

ARBETSMILJÖ

FONDENS

SAMMANFATTNINGAR

1129

Aminer och nitrosaminer – Biologisk övervakning av yrkesmässig exponering samt effekter

För innehållet i denna sammanfattning svarar Staffan Skerfving, Yrkesmedicinska kliniken, Lasarettet, 221 85 Lund, 046-103170. Projektet har genomförts av Tom Bellander, Lennart Mathiasson, Gunnar Skarping, Bengt Åkesson, Ingrid Florén och Staffan Skerfving.

Pnr 84-0166, Kemiska problemområden, allmänt (10), Plast- och gummimaterial (13), Färg-, lack och limmaterial (14) December 1987

Bakgrund och målsättning

Exponering för aminer är vanligt förekommande i arbetslivet. De används t ex som lösningsmedel och för pH-justering. Vidare används de som råmaterial i kemiska synteser, t ex läkemedel, pesticider och tensider, samt som accelerorer i gummiindustrin och i vissa andra polymerisationsreaktioner. Av särskilt praktiskt intresse är den exponering som förekommer i skumplastindustrin, i gjuterier och i samband med målning.

Kunskapen om exponering för aminer i arbetslivet är ofullständig. Vidare saknas väsentlig information om aminernas om-sättning hos människa. Sådan kunskap är viktig för förståelsen av risker vid expone-

ring och för möjligheten att använda halter i biologiskt material (blod och urin) som ett mått på exponeringen. Vidare saknas kunskaper om biologiska effekter hos människa.

En del aminer kan omvandlas till nitrosaminer. Detta kan ske redan i råmaterialet. Det skulle emellertid också kunna tänkas ske i kroppen, t ex i magsäcken, där aminen kan reagera kemiskt med nitrit, som härstammar från nitrat i vatten och föda, som tagits upp i mag-tarmkanalen, utsöndrats i saliven, där omvandlats till nitrit och sedan nedsaltats. En sådan nitrosaminomvandling kan vara viktig, eftersom nitrosaminer i djurförsök har en utpräglad tendens att framkalla cancer.

Projektarbetet

I denna undersökning har vi utvecklat metoder *analys* för tre aminer i luft och urin. Av aminerna är två (trietylamin och metylmorfolin) viktiga acceleratorer i polyuretanskumplastindustrin, medan den tredje (piperazin) är en utgångsprodukt vid bla läkemedelstillverkning.

Vi har studerat *exponeringen* för aminerna i arbetslivet samt deras *omsättning*, bla halter i blodet och i urinen.

Vi har också studerat *medicinsk effekt* av en av dem på ögonen vid exponering i industrin och experimentellt i exponeringskammare.

Vi har tidigare visat, att PZ som intages genom munnen, i kroppen (sannolikt mest i magsäcken) kan nitroseras till mononitrosopiperazin (MNPZ), en möjlig cancerframkallande substans. Vi har nu utvecklat metod för analys av nitrosaminer av en av aminerna (piperazin) och undersökt utsöndringen av nitrosaminer hos arbetare, som utsatts för aminen i arbetsmiljön i arbetsmiljön och experimentellt i exponeringskammare.

Arbete har utförts i samarbete mellan Institutionerna för Yrkesmedicin, Analytisk Kemi, Teknisk Analytisk Kemi, Oftalmiatrik och Hygien vid Lunds universitet.

Resultat

Trietylamin

Gaskromatografisk metodik för *analys* av trietylamin (TEA) i luft (praktisk detektionsgräns 0,1 mg/m³), urin och blodplasma (detektionsgräns 0,03 µmol/l, dvs 3 µg/l) har utarbetats.

Exponeringen mättes i en polyuretanskumplastindustri, i vilken TEA användes som accelerator. I samband med blandning var den genomsnittliga (tidsvägda) halten upp till ca 70 mg/m³, dvs betydligt över det hygieniska gränsvärdet, som är 40 mg/m³. I samband med formöppning och cellkrossning samt trimning låg halterna omkring 10 mg/m³.

