

**GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV  
ADMINISTRATIV NORM FOR  
SVOVELSYREAEROSOL**

**Direktoratet for arbeidstilsynet  
2000**

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>1. Stoffets identitet: Svovelsyreaerosol .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Grenseverdier.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Fysikalske og kjemiske data .....</b>	<b>3</b>
<b>4. Toksikologiske data og helseeffekter .....</b>	<b>4</b>
4.1 Nåværende klassifisering.....	4
4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse .....	4
4.3 Mekanismer for toksisitet .....	4
4.4 Svovelsyreaerosolers helseskadelige effekt.....	4
4.5 Effekt på respirasjonssystemet .....	5
4.5.1 Studier gjort på mennesker .....	5
4.5.2 Forsøk gjort på dyr.....	6
4.6 Gentoksisk effekt .....	7
4.7 Karsinogen effekt.....	7
4.8 Konklusjon.....	9
<b>5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi .....</b>	<b>9</b>
5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet.....	9
5.2 Opplysninger i Produktregisteret .....	10
5.3 Sammenligning av anvendelsesområder ifølge litteraturen og registreringer i Produktregisteret ....	11
5.4 Opplysninger fra Arbeidstilsynet om antall arbeidstakere i bransjen.....	12
<b>6. Måledokumentasjon .....</b>	<b>13</b>
6.1 Måle- og analysemetoder.....	13
6.2 Nivå av eksponering .....	13
<b>7. Eventuelle erstatningsstoffer .....</b>	<b>13</b>
<b>8. Ny administrativ norm .....</b>	<b>13</b>
<b>9. Revidert administrativ norm .....</b>	<b>13</b>
<b>10. Referanser .....</b>	<b>13</b>

Grunnlagsdokumentet er bl.a. basert på Criteria documents from the nordic expert group 1992, Arbete och hälsa, vetenskaplig skriftserie, 1993: 1 (Kristensen, 1993). I tillegg er senere publiserte studier hentet inn.

## 1. Stoffets identitet: Svovelsyreaerosol

Cas-nr: 7664-93-9 (for svovelsyre)  
Einecs-nr: 231-639-5  
Index.nr: 016-020-00-8  
Elincs-nr: -

## 2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 1 mg/ m<sup>3</sup>. Anmerkning: ingen

Tabell 2. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi mg/m <sup>3</sup>	Kommentar
Sverige	AFS 2000:3	1	Korttidsverdi: 3 mg/m <sup>3</sup>
Danmark	At-vejledning C.0.1	1	
Finland	HTP-arbot 1998	1	STEL: 3 mg/m <sup>3</sup>
Storbritannia	EH40/2000	1	STELL: 3 mg/m <sup>3</sup>
MAK	1999-lista	0,1	Ny i 1999
ACGIH	2000-lista	1	STELL: 3 mg/m <sup>3</sup>
Nederland	De Nationale MAC-lijst 1997-1998	1	
Japan	1998-1999	1	
EU	Kommisjonsdirektiv 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv2000/39/EC	–	

## 3. Fysikalske og kjemiske data

Formel: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Molekylvekt: 98,08

Kokepunkt: 327 °C

Smeltepunkt: -2 °C

Tetthet: 1,84

Damptrykk: 0,3 mm Hg ved 20 °C

pH (0.05 M løsning): 1,0

Lukteterskel: > 1 mg/m<sup>3</sup>

Omregningsfaktor: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,37 ppm, 1 ppm = 2,7 mg/m<sup>3</sup>

Utseende: Fargeløs (ren) til mørk brun, oljet væske som er uten lukt forutsatt at den ikke varmes opp.

Egenskaper: Ved oppvarming dannes kvelende lukt. Hygroskopisk

## 4. Toksikologiske data og helseeffekter

### 4.1 Nåværende klassifisering

C, R35 (sterkt etsende)

### 4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

Deponering av svovelsyreaerosol er bare toksikologisk relevant for hud og slimhinner. Hvor i luftveiene aerosolen deponeres, avhenger av en rekke faktorer som flyktighet, partikkelstørrelse og hygroskopiske egenskaper. Andre faktorer av betydning er temperatur, luftfuktighet og pustemønster. Uorganiske syrer som svovelsyre er hygroskopiske og vil deponeres i de proksimale luftveier (ekstrathorakalt) i aerosolform.

### 4.3 Mekanismer for toksisitet

Svovelsyreaerosoler er hygroskopiske og vil derfor tørke ut slimhinnene. Det er enighet om at det er hydrogenionet som gir svovelsyreaerosolers irritative effekt. Sulfationer går sannsynligvis inn i kroppens elektrolyttlager, og det er derfor lite trolig at disse spiller noen toksisk rolle. Svovelsyreaerosoler fører til redusert pH. Slimhinnene vil prøve å beskytte det underliggende vevet ved å absorbere hydrogenionet. Når slimhinnene har tatt opp hydrogenionene, øker viskositeten. *In vitro* forsøk har vist at slimhinnen er viskøs ved lavere pH, mens høy pH gir en l mer tyntflytende slimhinne. Øket viskositet vil videre påvirke den mucociliære heisen (slimheisen), føre til økt motstand i luftveiene og nedsatt gassutveksling.

Det har vist seg å være en betydelig variasjon i artenes toleranse for syreaerosoler. Gnagere er sannsynligvis tolerante på grunn av nesegangenes anatomi. Når rotter og kaniner tvinges til å puste med munnen, fører det til en høyere følsomhet sammenlignet med den naturlige eksponeringen ved nesepusting. Det har også vært rapportert om variasjon mellom artene m.h.p. - pulmonære makrofagers reduserte fagocytiske aktivitet som respons på økt surhetsgrad. I et studie av Schlesinger og medarbeidere (1992a) var marsvin mest følsom, etterfulgt av rotte, kanin og menneske.

### 4.4 Svovelsyreaerosolers helseskadelige effekt

Det har i flere studier vært rapportert om en høy forekomst av slitasjeskader (erosjon) på tenner blant arbeidere som har vært eksponert for svovelsyreaerosoler i forbindelse med produksjon av batterier og ved syrebeising (Anfield & Warner, 1968; ten Bruggen Cate, 1968; El Sadik *et al.* 1972; Malcolm & Paul, 1961). I en tverrsnittundersøkelse (ten Bruggen Cate, 1968) av mer enn 500 arbeidere innen denne industrien, ble det funnet en forekomst av slitasjeskader på 30 %. Denne effekten er aktuell ved konsentrasjoner av svovelsyreaerosoler langt høyere enn de som induserer effekter i luftveiene.

Det ble ikke funnet dokumentasjon på helseskadelig effekt verken på nervesystem, nyre eller lever. Det har imidlertid vært rapportert om dehydrering av mus eksponert for 80-175 mg/m<sup>3</sup> svovelsyreaerosoler (Schwartz *et al.* 1980).

