



Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

Fenol (C_6H_5OH)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for fenol (C₆H₅OH).

Utgitt av:

Arbeidstilsynet

Statens hus, 7468 Trondheim

Tlf: 73 19 97 00

Utgitt dato: 12. desember 2011

Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

ISBN-nummer:

Foto forside:

Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for fenol (C₆H₅OH).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Grenseverdier	6
2.1. Nåværende administrativ norm	6
2.2. Grenseverdi fra EU	6
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	6
2.4. Stoffets klassifisering	7
2.5. Biologisk overvåking	7
3. Fysikalske og kjemiske data	8
3.1 Forekomst og bruk	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	9
4.1. Anbefaling fra SCOEL	12
4.2. Kommentarer fra TEAN	13
5. Bruk og eksponering	13
5.1. Opplysning fra Produktregistret	14
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	15
5.2.1. EXPO- data	15
5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode	15
6. Vurdering	16
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	17
8. Ny administrativ norm	17
9. Referanser	18



Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.

Innledning

Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for metylmetakrylat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet.

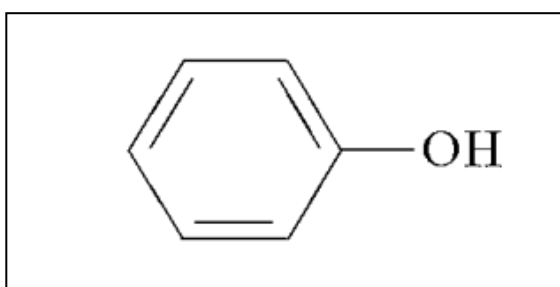
EU vitenskapskomité, SCOEL vurderer at biologisk monitorering av fenol kan være nyttig som eksponeringsmarkør for yrkeseksponering og en 8 timers eksponering for 2 ppm fenol ville svare til en urinkonsentrasjon, målt på slutten av skift, på 120 mg fenol/g kreatinin (Piotrowski, 1971; Ohtsuji og Ikeda, 1972; Ogata *et al.*, 1986).

1. Stoffets identitet

Fenol (C_6H_5OH) og dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1. Strukturformel av fenol er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	Fenol (C_6H_5OH)
Synonymer	Benzenol, karbolsyre, hydroksybenzen
CAS-nr.	108-95-2
EC-nr.	203 632-7
Indeks-nr.	604-001-00-2



Figur 1. Strukturformel av fenol.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for fenol er: 1 ppm, 4 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak). ”Tommelfingerregelen” som brukes i Norge aksepterer en overskridelse av normen i en 15-minutters periode på 200 %, dvs. 3 ppm, 12 mg/m³.

2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 2 ppm, 8 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 4 ppm, 16 mg/m³ som korttidsverdi

Anmerkning: hud

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for fenol fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdier for fenol fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	Arbetsmiljöverkets Författningssamling, AFS 2005:17 ¹	8-timers verdi: 1 ppm, 4 mg/m ³ Korttidsverdi: 2 ppm, 8 mg/m ³	Anmerkning: H (hud) og M (krav om medisinsk kontroll)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 ²	8 timers verdi: 1 ppm, 4 mg/m ³	Anmerkning: E (EF grenseverdi 1994) og H (hud)
Finland	HTP-värden 2007 ³	8 timers verdi: 2 ppm, 8 mg/m ³ Korttidsverdi: 5 ppm, 20 mg/m ³	Anmerkning: Hud R-setninger: 24/25-34-23-48/20/21/22-68
Storbritannia	EH40 ⁴	8 timers verdi: 2 ppm, 7,8 mg/m ³	Anmerkning: Sk (hud) R-setninger: R23/24/25, 34, 48/20/21/22, 68
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	8 timers verdi: 8 mg/m ³	Anmerkning: Hud

ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010 ⁶	8 timers verdi: 5 ppm, 19 mg/m ³	Anmerkning: Hud; BEI: biologisk eksponeringsindeks anbefalt Karsinogen kategori: EPA-1, IARC 3, TLV-A4
NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010 ⁶	8 timers verdi: 5 ppm, 19 mg/m ³ Korttidsverdi: 15,6 ppm, 60 mg/m ³	Anmerkning: Hud C: mulig karsinogen Karsinogen kategori: EPA-1, IARC 3, TLV-A4 15-min STEL
Tyskland, MAK	DFG, 2010 ⁷	Ingen tallverdi. Kun BLV oppgitt, se avsnitt 2.5.	Anmerkning: H (hud) Mutagen kategori: 3B Karsinogen kategori: 3B
Tyskland, Myndighetene	BauA ⁸	8 timers verdi: 2 ppm, 8 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud) Overskridelsesfaktor 2(II)

¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og helsevårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

Fenol er klassifisert som mutagen kategori 3, R68 mulig risiko for irreversible skader; T: R23/24/25 Farlig og kan gi alvorlig helsefare ved lengre tids påvirkning ved innånding, hudkontakt og svelging; C, R34 Etsende.

2.5. Biologisk overvåking

For å beskrive eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).



SCOEL fremmer et forslag til Biologisk grenseverdi (BLV) for fenol lik 120 mg fenol/g kreatinin. Dette er i samsvar med MAK som kun oppgir biologisk grenseverdi for fenol, se tabell 2, hvor total fenol er satt til 120 mg /l (Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland).

3. Fysikalske og kjemiske data

Fenol i helt ren tilstand er giftig, hvitt, krystallinsk stoff og har en meget karakteristisk lukt («karbollukt») og en brennende smak. smeltepunkt 40,6 °C, kokepunkt 181,8 °C og damptrykk 0,027 kPa ved 20 °C. Lukteterskelen er 0,05 ppm (0,2 mg/m³). Løses ved 20 °C i 15 deler vann og er lett løselig i alkohol og eter. Ved kontakt med luft blir fenolkrystallene etter hvert rødlige og kan etter lengre tid flyte hen til en væske.

