $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Tilsvarende norm finnes ikke for konsentrasjoner av 1-hydroksypyren i urin ved PAH eksponert arbeide. Bestemmelse av PAH i luft beskriver den ytre eksponeringen over arbeidsskiftet. Men 1-hydroksypyren i urin som eksponeringsindikator for PAH gir mer informasjon om operatørene individuelt fordi den beskriver opptak av total PAH, metabolisme og utskillelse for hver enkelt person. Våre undersøkelser viser at denne prosessen påvirkes av faktorer som maskebruk, arbeidsoperasjon og røykevaner i tillegg til mengden av PAH i arbeidsatmosfæren. I tillegg vil konsentrasjonen av 1-hydroksypyren i urin være avhengig av når urinprøven avgis. Utskilt 1-hydroksypyren i urin har vist seg å være en god indikator på opptaket av andre PAH-forbindelser. Men vi må ta hensyn til at forholdet mellom pyren og andre PAH varierte mellom arbeidsoperasjonene. Dette gjør vi ved samtidige målinger av pyren og PAH i med personbåret utstyr. Sammen med luftmålinger kan biologisk monitorering med 1-hydroksypyren som eksponeringsindikator brukes til å overvåke effekten av eksponeringreduserende tiltak i bedriften. Overvåking av PAH eksponering i elektrodemassefabrikken kan derfor være en kombinasjon av monitorering av partikulært og gassformig PAH i arbeidsatmosfæren og bestemmelse av 1-hydroksypyren i urin.

Forebygging av opptak av PAH via luftveiene og via huden kan igangsettes ved flere tiltak som rutinemessig benyttes i yrkeshygiene. Opplæring og oppfølging av de ansatte er viktig i slike prosesser. Bruk av støvmaske under arbeidet reduserer eksponeringen for PAH i betydelig grad. Aktiviteter for å forbedre arbeidspraksis for å øke arbeidernes bevissthet om hudkontaminering har resultert i etterfølgende årlige reduksjoner i utskillelsen av 1-hydroksypyren i et aluminiumsverk og i et koksverk (14,43). Bruk av rent tøy og nye hansker samt vask av hender og ansikt før pauser ved hvert skift har redusert hudeksponeringen i tidligere publiserte undersøkelser (gjennomsnittlig 37 til 50% over arbeidsuken) (14,43). Hvis hudopptaket av PAH er av betydning i Elkem ASA Carbon vil slike tiltak kunne redusere PAH opptaket. Hudens permeabilitet øker ved fuktighet og varme. Badstu etter endt skift vil derfor øke opptaket av PAH deponert på huden, og bør praktiseres kun etter grundig kroppsvask.

8 REFERANSER

1. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Polynuclear aromatic compounds, *vol 32 Part 1*. Chemical, environmental and experimental data. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1983.
2. Weston, A. and Bowman, E.D. Fluorescence detection of benzo[a]pyrene-DNA adducts in human lung. *Carcinogenesis*, *12*: 1445-1449, 1991.
3. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans International Agency for Research on Cancer, *vol 34 Part 3*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1983.
4. Viau, C., Carrier, G., Vyskocil, A. and Dodd, C. Urinary excretion kinetics of 1-hydroxypyrene in volunteers exposed to pyrene by the oral and dermal route. *Science Tot. Environ.* *163*: 179-186, 1995.
5. Hall, M. and Grover, P.L. Polycyclic aromatic hydrocarbons: Metabolism, activation and tumor initiation. In: C.S. Cooper and P.L. Grover (eds.), *Handbook of experimental pharmacology*, vol 94/II. Chemical carcinogenesis and mutagenesis II, pp. 327-372, Berlin: Springer Verlag. 1990.
6. Andreassen, A., Kure, E.H., Nielsen, P.S., Autrup, H. and Haugen, A. Comparative synchronous fluorescence spectrophotometry and ³²P-postlabelling analysis of PAH-DNA adducts in human lung and the relationship to TP53 mutations. *Mutat. Res.*, *368*: 275-282, 1996.
7. Beach, A.C. and Gupta, R.C. Human biomonitoring and the ³²P-postlabeling assay. *Carcinogenesis*, *13*: 1053-1074, 1992.
8. Hansen, A.M., Poulsen, O.M. and Christensen, J.M. Correlation of levels of volatile versus carcinogenic particulate polycyclic aromatic hydrocarbons in air samples from smokehouses. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1996.
9. Øvrebø, S., Haugen, A., Fjeldstad, P.E., Hemminki, K. and Szyfter, K. Biological monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon in an electrode paste plant. *J. Occup. Med.* *36*: 303-310, 1994.
10. Randerath, E., Mittal, D. and Randerath, K. Tissue distribution of covalent DNA damage in mice treated dermally with cigarette "tar": preference for lung and heart DNA. *Carcinogenesis*. *9* (1): 75-80, 1988.
11. Jongeneelen, F.J. Biological monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons; 1-hydroxypyrene in urine of people. *Toxicol. Lett.* *72*: 205-211, 1994.
12. Harvey, R.G. Polycyclic aromatic hydrocarbons: Chemistry and carcinogenesis. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
13. Jongeneelen, F.J. and VanRooij, J.G.M. Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons: 1-hydroxypyrene in urine. In: WHO-OCH meeting 31 May-2 June, 1994.
14. Quinlan, R., Kowalczyk, G., Gardiner, K. and Calvert, I. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in coal liquefaction workers: impact of a workwear policy on excretion of urinary 1-hydroxypyrene. *Occup. Environ. Med.* *52*: 600-605, 1995.

15. Øvrebø, S., Haugen, A., Farmer, P.B. and Anderson, D. Evaluation of biomarkers in plasma, blood, and urine samples from coke oven workers: significance of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Occup. Environ. Med.* 52: 750-756, 1995.
16. Jongeneelen, F.J., Anzion, R.B.M. and Henderson, P.T. Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine. *J. Chromatogr.* 413: 227-232, 1987.
17. Jacob, J., Brune, H., Gettbarn, G., Grimmer, D., Heinrich, U., Mohtashamipur, K., Pott, F. and Wenzel-Hartung, R. Urinary and faecal excretion of pyrene and hydroxypyrene by rats after oral, intraperitoneal, intracheal or intrapulmonary application. *Cancer Lett.* 46: 15-20, 1989.
18. Grimmer, G., Dettbarn, G. and Jacob, J. Biomonitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons in highly exposed coke plant workers by measurements of urinary phenanthrene and pyrene metabolites (phenols and dihydrodiols). *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 65: 189-199, 1993.
19. Jongeneelen, F.J., Bos, R.P., Anzion, R.B.M., Theuws, J.L.G. and Henderson, P.T. Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Scand. J. Work Environ. Health*, 12: 137-143, 1986.
20. Grimmer, G., Brune, H., Dettbarn, G., Jacob, J., Mohtashamipur, E., Norpoth, K. and Wenzel-Hartung, R. Urinary and faecal excretion of phenanthrene and phenanthrols by rats following oral, intraperitoneal, or intrapulmonary application. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 2: 39-47, 1991.
21. Quinlan, R., Kowalczyk, G., Gardiner, K., Calvert, I.A., Hale, K. and Walton, S.T. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in coal liquefaction workers: the value of urinary 1-hydroxypyrene excretion in the development of occupational hygiene control strategies. *Ann. Occup. Hyg.* 39: 329-346, 1995.
22. Levin, J.O. First international workshop on hydroxypyrene as a biomarker for PAH exposure in man -summary and conclusions. *Sci. Total Environ.*, 163: 165-168, 1995.
23. Menzie, C.A., Potocki, B.B. and Santodonato, J. Exposure to carcinogenic PAHs in the environment. *Environmental Science and Technology*, 26: 1278-1284, 1992.
24. Jongeneelen, F.J. Biological exposure limit for occupational exposure to coal tar pitch volatiles at cokeovens. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 63: 511-516, 1992.
25. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Polynuclear aromatic compounds, *vol 34, part 3*. Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1984.
26. Mark, D. and Vincent, J.H. A new personal sampler for airborne total dust in workplaces. *Ann. occup. Hyg.* 30: 89-102, 1986.
27. Vincent, J.H. and Armbruster, L. On the quantitative definition of the inhalability of airborne dust. *Ann. Occup. Hyg.* 24: 245-248 (1981).
28. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Particle size selective sampling in the workplace. Report of the ACGIH Technical Committee on Air Sampling Procedures. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio. ACGIH Technical Committee, 1985.

29. Lao, R.C. and Thomas, R.S. The volatility of PAH and possible losses in ambient sampling. In: A. Bjørseth and A.J. Dennis (eds.), Polynuclear Aromatic Hydrocarbons: Chemistry and Biological Effects, pp. 829-839, Columbus, Ohio: Battelle Press. 1980.
30. Andersson, K., Levin, J.O and Nilsson, C.A. Sampling and analysis of particulate and gaseous polycyclic aromatic hydrocarbons from coal tar sources in the working environment. *Chemosphere*, 12: 197-207, 1983.
31. Levin, J.O; Nilsson, C.A. and Andresson, K. *Chemosphere*, 6: 595-1977.
32. Andersson, K., Levin, J.O., Lindahl, R. and Nilsson, C.A. *Chemosphere*, 10: 143-1981.
33. U.S.NIOSH Manual of analytical methods, 3rd ed. NIOSH Pub. No. 84-100. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health. 1985.
34. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Polynuclear aromatic hydrocarbons, *vol 33, part 2*. Carbon blacks, mineral oils (lubricant base oils and derived products) and some nitroarenes. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1983.
35. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Polynuclear aromatic compounds, *vol 35, part 4*. Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1984.
36. Petry, T., Schmid, P. and Schlatter, C. Airborne exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and urinary excretion of 1-hydroxypyrene of carbon anode plant workers. *Ann. occup. Hyg.* 40: 345-357, 1996.
37. Quinlan, R., Kowalczyk, G., Hale, K., Walton, S. and Calvert, I. Urinary 1-hydroxypyrene. A biomarker for polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in coal liquefaction workers. *Occup. Med.* 45: 63-68, 1995.
38. Boeniger, M.F., Lowry, L.K. and Rosenberg, J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1993.
39. Jongeneelen, F.J., Van Leeuwen, F.E., Oosterink, S., Anzion, R.B.M., Van der Loop, F., Bos, R.P. and Van Veen, H.G. Ambient and biological monitoring of cokeoven workers: determinants of the internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Br. J. Ind. Med.* 47: 454-461, 1990.
40. American Conference of Governmental Industrial Hygienists 1993-1994 Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1993.
41. Buchet, J.P., Gennart, J.P., Mercado-Calderon, F., Delavignette, J.P., Cupers, L. and Lauwerys, R. Evaluation of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a coke production and a graphite electrode manufacturing plant: assessment of urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a biological indicator of exposure. *Br. J. Ind. Med.* 49: 761-768, 1992.
42. VanRooij, J.G.M., Veeger, M.M.S., Bodelier-Bade, M.M., Scheepers, P.T.J. and Jongeneelen, F.J. Smoking and dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons as sources of interindividual variability in the baseline excretion of 1-hydroxypyrene in urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 66: 55-65, 1994.