Effekten som bør trekkes frem ved utarbeiding av administrativ norm for svovelsyre er dets effekt på respirasjonssystemet. Vi vil gå nærmere inn på dette i dokumentet, i tillegg til gentoksisk og karsinogen effekt.

#### 4.5 Effekt på respirasjonssystemet

Det er kjent at svovelsyre svekker lungenes forsvar, som bl.a. består av slimheisen (mukociliær clearance) og pulmonære makrofager. Slimheisen sørger for å opprettholde pulmonær homeostase ved å fjerne partikler som avsettes i luftveiene etter inhalasjon. Pulmonære makrofager tar opp og fordøyer bakterier, rester av døde celler eller andre partikler. I tillegg skiller makrofagene ut en rekke produkter som f. eks. cytokiner (tumor nekrosefaktor og interleukin) og reaktive oksygen intermediater. Enhver endring i dette apparatets aktivitet kan tenkes å kunne forskyve balansen som er nødvendig for kroppens forsvar mot luftforurensinger. Det har vært gjort flere studier på mennesker som har sett på hvilken effekt eksponering for svovelsyreaerosoler har på dette apparatet.

##### 4.5.1 Studier gjort på mennesker

Brorparten av forsøkene som har vært gjort på mennesker har vært gjort for å se på svovelsyreaerosolers potensial til å provosere frem symptomer på akutt luftveisobstruksjon eller bronkiokonstriksjon. Den eneste studien som klart har gitt holdepunkter for bronkiell obstruksjon etter eksponering for syredamp, er studien av Sim og Pattle (1957). I denne studien ble friske forsøkspersoner eksponert for  $39 \text{ mg/m}^3$  (våt) og  $21 \text{ mg/m}^3$  (tørr) syredamp ( $1 \mu\text{m}$ ) i 0,5-1 time. Det ble rapportert om betydelige irritasjonssymptomer i øvre luftveier og kliniske tegn på bronkiell obstruksjon. To av de frivillige forsøkspersonene meldte om irritativ effekt og, symptom på bronkiell obstruksjon flere dager etter eksponering. De fleste andre studier som har vært gjort på friske frivillige har benyttet mer sensitive tester, men har ikke kunnet vise klare - eksponeringseffekter for svovelsyreaerosoler ( $\leq 1 \mu\text{m}$ ) ved eksponeringsnivå fra  $0,1\text{-}2 \text{ mg/m}^3$  (Horvath *et al.* 1982; Kerr *et al.* 1981; Kleinmann *et al.* 1981; Linn *et al.* 1989; Newhouse *et al.* 1978). Enkelte studier har klart å vise marginale reduksjoner i lungefunksjon (Horvath *et al.* 1982; Newhouse *et al.* 1978). I et av studiene som har vist marginale effekter (Newhouse *et al.* 1978), ble 10 friske ikke-røkere eksponert for  $1 \text{ mg/m}^3$  svovelsyredamp, med etterfølgende inhalasjon av radiomerket aerosol av albumin saltoppløsning. Forsøkspersonene var i fysisk aktivitet under forsøket og studien inkluderte en referansegruppe. Den bronkielle clearancen var signifikant raskere sammenlignet med referanseverdien, mens maksimal mid-ekspiratorisk flow-rate kun ble redusert med 1,4 %. Sistnevnte endring var ikke signifikant. Det ble konkludert med at den økte clearance raten sannsynligvis var en direkte irritativ respons.

I et annet studie som viste begrensede effekter var et studie utført av Laube og medarbeidere (1993). Unge, frivillige friske menn ble enten utsatt for akutt eksponering for tåke av svovelsyre (MMAD (mass median aerodynamisk diameter) =  $10,3 \mu\text{m}$ ; pH 2,0) eller inhalerte (uten munnstykke) tåke av saltvann (MMAD =  $3,4 \mu\text{m}$ ) i 40 minutter ved hvile og 20 minutter under trening. Eksponeringen for tåke ble fulgt av eksponering for metakolin, som benyttes til å måle reaktivitet i luftveiene, eller inhalasjon av radiomerket aerosol, hver på 2 dager hver. Det ble ikke observert endringer i symptomer, forsert ventilasjons-funksjon eller metakolin-respons etter eksponering verken for svovelsyre tåken eller saltvann. Clearance i luftrøret økte hos fire av fire forsøkspersoner og i de små luftveiene hos seks av sju forsøkspersoner etter eksponering for syretåken, sammenlignet med referansen (saltvann).

En inhalasjonsstudie gjort av Leikauf og medarbeidere (1981) inkluderte 10 frivillige forsøkspersoner. Forsøkspersonene var friske ikke-røkere og inhalerte svovelsyreaerosoler ( $0,5 \mu\text{m}$ ) i konsentrasjoner på  $110 \mu\text{g/m}^3$ ,  $330 \mu\text{g/m}^3$  og  $980 \mu\text{g/m}^3$  i en time (3 x 20 minutter) i tilfeldig rekkefølge på 4 separate dager (via nesemaske). 10 minutter før eksponering for svovelsyreaerosoler, inhalerte (gjennom munn) forsøkspersonene merkede  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  aerosoler med diameter på  $7,5 \mu\text{m}$ . Lungefunksjonen og slimhinnenes clearance rate i både trakea (luftrøret) og bronkiene ble målt før forsøket startet. Det ble ikke funnet noen effekt på lungefunksjonen eller slimhinnenes clearance rate i luftrøret. Det ble derimot rapportert om en doserelatert endring i clearance raten i bronkiene. Den laveste eksponeringen ( $110 \mu\text{g/m}^3$ ) ga en økt

clearance rate, mens den høyeste eksponeringen ( $980 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ga en betydelig hemming av denne.

I en senere studie gjort av samme gruppe (Leikauf *et al.* 1984) med samme eksponeringsprotokoll ble det benyttet merkede  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  aerosoler som var mindre i diameter ( $4,2 \mu\text{m}$  vs.  $7,6 \mu\text{m}$ ) enn de som ble benyttet i studien fra 1981. Dette ble gjort for å se på svovelsyreaerosolers effekt på de mer distale cilierte luftveiene. Heller ikke i dette studiet ble det observert noen effekt på lungefunksjonen eller slimhinnenes clearance rate i lufttrøret. Clearance raten i bronkielle slimhinner ble imidlertid redusert ved alle eksponeringsnivå. Effekten var signifikant ved  $110$  og  $980 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Begge disse studiene viser at kortvarig eksponering for svovelsyreaerosoler ( $0,5 \mu\text{m}$  i diameter) påvirker clearance raten hos friske ikke-røkere.  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3 \text{ H}_2\text{SO}_4$  økte clearance raten av  $7,6 \mu\text{m}$  partikler ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), mens clearance raten av  $4,2 \mu\text{m}$  partikler ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) ble redusert. Studiene ble utvidet av Spektor og medarbeidere i 1989 for å se på hvilken effekt varigheten av eksponeringen hadde. I et lignende forsøk ble det vist at eksponering for  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$  svovelsyreaerosol i to timer hadde nær samme effekt som eksponering for  $1,0 \text{ mg}/\text{m}^3$  i en time. Eksponeringstiden er altså av stor betydning for denne effekten.