Kjemisk formel C₆H₅OH, dvs. fenolmolekylet består av en benzenring med en direkte tilknyttet hydroksylgruppe, se figur 1. Da hydroksylprotonet har en viss tendens til å spaltes av, vil fenol reagere som en svak syre og kan danne salter, fenolater, med f.eks. alkalimetaller som natriumfenolat (C₆H₅ONa).

Det vises til tabell 3 for fysikalske og kjemiske data for fenol.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for fenol (C₆H₅OH).

Kjemisk formel	Fenol
Molekylvekt	94,11
Fysisk tilstand	Krystallinsk stoff
Smeltepunkt (°C)	40,6
Kokepunkt (°C)	181,8
Løselighet i vann (20 °C)	Løses i 15 deler vann
Løselighet i eter og alkohol (20 °C)	Lett løselig
Damptrykk ved 20 °C (kPa)	0,027
Damptetthet (air = 1) (g/cm³)	1,07
Lukterskel (ppm)	0,05 (0,2 mg/m ³)
Omregningsfaktor (20 °C, 101 kPa)	1 ppm = 3,91 mg/m ³

3.1 Forekomst og bruk

Fenol finnes naturlig i steinkullkjære og produseres bl.a. syntetisk fra benzen etter en rekke metoder.

Fenol er et av våre viktigste organiske kjemikalier og fremstilles i meget store mengder. Kjemikaliet blir brukt til fremstilling av mange legemidler (særlig salisylsyre og dens derivater), fargestoffer, fenolharpikser, fungicider, plantevernmidler, til en rekke formål innen syntetisk organisk industri og



anvendes innen petroleumsindustrien til raffinering av smøreoljer. Fenol brukes fremdeles noe innen medisin i form av en 3 % vandig løsning kjent som karbolvann.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Fenol tas opp i kroppen via innånding, gjennom huden og i mage-tarm systemet. Hos mennesker tas stoffet opp gjennom huden i form av damp og vandig løsning (Piotrowski, 1971; Baranowska-Dutkiewics, 1981). Etter absorpsjon fra alle tre opptaksveier, sees toppkonsentrasjoner i blodet etter få minutter, hvoretter fenol blir konjugert og eliminert. Metabolitter av fenol fordeler seg i lever, nyre, binyre og lunge og videre i hjertet, thymus, testikler, milt og hjerne både hos mennesker og dyr (Liao og Oehme, 1981; Lo Dico *et al.*, 1989, Deichmann, 1944; CMA, 1994; Hughes og Hall, 1995). Hos rotte blir > 94 % av den absorbert dosen eliminert i urinen i løpet av 24 timer (CMA, 1994).

De ulike metabolittene av fenol dannes doseavhengig, både hos rotter og mus. Ved lave doser dannes mest sulfat-konjugater av fenol og hydrokinon, mens ved høyere doser, når sulfatkonjugasjonen blir mettet, dominerer glukuronid-konjugater. Denne metningen av konjugeringsveier må forstås slik at toksisiteten kan være knyttet til mengden fritt fenol i blod. Følsomheten hos forsøksdyr er derfor avhengig av deres evne til å konjugere fenol.

Betydningen av små konsentrasjoner av det metabolske mellomproduktet 1,4-benzoquinone på ulike organismer er ukjent. Så lenge det er tilstrekkelig glutation disponibelt i vevene, vil det sannsynligvis bli raskt fanget opp og cellene beskyttes mot skade (IARC, 1999).

In vitro er det observert kovalente bindinger mellom radioaktive metabolitter av fenol og proteiner i mikrosomer i rottelever (Sawahata og Neal, 1983). Det er ukjent om dette har relevans *in vivo* (IARC, 1999).

Akutt eksperimentell toksisitet av fenol har vært mest studert ved oral tilførsel til rotter og mus; LD50-verdier er blitt estimert til omkring 340-530 mg/kg for rotter og 300 mg/kg hos mus. Det rapporteres primære effekter i sentralnervesystemet (Deichmann og Witherup, 1944; von Oettingen og Sharpless, 1946). Høye doser av fenol gitt med magesonde førte til høye konsentrasjoner av fritt fenol i blod og endringer i adferd relatert til nervesystemets funksjon. Metningspunktet var ved doser på mellom 15 – 150 mg/kg kroppsvekt (CMA, 1994).

Fenol er etsende i hud og øyne. Inhalasjon av fenoldamp fører til irritasjon i luftveiene. De Ceaurriz *et al.* (1981) har vist RD50 på 166 ppm (650 mg/m³). RD50 er den verdien som fører til 50 % reduksjon i respirasjonsraten (Alarie, 1973).

Fenol fører ikke til sensibilisering i hud hos forsøksdyr (Itoh, 1982, Descotes, 1988) og det er ingen indikasjoner på at fenol har evne til å sensibilisere luftveier hos mennesker.

Lang tids eksponering viser at rhesus aper, rotter og mus eksponert for 5 ppm (20 mg/m³) fenol i 90 dager ikke ga merkbare patologiske forandringer (Sandage, 1961). Selv om denne studien ble vurdert å være godt designet og vidtspennende, mente SCOEL at beskrivelsen av skadevirkningene var utilstrekkelig, og særlig i forhold til irritasjon i øvre luftveier, var dette problematisk. Ved denne konsentrasjon og eksponeringslengden var det imidlertid ikke påvist tegn til systemisk toksisitet hos noen av artene.



Inhalasjonseksposering (7 timer per dag, 5 dager per uke i 74 dager) med 26-52 ppm fenol (100-200 mg/m³) førte til uttalt degenerasjon og nekrose i lunge, lever, nyre og hjerte hos kaniner etter 63 eksponeringer og hos marsvin etter 29 eksponeringer. Ingen effekter ble sett i rotter etter 53 eksponeringer (Deichmann *et al.*, 1944).