43. VanRooij, J.G.M. Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among workers. Nijmegen: Thesis Nijmegen, 1994.
44. Levin, J.O., Rhèn, M. and Sikström, E. Occupational PAH exposure: urinary 1-hydroxypyrene levels of coke oven workers, aluminium smelter pot-room workers, road pavers, and occupationally non-exposed persons in Sweden. *Sci. Total Environ.* 163: 169-177, 1995.
45. Notø, H., Halgard, K., Daae, H.-L., Bentsen, R.K. and Eduard, W. Comparative study of an inhalable and a total dust sampler for personal sampling of dust and polycyclic aromatic hydrocarbons in the gas and particulate phase. *Analyst*, 121: 1191-1196, 1996.
46. Viau, C. and Vyskocil, A. Patterns of 1-hydroxypyrene excretion in volunteers exposed to pyrene by the oral and dermal route. *Sci Total Environ.* 163: 187-190, 1995.
47. Boogaard, P.J. and van Sittert, N.J. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in petrochemical industries by measurement of urinary 1-hydroxypyrene. *Occup. Environ. Med.* 51: 250-258, 1994.
48. Øvrebø, S., Fjeldstad, P.E., Kure, E.H., Haugen, Å. and Grzybowska, E. Response: Correspondance letter. *Environ. Health Persp.* vol 104 (4),1996.
49. VanRooij, J.G., Bodelier-Bade, M.M., Hopmans, P.M., and Jongeneelen, F.J. Reduction of urinary 1-hydroxypyrene excretion in coke-oven workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons due to improved hygienic skin protective measures. *Ann. Occup. Hyg.* 38: 247-256, 1994.
50. Bouchard, M. and Viau, C. Urinary excretion kinetics of pyrene and benzo[a]pyrene metabolites following intravenous administration of the parent compounds or the metabolites. *Toxicology and applied pharmacology*, 139: 301-309, 1996.
51. Jongeneelen, F.J., Anzion, R.B.M., Scheepers, P.T.J., Bos, R.P., Henderson, P.T., Nijenhuis, E.H., Veenstra, S.J., Brouns, R.M.E., and Winkes, A. 1-Hydroxypyrene in urine as a biological indicator of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in several work environments. *Ann. Occup. Hyg.* 32: 35-43, 1988.
52. Viau, C., Vyskocil, A., Tremlay, C. and Morisette, L. Urinary excretion of 1-hydroxypyrene in workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2: 267-276, 1993.
53. Sesardic, D., Davies, D.S., Edwards, R. and Boobis, A.R. Identification of the major isoenzyme of cytochrome P450 induced by cigarette smoking in man. Sotaniemi EA, Pelkonen, O. (eds). *Enzyme induction in man.* Taylor and Francis, London. 33-46, 1996.
54. Pelkonen, O., Pasanen, M., Kuha, H., Gachakji, B., Kairaluoma, M., Sotaniemi, E.A., Park, S.S., Friedman, F.K. and Gelboin, H.V. The effect of cigarette smoking on 7-ethoxyresorufin O-deethylase and other monooxygenase activities in human liver: analysis with monoclonal antibodies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 22: 125-134, 1986.
55. VanRooij, J.G., Bodelier-Bade, M.M., and Jongeneelen, F.J. Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers. *Br. J. Ind. Med.* 50: 623-632, 1993.

56. Schmucker, D.L., Woodhouse, K.W., Wang, R.R., Wynne, H., James, O.F., McManus, M. and Kremers, P. Effects of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases. *Clin. Pharmacol. Ther.* 48: 365-374, 1990.
57. VanRooij, J.G.M., Van Lieshout, E.M.A., Bodelier-Bade, M.M., and Jongeneelen, F.J. Effect of the reduction of skin concentration on the internal dose of creosote workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Scand. J. Work Environ. Health*, 19: 200-207, 1993.
58. VanRooij, J.G.M., Bodelier-Bade, M.M., De Loeff, A.J.A., Dijkmans, A.P.G., and Jongeneelen, F.J. Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among aluminium workers. *Med. Lav.* 83: 519-529, 1992.
59. VanRooij, J.G.M., De Roos, J.H.C., Bodelier-Bade, M.M., and Jongeneelen, F.J. Absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons through human skin: Differences between anatomical sites and individuals. *J. Toxicol. Environ. Health*, 38: 355-368, 1993.
60. Roy, T.A., Yang, J.J. and Czerwinski, M.H. Evaluating the percutaneous absorption of polynuclear aromatics using in vivo and in vitro techniques and structure relationships. *Alternative Methods in Toxicology: Approaches to Validation* (A. M. Goldberg, Ed.), 5: 471-482, 1987.
61. Ng, K.M.E., Chu, I., Bronaugh, R.L., Franklin, C.A and Somers, L.A. Percutaneous absorption and metabolism of pyrene, benzo[a]pyrene, and di(2-ethylhexyl)phtalate: comparison of in vitro and in vivo results in the hairless guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 115: 216-223, 1992.
62. Ny, T.E., Heederik, D., Kromhout, H. and Jongeneelen, F. The relationship between polycyclic aromatic hydrocarbons in air and in urine of workers in a Söderberg potroom. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54: 227-284, 1993.
63. Bjørseth, A., Bjørseth, O., and Fjeldstad, P.E. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the work atmosphere. Determination of area-specific concentrations and job-specific exposure in a vertical pin Söderberg aluminium plant. *Scand. J. Work Environ. Health*, 7: 223-232, 1981.
64. Cook, J., Hieger, C.L. and Hieger, I. The isolation of a cancer producing hydrocarbon from coal tar. *J. Chem. Soc.* 396-405, 1933.
65. Weston, A., Bowman, E.D., Carr, P., Rothman, N., and Strickland, P.T. Detection of metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine. *Carcinogenesis*, 14: 1053-1055, 1993.
66. Strickland, P.T., Kang, D., Bowman, E.D., Fitzwilliam, A., Downing, T.E., Rothman, N., Groopman, J.D., and Weston, A. Identification of 1-hydroxypyrene glucuronide as a major pyrene metabolite in human urine by synchronous fluorescence spectroscopy and gas chromatography - mass spectrometry. *Carcinogenesis*, 15: 483-487, 1994.
67. Boogaard, P.J. and van Sittert, N.J. Urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in workers in petrochemical industries: baseline values and dermal uptake. *Sci. Total Environ.*, 1995.
68. Olsen, J.H., Wallin, H., Boice, J.D.J., Rask, K., Schulgen, G., and Fraumeni, J.F.J. Phenobarbital, drug metabolism, and human cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prev.* 2: 449-452, 1993.
69. Yang, S.K., Selkirk, J.K., Plotkin, E.V., and Gelboin, H.V. Kinetic analysis of the metabolism of benzo(a)pyrene to phenols, dihydrodiols, and quinones by high-pressure chromatography compared to

analysis by aryl hydrocarbon hydroxylase assay, and the effect of enzyme induction. *Cancer Res.* 35: 3642-3650, 1975.

70. Petruzzeli, S., Camus, A-M., Carossi, L., Ghelarducci, L., Rindi, M., Menconi, G., Angeletti, C.A., Ahotupa, M., Hietanen, E., Aitio, A., Saracci, R., Bartsch, H. and Giuntini, C. Long-lasting effects of tobacco smoking on pulmonary drug-metabolizing enzymes: a case-control study on lung cancer patients. *Cancer Res.* 48: 4695-4700, 1988.

71. Storm, J.E., Collier, S.W., Stewart, R.F. and Bronaugh, R.L. Metabolism of xenobiotics during percutaneous penetration: Role of absorption rate and cutaneous enzyme activity. *Fundam. Appl. Toxicol.* 15: 132-141, 1990.

72. Ross, J., Garret, N., Klingerman, A., Erexson, G., Bryant, M., Earley, K., Gupta, R. and Nesnow, S. Formation and Persistence of Novel Benzo(a)pyrene Adducts in Rat Lung, Liver, and Peripheral Blood Lymphocyte DNA. *Cancer Res.* 50: 5088-5094, 1990.

73. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 256-275, 1951.