Det har også vært gjort forsøk på astmatikere, som oftest symptomfrie ved forsøkets start, både m.h.p. slimhinnenes clearance rate og bronkiell obstruksjon. Spektor og medarbeidere (1985) fant en klar hemming av clearance raten hos astmatikere etter eksponering for  $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ .  $0,1$  og  $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$  ga kun en liten, ikke signifikant, reduksjon i clearance. Studier på frivillige forsøkspersoner med astma indikerer at svovelsyreaerosoler i størrelsesorden  $1 \mu\text{m}$  også induserer en moderat økning i luftveismotstanden hos astmatikere ved konsentrasjoner på rundt  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$  (Koenig *et al.* 1989; 1992; Hanley *et al.* 1992). Avol og medarbeidere (1988) rapporterte om bronkiell konstriksjon og symptomer på irritasjon blant astmatikere etter eksponering for  $1,0 \text{ mg}/\text{m}^3$ , men ikke  $0,38 \text{ mg}/\text{m}^3$  svovelsyre i 1 time. I flere andre studier ble det observert tegn på bronkiell konstriksjon etter eksponering for  $0,45 \text{ mg}/\text{m}^3$ , men ikke  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$  svovelsyre ved hvile i 16 minutter (Utell *et al.* 1983a; 1984a) eller med en eksponeringsprotokoll på 4 timer som inkluderte fysisk aktivitet (Utell *et al.* 1983b; 1984b). Det finnes imidlertid flere studier hvor man ikke har klart å finne effekt hos astmatikere etter eksponering for svovelsyreaerosoler på dette eksponeringsnivået (Aris *et al.* 1991; Linn *et al.* 1986; Koenig *et al.* 1983).

#### 4.5.2 Forsøk gjort på dyr

Svovelsyreaerosolers helseskadelige effekt har også vært undersøkt i dyreforsøk. Gerhart og Schlesinger (1988) eksponerte kaniner for  $0,25 \text{ mg}/\text{m}^3$  svovelsyreaerosoler i 1 time/dag, 5 dager per uke i ett år. Hensikten var å se på kvantitative og temporale endringer i trakeabronkial mukociliær clearance-funksjon og -struktur forårsaket av gjentatt eksponering for svovelsyreaerosoler. Mukociliær clearance ble vurdert ved å se på hvor raskt partikler ble fjernet fra luftveiene. Det ble rapportert om en reduksjon i mukociliær clearance rate som progressivt ble langsommere etter 8 måneder og som ikke normaliserte seg etter en eksponeringsfri periode på tre måneder. Disse resultatene ble bekreftet i samme type forsøk året etter (Gerhart & Schlesinger, 1989). I tillegg ble det i dette studiet rapportert om overfølsomhet i luftveiene etter fire måneder. Overfølsomheten økte opp til åtte måneder, hvor den stabiliserte seg. Det ble også observert en høyere frekvens av luftveier med liten diameter og økt tetthet av sekresjonsceller i de mindre luftveiene.

I en tidligere studie gjort av samme gruppe (Schlesinger *et al.* 1983), med samme eksponeringsmønster, ble det også rapportert om økt epiteltykkelse og sekresjonscelle hyperplasi (unormal økning av antall celler i et organ eller vev) hos kaniner etter fire uker. Schlesinger og medarbeidere (1990) har også rapportert om modulering av arakidonsyre-metabolismen etter eksponering for svovelsyre.  $0,25$ - $1,0 \text{ mg}/\text{m}^3 \text{ H}_2\text{SO}_4$  ga en konsentrasjonsavhengig reduksjon i nivået av prostaglandin  $\text{E}_2$  og  $\text{F}_{2\alpha}$  og tromboxan  $\text{B}_2$ .

Inhalasjon (gjennom nese) av svovelsyreaerosoler ved konsentrasjoner på  $0,05$ ,  $0,075$ ,  $0,125$  eller  $0,5$

mg/m<sup>3</sup> hemmet frisettingen og aktiviteten av liposakkarid-stimulert tumornekrose-faktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) hos kaniner (Zelikoff & Schlesinger, 1992). Pulmonære makrofagers evne til å produsere superoksid anion radikaler i respons på opsonisert zymosan var også redusert.

I en annen studie på kaniner (Zelikoff *et al.* 1994) ble det vist at gjentatt inhalasjon av svovelsyreaerosoler (0,5, 0,75 eller 1,0 mg/m<sup>3</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i 2 timer/dag i 4 dager) førte til at eksponerte pulmonære makrofager fikk et redusert opptak og intracellulær fordøying av patogene bakterier; ( $\geq$  0,75 og 1,0 mg/m<sup>3</sup>). Aktivitet og produksjon av viktige biologiske modifikatorer som er kritiske for opprettholdelse av lungens forsvar var også hemmet (1,0 mg/m<sup>3</sup>).

El Fawal og Schlesinger (1994) har sett på svovelsyrens evne til å inducere uspesifikk hyperreaktivitet i luftveiene hos kaniner etter inhalasjon av 0,05-0,5 mg/m<sup>3</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i 3 timer. Reaktiviteten ble vurdert ved å benytte et *in vitro* oppsett der ringer av trakea etter eksponering ble tilsatt acetylkolin og histamin i økende doser. Begge agonistene utløste bronkial hyperreaktivitet etter eksponering av H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  $\geq$  0,075 mg/m<sup>3</sup>. I tillegg ble histamins normale responsmønster i trakea endret. Disse resultatene støtter opp om svovelsyrens rolle i induksjon av hyperreaktivitet i luftveiene og indikerer at effektene kan være forårsaket av modulering av farmakologiske reseptorer involvert i opprettholdelse av tonus i luftveiene.

#### 4.6 Gentoksisk effekt

Det ble ikke funnet studier hvor svovelsyreaerosolers gentoksiske effekt har vært undersøkt i ulike testsystemer. Det har imidlertid vært rapportert at redusert pH kan inducere kromosom abberasjoner (avvik) og øke depurinerings og deaminering av cytidin i DNA (se Soskolne *et al.* 1989).