I en nylig godt gjennomført eksperimentell undersøkelse med inhalasjonseksposering av rotter med 25 ppm fenol (6 timer per dag i 8 fortløpende dager). ble det ikke påvist fritt fenol i blod og ingen hjernepåvirkninger som ga adferdsendringer (CMA, 1994). Forfatterne fortolker resultatene som en indikasjon på at metabolsk konjugering ikke er overskredet og at det er en stor kapasitet for metabolsk konjugering ved første gangs blod gjennomstrømning i lungene (eng. "first-pass"), slik som også påvist av Cassidy og Houston i 1980 da de fikk liknende resultater etter sondeføring med fenol (1,5 og 15 mg/kg kroppsvekt).

Selv om bare rapportert i et abstrakt, støtter en nylig studie av han og hunnrotter eksponert for 0, 0,5, 5 eller 25 ppm fenol 6 timer daglig, 5 dager per uke i to uker, ovennevnte studier idet det ikke ble påvist dødelighet, kliniske tegn på toksisitet, endringer i appetitt, kroppsvekt, klinisk kjemiske blodprøver, blodutstryk, organvekter eller skadevirkninger bedømt ved makroskopisk og mikroskopisk patologisk anatomisk undersøkelse. Dette gjaldt også de øvre luftveier eksponert for den høyeste dosen. (SOT årsrapport 1999).

I kontrast til dette har 15 dagers inhalasjonseksposering av rotter med 26 ppm (100 mg/m³) fenol ført til en mild toksisk reaksjon i sentralnervesystemet (forstyrret balanse, endret gangrytme og muskelspasmer i halsmuskulatur.), ikke-signifikant forhøyelse av leverenzymmer, mens det ikke ble påvist endringer i blodbildet og det ble heller ikke påvist fritt fenol i blodets plasma (Dalin og Kristofferson, 1974).

Subkronisk og kronisk eksponering for fenol gitt i drikkevann ga ikke tegn på generell forgiftning og heller ikke dannelse av svulster (NCI, 1980). Det ble gitt 100 og 10 000 ppm fenol i en 13 ukers studie med F344-rotter og BC6C3F1-mus (10 dyr per gruppe). I en 103 ukers studie med rotter og mus ble det gitt 100, 2 500 og 5 000 ppm fenol (høyest dose svarte til 630 mg/kg kroppsvekt /dag for hunnrotter og 585 for hanrotter: 660 mg/kg kroppsvekt for begge to).

Grupper av rotter eksponert for orale doser inntil 120 mg/kg/dag i deionisert vann hadde etter 14 dager ingen påviste mikroskopiske forandringer i den laveste dosegruppen på 4 mg/kg/dag (Bergman *et al.*, 1995). Ved de høyere dosegruppene ble det påvist forandringer i nyre, milt, thymus og sentralnervesystemet som da ble definert som målområder.

Det ble påvist en dose - relatert reduksjon i antall røde blodlegemer hos mus etter administrasjon av 5 til 95 mg fenol/l drikkevann i 28 dager, svarende til 2-34 mg/kg/dag (Hsieh, 1992). Det ble ikke funnet endringer i miltens cellebilde eller endringer i antall hvite blodlegemer. I den samme studien, ved sammenlikning med kontrolldyrene ble det i fenol-gruppen, påvist nedsatt aktivitet i ulike immunologiske tester og redusert nivå i to ulike neuro-signalsubstanser i hjernevev, spesielt ved de to høyere konsentrasjonene på 19,5 og 95 mg/l. Det stilles spørsmål ved betydningen av dette for human helse, fordi det ikke er funnet andre dyrestudier hvor eksponering via inhalasjon eller opptak via magetarmkanalen har gitt konsistente og overbevisende holdepunkter for tydelige toksiske effekter i immunsystemet (immuntoksisitet) eller i nervesystemet (nevrotoksisitet)

I en 13-ukers nevrotoksisitetsstudie hos rotter ble det gitt 200, 1 000 eller 5 000 ppm fenol i drikkevann. Ved 5 000 ppm (oversetter anm: ca 20mg/l) ble det påvist redusert kroppsvekt, redusert inntak av mat og vann, unormale kliniske tegn inklusive dehydrert utseende. Ingen effekter ble observert ved 200 ppm. Testing av nervesystemet med hensyn til adferd viste ikke utfall av nevrologisk betydning i noen

av dosegruppene. Det ble ikke påvist mikroskopiske vevsforandringer på grunn av fenoleksponeringen. Andre vev ble ikke undersøkt (CTRR, 1998).

Få data er tilgjengelig om effekter hos mennesker utsatt for gjentatte eksponeringer av fenol. En studie av langtidseksponerte kjemikaliearbeidere (21 mg/m³ (5,4 ppm), svarende til 3 mg/kg/dag), viste svake utfall i biokjemiske, hematologiske og [.]¹ parametere (Shamy *et al.*, 1994). Svakheter i studien er at bare 20 arbeidere ble undersøkt, at det vel kunne ha vært andre eksponeringer i tillegg og at målemetoder for eksponeringen ikke ble oppgitt. En annen studie antyder at kronisk arbeidsmiljøeksponering for fenol kan føre til forhøyet risiko for ischemisk hjertesykdom (Wilcosky og Tyroler, 1983). I denne studien ble arbeidere utsatt for mange forskjellige løsemidler i en gummifabrikk. Videre, ifølge forfatterne, var det mange problemer med fortolkningen av resultatene, særlig fordi det ikke ble kontrollert for hypertensjon og høy serumkolesterol som confoundere.

En studie av 13 japanske arbeidere eksponert for både fenol og katekol-damper (Hirosawa *et al.*, 1976) ble vurdert å ha liten verdi fordi det er målt med stasjonære prøvetakere og fordi det ikke ble rapportert på symptomer fra øvre luftveier. Begge stoffene var til stede, men denne studien var bedre egnet til å forstå toksisiteten av katekol fremfor fenol. Samlet sett kan ikke denne studien brukes som underlag for fastsettelse av grenseverdi.