9 VEDLEGG

1. Spørreskjema for innsamling av prøver. Elektrodemassefabrikken 1994.
2. Informasjonsbrosjyre om PAH og maskebruk. I forbindelse med prøvetakingen på elektrodemassefabrikken i 1994. Redusert størrelse.
3. Resultater av 1-hydroksypyren, PAH og pyren data samt personlige opplysninger fra prøvetakingen i elektrodemassefabrikken i 1994.
4. Først side i artikkel for publikasjon av resultatene fra 1994 undersøkelsen i elektrodemassefabrikken: *"The effect of dust-protective respiration mask and the relevance of work category on urinary 1-hydroxypyrene concentration in PAH exposed electrode paste plant workers"*.
5. Resultater av partikulært PAH. SINTEF avd. OSLO 1993 målingene i elektrodemassefabrikken.
6. Resultater av PAH på adsorbent, STAMI, 1993.
7. Abstrakt til poster *"Evaluation of 1-hydroksypyrene as a biological marker for occupational PAH exposure"*. NordEMS møte, Beito Fjell Hotel, 16-19 mars 1995.
8. Abstrakt til poster *" The effekt of cytochrome P450 induction on the formation of benzo[a]pyrene-DNA adducts in rats exposed to benzo[a]pyrene. Adduct measurements by immunoassay and an HPLC method"*. Adduct and Mutations in Human Biomonitoring, Stockholm, Sverige 9-13 juni 1996.

PAH-målinger i massefabrikken MASKEBRUKSFORSØK

1. ANSATTNUMMER: _____

FØDSELSÅR: _____

ANTALL ÅR ANSATT: _____ (evt. utvid spørsmålet til lignende type
industri i tidligere arbeidsforhold)

2. DATO (prøvetakning): _____ FØR SKIFT kl.: _____
ETTER SKIFT kl.: _____

3. SKIFT: FM, EM, Natt: _____ ukedag
Hvor mange timer siden siste skift: _____ timer

4. Angi arbeid og varighet for de arbeidsoperasjonene med lengst varighet idag; samt angi antall timers bruk av maske ved disse arbeidsoperasjonene:

ARBEIDS- OPERASJON	Tidspunkt kl/ VARIGHET	3m "8835" STØVMASKE	"4255" KOMBI /AIRSTREAM	MASKE IKKE BRUKT
1.				
2.				
3.				

BLANDERE: ANTALL KVALITETSKONTROLLER I BLANDEMASKINENE IDAG: _____

5. Problemer med maskebruk? Er masken for.....

VARM	KALD	TUNG	TRANG	UBEKVEM	LUKTER

Får du problemer med å

PUSTE	SE	BEVEGELSER

6. Synes du at masken tettet godt rundt ansiktet? _____

7. Brukte du kjemisk hanske ved skiftet idag? Klokkeslett? _____
Hva med vanlige stoffhansker?

8. RØYKING

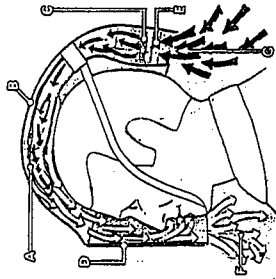
Det er viktig for målingene at svarene er presise:

	Sett kryss	Antall sigaretter/ dag	Antall år røyket	Antall år/mnd siden sluttet
AKTIV				
SLUTTET				
PASSIV				

Takk for hjelpen!

MASKEBRUK & FOREBYGGING

På Elkem brukes det masker og luftrenschjelmmer. Nedenfor ser du hvordan "Airstream" masken fungerer:



A: Hovedfilter B: Hjelm skall C: Nebor og vifte
D: Hengsel klart visir E: Forfilter
F: Utløp av renset luft G: Inntak av forurenset luft

Figuren er hentet fra en brosjyre fra Racal-Amplivox.

Den forurensete luften suges inn ved nakken gjennom et grov-filter og så gjennom et hovedfilter før den passerer mellom ansiktet og visiret og ut. De fleste skadelige PAH stoffene sitter festet på partikler. I "Airstream" masken fanges disse PAH-partiklene opp på filter slik at den luften du puster inn er ren.

En annen type maske er engangsmasken "3M 8835" som festes over nese og munn. Denne masken har også to typer filtre: det ytterste som fanger opp de store PAH-partiklene, samt støv og rusk, og et filter innenfor som fanger opp PAH i partikkelform. Dette er også en bra og effektiv maske.

Sot, støv og store PAH-partikler fester seg i lungevevet. PAH utenpå partiklene løses opp i væske og trenger seg gjennom lungevevet og inn i kroppssystemet. Men selv når PAH blir tatt opp av kroppen er de vanskelige å fordøye og bli kvitt. De mer gassaktige stoffene (de som vi også noen ganger kan lukte) trenger lettere igjennom hud og lunges. Disse er de minst skadelige stoffene. Maskene vi har idag beskytter ikke godt mot gass-PAH. Ifølge den norske loven er det heller ikke påbudt å bruke gassfiltere i maskene. Men vi på STAMI vil også måle gass-PAH for å vurdere om mengdene hos deg kan være skadelige.

Hvis vi sammen kan kartlegge hvor på din arbeidsplass du er mest utsatt for skadelige PAH-stoffer kan vi sammen finne frem til måter å verne og vise forsiktighet i disse situasjonene slik at risikoen minsker for at du skal få helseskader.



Statens
arbeidsmiljøinstitutt

PAH & MASKEBRUK

Mange av dere har i løpet av de siste årene deltatt og gitt prøver til STAMI til såkalte "arbeidsmiljøovervåknings"-prosjekter. Det kan ofte være vanskelig å få lettfattelige forklaringer på hva det er vitenskapen ønsker å finne ut av. I dette lille heftet vil jeg gi deg en forklaring på hva PAH i arbeidsluften er og hvilke virkninger disse kjemiske stoffene har på kroppen. Dette er et omfattende og viktig forskningsfelt, fordi det betyr at vi kan gi deg råd og risikoveiledning når det gjelder det "usynlige" arbeidsmiljøet ditt. Også fordi vårt neste prosjekt gjelder maskebruk vil jeg fortelle hvorfor riktig bruk av masker kan forhindre de skadelige virkningene vi kan oppleve med PAH.

PAH

Polysykliske aromatiske hydrokarboner

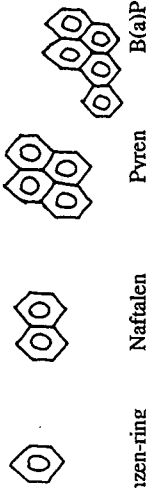
Hva er PAH? PAH er samlenavnet på en gruppe kjemiske stoffer som frigjøres ut i luften når vi brenner kull, oljeprodukter og annet organisk materiale. Ved dyreforsøk er det påvist at enkelte PAH'er, som vi blant annet finner i industrien, har en kreftfremkallende effekt. I London på 1770-tallet var det en lege ved navn Sir Percival Pott som først så sammenhengen mellom PAH eksponering og kreft; han oppdaget hudkreft hos feiere som arbeidet med sot og tjære.

Hvor finnes PAH? Det er ikke bare i industrien vi finner PAH. Vi omgir oss også med PAH i hjemmet og i bymiljøet. På grillen dannes PAH i steikskorpa. Når du blåser ut stearinlyset er det PAH i den ubehagelige etterrøyken. PAH finnes i sigarettøyk. Eksosene fra bensin og diesel-bilene inneholder PAH-stoffer. Men her snakker vi om små mengder helseskadelige stoffer i sammenligning med industriforurensingen. Kildene til de største naturlige forekomstene av PAH finner vi ved vulkan-utbrudd og ved skogbrann.

Ikke alle PAH-stoffer er kreftfremkallende. Men et av de vanligste skadelige stoffene du omgir deg med på din arbeidsplass er benzo(a)pyren. Dette er et stoff som vi måler mengden av på Elkem Carbon.

FAKTARUTE

PAH består av to eller flere aromatiske benzenringer bundet sammen som for eksempel vist nedenfor:



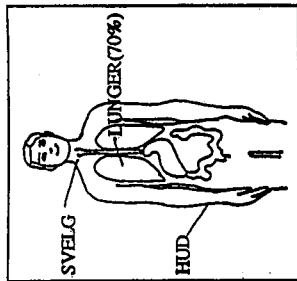
(Disse stoffene er bygget opp av flere benzen-ringer)

Noen PAH'er finnes i gassform, og resten som partikler eller i dråper. Dråper og partikler samles på filter ved maskebruk. Det er partiklene som er de største og mest skadelige PAH'ene.

EFFEKTEN

Hvordan vet vi at vi har tatt til oss PAH fra lufta?

OPPTAKSVEIENE I KROPPEN:



Du merker ikke nødvendigvis at du får i deg kullstøv og tjærestoffer. Hverken benzo(a)pyren eller pyren lukter spesielt sterkt, men de kan føles irriterende på hud og i halsen.

Fototoksisk reaksjon. Hudkontakt med sot og tjærestoffer kan gi hudekslem med en brennende eller kløvende følelse. I sollys kan eksponeringen gi en *foto toksisk reaksjon* som føles som en kraftig solforbrenning, og også misfarging av huden. Avhengig av hvilke PAH'er man har vært i kontakt med er det forskjellige grunner til at vi får slike reaksjoner. I noen tilfeller skyldes det at hudcellene blir porøse og stoffer (enzymet) lekker ut av cellen.

Skader på arvestoffet: Noen PAH stoffer har evnen til å trenge seg inn i kjernen av cellene våre og feste seg til spiralen av arvestoffmaterialet (DNA) som ligger der inne. På denne spiralen sitter det blant annet informasjon om ny celledeling (vi danner nye celler hele livet). Klarer PAH stoffene å feste seg på arvestoffet vil de kunne forkludre informasjonen som blir kopiert inn i de nye cellene, og vi får skadede celler som oppfører seg unormalt. Hvis skadede celler får leve, kan de vokse og bli til svulster, godartede eller i verste fall ondartede.