#### 4.7 Karsinogen effekt

Flere studier indikerer at eksponering for svovelsyreaerosoler gir økt risiko for kreft i respirasjonssystemet. IARC vurderte derfor i 1992 svovelsyreaerosoler som kreftfremkallende for mennesker (gruppe I), basert på studier hovedsakelig gjort i industri og i den generelle befolkning. To av disse studiene indikerte en økt risiko ved eksponering for svovelsyre under 1 mg/m<sup>3</sup> (Steenland *et al.* 1988; Soskolne *et al.* 1992). Mekanismen bak kreftutvikling i bl.a. strupen, kan være forårsaket av irritasjon av epitelcellene, muligens sammen med røyking, eller ved en direkte gentoksisk effekt etter modifikasjon av intra- og ekstra-cellulær pH (Soskolne *et al.* 1989).

I 1979 ble det rapportert at arbeidere ved en etanolenhet ved et større raffineri og kjemisk anlegg i Louisiana hadde økt forekomst av kreft i øvre del av respirasjonssystemet (Soskolne *et al.* 1984). Etter en vurdering av eksponeringsforholdene ved anlegget ble hypotesen om en sammenheng mellom eksponering for svovelsyre og kreft i øvre luftveier testet. For gruppen som hadde vært høyest eksponert for svovelsyreaerosol ble det rapportert at relativ risiko for all kreft i de Øvre luftveiene var firedoblet, mens risikoen for utvikling av strupekreft var enda høyere. Etter at det var kontrollert for tobakksforbruk, alkoholisme og andre risikofaktorer, ble det konkludert med at risikoen for kreft økte med økende eksponering.

I en senere studie så Soskolne og medarbeidere (1992) på sammenhengen mellom svovelsyredamp og strupekreft blant befolkningen i Southern Ontario i Canada. Den opprinnelige studien var en case-referent studie gjort på samme befolkning i perioden fra 1977 til 1979 (Burch *et al.* 1981) for å se på sammenhengen mellom asbest, nikkel og utvikling av strupekreft. Kasusene ble her individuelt matchet for alder og kjønn, og personlige intervjuer ga registrering av tobakk- og alkoholvaner og detaljert arbeidshistorie. I den utvidede studien ble informasjonen om 183 av de mannlige parene supplert med etr ros pek ti ve vurderinger av svovelsyreeksponeeringen. Lav, middels og høy eksponering svarte henholdsvis til  $< 0,1$ ,  $0,1-0,9$  og  $\geq 1,0$  mg/m<sup>3</sup>. Det ble funnet en klar sammenheng mellom eksponering for

svovelsyre på arbeidsplassen, spesielt ved høy eksponering over lang tid, og utvikling av strupekreft. Eksponerings-respons gradientene var klart positive med oddsratioer fra 1,97 (95 % konfidensintervall (CI) 0,63-6,13) for lav eksponering over kort tid til 6,91 (95 % CI 2,20-21,74) for høy eksponering over lang tid. Det ble justert for bruk av tobakk og alkohol. Asbest var en signifikant risikofaktor i den opprinnelige studien, men var ikke en signifikant konfounder i den utvidede studien.

En undersøkelse hvor det ble sett på dødelighet, sammen med strupekreft, inkluderte 361 menn med minimum et års ansettelse innen såpeindustrien (Forastiere *et al.* 1987). Det ble rapportert at eksponeringen blant annet omfattet damp av svovelsyre og nikkelstøv. Dødeligheten for alle dødsårsaker sett under ett var lavere enn forventet, men forekomst av død som følge av lunge- eller strupekreft var økt (ikke signifikant). Under studien ble det oppdaget fem nye tilfeller av strupekreft, mot et forventet. Alle arbeiderne som hadde fått kreft i respirasjonssystemet hadde arbeidet innen såpeindustrien i flere år, og latenstiden var mer enn 10 år. Forfatterne påpekte at det var vanskelig å bestemme en årsakssammenheng, men foreslo muligheten av svovelsyrens karsinogene effekt.

Steenland og medarbeidere (1988) fant, i en kohortstudie på stålarbeidere, en økt risiko for utvikling av strupekreft etter eksponering for syredamp. Det ble i denne studien rapportert 9 tilfeller av strupekreft mot 3,9 forventet, noe som ga en relativ risiko (RR) på 2,3 (95 % CI 1,1- 4,4). I en oppfølgingsstudie gjort av Steenland (1997) ble 1031 av stålarbeiderne (89 % av arbeiderne fra originalkohorten) fulgt opp videre til og med 1994. Hovedeksponeringen besto i svovelsyreaerosoler, men deler av kohorten var også eksponert for annen syredamp. Fra 1980 ble det ikke benyttet svovelsyre på noen av anleggene som ble studert. Eksponeringsdata fra 1975 til 1979 for to av de tre anleggene indikerte at gjennomsnittlig eksponering for svovelsyreaerosoler lå på 0,19 mg/m<sup>3</sup>. Arbeiderne var i gjennomsnitt eksponert for syredamp i 9,2 år. Studien ble utført ved hjelp av spørreskjema og telefonintervjuer. Det ble funnet 14 tilfeller av strupekreft, mot 5,6 forventet. Justering for tobakk og alkohol ga 6,4 forventede tilfeller av strupekreft, noe som ga en relativ risiko på 2,2 (95 % CI 1,2-3,7).

En engelsk kohortstudie (Coggon *et al.* 1996) gjort på arbeidere ansatt ved to batterifabrikker og to stålverk viste en økt risiko for utvikling av kreft i de øvre luftveier etter eksponering for syredamp. Denne syredampen besto hovedsakelig av svovelsyre. Det ble ikke tatt eksponeringsmålinger før på 1970-tallet. Eksponeringen ved de to stålverkene er svært usikker, mens målinger ved de to batterifabrikkene henholdsvis lå mellom 0,1-0,7 mg/m<sup>3</sup> og 0,4-2,0 mg/m<sup>3</sup>. 2678 menn ble klassifisert som eksponerte, 367 som mulig eksponerte og 1356 som ikke-eksponerte. Arbeiderne som var med i studien hadde vært ansatt ved en av disse fabrikkene siden 1950. Tilfeller av kreft i øvre luftveier ble hentet fra dødsattester og kreftregisteret, og eksponeringen for syre ble sammenlignet med den for referansegruppen. Referansegruppen var fra samme anlegg og var matchet for alder. Det ble ikke funnet en signifikant økning i dødelighet av noen av krefttypene blant eksponerte arbeidere. Den nestede casekontroll-studien derimot, som omfattet 15 personer som var døde av eller hadde fått diagnosen kreft i øvre luftveier, viste en ikke signifikant dobling av risikoen for arbeidere som hadde arbeidet i minst 5 år med høy eksponering. Forfatterne understreket derimot at resultatene indikerte at risikoen var lav ved eksponering under 1 mg/m<sup>3</sup>. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom kreft i de øvre luftveier og eksponering for bly og asbest. Det ble i artikkelen trukket frem flere svakheter ved studien. Estimert av risiko var basert på få tilfeller og antall personer som var med i kohorten, men som det ikke var mulig å følge opp, var høyt i forhold til andre studier av samme type. Mangel på yrkeshygieniske målinger før 1970 og muligheten for konfoundere, som alkohol og tobakk, ble også trukket frem.