Gentoksisitet av fenol har vært mye studert, ikke minst fordi fenol er en metabolitt av benzen. Det er ingen data på mutagenisitet av fenol i bakterielle systemer (IARC, 1999), selv om det finnes sporadiske positive resultater i ukonvensjonelle bakterielle tester (Gocke *et al.*, 1981). Det er publisert positive resultat fra høydoseforsøk i slike tester (Demerec *et al.*, 1951).

I *In vitro* tester med pattedyrceller er det observert mutasjoner, søsterkromatid utbytte og dannelse av mikrokjerner. Fenol binder seg til cellulært protein (men ikke til DNA) og hemmer intercellulær kommunikasjon (IARC, 1999, Morimoto *et al.*, 1983).

I *In vitro* er det ikke påvist hemning av topoisomerase I, og hemming av topoisomerase II ble bare observert dersom et peroxidase/hydrogenperoksid-system ble tilført reaksjonsblandingen (Chen og Eastmond, 1995).

Etter intraperitoneal injeksjon hos rotter, har mikrokjernetester påvist at fenol har klastogene egenskaper. Positive resultater er vist etter en enkel eller etter gjentatte eksponeringer av 90-180 mg/kg etter 24 timer (Shelby *et al.*, 1993; Marrazini, 1994). Men denne effekten av fenol er svak fordi antallet induerte mikrokjerner aldri nådde opp til to ganger verdien hos kontrolldyrene. Høye orale doser (265 mg/kg) induerte mikrokjerner hos mannlige mus og hos drektige hun - mus, men ikke i leveren hos fostrene (Ciranni *et al.*, 1988).

Arochlor har induert DNA addukter i leveren av rotter etter intraperitoneal injeksjon av doser som svarer til LD50 rapportert i andre studier (Liu *et al.*, 1996), men ikke etter gjentatte orale doser svarende til 0,2 LD50 (Reddy *et al.*, 1990). DNA addukter ble påvist i benmargen hos rotter bare når det ble gitt samtidig både fenol og hydrokinon (Heddli *et al.*, 1991). Disse to stoffene har i andre studier vist seg å fungere synergistisk som klastogener (Barale *et al.*, 1990).

Kromosomaberasjoner er også vist i spermatogonia hos mus etter eksponering for doser som er vist toksiske i en annen studie (Bulsiewicz, 1977). Ingen trådbrudd ble sett i testikkel-DNA hos rotter etter intraperitoneal injeksjon av fenol inntil 79 mg/kg.

¹ I det originale dokumentet fra SCOEL står [?].

Det er således vist at fenol har gentoksisk virkning, men likevel svært dose - avhengig. Nivåene av glutation burde være tilstrekkelig for å beskytte cellene gjennom rask konjugasjon for de mest kritiske metabolittene (f.eks. 1,4-benzoquinone).

Mulig kreftvirkning av fenol, spesielt mistanke om leukemi, har gitt grunn til bekymring på grunn av den metabolske relasjon til benzen, og særlig fordi det helt inntil nylig har vært vanskelig å vise benzens kreftfrembringende potensial i dyreforsøk. På den annen side, på grunn av benzens lipofile egenskaper og dens fordeling i organismen, kan benzen nå frem til benmargen for å bli metabolisert, og kan der hope seg opp i ukonjugert og potensielt klastogen metabolitt enn tilsvarende ved administrasjon av fenol eller en andre polare metabolitter. Fenol ble vurdert som ikke karsinogen i en per oral studie hos rotter og mus (NCI, 1980, ser Annex). Hos finske trearbeidere ble risikoen for lungekreft pga. fenoleksponering ikke relatert til eksponeringslengde (Kaupinnen *et al.*, 1986) og risiko for magekreft var ikke-signifikant endret i en studie i gummiindustrien (Wilcosky *et al.*, 1984).

I en to - trinns protokoll for induksjon av hudkreft var fenol en promotor (IARC, 1989). Fertilitet var ikke påvirket av fenol i en to - generasjons upublisert reprotoksisk studie på rotter. Drikkevann med 5 000 ppm fenol ble gitt svarende til 301 og 321 mg/ kg/dag til hanrotter og hunrotter i F1 generasjonen og tilsvarende ble gitt hhv 320 og 380 mg/kg/dag i F2 generasjonen, i 10 uker før paring, under den 2 ukers paringsperioden, under graviditet, laktasjon og under avliving (CMA, 1999).

Fosterutviklingsforstyrrelser, er vist i enkelte studier, men bare når det er gitt høye doser som også forårsaker alvorlig toksisitet hos moren. Ved vanlig toksisitetstesting av fenol, men ikke i standard regulatoriske tester, er det ikke blitt påvist tilsvarende skadevirkninger (HSE, 2000).

Det er nylig utført en to-generasjonsstudie der fenol ble gitt i drikkevann i konsentrasjonene 0, 200, 1 000 eller 5 000 ppm. I denne studien ble flere endepunkter studert: telling av antall spermier, spermie mobilitet, histologisk evaluering av lever, nyre, milt og tymus og en immuntoksisitets screening. Det ble ikke påvist immuntoksisk effekt ved 5 000 ppm. NOAEL for reproduksjons- toksisitet ble i denne studien vurdert å være 1 000 ppm. Det svarer til ca 70 mg/kg/dag hos menn og 93 mg/kg/dag hos kvinner (Ryan *et al.*, 2001).