Heldigvis driver kroppen selv kontinuerlig "DNA-reparasjon", og kvitter seg med arvestoff som ikke holder mål. Men dette biologiske systemet kan overbelastes. Reparasjonsstoffene maktet ikke å følge opp alle PAH ødeleggelsene, og vi får skadede celler som får leve. Den skadelige dosen av et kreftfremkallende stoff bestemmes av et samspill mellom PAH-eksponeringen, metabolismen, og av DNA reparasjonssystemet vårt. Derfor reagerer vi alle forskjellig. Det er som med røyking. Noen blir syke, andre ikke.

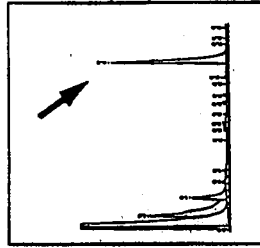
VÅRE BIOLOGISKE PRØVER

Hvordan kan en urinprøve fortelle noe om hva jeg har vært i kontakt med i dag?

En vanlig måte å måle PAH-eksponeringen i lufta på er å bruke filterpumper festet til jakke-kraven. Men hvor mye stoff som har vært i lufta rundt deg forteller ikke nøyaktig hva du har tatt opp i kroppen, for det varierer fra person til person. En nederlandsk forsker utviklet i 1980-åra en metode for å måle mengden av noen PAH stoffer i urin, spesielt pyren. Fordøyelsen vår spalter strukturen til de stoffene vi tar i oss (mat, drikke, forurensing osv) og skiller disse ut i en enklere form (som *metabolitter*).

FAKTARUTE

Basert på deres kjemiske egenskaper kan vi med avansert utstyr skille de forskjellige PAH'ene fra hverandre både i luft og i urin.



Fra våre analyser får vi et diagram som viser mange av stoffene i luft/urin-prøvene. Den toppen vi markerer på diagrammet, og representerer pyren-metabolitten 1-hydrokspyren

Blodprøver: I koksverk har det blitt funnet spor av tjærestoffer bundet til arvestoffene (DNA) til flere av de ansatte. Dette skjer også i annen type industri. Når PAH stoffene reagerer med biologiske molekyler på denne måten danner de såkalte PAH-DNA *addukter* som kan skade arvestoffet slik som beskrevet tidligere. I en blodprøve har vi mange typer celler, blant annet de røde cellene som frakter oksygen, og de hvite cellene våre hvor blant annet noen utgjør immunforsvaret vårt. De røde cellene har ikke DNA, derfor skiller vi ut de hvite cellene i blodprøven og måler hvor mye PAH-stoffer vi finner i disse cellene. Dette er en måte å måle hvor mye PAH som er tatt opp i kroppen. Slike tester kan aldri fortelle hvem som kommer til å få kreft eller annen sykdom, men ved å måle skader på arvestoffet på denne måten kan vi lettere si noe om den fremtidige risikoen for sykdom.

VEDLEGG3.

Person nr.	Dato start	Filter nr. Gelman	Arbeids operasjon	1-HP før skift	1-HP etter skif	Differasen 1-HP	Kreatinin før skift	Kreatinin etter skift	Røyke-status	Alder
1	25.apr.94	14	2		17,1		8,2	1,6	0	26
1	26.apr.94	39	2	10,9	12,7	1,8	5,7	2,2	0	26
1	27.apr.94	67	2	4,6	17,3	12,7	3	2	0	26
1	28.apr.94		2	24,3	21,5	-2,8	6,6	4,1	0	26
1	29.apr.94		2	14,6	21,5	6,9	5,1	8,4	0	26
1	02-MAY-94		2	3,2	5,6	2,4	6,6	6,1	0	26
1	03-MAY-94	95	2	7,7	9,1	1,4	7,6	4,2	0	26
1	04-MAY-94	124	2	9	10,2	1,2	6,6	6,9	0	26
1	05-MAY-94		2	3,5	13,8	10,3	6,5	7,4	0	26
1	06-MAY-94		2	10	10,9	0,9	4,6	7,6	0	26
2	25.apr.94		3	1,4	19,3	17,9	3,9	5,6	1	31
2	26.apr.94	43	3	10	15,7	5,7	8	8,6	1	31
2	27.apr.94	64	3	10,6	24,1	13,5	6,8	8,3	1	31
2	28.apr.94		3	22,3	54,5	32,2	6,3	4,9	1	31
2	29.apr.94		3	18	69,6	51,6	10,3	6	1	31
2	02-MAY-94		2	3,5	26	22,5	12,8	6	1	31
2	03-MAY-94	96	3	7	18	11	10,5	3,6	1	31
2	04-MAY-94	120	2	15,5	28,9	13,4	13,3	4,1	1	31
2	05-MAY-94		3	5	25,9	20,9	3,9	6,4	1	31
3	25.apr.94		4	3,3	19,6	16,3	11	4	1	32
3	26.apr.94	19	4	14,6	11	-3,6	8,7	2,9	1	32
3	27.apr.94	37	4	6,8	17,3	10,5	7,7	6,4	1	32
3	28.apr.94		4	14	34,9	20,9	14,2	4,1	1	32
3	29.apr.94		4	19,1	33	13,9	7,4	8,6	1	32
3	02-MAY-94		4	3,4	10	6,6	6,9	3	1	32
3	03-MAY-94	103	4	5,2	9,8	4,6	8,2	2,7	1	32
3	04-MAY-94	119	4	5,4			6,2	2,8	1	32
3	05-MAY-94	149	2	18	14,8	-3,2	6,2	2,2	1	32
3	06-MAY-94		4	9,2	19,6	10,4			1	32
4	25.apr.94		4	4,6	18,6	14	7,8	7,4	1	46
4	26.apr.94	20	2	11,3	23,6	12,3	3,2	2,7	1	46
4	27.apr.94		2	12,7			4,2		1	46
4	28.apr.94		2	1,5	16,9	15,4	0,7	2,4	1	46
4	29.apr.94		2	7,5	18,4	10,9	6,2	12,4	1	46
4	02-MAY-94	77	2	2,2	18,5	16,3	10	6,6	1	46
4	03-MAY-94	108	3	7,5	13,4	5,9	8,5	6,5	1	46
4	04-MAY-94	130	3	7,1	11,5	4,4	5,7	4,4	1	46
4	05-MAY-94	144	2	9,8	20,5	10,7	7,1	6	1	46
4	06-MAY-94		4	5,6	8,6	3	11,3	11,2	1	46
5	25.apr.94		2	5,4			2,7	5,6	1	40
5	26.apr.94	22	2	24	34,9	10,9	5,2	2,2	1	40
5	27.apr.94	49	2	12,5	26,9	14,4	3,2	2	1	40
5	28.apr.94		2	6,7	40,9	34,2	3,5	3	1	40
5	29.apr.94		2	14,9	24,7	9,8	5,1	1,4	1	40
5	02-MAY-94	78	2	3,3	16,7	13,4	0,6	4,1	1	40
5	03-MAY-94	105	2	11,8	14,5	2,7	5,7	2,7	1	40
5	04-MAY-94	132	2	8,5	25,6	17,1	10	2,3	1	40
5	05-MAY-94	148	4	13,9	23,5	9,6	10,2	1,9	1	40
5	06-MAY-94		2	11,2	37,7	26,5	8,7	2,3	1	40
6	25.apr.94	12	2	7,2	15,7	8,5	9,2	5,7	1	26
6	26.apr.94	42	2	14,2	21,6	7,4	8,3	1,7	1	26
6	02-MAY-94		2	8,4	52	43,6			1	26
6	03-MAY-94		2	11	17,5	6,5	9,8	5,6	1	26
6	04-MAY-94	123	2	15,3	8,4	-6,9	4,3	8,2	1	26
6	05-MAY-94		2	4,1	34,9	30,8	13,1	5	1	26
6	06-MAY-94		2	15,1	38,8	23,7	7,1	3,8	1	26
7	25.apr.94	4	2	2,8	14,7	11,9	10,3	5,9	0	32
7	26.apr.94	28	2	7,6	10,3	2,7	11,8	4,5	0	32
7	27.apr.94	55	2	9,5	7,6	-1,9	8,1	5,1	0	32
7	28.apr.94	70	2	7,6	7,2	-0,4	7,8	5,2	0	32
7	29.apr.94		2	2,6			9,8		0	32
7	02-MAY-94	82	2	0,2	5,7	5,5	3,7	5,8	0	32
7	03-MAY-94	116	2	2,5	16,5	14	4,6	3,6	0	32

VEDLEGG3.

Person nr.	Maske bruk	Pyren Gelman	Pyren IOM	PAH (17) Gelman
1	0	2,75		126,58
1	0	6,31		164,43
1	0	5,28		169,79
1	0			
1	0			
1	1			
1	1	11,9		294,17
1	1	4,15		109,41
1	1			
1	1			
2	0			
2	1	5,29	7,11	228
2	1	5,71	8,81	256,7
2	0			
2	0			
2	1			
2	1	9,39		236,82
2	1	5,44		161,69
2	1			
3	0			
3	0	0,59		
3	0	3,32		137,03
3	0			
3	0			
3	1			
3	0	0,73		
3	1			1381,99
3	0	1,05		
3	1			
4	0			
4	0	2,27		
4	0			
4	0			
4	0			
4	0			
4	1	4,88	3,06	170,52
4	1	3,02	1,42	151,63
4	1	2,38		
4	1			
5	0			
5	0	2,2	3,21	67,58
5	0	1,07	1,63	45,34
5	0			
5	0			
5	0	1,27		45,69
5	1	1,56		
5	1	2,08		138,21
5	1			
5	1			
6	0	0,92		43,31
6	0	1,04		49,47
6	1			
6	0			
6	0	1,97		55,51
6	1			
6	1			
7	0	1,73		56,33
7	0	1,44	2,18	57,45
7	0	1,09		54,21
7	0	1,05		42,76
7	0			
7	0	1,16		
7	1	1,46		

VEDLEGG3.