Ho og medarbeidere (1999) rapporterte om tre arbeidere som hadde fått naso-faryngealt karsinom (et hurtigvoksende karsinom i nese-svelgområdet). Alle arbeidet i samme bygning og hadde over lang tid vært eksponert for ca. 0,18 mg/m<sup>3</sup> svovelsyre. Alle de tre arbeiderne fikk diagnosen innen en fem måneders periode, fra september 1992 til mars 1993. Sammenlignet med 19 andre friske arbeidere fra samme bygning, hadde arbeiderne med kreftdiagnosen arbeidet signifikant lenger (12,7 vs. 7,4 år). Etter biopsi av karsinomet ble det funnet at ikke alle kreftcellene inneholdt Epstein-Barr viruset. Dette er et DNA-virus som kan føre til økt cellevekst og som disponerer for aktivering av et onkogen. Det ble i

studien konkludert med at infeksjon med Epstein-Barr virus ikke er den eneste risikofaktor for nasofaryngealt karsinom og at lang tids eksponering for relativt lav konsentrasjon av svovelsyre kan ha sammenheng med denne kreftypen.

Sathiakumar og medarbeidere evaluerte i 1997 25 epidemiologiske studier som hadde sett på sammenhengen mellom syredamp som inneholdt svovelsyre og økt risiko for utvikling av heft. Studiene indikerte en moderat sammenheng mellom svovelsyreaerosoler og strupekreft, og at det fantes en dose-respons sammenheng. Forfatterne påpekte imidlertid at studiene hadde flere svakheter. Også Swenberg og Beauchamp (1997) har evaluert studier gjort på svovelsyre aerosolers kroniske toksisitet og kreftfremkallende effekt hos forsøksdyr. De mente at de ikke kunne finne data som støttet opp om at uorganisk syredamp er kreftfremkallende.

#### 4.8 Konklusjon

Kritisk effekt ved eksponering for svovelsyreaerosoler er redusert clearance-rate i bronkiens slimhinne. Endret clearance rate indikerer en forsvarsrespons i lungene. En vedvarende hemming av clearance raten vil gi en lavere terskel for utvikling av sykdommer i respirasjonssystemet, bl.a. kronisk bronkitt og kreft. Eksponering for  $0,1 \text{ mg/m}^3$  svovelsyreaerosoler ga redusert clearance rate i bronkiens slimhinner hos friske ikke-røkere (Leikauf et al. 1984). I en utvidelse av denne studien (Spektor *et al.* 1989) ble det vist at eksponering for  $0,1 \text{ mg/m}^3$  svovelsyreaerosol i to timer hadde nær samme effekt som eksponering for  $1,0 \text{ mg/m}^3$  i en time. Eksponeringstiden er altså av stor betydning for denne effekten. Arbeidere kan risikere å bli eksponert for svovelsyreaerosoler i arbeidsatmosfæren over et 8-timers skift.

I MAKs vurdering av svovelsyreaerosoler (<http://www.dfg.de/english/press/releases/Archive/presse1999-34eng.html>) ble det konkludert med at en eksponering for svovelsyreaerosol på  $0,1 \text{ mg/m}^3$  på arbeidsplassen ikke ville føre til irritasjon eller relevante endringer i lungens clearance-system.

Konsentrasjoner av svovelsyreaerosoler på rundt  $0,1 \text{ mg/m}^3$  har i flere studier også resultert i en moderat økning av luftveismotstanden hos astmatikere (Koenig *et al.* 1989; 1992; Hanley *et al.* 1992). Det finnes imidlertid også flere studier som ikke har kunnet vise effekt ved denne konsentrasjonen (Aris *et al.* 1991; Linn *et al.* 1986; Koenig *et al.* 1983). Resultatene fra studier som har vært gjort på astmatikere er altså motstridende.

Flere epidemiologiske undersøkelser (Soskolne *et al.* 1992; 1984; Steenland *et al.* 1988; Forastiere *et al.* 1987; Ho *et al.* 1999) indikerer at langvarig eksponering for svovelsyreaerosoler gir en økt risiko for utvikling av kreft (strupekreft, nasofaryngealt karsinom). Det finnes ikke data fra dyreforsøk som støtter dette. IARC (1992) har vurdert svovelsyre som kreftfremkallende for mennesker (gruppe 1).

## 5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

### 5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Svovelsyre er råstoff for produksjon av en rekke syrer, kunstgjødsel, nitrat eksplosiver, kunstige fibre og fargestoffer. Den brukes ved dehydrering og tørring av etere og estere, til gasser og ved raffinering av mineralolje og vegetabilsk olje. Svovelsyre utgjør elektrolytten i syreholdige blybatterier og anvendes også til kvalitative og kvantitative laboratorieanalyser i tillegg til innen farmasøytisk industri.

Eksponering for svovelsyreaerosol er nevnt i forbindelse med produksjon av batterier og ved syrebeising ("pickling") og annen rengjøring av metaller (avfetting).

## 5.2 Opplysninger i Produktregisteret

Det foreligger ikke opplysninger i Produktregisteret (1998) om hvilke registrerte produkter som er aktuelle i forbindelse med svovelsyreaerosol. Derimot er det registrert at svovelsyre inngår i en rekke produkter. Disse er fordelt på bransjer og produkttyper som følger og med angivelse av aktuelt prosentintervall stoffet finnes i innen de ulike bransjer og produkttyper i tillegg til total stoffmengde.

Tabell 5.2.1 Bransjeoversikt

<b>Bransjekode</b>	<b>Bransjebetegnelse</b>	<b>Mengde i tonn</b>
Totalt		236769
PR. 2	Allmenn anvendelse	2,3
PR. 3		0,1
01	Jordbruk og tjenester tilknyttet jordbruk, jakt og viltstell	14,5
11	Utvinning av råolje og naturgass. Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning	0,1
15	Produksjon av næringsmidler og drikkevarer	15,5
22.2	Grafisk produksjon og tjenester tilknyttet grafisk produksjon	0,2
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	119283,6
24,1	Produksjon av kjemiske råvarer	114840,1
27	Produksjon av metaller	1,1
27,1	Produksjon av jern og stål	2,1
27,4	Produksjon av ikke-jernholdige metaller og halvfabrikata	0,6
28	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	2,2
29	Produksjon av maskiner og utstyr	0,5
34	Produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler	1,0
35,1	Bygging og reparasjon av skip og båter	0,5
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	4,7
73	Forskning og utviklingsarbeid	4,7

80	Undervisning	0,4
85,1	Helsetjenester	0,2
90	Kloakk- og renovasjonsvirksomhet	ca. 2570

Total registrert stoffmengde utgjør ca. 230.000 tonn som fordeler seg på litt over 1000 produkter. Den registrerte stoffmengden fordeler seg på hovedsakelig ca. 50 produkter innen produksjon av kjemiske råvarer og produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter.