4.1. Anbefaling fra SCOEL

En inhalasjonsstudie utført av Sandage (1961) er svært kortfattet rapportert, men indikerer at ingen systemisk toksisitet ble registrert i tre ulike dyrearter (rotte, mus, rhesus-ape) som ble eksponert for 5 ppm fenol i 90 dager. Men fordi fenol har irriterende/etsende egenskaper, savnes at det ikke ble studert lokale virkninger i øvre luftveier i denne studien. Det er likevel informasjon i en upublisert studie (abstrakt) om at det ikke er påvist patologiske endringer i luftveier hos rotter inhalasjonseksponert med fenol gjentatte ganger i inntil 25 ppm fenol i to uker. Av dette kan det avledes at eksponering for 5 ppm ikke ville ha gitt lokale luftveiseffekter i denne studien. Under forutsetning av 100 % retensjon og absorpsjon ville 5 ppm svare til et opptak ("body burden") på omkring 15 mg/kg/dag.

Tidligere inhalasjonsstudier har rapportert toksisitet hos rotter og kaniner eksponert konstant eller gjentatte ganger for 26-52 ppm fenol. Det er ingen pålitelig informasjon om virkningene på mennesker av vedvarende eller repeterte eksponeringer for fenol i luft.

Resultater fra forsøk med gastrointestinal eksponering av forsøksdyr har gitt uoverensstemmende, resultater. Noen studier indikerer ingen virkninger hos rotter og mus gitt hundrevis av mg/kg/dag, mens andre rapporterer skadevirkning hos mus som har fått ned til 2 mg/kg/dag. SCOEL mener at



kvaliteten og påliteligheten av slike orale eksponeringsstudier er utilstrekkelig for bruk til å gi forslag til OEL.

Således har SCOEL konkludert med at gjentatt daglig eksponering for 5 ppm fenol sannsynligvis ikke ville gi noen lokal eller systemisk toksisitet hos forsøksdyr. En usikkerhetsfaktor på 2 ble brukt for å ta høyde for manglende humane data. På denne bakgrunn og basert på SCOELs ”preferred value approach”, anbefales en 8 timers TWA på 2 ppm (7,8 mg/m³). Det gentoksiske potensial av fenol i vivo er svakt og sannsynligvis stoffskifte - avhengig, slik at ved lave konsentrasjoner forventes ikke gentoksisitet, og at terskelmekanismer trolig finnes.

Det ble vurdert at en STEL er påkrevet for å beskytte mot øvre luftveisirritasjon. Det anbefales en STEL verdi på 4 ppm basert på dyreforsøk, siden det ikke finnes humane data for å foreslå en slik verdi.

Fenol tas opp gjennom huden og bidrar tydelig til kroppsbyrden av fenol. Det anbefales hudanmerkning. Ingen anmerkning for sensibilisering er nødvendig. Det sees ingen måletekniske problemer på de anbefalte nivåer.

Biologisk monitorering av fenol kan være nyttig som eksponeringsmarkør for yrkeseksponering. En 8 timers eksponering for 2 ppm fenol ville svare til en urinkonsentrasjon, målt på slutten av skift, på 120 mg fenol/g kreatinin (Piotrowski, 1971; Ohtsui og Ikeda, 1972; Ogata *et al.*, 1986).

4.2. Kommentarer fra TEAN

Det vitenskapelige underlag for å sette yrkesgrenseverdier er til dels svært gamle og kortfattet rapportert. Dokumentasjonen for å komme frem til en anbefalt grenseverdi baserer seg i dette tilfellet bare på flere dyreforsøk. Det synes å være begrensinger i den vitenskapelige dokumentasjon både for langtids inhalasjonseksponering av forsøksdyr og observasjon hos mennesker som har blitt vedvarende eksponert for fenol. Flere sentrale artikler er ikke fagfellevurdert. TEAN har ikke ved søk kommet over litteratur etter år 2000 som kan endre innholdet i SCOEL- dokumentet.

Behov for korttidsnorm: SCOEL foreslår en STEL verdi på 4 ppm basert på dyreforsøk, Kommentar: Selv om fenol har lavt damptrykk, er det grunn til å beskytte arbeidstakere mot kortvarige høye verdier av dette stoffet som er giftig og etsende, på tross av det i dette dokumentet ikke er dokumentert skadevirkninger i slimhinner hos forsøksdyr,

Behov for hudanmerkning: Ja, som anbefalt av SCOEL. (Opptak via hud kan være mer betydningsfull enn via innånding grunnet det lave damptrykket på fenol)

5. Bruk og eksponering

Produksjonsvolumet er på mer enn 1 000000 tonn om året i EEC-området. Det brukes hovedsakelig i produksjonen av fenol-harpikser og mindre mengder brukes i produksjon av caprolaktam, alkylfenol og til desinfeksjonsmidler og antiseptiske produkter.

5.1. Opplysning fra Produktregistret

Produktregisterets årsoppdatering for 2009 inneholder opplysninger om mengde og bruk av fenol i 119 deklareringspliktige produkter. Netto maksimal mengde av fenol i disse produktene utgjør 1862,1 tonn.

Fenol inngår i produksjon av produksjon av finerplater og andre bygnings- og møbelplater av tre, produksjon av andre trevarer og varer av kork, strå og flettematerialer, produksjon av basisplast, maling, lakk, trykkfarger, tetningsmidler, lim, glassfiber, metaller, og ikke-jernholdige metaller. I tillegg blir fenol brukt til støping av metaller og jern.

Det henvises til tabell 5 for detaljert oversikt over bransjebeskrivelser med tilhørende bransjekode for de produkter det kan rapporteres på, og total mengde utgjør 21,56 tonn. Oversikten viser at den største delen av fenol inngår i støping av jern.

Tabell 5. Oversikt over bransjer hvor fenol benyttes og mengde forbruk i tonn.

Bransjekode	Beskrivelse	Maksimal mengde (tonn)
16.29	Produksjon av andre trevarer og varer av kork, strå og flettematerialer	4,87
24	Produksjon av metaller	0,83
24.4	Produksjon av ikke-jernholdige metaller	1,04
25.4	Produksjon av våpen og ammunisjon	0,44
24.510	Støping av jern	14,38

Opplysninger om produkttypekode, produkttype og maksimal mengde (over 0,4 tonn) er gitt i tabell 6 nedenfor.