Person nr.	Dato start	Filter nr. Gelman	Arbeids operasjon	1-HP før skift	1-HP etter skif	Differasen 1-HP	Kreatinin før skift	Kreatinin etter skift	Røyke-status	Alder
7	05-MAY-94		2	7,6			8,5		0	32
8	25.apr.94	5	2	1,1	13,9	12,8	5,8	6,3	1	35
8	26.apr.94	33	2	6,5	9	2,5	15,6	7,4	1	35
8	27.apr.94	56	2	7,2	8,6	1,4	15,6	6	1	35
8	28.apr.94	63	2	10	12,7	2,7	16,9	7	1	35
8	29.apr.94		2	7,6	9,1	1,5	16,8	10,6	1	35
8	02-MAY-94	88	4	0,8	6	5,2	7,5	6	1	35
8	03-MAY-94	113	4	3,3	13,2	9,9	4,6	9,1	1	35
8	04-MAY-94	137	4	5,5	15,4	9,9	9,3	10,2	1	35
8	05-MAY-94		4	7,6	9,4	1,8	15,8	7,5	1	35
8	06-MAY-94		4	6,9			16		1	35
9	25.apr.94	13	3	0,74	5,6	4,86	8,8	8,8	0	44
9	03-MAY-94	94	3	1,5	12,5	11	9,5	6	0	44
9	03-MAY-94	99	3	1,5	12,5	11			0	44
9	04-MAY-94	125	3	2,9			9,7		0	44
10	25.apr.94	3	3	5	40	35	7,2	8,1	1	40
10	26.apr.94	32	3	13,5	33,7	20,2	13,6	5,2	1	40
10	27.apr.94	46	3	25,9	33,4	7,5	7,7	2,9	1	40
10	28.apr.94	72	3	29,7	43,3	13,6	8	3,1	1	40
10	29.apr.94		3	9,2	26,1	16,9	8,8	4,6	1	40
10	02-MAY-94	86	3	1,4	19	17,6	8,8	5,9	1	40
10	03-MAY-94	114	3	8,1	47,3	39,2	8,4	6,7	1	40
10	04-MAY-94	138	3	10,7	42,4	31,7	6,8	9,3	1	40
10	05-MAY-94		3	14,8	25,6	10,8	7,1	3,5	1	40
10	06-MAY-94		3	10,3			5,7		1	40
11	25.apr.94	6	2	3	18,5	15,5	11,5	6	1	34
11	26.apr.94	34	2	11,4	22,1	10,7	7,9	6,7	1	34
11	27.apr.94	59	2	11,3	22,4	11,1	6,2	5,1	1	34
11	28.apr.94	73	2	15,6	30,7	15,1	9,7	4,2	1	34
11	29.apr.94		2	8,7	13,5	4,8	7,7	8,8	1	34
11	02-MAY-94	90	2	0,7	8,3	7,6	7,6	5,1	1	34
11	03-MAY-94	115	2	2,8	23	20,2	9,6	6,5	1	34
11	04-MAY-94	135	2	6,4	27	20,6	10,7	7,3	1	34
11	05-MAY-94		2	7,9	13,5	5,6	9	6,5	1	34
11	06-MAY-94		2	6,8	14,5	7,7	3,8	5,4	1	34
12	25.apr.94		1	1,2	11,3	10,1	4,9	1,5	1	46
12	26.apr.94	24	1	8,3	16,7	8,4	7,6	5,9	1	46
12	27.apr.94	50	1	5,1	17,3	12,2	6,2	7,2	1	46
12	28.apr.94		1	1,9	12,3	10,4	4,7	4,2	1	46
12	29.apr.94		1	7,3	14,1	6,8	8,1	3,4	1	46
12	02-MAY-94	80	1	1,2	15,6	14,4	3,4	7	1	46
12	03-MAY-94	107	1	6,9	18,8	11,9	5,3	4	1	46
12	04-MAY-94	129	1	12,3	16,5	4,2	10	12,2	1	46
12	05-MAY-94	146	1	10,9			13,5		1	46
12	06-MAY-94		1	5,3			11,2		1	46
13	25.apr.94	7	1	4,2	14,5	10,3	9,7	7,4	1	32
13	26.apr.94	29	1	20,8	17	-3,8	12,7	8,4	1	32
13	27.apr.94	47	1	28,7	27,6	-1,1	8,3	9,3	1	32
13	28.apr.94	62	1	35,1	33,3	-1,8	8,1	5,1	1	32
13	29.apr.94		1	16,5	26,5	10	11,6	5,6	1	32
13	02-MAY-94	89	1	6,1	7,4	1,3	13,9	7,6	1	32
13	03-MAY-94	106	1	16,1	24,3	8,2	9,9	16	1	32
13	04-MAY-94	136	1	10,8	26,3	15,5	8	9,8	1	32
13	05-MAY-94		1	13,7	15,1	1,4	5,1	5	1	32
13	06-MAY-94		1	9,2	9,5	0,3	4,1	6,8	1	32
14	25.apr.94		3	2,6	29,3	26,7	3,2	2,5	1	32
14	26.apr.94	23	3	10,8	21,7	10,9	4,4	4,1	1	32
14	27.apr.94		3	13,5			5,8		1	32
14	28.apr.94		3	2,4	29,3	26,9	9,3	3,8	1	32
14	29.apr.94		3	15,2	38,1	22,9	7,9	0,9	1	32
14	05-MAY-94	147	3	0,5	10,6	10,1	8,1	3,1	1	32
14	06-MAY-94		3	7,6	19,6	12	10,2	5,2	1	32
15	25.apr.94	2	4	0,7	14,5	13,8	8,4	6,9	0	29

VEDLEGG3.

Person nr.	Maske bruk	Pyren Gelman	Pyren IOM	PAH (17) Gelman
7	1			
8	0	2,59		77,72
8	0	1,48	1,16	59,92
8	0	0,7		30,77
8	0	0,96		
8	0			
8	0	0,72		30,69
8	1			
8	1	1,41		48,73
8	1			
8	1			
9	1	5,47		230,84
9	1	9,8		290,66
9	1			
9	1	3,52	3,94	151,47
10	1	7,59		245,93
10	1	7,44		264,16
10	1	4,28	7,49	250,27
10	1	7,56		374,37
10	0			
10	1	6,53	3,81	270,43
10	1	9,14	7,13	289,67
10	1	5,54		196,82
10	1			
10	1			
11	0	6,05		150,5
11	0	3,55		
11	0	2,73		102,28
11	0	2,57		111,2
11	0			
11	1	5,22		139,08
11	1	5,03		
11	1	2,56		71,11
11	1			
11	1			
12	0			
12	0	0,92		206,82
12	0	1,63		687,26
12	0			
12	0			
12	1		2,33	
12	1	7,03	7,2	574,79
12	1	3,27	3,54	864,8
12	1	4,62		
12	1			
13	0	1,86		426,25
13	0	3,44		667,53
13	0	1,42	1,77	569,61
13	0	4,23		259,21
13	0			
13	1	3,97	3,42	755,25
13	1	1,29	1,72	336,07
13	1	1,71	1,73	471,11
13	1			
13	1			
14	0			
14	0	4,63	6,78	191
14	0			
14	0			
14	0			
14	1	1,22		
14	1			
15	0	9,9		238,57

VEDLEGG3.

Person nr.	Dato start	Filter nr. Gelman	Arbeidsoperasjon	1-HP før skift	1-HP etter skif	Differasen 1-HP	Kreatinin før skift	Kreatinin etter skift	Røykestatus	Alder
15	27.apr.94	54	4	9,6	11,3	1,7	10,7	4,8	0	29
15	28.apr.94	74	4	18,4	9,7	-8,7	6,4	5,6	0	29
15	29.apr.94		4	7,2	8,3	1,1	10,8	3,9	0	29
15	02-MAY-94	87	4	0,7	3	2,3	6,2	10,7	0	29
15	03-MAY-94	109	4	4,5	8,4	3,9	4,9	6,1	0	29
15	04-MAY-94	139	4	5,4	27,2	21,8	4,4	6,8	0	29
15	05-MAY-94		4	9,5	8,6	-0,9	7	6,7	0	29
15	06-MAY-94		4	4,5	18,5	14	5,9	3,9	0	29
16	25.apr.94		2	2,9	40,5	37,6	11,3	7	0	27
16	26.apr.94	25	3	17,1	26,3	9,2	5,4	7,1	0	27
16	27.apr.94	48	2	13,7	14,7	1	8,7	5,4	0	27
16	28.apr.94		2	6,5	8,5	2	10,6	5,9	0	27
16	29.apr.94		2	10,5	16,8	6,3	6,3	6,6	0	27
16	02-MAY-94	83	2	1,9	11,3	9,4	5,3	5	0	27
16	03-MAY-94	104	2	9,5	9,1	-0,4	9	4,2	0	27
16	04-MAY-94	128	2	11,3	14	2,7	11,9	8,7	0	27
16	05-MAY-94	145	3	10,7	10,6	-0,1	6,8	5,7	0	27
16	06-MAY-94		2	5,3			12		0	27
17	25.apr.94	15	2	1,2	7,8	6,6	2,4	0,9	1	50
17	26.apr.94	40	2	3,7	12,1	8,4	3,5	0,9	1	50
17	27.apr.94	65	2	5,1	17,2	12,1	5,4	1,3	1	50
17	28.apr.94		2	7,8	24,3	16,5	5,8	4,8	1	50
17	29.apr.94		2	13,2	25,7	12,5	8	9,6	1	50
17	02-MAY-94		2	7,1	18,5	11,4	8,9	2,2	1	50
17	03-MAY-94	98	2	7,9	15,8	7,9	5,9	4,5	1	50
18	25.apr.94	16	1	1,6	8,5	6,9	5	5,8	0	57
18	26.apr.94	38	1	13	19,5	6,5	5,2	11,8	0	57
18	27.apr.94	66	1	16,7	23,5	6,8	5,2	7,3	0	57
18	28.apr.94		1	36	34,1	-1,9	7,2	5,6	0	57
18	29.apr.94		1	21,4	25,7	4,3	7,9	5,4	0	57
18	02-MAY-94		1	3,8	11,2	7,4	5,6	4,2	0	57
18	03-MAY-94	97	1	11	13,3	2,3	3,9	9,9	0	57
18	04-MAY-94	122	1	17,8	25	7,2	5,2	7,2	0	57
18	05-MAY-94		1	10,9	13,7	2,8	6,6	6,2	0	57
18	06-MAY-94						3,6	6,6		
Arbeidsoperasjoner:			1 = Blander							
			2 = Truckkjører							
			3 = Nedlegger							
			4 = Diverse							

THE EFFECT OF DUST-PROTECTIVE RESPIRATION MASK AND THE RELEVANCE OF WORK CATEGORY ON URINARY 1-HYDROXYPYRENE CONCENTRATION IN PAH EXPOSED ELECTRODE PASTE PLANT WORKERS.