Omsättningen av TEA har studerats hos människa, i exponeringskammare och i arbetsmiljön. Halten av TEA i urin och plas-

ma efter exponeringens slut är ett bra mått på exponering. En halt i luften på 10 mg/m³ motsvarar en halt i urinen på ca 40 mmol/mol kreatinin (ca 35 mg/g kreatinin, ca 0,35 mmol/l eller ca 35 mg/l), en halt på 40 mg/m³ motsvarande ca 160 mmol/mol kreatinin. Orsaken till att halten i urinen relateras till kreatinin är att utsöndringen av detta ämne, som härrör från nedbruten muskelvävnad, är ungefärligen konstant per tidsenhet, vilket gör att urinens spädningsgrad, vilken beror på vätskeintag, inte påverkar halten.

Halveringstiden, dvs den tid som det tar för halten att sjunka till hälften, efter avslutad exponering, är några timmar. Ca en femtedel av absorberad TEA omvandlats till nedbrytningsprodukten trietylaminoxid. Det föreligger emellertid, på denna punkt, intressanta skillnader mellan olika individer.

Exponeringar för TEA gav upphov till *medicinska effekter* i form av "dimsyn", som befanns vara orsakat av vätskeansamling (ödem) i hornhinnan, vilken berodde på direkt toxisk effekt av TEA i luften. En exponering på ca 10 mg/m³ under åtta timmar, i exponeringskammare eller i arbetsmiljön, kunde ge upphov till sådan synstörning. Dessa innebär betydande olycksfallsrisk, i arbetet och i trafiken. Det hygieniska gränsvärdet på 40 mg/m³ bör därför sänkas kraftigt.

Metylmorfolin

Gaskromatografisk metodik för *analys* av metylmorfolin (MM) i luft (detektionsgräns 0,4 mg/m³) och urin (detektionsgräns 0,5 mg/l, dvs ca 5 µmol/l) har utarbetats.

Exponeringen för MM i en polyuretanskumplastindustri har mätts och befunnits vara upp till ca 20 mg/m³ (hygieniskt gränsvärde 10 mg/m³).

Omsättningen av MM har studerats hos människa i arbetsmiljön och i pilotförsök i exponeringskammare. Halten av MM i urin och plasma under exponerings senare del, eller efter exponerings slut, förefaller vara ett användbart mått på exponering.

Piperazin

Gaskromatografisk metodik för *analys* av

piperazin (PZ) i luft (detektionsgräns 1 µg/m³ och urin (detektionsgräns 0,01 µmol/l) har utarbetats.

Exponeringen för PZ i en kemisk industri har mätts och befunnits vara upp till ca 1,7 mg/m³ (föreslaget hygieniskt gränsvärde 0,3 mg/m³).

PZ i urinen var relaterad till exponering för PZ vid undersökningen av arbetare i kemisk industri och hos frivilliga försökspersoner exponerade i kammare. En halt i luften på 0,3 mg/m³ motsvarade en utsöndring på ca 24 µg/h vid arbetsdagens slut, vilket motsvarade ca 0,6 mmol/mol kreatinin (ca 0,4 mg/g kreatinin, ca 5 µmol/l eller ca 0,4 mg/l).

Inom detta projekt har gaskromatografisk metodik för bestämning av MNPZ i luft och urin (detektionsgräns 0,1 µg/l) utarbetats.

I försök i exponeringskammare har nu också visats, att en halt i luft på ca 0,3 mg/m³ (föreslaget hygieniskt gränsvärde) kan ge upphov till utsöndring av MNPZ i urinen. Denna utsöndring ökade av intaget genom kosten av nitrat (som i kroppen omvandlas till nitrit, vilket deltar i nitroseringen) var högt, och minskade om intaget av C-vitamin (som i magsäcken reagerar med nitrit) var högt. Sannolikt deponeras inandad PZ i luftvägarna, hissas upp med ciliehissen, sväljs ned och möter i magsäcken nitrit.

Slutsatser

Aminerna TEA kan bestämmas i luft, urin och blodplasma i låga halter, aminerna MM och PZ i luft och urin.