Tabell 6. Oversikt over produkttyper som inneholder fenol og maksimale mengder.

Produkttypekode	Produkttype	Maksimal mengde (tonn)
L10101	Lim (klister) vannfortynnbar industrielt bruk	5,8
B20300	Andre bindemidler	806,68
R30100	Synteseråvarer og mellomprodukter	1 012,98
B20200	Bindemidler til støpesand	14,79
I15600	Andre isolasjonsmaterialer	24,26

Fenol brukt som synteseråvarer og mellomprodukter utgjør den største mengden, totalt 1 012,98 tonn.



På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger ut over informasjon gitt i tabellene 5 og 6.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

Eksponeringene i arbeidslivet oppgis å være < 1 ppm (4 mg/m^3), selv om konsentrasjoner opp mot $4,4$ ppm (17 mg/m^3) er rapportert ved produksjon av syntetiske fibre.

5.2.1. EXPO- data

Rapporterte målinger av fenol er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Eksponeringsmålinger av fenol registrert i EXPO er utført over flere år. Resultatene viser totalt 7 prøver oppgitt med konsentrasjonsangivelse ppm. Av disse prøvene er 3 personbårne og 4 stasjonære. Alle målinger er utført i 2005 under produksjon av glassfiber.

Måleresultatene er vurdert etter tre intervaller: måleverdi $< \frac{1}{4}$ ADN ($\frac{1}{4}$ av administrativ norm lik 1 ppm eller 4 mg/m^3 eller $0,25$ ppm eller 1 mg/m^3), måleverdi $> \frac{1}{4}$ ADN eller lik ADN samt måleverdi $>$ ADN (Jf. Arbeidstilsynet veiledning "Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfæren", best.nr.450).

Totalt er 19 målinger oppgitt med konsentrasjonsangivelse $\mu\text{g/m}^3$ hvorav 11 og 8 er henholdsvis personbårne og stasjonære. Målingene er utført i perioden 1999-2007 under produksjon av raffinerte petroleumsprodukter og produksjon av halvfabrikater av plast, samt i bankvirksomhet ellers og i forsvar.

Måledataene viser at alle verdier er $< \frac{1}{4}$ av administrativ norm ($0,25$ ppm eller 1 mg/m^3). For målinger hvor konsentrasjonen er oppgitt i $\mu\text{g/m}^3$ viser resultatene eksponeringer i intervallene $26\text{-}133 \mu\text{g/m}^3$ ($0,026\text{-}0,133 \text{ mg/m}^3$) og $2,1\text{-}120 \mu\text{g/m}^3$ ($0,0021\text{-}0,120 \text{ mg/m}^3$) for henholdsvis personbårne og stasjonære prøver. Arbeidstaker med personbåret måleutstyr i produksjon av halvfabrikater av plast blir mest eksponert ($133 \mu\text{g/m}^3$) for fenol, og stasjonære målinger viser at arbeidstaker blir mest eksponert ($120 \mu\text{g/m}^3$) for fenol i produksjonslokalet under produksjon av raffinerte petroleumsprodukter.

For målinger hvor konsentrasjonen er oppgitt i ppm viser også resultatene lave eksponeringer, og måleresultatene ligger i størrelsesområdet $0,04\text{-}0,14$ ppm (personbårne) og $0,05\text{-}0,13$ ppm (stasjonære). Alle målinger (7) er utført under produksjon av glassfiber.

I tillegg viser resultatene 22 ikke-quantifiserte prøver for perioden 1988-2009. Målingene er her utført under produksjon av halvfabrikater av plast, byggevarer av plast, glassfiber, primæraluminium, og under bygging og reparasjon av oljeplattformer og moduler, og forsvar. 2 av 22 prøver sier at noe fenol er til stede, 19 sier ja fenol er til stede og 1 oppgir uvesentlig med fenol til stede. Foruten under bygging og reparasjon av oljeplattformer og moduler er ikke verneutstyr benyttet.

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 5 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av fenol presentert.



Tabell 5. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av fenol.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Rør m/XAD-7 adsorbent	Gasskromatografi m/FID ¹	NIOSH metode 2546 ²
Rør m/XAD-7 adsorbent	Væskekromatografi m/UV	OSHA metode 32 ³

¹ FID: Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)

² www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

³ www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html

6. Vurdering

Fenol er giftig ved hudkontakt og svelging, og stoffet virker etsende på hud og slimhinner. Det tas opp i kroppen gjennom huden der det påvirker sentralnervesystemet. Symptomene ved svelging er etsning av svelget og lammelser av sentralnervesystemet som i verste fall kan føre til døden. Lettere forgiftning medfører varig nyreskade.

Det blir konkludert med at gjentatt daglig eksponering for 5 ppm fenol sannsynligvis ikke ville gi noen lokal eller systemisk toksisitet hos forsøksdyr. SCOEL bruker en usikkerhetsfaktor på 2 for å ta høyde for manglende humane data, og SCOEL anbefaler derfor en 8-timers TWA på 2 ppm (7,8 mg/m³).

Fenol er klassifisert som mutagen kategori 3 dvs. stoff som gi bekymring på grunn av mulig arvestoffskadelig virkning hos mennesket. Det foreligger dokumentasjon fra egnede arvestoffskadestudier, men denne er utilstrekkelig til å klassifisere stoffet som mutagen 2 (Stoffer som skal anses for å ha arvestoffskadelig virkning hos mennesket). Likevel, med mutagen kategori 3 er det ingen grunn til å heve administrativ norm for fenol.