Øvrige bransjer som anvender svovelsyre eller svovelsyreholdige produkter i ikke ubetydelig mengde er kloakk- og renovasjonsvirksomhet, forsknings- og utviklingsarbeid, bygge- og anleggsvirksomhet, produksjon av metallvarer unntatt maskiner og utstyr, produksjon av jern og stål, produksjon av metaller, produksjon av næringsmidler og drikkevarer og jordbruk og tjenester tilknyttet jordbruk, jakt og viltstell. Svovelsyre i ikke ubetydelige mengder finnes også i produkter som har allmenn anvendelse.

Tabell 5.2.2 Produktoversikt

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		236769
A05	Absorpsjons- og adsorpsjonsmidler	1695,0
A15	Avløpsrensemidler	0,9
A35	Anne og ukjent funksjon	4,4
E10	Elektrolytter	1,5
F10	Fiksermidler (fikserer)	0,2
F50	Fellingsmidler (flokkuleringsmidler)	ca 2580
G05	Galvanotekniske produkter (til metallbehandling)	24,7
G20	Glassetsingsmidler	0,8
G40	Gjødning	81066,6
H15	Herdere	2,4
L05	Laboratoriekjemikalier	10,1
P05	pH-regulerende midler (bufferer)	2700
R10	Rengjøringsmidler (avrensing, avvasking, rensemidler)	33,1
S80	Synteseråvarer	148613,3

Totalt registrert stoffmengde i deklareringspliktige produkter registrert i produktregisteret utgjør ca. 330.00 tonn fordelt på litt over 1000 produkter. I underkant av 39 % av stoffmengden representerer under fire produkt som anvendes til gjødning mens vel 60 % refererer seg til under fire produkter relatert til synteseråvarer. Betydelige mengder svovelsyre forekommer også i produkter som anvendes som absorpsjons- og adsorpsjonsmidler, i fellingsmidler (flokkuleringsmidler), i galvanotekniske produkter (til metallbehandling) og i pH-regulerende midler (bufferer). Ikke ubetydelige mengder forekommer i rengjøringsmidler (avrensing, avvasking, rensemidler), som laboratoriekjemikalier, i herdere og elektrolytter.

### 5.3 Sammenligning av anvendelsesområder ifølge litteraturen og registreringer i Produktregisteret

Den funksjonen svovelsyre har i de ulike produktene som er registrert i Produktregisteret, er ikke kjent og

fremkommer derfor ikke i den informasjonen som er mottatt fra registeret. Opplysningene fra registeret bekrefter at svovelsyre anvendes som gjødsel (kunstgjødsel), som råstoff i kjemisk produksjon (syntesråvarer) og i forbindelse med laboratorieanalyser. (laboratoriekjemikalier). Derimot er det ikke tydelig bekreftet at svovelsyreholdige produkter brukes i forbindelse med fargestoffer, dehydrering og tørring av etere og estere. Sistnevnte gruppe kan imidlertid være dekket av laboratoriekjemikalier eller av absorpsjons- og adsorpsjonsmidler. På den annen side er det registrert produkter som inneholder svovelsyre som anvendes som fellingsmidler (flokkuleringsmidler), som galvanotekniske produkter (til metallbehandling), som rengjøringsmidler (avrensing, avvasking, rensemidler) og herdere.

#### 5.4 Opplysninger fra Arbeidstilsynet om antall arbeidstakere i bransjen

Dataene nedenfor angir totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjene. Ikke alle arbeidstakerne blir eksponert for svovelsyreaerosol, men vi har ikke grunnlag for å anslå hvor stor andel som blir eksponert i de forskjellige bransjene. Opplysningene nedenfor omfatter for øvrig ikke alle bransjene hvor det er registrert bruk av svovelsyre. Hovedsakelig er det bransjer med 1 tonn pr år eller mer som er registrert.

Tabell 5.4.1 Antall arbeidstakere og virksomheter i bransje hvor det er registrert bruk av svovelsyre.

Kode	Navn	Antall ansatte	Antall virksomheter	Antall ansatte pr. virksomhet
01	Jordbruk og tjenester tilknyttet jordbruk, jakt og viltstell	40640	53491	0,8
11	Utvinning av råolje og naturgass. Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning	16660	175	95,2
15	Produksjon av næringsmidler og drikkevarer	61539	2227	27,6
22.2	Grafisk produksjon og tjenester tilknyttet grafisk produksjon	9289	949	9,8
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	19091	250	76,4
24,1	Produksjon av kjemiske råvarer	12158	86	141,4
27	Produksjon metaller	16353	198	82,6
27,4	Produksjon av ikke jernholdige metaller og halvfabrikata	8994	46	1995,5
28	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	21561	1490	14,5
29	Produksjon av maskiner og utstyr	26612	1478	18,0
34	Produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler	4423	110	40,2
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	33261	671	49,6
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	145376	39615	3,7
73	Forskning og utviklingsarbeid	12277	246	49,9
85.1	Helsetjenester	191440	7407	25,8
90	Kloakk- og renovasjonstjenester	5529	636	8,7

## 6. Måledokumentasjon

### 6.1 Måle- og analysemetoder

Prøvetaking på membranfilter, analyse med titrering og ionekromatografi, metode N Vol 3, 7  
Prøvetaking på silikarør, analyse med ionekromatografi, metode N 6903

### 6.2 Nivå av eksponering

For svovelsyre har vi målinger fra STAM1 (hentet fra EXPO), fra en virksomhet og fra litteratur. STAMI opplyste at de hadde registrert totalt 33 målinger på svovelsyre, hvorav 1 i perioden 1990 -1997. Ingen var over deteksjonsgrensen. Fra virksomheten har vi fått data som antyder et nivå på ca 0,1 mg/m<sup>3</sup>. I studiene som er referert i kriteriedokumentet blir det vist stor variasjon i eksponering, avhengig av type arbeidsprosess og ventilasjon. I blybatterifabrikker blir det rapportert om nivåer fra 0,18 mg/m<sup>3</sup> (Jones & Gamble, 1985) til 1,38 mg/m<sup>3</sup> (Anfield & Warner, 1968). Ved syrebeising lå nivået av svovelsyre aerosoler i gjennomsnitt på 0,33 mg/m<sup>3</sup> (Anfield & Warner, 1968). Alle disse målingene ble utført før 1985. I en artikkel fra 1988, rapporterte forfatterne at målinger fra 1970- årene viste et nivå ved syrebeising på ca 0,2 mg/m<sup>3</sup> (Steenland *et al.* 1988)

## 7. Eventuelle erstatningsstoffer

Det er vanskelig å si noe generelt om erstatningsstoffer. Vi har ikke kjennskap til erstatningsstoffer for spesifikke prosesser.