R.K. Bentsen^{1,4}, H. Notø², K. Halgard², S. Øvrebø¹

¹Department of Toxicology, National Institute of Occupation Health, P.O. Box 8149 Dep, 0033 Oslo, Norway.

²Department of Occupational Hygiene, National Institute of Occupation Health, P.O. Box 8149 Dep, 0033 Oslo, Norway. Manuscript 5.March 1997.

Abstract- A number of factors that affect the concentration of 1-hydroxypyrene in urine from PAH exposed workers have been studied. Eighteen workers in an electrode paste plant were monitored by personal air sampling and urinary 1-hydroxypyrene every work shift for two successive weeks. There was a significant reduction in urinary 1-hydroxypyrene after use of dust-protective respiration masks (paired *t*-test, $P < 0.05$). When correcting for ambient air pyrene we found on average 41% reduction in urinary 1-hydroxypyrene concentration in the second week of the intervention study. There was a work category dependent variation in the correlation coefficient between urinary 1-hydroxypyrene and pyrene measured in the breathing zone of the workers, partly caused by variable skin uptake of pyrene. The correlation coefficient (*k*) for all work categories was 0.85 ($P = 0.015$). In addition, the ratio of particulate pyrene/benzo[a]pyrene varied from 1.13 to 11.6 between the various work categories within the same plant. The pre- and post-shift 1-hydroxypyrene concentrations ranged between 0.7 and 69.6 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine in the normal work week and depended on the work category. Multiple regression analysis showed that smoking and work day are explanatory variables for the concentration of 1-hydroxypyrene in urine. Thirty-nine percent of the variation in the urinary 1-hydroxypyrene level at the end of shift was explained by the independent variables pyrene concentration in air, smoking habits, weekday, use of respiration mask, work category and age.

NIOSH 17	EPA 16	Alum 16	Nr	Stoff	1	2	3	4	5	6
15	2		1	Naftalen		1,64	1,78	0,48	2,01	0,70
			2	2-Metylnaftalen		1,04	0,55	0,40	0,93	0,61
			3	1-Metylnaftalen		0,49	0,27	0,23	0,48	0,32
			4	Bifenyl		0,48	0,38	0,31	0,54	0,43
				Sum identifiserte bisykliske		3,66	2,99	1,41	3,96	2,06
2	6		5	Acenaftylen						
1	8		6	Acenaften		0,76	0,53	0,32	0,66	0,39
13	9		7	Fluoren	1,40	1,93	1,24	1,33	1,68	1,26
			8	2-Metytlfluoren						
			9	1-Metylfluoren						
16	11	1	10	Fenantren	9,00	12,29	4,61	10,24	13,29	10,56
3	13	2	11	Antracen	2,40	2,96	1,12	2,87	2,91	2,79
			12	3-Metylfenantren		0,66		0,59	0,63	0,63
			13	2-Metylfenantren		0,92		0,91	0,85	0,87
			14	2-Metylantracen				0,08		
			15	4,5-Dimetylfenantren		0,84		0,31	0,70	0,83
			16	4-og/eller 9-Metylfenantren						
			17	1-Metylfenantren						
12	17	3	18	Fluoranten	5,40	6,62	1,64	6,54	6,11	5,79
			19	Benz(e)acenaftylen						
17	18	4	20	Pyren	2,50	2,76	0,77	2,72	3,14	2,52
			21	Etyl-metyl-fenantren		0,93			0,46	0,43
		5	22	Benzo(a)fluoren	0,80	0,82		1,04		0,48
		6	23	Benzo(b)fluoren	0,80	0,91		1,00		0,60
			24	4-Metylpyren						
			25	2-Metylpyren / Metylfluoranten						
			26	1-Metylpyren						
			27	Benzo(ghi)fluoranten		0,22				
			28	Benzo(c)fenantren		0,15				
			29	Cyclopenteno(cd)pyren						
4	21	7	30	Benzo(a)antracen	1,50	1,30	0,43	1,35	0,98	0,80
10	23	8	31	Krysen og Trifenylen	1,10	0,89	0,26	0,93	0,85	0,54
5	24	9	32	Benzo(b)fluoranten						
			33	Benzo(j)fluoranten		0,22	0,27	0,54	1,05	0,10
6	25	10	34	Benzo(k)fluoranten						
9		11	35	Benzo(e)pyren		0,15	0,08	0,15	0,36	0,13
8	27	12	36	Benzo(a)pyren		0,21	0,10	0,15	0,31	0,17
			37	Perylen		0,13	0,10		0,06	0,12
14	29	13	38	Indeno(1,2,3-cd)pyren					0,32	
11	30	14	39	Dibenz(ac / ah)antracener						
7	31	15	40	Benzo(ghi)perylen					0,20	
			41	Antantren						
			42	Coronen						
				Sum identifisert PAH	24,90	35,67	11,14	31,05	34,56	29,02
				Dibenzofuran	1,50	2,22	1,67	1,53	2,38	1,63
				Dibenzothiofen	0,70	0,94	0,43	0,78	0,82	0,76
				Carbazol	8,70	6,98	2,02	8,28	3,76	4,65
				Benzo(d,e,f)dibenzotiofen						
				Benzotionaften		0,31				
				Benzofenantridin						
				Benzo(c,d)pyren-6-on						
				Sum identifiserte POM	10,90	10,45	4,12	10,59	6,96	7,04
				Total sum identifisert	35,80	49,78	18,25	43,05	45,48	38,12
				NIOSH 17	23,30	31,51	12,56	27,08	32,82	25,65
				EPA 16 priority	23,30	31,36	12,48	26,93	32,46	25,52
				Aluminiumindustri 16	23,50	28,91	9,01	26,99	28,47	24,38

Stoff	7	8	9	10	11	12	13	15
Naftalen	28,97		2,48			1,07	1,35	0,71
2-Metylnaftalen	5,23		0,83			0,45	0,77	0,45
1-Metylnaftalen	1,40		0,45			0,16	0,41	0,21
Bifenyl	1,84		0,43			0,29	0,44	0,28
Sum identifiserte bisykliske	37,43		4,19			1,97	2,98	1,65
Acenaftalen								
Acenaften	3,63		0,61			0,42	0,61	0,44
Fluoren	6,14	0,37	1,99	0,91		1,50	1,80	1,03
2-Metylfluoren								
1-Metylfluoren								
Fenantren	28,20	1,58	14,27	4,47	8,88	13,80	13,71	6,69
Antracen	7,67	0,33	3,85	0,72	4,62	3,03	4,15	1,68
3-Metylfenantren	0,69		0,75			0,50	0,72	0,04
2-Metylfenantren	0,66		1,09			0,82	1,10	0,06
2-Metylantracen	0,97		0,31				0,32	
4,5-Dimetylfenantren	2,92		1,02			0,60	0,45	0,03
4-og/eller 9-Metylfenantren								
1 -Metylfenantren								
Fluoranten	18,75	0,93	8,52	2,08	4,72	8,02	10,11	3,15
Benz(e)acenaftalen								
Pyren	9,60	0,54	3,70	0,92	2,27	3,43	4,81	1,65
Etyl-metyl-fenantren	1,05		0,23			0,76	1,65	
Benzo(a)fluoren	4,24		1,85			1,02	1,55	0,29
Benzo(b)fluoren	4,57		1,95			1,08	1,61	0,17
4-Metylpyren								
2-Metylpyren / Metylfluoranten	0,66							
1 -Metylpyren	0,50							
Benzo(ghi)fluoranten	1,04		0,34			0,31	0,19	
Benzo(c)fenantren	0,95		0,38			0,21	0,33	
Cyclopenteno(cd)pyren								
Benzo(a)antracen	8,81	0,53	2,95	0,51		1,77	2,88	0,81
Krysen og Trifenylen	5,72	0,37	2,05	0,35		1,44	2,47	0,60
Benzo(b)fluoranten								
Benzo(j)fluoranten	1,47	0,52	1,32			0,65	1,55	0,55
Benzo(k)fluoranten								
Benzo(e)pyren	1,00	0,20	0,38			0,08	0,57	0,21
Benzo(a)pyren	1,20	0,23	0,36			0,07	0,16	0,21
Perylen	0,24	0,19	0,06			0,09	0,15	0,07
Indeno(1,2,3-cd)pyren	0,52	0,24	0,27				0,51	0,20
Dibenz(ac / ah)antracener								
Benzo(ghi)perylene	0,26	0,15	0,11				0,34	0,15
Antantren								
Coronen								
Sum identifisert PAH	111,43	6,17	48,36	9,95	20,48	39,61	51,75	18,01
Dibenzofuran	7,27	0,39	2,44	0,91	2,22	1,97	2,49	1,32
Dibenzothiofen	2,13	0,76	1,14	0,36		1,04	1,03	0,47
Carbazol	31,86		19,80	1,24		12,03	16,88	1,97
Benzo(d,e,f)dibenzotiofen								
Benzotionaften	1,81		0,69			0,28	0,66	
Benzofenantridin	0,35		0,13					
Benzo(c,d)pyren-6-on								
Sum identifiserte POM	43,42	1,15	24,18	2,50	2,22	15,32	21,06	3,75
Total sum identifisert	192,29	7,32	76,74	12,45	22,71	56,90	75,79	23,41
NIOSH 17	120,47	5,47	41,54	9,96	20,49	34,63	43,47	17,53
EPA 16 priority	119,47	5,27	41,16	9,96	20,49	34,55	42,90	17,32
Aluminiumindustri 16	90,54	5,10	40,26	9,05	20,49	33,74	42,87	15,81