Videre er det vurdert at en korttidsverdi er påkrevet for å beskytte mot irritasjon i øvre luftveier, og det anbefales derfor en korttidsverdi på 4 ppm basert på dyreforsøk, siden det ikke finnes humane data for å foreslå en slik verdi. Selv om fenol har lavt damptrykk, er det grunn til å beskytte arbeidstakere mot kortvarige høye verdier av dette stoffet som er giftig og etsende, på tross av det i dette dokumentet ikke er dokumentert skadevirkninger i slimhinner hos forsøksdyr.

Med utgangspunkt i dagens administrative norm i Norge på 1 ppm (4 mg/m³) og at akseptabel kortvarig overskridelse ("Tommelfingerregel") med 200 % av normen som vil tilsvare 3 ppm (12 mg/m³), forslag fra SCOEL i betraktning, anbefaler vi derfor en korttidsverdi lik 3 ppm (12 mg/m³).

Fenol tas opp gjennom huden, selv fra vandige løsninger, og kan være mer betydningsfull enn via innånding grunnet lavt damptrykk, og bidrar tydelig til kroppsbyrden av fenol. Det anbefales derfor hudenmerkning.

Data fra Produktregisteret viser utstrakt bruk av fenol i Norge, spesielt innen synteseråvarer og mellomprodukter og netto maksimal mengde av fenol i deklareringspliktige produkter utgjør 1862,1 tonn. Likevel, alle målinger som er utført og lagt inn i EXPO databasen viser verdier langt under administrativ norm, og alle er under 1/4 av administrativ norm. Det sees ingen måletekniske problemer på de anbefalte verdier.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon og en avveining mellom de toksikologiske dataene og eksponeringsdata (dvs. tekniske og økonomiske hensyn), forslås at dagens administrative norm beholdes, og at anmerkningen hudopptak (H) beholdes. I tillegg foreslås en korttidsverdi for fenol.

Forslag til ny administrativ norm, korttidsverdi og anmerkning:

Administrativ norm (8-timers TWA): 1 ppm, 4 mg/m³

Korttidsverdi (15 min): 3 ppm, 12 mg/m³

Anmerkning: H (Hudopptak)

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for fenol fastsatt til:

Administrativ norm (8-timers TWA): 1 ppm, 4 mg/m³

Korttidsverdi (15 min): 3 ppm, 12 mg/m³

Anmerkning: H (Hudopptak)

9. Referanser

Principal reference:

SEG/CDO/6A (1991). CEC criteria document for occupational exposure limit values. Phenol. Prepared by Dept of Environmental Technology, Danish Technological Institute.

Key studies:

Alarie, Y. (1973). Sensory irritation by airborne chemicals. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 2,299-363.

Barale R, Marrazzini A, Betti C, Vangelisti V, Loprieno N, Barrai I (1990) Genotoxicity of two metabolites of benzene: phenol and hydroquinone show strong synergistic effects in vivo. *Mutat Res* 244: 15-20.

Baranowska-Dutkiewics, B. (1981). Skin absorption of phenol from aqueous solutions in men. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 49, 99.

Berman E, Schlicht M, Moser VC, MacPhail RC (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: 1. Systemic toxicity. *J Toxicol Environ Health* 45: 127-143.

Bulsiewicz H (1977) The influence of phenol p, chromosomes in mice (*mus musculus*) in the process of spermatogenesis. *Folia Morphol. (Warsz)* 36(1), 13-22.

Cassidy MK, Houston JB (1984) In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. *Drug Metab Dispos* 12: 619-624.

Chen H, Eastmond DA (1995) Topoisomerase inhibition by phenolic metabolites: a potential mechanism for benzene's clastogenic effects. *Carcinogenesis* 16: 2301-2307.

Ciranni R, Barale R, Marrazzini A, Loprieno N (1988a) Benzene and the genotoxicity of its metabolites – I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. *Mutat Res* 208: 61-67.

CMA (Chemical Manufacturers Association) (1994) Pharmacokinetics, metabolism and distribution of ¹⁴C-phenol in Fisher 344 rats after oral gavage, drinking water and inhalation exposure. Dow Chemical Company, Toxicology Research Laboratory, study ID: K-002727-022, (unpublished study).

CTBR, Clin Trials BioResearch (1998) A 13-week neurotoxicity study of phenol administered in the drinking water to the rat. Project No 97439.

Dalin, N. and Kristoffersson, R. (1974). Physiological effects of a sublethal concentration of inhaled phenol on the rat. *Ann. Zool Fennici*; 11 193-199.

De Ceaurriz, J.C., Micillino, J.C., Bonnet, P. and Guenier, J.P. (1981). Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol. Lett.* 9, 137-143.

Deichmann, W.B., Kitzmiller, K.V. and Witherup, B.S. (1944). Phenol studies VII; Chronic phenol poisoning with special reference to the effects upon experimental animals of the inhalation of phenol vapour. *Am. J. Clin. Pathol.* 14, 273-277.