## 8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm fastsatt til:

ppm	mg/m <sup>3</sup>	Anmerkninger
-	0,2 (midlertidig) 0,1 skal holdes alt nå der det er mulig	K

## 9. Revidert administrativ norm

Ny administrativ norm for svovelsyreaerosol ble vedtatt 14. desember 2000. Det har gått 8 år siden normen for svovelsyreaerosol med betegnelsen ”midlertidig” ble vedtatt. På dette grunnlaget la Arbeidstilsynet frem forslag til partene om en felles norm for alle bedrifter. Partene ga forslaget sin støtte.

Direktøren i Arbeidstilsynet vedtok 5. mars 2009 ny administrativ norm for svovelsyreaerosol. Endringene innebærer at den midlertidige normen opphører og administrativ norm for svovelsyreaerosol på 0,1 mg/m<sup>3</sup>,K blir gjeldende.

## 10. Referanser

Anfield, B. D. & Warner, C. G. (1968). A study of industrial mists containing sulphuric acid. Ann Occup

Hyg. 11: 185- 194

Aris, R., Christian, D., Sheppard, D., Balmes, J. R. (1991). Lack of bronchoconstrictor response to sulfuric acid aerosols and fogs. *Am Rev Respir Dis.* 143: 744-750

Avol, E.L., Linn, W.S., Shamoo, D.A., Anderson, K.R. & Hackney, J. D. (1990). Respiratory responses of young asthmatic volunteers in controlled exposures to sulfuric acid aerosol. *Am Rev Respi Dis.* 142: 343-348

Burch, J. D., Howe, G. R., Miller, A. B. & Semenciw, R. (1981). Tobacco, alcohol, asbestos, and nickel in the etiology of cancer of the larynx. *J Natl Cancer Inst.* 67: 1219-1224

Coggon, P., Pannett, B. & Wield, G. (1996). Upper aerodigestive cancer in battery manufactures and steel workers exposed to mineral acid mist. *Occup Environ Med.* 53 (7): 445-449

el Fawal, H. A. & Schlesinger, R. B. (1994). Nonspecific airway hyperresponsiveness induced by inhalation exposure to sulfuric acid aerosol: an *in vitro* assessment. *Toxicol Appl Pharmacol.* (125 (1): 70-76

El-Sadik, Y. M., Osman, H. A. & El-Gazzar, R. M. (1972). Exposure to sulfuric acid in manufacture of storage batteries. *J Occup Med.* 14: 224-226

Forastiere, F., Valesini, S., Salimei, E., Maglioloa, M. E., Perucci, C.A. (1987). Respiratory cancer among soap production workers. *Scand J Work Environ Health.* 13 (3): 258-260

Gerhart, J. M. & Schlesinger, R. B. (1988). Response of the tracheobronchial mucociliary clearance system to repeated irritant exposure: effect of sulfuric acid mist on function and structure. *Exp Lung Res.* 14 (5): 587-605

Gerhart, J. M. & Schlesinger, R. B. (1989). Sulfuric acid-induced changes in the physiology and structure of the tracheobronchial airways. *Environ Health Perspect.* 79: 127-136

Hanley, Q. S., Koenig, J. Q., Larson, T. V., Anderson, T. L., van Belle, G., Rebolledo, V., Covert, D. S. & Pierson, W. E. (1989). Response of young asthmatic patients to inhaled sulfuric acid. *Am Rev Respir Dis.* 145: 326-331

Ho, C. K., Lo, W. C., Huang, P. II., Wu, M. T., Christiani, D. C. & Lin, C. T. (1999). Suspected nasopharyngeal carcinoma in three workers with long-term exposure to sulphuric acid vapour. *Occup Environ Med.* 56 (6): 426-428

Horvath, S. M., Folinsbee, L. J. & Bedi, J. F. (1982). Effects of large (.9  $\mu$ m) sulfuric acid aerosols on human pulmonary function. *Environ Res.* 28: 123- 130

IARC. (1992). Occupational exposures to mist and vapours from strong inorganic acids and other industrial chemicals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 54: 1-310

Kerr, H. D., Kulle, T. J., Farrel, B. P., Sauder, L. R., Young, J. L., Swift, D. L. & Borushok, R. M. (1981). Effects of sulfuric acid aerosol on pulmonary function in human subjects: an environmental chamber study. *Environ Res.* 26: 42-50

Kleinmann, M.T., Bailey, R M., Chang, Y-T.C., Clark, K.W., Jones, M.P., Linn, W.S. & Hakney, J. D. (1981), Exposures of human volunteers to a controlled atmospheric mixture of ozone, sulfur dioxide and sulfuric acid. *Am Ind Hyg Assoc J.* 42: 61-69

Koenig, J. Q., Covert, D. S., Larson, T. V. & Pierson, W. E. (1992). The effect of duration of exposure on sulfuric acid-induced pulmonary function changes in asthmatic adolescent subjects: a dose-response study. *Toxicol Ind Health*. 8 (5): 285-296

Koenig, J. Q., Covert, D. S. & Pierson, W. E. (1989). Effects of inhalation of acidic compounds on pulmonary function in allergic adolescent subjects. *Environ Health perspect*. 79: 173-178

Koenig, J. Q., Pierson, W. E. & Horike, M. (1983). The effects of inhaled nitric acid on pulmonary function in adolescent asthmatics (Abstract). *Am Rev Respir Dis*. 128: 221-225

Kristensen, P. (1993). Criteria documents from the nordic expert group 1992, *Arbete och hälsa*, vetenskaplig skriftserie, 1993: 1.