Exponeringen i polyuretanskumplastindustrin kan ligga över gällande hygieniska gränsvärde i arbetsmiljön. Halten av TEA i urinen vid arbetsdagens slut synes vara ett bra mått på exponeringen under dagen. TEA oxideras i kroppen till en oxid; olika människor skiljer sig åtskilligt åt vad gäller oxidationen.

Exponering för TEA motsvarande halter långt under det hygieniska gränsvärdet, under en arbetsdag, kan ge upphov till hornhinnsvullnad med synstörningar.

Halten av PZ i urinen vid arbetsdagens slut synes vara ett bra mått på exponering-

en under dagen. Exponering för PZ motsvarande det föreslagna hygieniska gränsvärdet leder till bildning av MNPZ i kroppen.

Rekommendationer

De beskrivna gaskromatografiska analysmetoderna kan tillämpas vid kontroll av exponering för TEA, MM och PZ i arbetsmiljön. Arbetskyddsstyrelsen har rekommenderat vår metod för kontroll av PZ i luft.

Det hygieniska gränsvärdet för TEA i luft bör snarast sänkas till 10 mg/m³.

Halten av TEA i urinen kan användas som ett mått på exponering; ett biologiskt gränsvärde bör införas. En halt i luften på 10 mg/m³ motsvarar därvid ca 40 mmol/mol kreatinin.

Föreslaget hygieniska gränsvärde om 0,3 mg/m³ för PZ i luft motsvarar en halt på ca 0,6 mmol/mol kreatinin. Detta värde bör införas som biologiskt gränsvärde för PZ.

Det föreslagna gränsvärdet räcker emellertid inte för att undvika bildning av nitrosamin. Det är inte klart huruvida detta innebär hälsorisker. Med tanke på misstankar om cancerframkallande egenskaper hos MNPZ bör dock en ytterligare sänkning övervägas.

Undersökningarna har öppnat en rad viktiga vetenskapliga frågeställningar, vilka bör bearbetas vidare. Här skall endast ges några exempel: En viktig fråga är bakgrunden till den starka skillnaden i omsättning av TEA mellan olika människor och vad denna kan innebära ur risksynpunkt för individen. Vidare är det väsentligt att utreda huruvida halter av MM vid det gällande gränsvärdet kan leda till synstörningar. Betydelsen av nitrosaminbildning från aminer vid exponering i arbetslivet bör klarläggas, liksom möjligheter av bildning från andra aminer än PZ.

Rapporter

De fullständiga resultaten finns redovisade i flera rapporter:

- Aminer och nitrosaminer – Biologisk övervakning av yrkesmässig exponering – Slutrapport från Arbetsmiljöfondens projekt (ASF 84-0166 och 85-0198) (25 sidor, inklusive tabell och 8 figurer).

- Visual disturbances after industrial triethylamine exposure. *Int Arch Occup Environ Hlth* 57:297-302, 1986
- Experimental study on the metabolism of triethylamine in man. *Brit J Ind Med*, under tryckning.
- Determination of N-methylmorpholine in air samples from a polyurethane factory. *Scand J Work Environ Hlth* 12:66-9, 1986.
- Determination of piperazine in working atmosphere and in human urine using derivatization and capillary gaschromatography with nitrogen- and mass-selective detection. *J Chrom* 370:245-58, 1986.
- Aqueous/aqueous extraction by means of a liquid membrane for sample cleanup and preconcentration of amines in a flow system. *Anal Chem* 58:2714-23, 1986.
- Visual disturbances after experimental human exposure to triethylamine. *Brit J Ind Med* 42:848-50, 1985.
- Nitroamines of piperazine – Analysis, in vivo formation and risks. *Akademisk avhandling*. Lund 1987, 59 sidor.
- Excretion of N-mononitrosopiperazine after low level exposure to piperazine in air: Effects of dietary nitrate and ascorbate. *Toxicol Appl Pharmacol*, under tryckning.
- Excretion of N-mononitrosopiperazine in workers manufacturing piperazine. Rapporterna kan beställas kostnadsfritt från Yrkesmedicinska kliniken, Lasarettet, 221 85 Lund, tel 046-10 31 71.

Arbetsmiljöfonden

Box 1122, 111 81 Stockholm
Tel 08-796 47 00 (vx)