Stoff	16	17	18	19	20	21	22	24
Naftalen	0,40	0,57	0,68	0,64		4,3	2,38	1,38
2-Metylnaftalen	0,34	0,37	0,49	0,33		1,43	1,21	0,75
1-Metylnaftalen	0,15	0,15	0,21	0,10		0,35	0,39	0,18
Bifenyl	0,27	0,27	0,30	0,24		0,95	0,56	0,55
Sum identifiserte bisykliske	1,16	1,36	1,68	1,32		7,03	4,53	2,86
Acenaftalen								
Acenaften	0,47	0,36	0,48	0,38		0,89	0,94	0,5
Fluoren	1,06	1,09	1,11	1,17	1,48	2,04	2,07	1,83
2-Metylfluoren								
1-Metylfluoren								
Fenantren	4,71	9,56	8,56	8,35	10,01	8,64	15,58	15,71
Antracen	0,85	2,71	2,46	1,83	2,23	2,05	4,31	5,14
3-Metylfenantren		0,45	0,34			0,18	0,66	0,81
2-Metylfenantren		0,73	0,55			0,18	0,99	1,22
2-Metylantracen								0,45
4,5-Dimetylfenantren		0,53	0,23			0,29	0,79	1,05
4-og/eller 9-Metylfenantren								0,19
1 -Metylfenantren								0,84
Fluoranten	1,36	8,23	4,60	4,43	3,54	3,09	7,97	10,82
Benz(e)acenaftalen								
Pyren	0,70	3,87	2,15	2,09	1,90	1,49	3,69	4,65
Etyl-metyl-fenantren			0,39	0,38		0,22	0,67	1,03
Benzo(a)fluoren		1,12	0,57	0,62			1,17	2,38
Benzo(b)fluoren		1,14	0,47	0,30			1,22	2,62
4-Metylpyren								
2-Metylpyren / Metylfluoranten								0,27
1 -Metylpyren								0,22
Benzo(ghi)fluoranten		0,43						0,5
Benzo(c)fenantren		0,37						0,53
Cyclopenteno(cd)pyren								
Benzo(a)antracen		3,82	1,53	1,41	0,89	0,66	1,95	4,37
Krysen og Trifenylen		2,94	1,28	1,12	0,77	0,41	1,44	3,05
Benzo(b)fluoranten								
Benzo(j)fluoranten		2,04	0,68	0,24		0,23	0,65	1,73
Benzo(k)fluoranten								
Benzo(e)pyren		0,58	0,19	0,19		0,17	0,21	0,5
Benzo(a)pyren		0,48	0,19	0,09			0,3	0,57
Perylen		0,07						0,34
Indeno(1,2,3-cd)pyren		0,32						0,39
Dibenz(ac / ah)antracener								
Benzo(ghi)perylene		0,18						0,31
Antantren								
Coronen								
Sum identifisert PAH	9,15	41,02	25,76	22,61	20,82	20,52	44,61	62,05
Dibenzofuran	1,27	1,53	1,38	1,50	2,06	3,27	2,83	2,38
Dibenzothiofen	0,33	0,58	0,58	0,59	0,27	0,64	1,09	1,21
Carbazol	0,64	9,92	8,36	5,05	2,01	3,54	12,6	27,64
Benzo(d,e,f)dibenzotiofen								
Benzotionaften		0,85						1
Benzofenantridin								0,17
Benzo(c,d)pyren-6-on								
Sum identifiserte POM	2,24	12,95	10,32	7,14	4,34	7,45	16,53	32,39
Total sum identifisert	12,55	55,33	37,75	31,07	25,16	34,99	65,67	97,29
NIOSH 17	9,55	34,71	23,23	21,70	20,82	23,74	40,84	49,22
EPA 16 priority	9,55	34,13	23,04	21,51	20,82	23,57	40,63	48,72
Aluminiumindustri 16	7,62	34,95	22,00	20,43	19,34	16,51	37,84	50,51

Stoff	25	26	27	28	29	30	31	32
Naftalen	7,9	0,56	0,34	0,6		2,31	0,6	1,07
2-Metylnaftalen	2,48	0,33	0,2	0,25		0,62	0,3	0,47
1-Metylnaftalen	1,26	0,12	0,06	0,11		0,32	0,11	0,23
Bifenyl	1,6	0,21	0,11	0,19		0,47	0,2	0,3
Sum identifiserte bisykliske	13,24	1,22	0,7	1,14		3,72	1,21	2,07
Acenaftylen								
Acenaften	2,18	0,26	0,19	0,28		0,42	0,31	0,39
Fluoren	6,64	1,08	0,69	1,28	0,88	2,12	1,08	1,56
2-Metytlfluoren								
1-Metylfuoren								
Fenantren	60,92	8,17	5,01	12,95	10,52	28,01	8,77	13,56
Antracen	22,86	1,91	0,97	3,43	2,7	8,28	2,38	3,62
3-Metytfenantren	4,75	0,16	0,21	0,52		1,11		0,51
2-Metylfenantren	0,71	0,16	0,27	0,81		1,62		0,78
2-Metylantracen	0,85					0,53		
4,5-Dimetylfenantren	4,33	0,43	0,28	0,74		1,31		0,64
4-og/eller 9-Metylfenantren	2,23							
1 -Metylfenantren								
Fluoranten	35,67	3,14	2,44	8,86	4,78	16,7	4,38	10,4
Benz(e)acenaftylen								
Pyren	15,8	1,54	1,18	3,96	2,44	8,39	2,13	5,05
Etyl-metyl-fenantren	2,82	0,25	0,18	0,79	0,36	1,68	0,48	1,1
Benzo(a)fluoren	4,92	0,36	0,23	1,28	0,53	3,7	0,83	2,15
Benzo(b)fluoren	5,34	0,26	0,27	1,38	0,51	3,36	0,86	2,32
4-Metylpiren								
2-Metylpiren / Metylfuoranten						0,65		0,23
1 -Metylpiren						0,5		0,23
Benzo(ghi)fluoranten	0,36			0,11		2	0,29	0,84
Benzo(c)fenantren	0,91			0,27		1,89	0,19	0,76
Cyclopenteno(cd)pyren								
Benz(a)antracen	6,47	0,7	0,59	2,1		23,73	1,73	7,82
Krysen og Trifenylen	4,87	0,44	0,44	1,59		23	1,31	6,26
Benzo(b)fluoranten								
Benzo(j)fluoranten	0,51	0,28	0,41	0,58		18,11	0,67	5,49
Benzo(k)fluoranten								
Benzo(e)pyren	0,47	0,12	0,15	0,16		4,77	0,2	1,57
Benzo(a)pyren	0,63	0,11	0,14	0,16		6,38	0,2	1,67
Perylen		0,12	0,16	0,14		1,38	0,05	0,21
Indeno(1,2,3-cd)pyren			0,18			2,77		1,52
Dibenz(ac / ah)antracener						0,27		
Benzo(ghi)perylene			0,11			1,14		0,79
Antantren								
Coronen								
Sum identifisert PAH	184,23	19,48	14,11	41,36	22,72	163,8	25,85	69,47
Dibenzofuran	9,24	1,26	0,78	1,51	1,02	3,34	1,3	1,98
Dibenzothiofen	3,8	0,59	0,35	0,91	0,64	2	0,59	1
Carbazol	55,71	2,97	1,34	13,82	4,36	52,4	10,26	21,61
Benzo(d,e,f)dibenzotiofen								
Benzotionaften	1,68			0,44		4,9	0,34	1,54
Benzofenantridin								0,25
Benzo(c,d)pyren-6-on								
Sum identifiserte POM	70,44	4,81	2,47	16,67	6,02	62,64	12,5	26,38
Total sum identifisert	267,9	25,52	17,28	59,18	28,75	230,17	39,55	97,92
NIOSH 17	164,41	18,03	12,43	35,37	21,32	128,29	23,09	55,28
EPA 16 priority	163,94	17,91	12,28	35,21	21,32	123,52	22,89	53,71
Aluminiumindustri 16	157,95	16,75	11,71	35,87	21,48	130,50	22,79	56,73