Laube, B. L., Bowes, S. M., Links, J. M., Thomas, K. K. & Frank, R. (1993). Acute exposure to acid fog. Effects on mucociliary clearance. *Am Rev Respir Dis*. 147 (5): 1105-1111

Leikauf, G., Yeates, D. B., Wales, K. A., Spektor, D., Albert, R. E. & Lippmann, M. (1981). Effects of sulfuric acid aerosol on respiratory mechanics and mucociliary particle clearance in healthy nonsmoking adults. *Am Ind Hyg Assoc J*. 42 (4): 273-282

Leikauf, G. D., Spektor, D. M., Albert, R. E. & Lippmann, M. (1984). Dose-dependent effects of submicrometer sulfuric acid aerosol on particle clearance from ciliated human lung airways. *Am Ind Hyg Assoc J*. 45 (5): 285-292

Linn, W. S., Avol, E. L., Shamoo, D. A., Whynot, J. D., Anderson, K. R. & Hackney, J. D. (1986). Respiratory responses of exercising asthmatic volunteers exposed to sulfuric acid aerosol. *J Air Pollut Control Assoc*. 36: 1323-1328

Linn, W. S., Avol, E. L., Anderson, K. R., Shamoo, D. A., Peng, R-C. & Hackney, J. D. (1989). Effect of droplet size on respiratory responses to inhaled sulfuric acid in normal and asthmatic volunteers. *Am Rev Respir Dis*. 140: 161-166

MAK-kommissionens liste for MAK og BAT verdier fra 1999. DFGs hjemmeside:  
[http://www.dfg.de/en/news/press\\_releases/1999/press\\_release\\_1999\\_34.html](http://www.dfg.de/en/news/press_releases/1999/press_release_1999_34.html)

Malcolm, D. & Paul, E. (1961). Erosion of the teeth due to sulphuric acid in the battery industry. *Br J Ind Med*. 18: 63-69

Newhouse, M. T., Dolovich, M., Obminski, G. & Wolff, R. K. (1978). Effect of TLV levels of SO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> on bronchial clearance in exercising man. *Arch Environ Health*. 33: 24-32

Sathiakumar, N., Delzell, E., Amoateng Adjepong, Y., Larson, R. & Cole, P. (1997). Epidemiologic evidence on the relationship between mists containing sulfuric acid and respiratory tract cancer. *Crit Rev Toxicol*. 27 (3): 233-251

Schlesinger, R. B., Naumann, B. D. & Chen, L. C. (1983). Physiological and histological alterations in the bronchial: mucociliary clearance system of rabbits following intermittent oral or nasal inhalation of sulfuric acid mist. *J Toxicol Environ Health*. 12: 441-465

Schlesinger, R. B., Fine, J. M. & Chen, L. C. (1992a). Interspecies differences in the phagocytic activity of pulmonary macrophages subjected to acidic challenge. *Fundam Appl Toxicol*. 19 (4): 584-589

- Schlesinger, R. B., Gorczynski, J. E., Dennison, J., Richards, L., Kinney, P. L. & Bosland, M. C. (1992b). Long-term intermittent exposure to sulfuric acid aerosol, ozone, and their combination: alterations in tracheobronchial mucociliary clearance and epithelial secretory cells. *Exp. Lung. Res.* 18 (4): 505-534
- Schlesinger, R. B., Gunnison, A. F. & Zelikoff, J. T. (1990). Modulation of pulmonary eicosanoid metabolism following exposure to sulfuric acid. *Fundam Appl Toxicol.* 15 (1): 151-162
- Schwartz, L. W., Zee, Y. C., Tarkington, B. K., Moore, P. F. & Osebold, J. W. (1980). Pulmonary responses to sulfuric-acid aerosols. I: Lee, S. D. & Mudd, J. B. Eds. *Assessing Toxic Effects of Environmental Pollutants*. Ann Arbor Science Publishers Inc, Ann Arbor, Michigan. Side 173-186
- Sim, V.M. & Pattle, R.E. (1957). Effect of possible smog irritants on human subjects. *J Am Med Assoc.* 165: 1908-1913
- Soskolne, C. L., Jhangri, G. S., Siemiatycki, J., Lakhami, R., Dewar, R., Burch, J. D., Howe, G. R. & Miller, A. B. (1992). Occupational exposure to sulfuric acid in Southern Ontario, Canada, in association with laryngeal cancer. *Scand J Work Environ Health.* 18 (4): 225-232
- Soskolne, C.L., Pagano, G., Cipollaro, M., Beaumont, J.J. & Giordano, G.G. (1989). Epidemiologic and toxicologic evidence for chronic health effects and the underlying biologic mechanisms involved in sub-lethal exposures to acidic pollutants. *Arch Environ Health.* 44: 180-191
- Soskolne, C. L., Zeighmi, E. A., Hanis, N. M., Kupper, L.L., Hermann, N., Amsel, J., Mausner, J. S., Stellman, J. M. (1984). Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. *Am J Epidemiol.* 120 (3): 358-369
- Spektor, D.M., Leikauf, G.D., Albert, R.E. & Lippmann, M. Effects of submikrometer sulfuric acid aerosols on mucociliary transport and respiratory mechanics in asymptomatic asthmatics. *Environ Res.* 39: 174-191
- Spektor, D. M., Yen, B. M. & Lippmann, M. (1989). Effect of concentration and cumulative exposure of inhaled sulfuric acid on tracheobronchial particle clearance in healthy humans. *Environ Health Perspect.* 79: 167-172
- Steenland, K. (1997). Laryngeal cancer incidence among workers exposed to acid mists. *Cancer Causes Control.* 8(1): 34-38
- Steenland, K., Schon, T., Beaumont, J., Halperin, W. & Bloom, T. (1988). Incidence of laryngeal cancer and exposure to acid mists. *Br J Ind Med.* 45: 766-776
- Swenberg, J. A. & Beauchamp, R. O. Jr. (1997). A review of the chronic toxicity, carcinogenicity, and possible mechanisms of action of inorganic acid mists in animals. *Crit Rev Toxicol.* 27(3): 253-259
- Ten Bruggen Cate, J. H. (1968). Dental erosion in industry. *Br J Ind Med.* 25: 249-266
- Utell, M. J., Monow, P. E., Speers, D. M., Darling, J. & Hyde, R. W. (1983a). Airway responses to sulfate and sulfuric acid aerosols in asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 128: 444-450
- Utell, M. J., Monow, P. E. & Hyde, R. W. (1983b). Latent development of airway hyperreactivity in human subjects after sulfuric acid aerosol exposure. *J Aerosol Sci.* 14: 202- 205
- Utell, M. J., Morrow, P. E. & Hyde, R. W. (1984a). Airway reactivity to sulfate and sulfuric acid aerosols in normal and asthmatic subjects. *J Air Pollut Control Assoc.* 34: 93 1-935

Utell, M. J., Monow, P. E., Mariglio, J. A., Bauer, M. A., Speers, D. M., Gibb, F. R. & Hyde, R. W. (1984b). Exercise, age, and route of inhalation influence airway responses to sulfuric acid aerosols in asthmatic subjects (Abstract). *Am Rev Respir Dis.* 129: A145

Zelikoff, J. T. & Schlesinger, R. B. (1992). Modulation of pulmonary immune defense mechanisms by sulfuric acid: effects on macrophage-derived tumor necrosis factor and superoxide. *Toxicology.* 76 (3): 271-281

Zelikoff, J. T., Sisco, M. P., Yang, Z., Cohen, M. D. & Schlesinger, R. B. (1994). Immunotoxicity of sulfuric acid aerosol: effects on pulmonary macrophage effector and functional activities critical for maintaining host resistance against infectious diseases. *Toxicology.* 92(1-3): 269-286