NIOSH 17	EPA 16	Alumin 16	Nr	Stoff	Gjennomsnitt	1977 målingene
15	2		1	Naftalen	2,71	1
			2	2-Metylnaftalen	0,87	2
			3	1-Metylnaftalen	0,34	3
			4	Bifenyl	0,49	4
				Sum identifiserte bisykliske	4,40	0,00
2	6		5	Acenaftylene		5
1	8		6	Acenaften	0,68	6
13	9		7	Fluoren	1,72	8
			8	2-Metylfuoren		10
			9	1-Metylfuoren		11
16	11	1	10	Fenantren	12,69	13
3	13	2	11	Antracen	3,63	14
			12	3-Metylfenantren	0,75	
			13	2-Metylfenantren	0,77	17
			14	2-Metylantracen	0,50	16
			15	4,5-Dimetylfenantren	0,92	
			16	4-og/eller 9-Metylfenantren	1,21	
			17	1 -Metylfenantren	0,84	
12	17	3	18	Fluoranten	7,29	19
			19	Benz(e)acenaftylene		
17	18	4	20	Pyren	3,41	21
			21	Etyl-metyl-fenantren	0,79	
		5	22	Benzo(a)fluoren	1,45	22
		6	23	Benzo(b)fluoren	1,49	23
			24	4-Metylpyren		24
			25	2-Metylpyren / Metylfuorante	0,45	
			26	1 -Metylpyren	0,36	26
			27	Benzo(ghi)fluoranten	0,55	
			28	Benzo(c)fenantren	0,58	
			29	Cyclopenteno(cd)pyren		
4	21	7	30	Benzo(a)antracen	3,05	27
10	23	8	31	Krysen og Trifenylene	2,46	28
5	24	9	32	Benzo(b)fluoranten		29
			33	Benzo(j)fluoranten	1,66	
6	25	10	34	Benzo(k)fluoranten		30
9		11	35	Benzo(e)pyren	0,52	31
8	27	12	36	Benzo(a)pyren	0,61	32
			37	Perylen	0,20	33
14	29	13	38	Indeno(1,2,3-cd)pyren	0,66	
11	30	14	39	Dibenz(ac / ah)antracener	0,27	
7	31	15	40	Benzo(ghi)perylene	0,34	35
			41	Antantren		36
			42	Coronen		38
				Sum identifisert PAH	41,99	25,85
				Dibenzofuran	2,22	
				Dibenzothiofen	0,91	
				Carbazol	12,51	
				Benzo(d,e,f)dibenzotiofen		
				Benzotiofen	1,21	
				Benzofenantridin	0,23	
				Benzo(c,d)pyren-6-on		
				Sum identifiserte POM	15,30	
				Total sum identifisert	60,81	230,17
				NIOSH 17	37,62	467,31
				EPA 16 priority	37,20	467,00
				Aluminiumindustri 16	37,88	

Fnr	Antracensex	Fenantrenx	Fluorantensex	Pyrenx	luft m3	PAHx ug/m3	Antracensex	Fenantrenx	Fluorantensex	Pyrenx	PAHf ug/	PAHtot
1	10,06	74,94	8,96	4,48	0,88	98,44	2,40	9,00	5,40	2,50	19,30	25
2	6,04	48,35	6,37	3,19	0,91	63,96	2,96	12,29	6,62	2,76	24,63	36
3	3,96	34,18	2,20	1,21	0,91	41,54	1,12	4,61	1,64	0,77	8,14	11
4	6,61	50,57	5,56	3,22	0,88	65,95	2,87	10,24	6,54	2,72	22,37	31
5	4,14	33,56	2,39	1,29	0,89	41,38	2,91	13,29	6,11	3,14	25,45	35
7	63,07	481,93	56,25	29,66	0,88	630,91	7,67	28,20	18,75	9,60	64,22	110
8	2,48	19,34	2,06	1,06	0,85	24,94	0,33	1,58	0,93	0,54	3,38	6
9	19,20	160,34	21,70	10,94	0,88	212,19	3,85	14,27	8,52	3,70	30,34	48
10	1,93	16,93	1,70	1,07	0,88	21,64	0,72	4,47	2,08	0,92	8,19	10
11	6,85	50,34	5,80	3,30	0,89	66,29	4,62	8,88	4,72	2,27	20,49	20
14	4,01	29,73	4,14	2,67	0,97	40,56	1,88	8,41	3,85	1,90	16,04	23
15	3,22	25,21	2,48	1,44	0,97	32,35	1,68	6,69	3,15	1,65	13,17	18
17	5,86	43,21	9,57	5,76	0,97	64,40	2,71	9,56	8,23	3,87	24,37	41
19	4,38	36,86	5,03	3,05	0,98	49,33	1,83	8,35	4,43	2,09	16,70	23
20	3,17	21,00	2,19	1,28	0,66	27,64	2,23	10,01	3,54	1,90	17,68	21
21	4,84	44,02	3,28	1,63	0,68	53,77	2,05	8,64	3,09	1,49	15,27	21
22	10,05	74,62	9,21	5,14	0,66	99,02	4,31	15,58	7,97	3,69	31,55	45
23	1,93	13,47	1,47	1,30	0,63	18,16	1,12	5,98	2,38	1,20	10,68	13
24	15,66	125,14	20,59	8,09	0,62	169,49	5,14	15,71	10,82	4,65	36,32	62
25	37,67	252,52	30,80	13,82	0,24	334,81	22,86	60,92	35,67	15,80	135,25	180
26	6,49	22,94	2,82	1,98	0,85	34,24	1,91	8,17	3,14	1,54	14,76	19
27	1,99	14,13	1,40	0,84	0,90	18,37	0,97	5,01	2,44	1,18	9,60	14
31	11,27	71,50	11,88	7,42	0,94	102,07	2,38	8,77	4,38	2,13	17,66	26
32	16,40	91,61	23,22	14,14	0,87	145,37	3,62	13,56	10,40	5,05	32,63	69

EVALUATION OF 1-HYDROXYPYRENE AS A BIOLOGICAL MARKER FOR OCCUPATIONAL PAH EXPOSURE.

Bentsen, R.K., Notø, H.¹ and Øvrebø, S.

Department of Toxicology and ¹Department of Occupational Hygiene, National Institute of Occupational Health, PB 8149 DEP, N-0033 Oslo, Norway.

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are formed as products of the incomplete combustion of organic materials as experienced in various industrial processes. The carcinogenicity of several PAH are well established. Recently a number of approaches for biological monitoring of PAH has been developed. The aim of our investigation was to evaluate the use of the pyren metabolite 1-hydroxypyren (1-HP) in urine as a biological marker for occupational exposure to PAH.

By using liquid chromatography (HPLC) we have analyzed 50 urine samples collected from 18 electrode past plant workers. 25 ambient air samples on filter and XAD were analyzed on GC and GC-MS.

The mean 1-HP level in the urine samples was 2,8 µmol/mol creatinin (SD 1,8) pre-workshift, and 9,1 µmol/mol creatinin (SD 6,1) post-workshift. We found unexpected high 1-HP values amongst smokers compared to non-smokers, showing that smoking greatly influences uptake and/or excretion of pyrene and 1-HP respectively. 1-HP was seen to accumulate in the body after PAH exposure in successive work shifts. A correlation between pyren on filter and on XAD was found. However, we did not obtain a correlation between 1-HP in urine and PAH on filter and on XAD.

THE EFFECT OF CYTOCHROME P450 INDUCTION ON THE FORMATION OF BENZO[a]PYRENE-DNA ADDUCTS IN RATS EXPOSED TO BENZO[a]PYRENE. ADDUCT MEASUREMENTS BY IMMUNOASSAY AND AN HPLC METHOD.

R.K. Bentsen, I. Botnen, and S. Øvrebø

Dep.of Toxicology, National Institute of Occupational Health, P.B. 8149 Dep., 0033 Oslo, Norway.

INTRODUCTION

Several chemical carcinogens, such as the polycyclic aromatic hydrocarbons, becomes metabolically activated by P450 monooxygenases to electrophilic intermediates that covalently bind to DNA. These DNA-adducts can cause mutations which can lead to carcinogenesis. Induction of P450 enzymes by phenobarbital has resulted in reduced 4-aminobiphenyl-DNA-adduct levels in rats given 4-aminobiphenyl¹. We have performed a similar study to investigate the effect of P450 monooxygenase induction by 3-methylcholanthrene (3-MC) on the formation of benzo[a]pyrene (BaP)-DNA adducts in BaP exposed rats. After administration of the cytochrome P4501A1 inducing substance 3-MC, BaP adduct levels were measured over several time points. Two analytical methods were compared in the quantification of the BaP-DNA adducts.

MATERIALS AND METHODS

Fiftytwo male Wistar rats (about 250 g) were divided into two equal groups. One group received 25 mg/kg 3-MC in cornoil for four days, whilst the control group only cornoil. On the fourth day all the rats were given 100 mg/kg BaP i.p. Four to 6 rats from both groups were sacrificed on each of the following days after the BaP-injection: day 1, 2, 4, 7 and 11. Lung - and liver tissue was stored at -20°C immediately after sacrifice. Kidney fat and blood was also collected. We measured cytochrome P4501A1 activity in fresh liver tissue by a fluorimetric method using ethoxyresorufin. DNA was isolated from liver and lung tissue. BaP-DNA adducts were quantitated by an ELISA assay, and by a method using HPLC chromatography of acid hydrolysed DNA. BaP and 3-MC was quantified in kidney fat to ensure equal dosage.

RESULTS

We found the highest BaP-DNA adduct levels in liver tissue, on average 2.6 fmol/μg DNA in the induced livers and 0.66 fmol/μg DNA in the induced lung-tissues, measured with immunoassay. The DNA adduct levels were on average 1.5 times higher in the induced liver and -lung tissues compared to the control samples. However, there were no apparent difference in the shape of the curves between the MC-induced and control rats. For both liver and lung-tissue, maximum DNA-adduct level for MC induced rats and control rats was reached between 4 and 7 days after the final administrations; with no profound peak. ELISA gave consistently higher adduct levels (mean of the MC-treated rats was 0.66 (SE 0.36) fmol/μg lung-DNA) than HPLC (mean of the MC-treated rats was 0.21 (SE 0.21) fmol/μg lung-DNA). The main BaP-DNA adduct detected by HPLC was the BaP-*r*-7, *t*-8, *t*-9, *c*-10-tetrahydrotetraol. The correlation coefficient between the ELISA and HPLC-measurements was greater than 0.90. The P4501A1 enzyme activity was elevated and constant for the induced rats compared to the non-induced rats which exhibited an increase with a peak after 4 days.

CONCLUSION

3-MC stimulated the formation of BaP-DNA adducts. Knowledge of the effect of P450 inducers are useful when considering the formation of PAH-DNA adducts in humans exposed to mixtures of PAH. There was a good correlation between the two DNA-adduct quantification methods.

¹Olsen, J. H., et al. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Vol. 2, 449-452. 1993.