- Deichmann WB, Witherup S (1944) Phenol studies VI. The acute and comparative toxicity of phenol and o-, and p-cresols for experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther* 80: 233-240.
- Demerec M, Bertani G, Flint J (1951) A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. *Am Nat* 85: 119-136.
- Descotes I (1988) Identification of contact allergens: the mouse ear sensitisation assay. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 7: 263-272.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.
- Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 90: 91-109.
- Health and Safety Commission, Advisory Committee on Toxic Substances, Watch Subcommittee, (2000) Phenol. P.N. WATCH/11/2000.
- Hedli CC, Snyder R, Witmer CM (1991) Bone marrow DNA adducts and bone marrow cellularity following treatment with benzene metabolites in vivo. *Adv Exp Med Biol* 283: 745-748.
- Hirosawa I, Asaeda G., Arizono H., Schimbo S-I., Ikeda M. (1976) Effects of catechol on human subjects. *Int Arch Occup Environ Hlth* 37, 107-114.
- Hsieh G-C, Sharma R P, Parker, D R and Coulombe, R A (1992) Immunological and neurobiochemical alterations induced by repeated oral exposure of phenol in mice. *Eur J Pharm* 228, 107-114.
- Hughes M, Hall LL (1995) Disposition of phenol in rat after oral, dermal, intravenous, and intratracheal administration. *Xenobiotica* 25: 873-883.
- IARC (1989) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 47, Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting, Lyon, 263-287.
- IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide, (Part Two)749-768.
- Itoh M (1982) Sensitisation potency of some phenolic compounds. *J Dermatol* 9:223-233.
- Kauppinen TP, Partanen TJ, Nickels JI, Hernberg SG, Hakulinen TR, Pukkala E, Savonen EI (1986) Respiratory cancer and chemical exposures in the wood industry: a nested case-control study. *Br J Ind Med* 43: 84-90.
- Liao JTF, Oehme FW (1981) Tissue distribution and plasma protein binding of [14C]phenol in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 57: 220-225.
- Liu S, Jiang X; Xu X (1966) Bildung und Verteilung von DNA-Addukten in Organen von Ratten, nach Behandlung mit Benzol, Phenol und Chinon. *Huannjing Kexue Xuabao* 16: 179-183.

LoDico CI, Caplan YH, Levine B, Smyth DF, Smialek JE (1989) Phenol: tissue distribution in a fatality. *J Forensic Sci* 34: 1013-1015.

Marrazzini A, Chelotti L, Barrai I, Lopprino N, Barale R (1994) In vivo genotoxic interactions among three phenolic benzene metabolites. *Mutat Res* 341: 29-46.

Morimoto, K., Sheldon, W. and Koizumi, A. (1983). Induction of sister-chromatid exchange in human lymphocytes by microsomal activation of benzene metabolites. *Mutat. Res.* 119, 355-360.
National Toxicology Program (1980). Bioassay of phenol for possible carcinogenicity. US National Cancer Institute, Bethesda, MD.

NCI (National Cancer Institute) (1980) Bioassay of phenol for possible carcinogenicity. Publication No 80-1759, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

von Oettingen WF, Sharpless NE (1946) The toxicity and toxic manifestation of 2,2-bis-(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) as influenced by chemical changes in the molecule. *J Pharmacol Exp Ther* 88: 400-413.

Ohtsuji H, Ikeda M (1972) Quantitative relationship between atmospheric phenol vapor and phenol in the urine of workers in bakelite factories. *Br J Ind Med* 29: 70-73.

Piotrowski, J.K. (1971). Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. *Br. J. Ind. Med.* 29, 172.

Reddy MV, Bleicher T, Blackburn GR, Mackerer CR (1990) DNA adduction by phenol, hydroquinone, or benzoquinone in vitro but not in vivo: nuclease (P1) enhanced 32P-postlabeling of adducts as labeled nucleoside bisphosphates, dinucleotides and nucleoside monophosphates. *Carcinogenesis* 11: 1349-1357.

Ryan BM, Selby R, Gingell R, Waechter JM Jr, Butala JH, Dimond SS, Dunn BJ, House R, Morrissey R (2001) Two generation reproduction study and immunotoxicity screen in rats dosed with phenol via the drinking water. *Int J of Tox* 20, 121-142.

Sandage, C. (1961). Tolerance criteria for continuous inhalation exposure to toxic material. I. Effects on animals of 90-day exposure to phenol, CC14, and a mixture of indole, skatole, H2, and methyl mercaptan. ASD Technical Report 61-519 (I). United States Air Force. Wright-Patterson Air Force Base, Ohio.

Sawata T., Neal RA., (1983) Biotransformation of phenol to hydroquinone and catechol by rat liver microsomes. *Mol Pharmacol* 23, 453-460.

Shamy YM., El Gazar RM., El Sayed MA., Attia AM. (1994) Study of some biological changes among workers occupationally exposed to phenol, alone or in combination with other organic solvents. *Ind Health* 32, 207-214.

Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ, Tice RR (1993) Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 21: 160-179.

SOT (1999) 37th Annual meeting of the Society of Toxicology, Seattle, Washington, U.S.A.



Wilcosky, TC and Troler, H.A. (1983). Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. J. Occup. Med. 25, 879-885.



Vedlegg I

Grupper av 50 F344-rotter og B6C3F1-mus av hvert kjønn, ble gitt drikkevann som inneholder 2.500 eller 5.000 ppm fenol i 103 uker. Matchet kontrollgrupper var 50 rotter og 50 mus av hvert kjønn som fikk vann fra springen. En dose-relatert reduksjon i gjennomsnitts vektøkning ble påvist for alle dyr, begge kjønn. Rotter og mus gitt vann som inneholder fenol drakk mindre enn tilsvarende kontroller. En dose-relatert nedgang i vannforbruk ble observert hos mus.

En økt forekomst av leukemi eller lymfom ble oppdaget hos hanrotter, og dette ble tolket som mulig assosiert med inntak av fenol (tabell 1). Forekomsten av disse tumorene i lav-dose-gruppen var signifikant høyere enn hos kontrollene, men tilvarende forskjell var det ikke i høy-dose-gruppen. Man kunne ikke etablere årsakssammenheng med fenol.

Hos hanrotter var det økt forekomst av feokromocytomer i binyrer og C-celle-kreft i skjoldbruskkjertelen, sammenliknet med gruppene av kontrolldyr.

I biotestprogrammet er for hanrotter de historiske forekomstene av feokromocytomer i binyrer og C-celle-kreft i skjoldbruskkjertelen henholdsvis 200/2.300 (9 %) og 42/2.230 (2 %). På bakgrunn av betingelsene av denne biotesten, ble fenol evaluert av USA National Institute of Health å ikke være kreftfremkallende verken hos F344 han-eller hunrotter eller hos B6C3F1 han-eller hunmus. (NCI 1980).

table 1 Tumour incidence in male F344 rats administered phenol in the drinking water for 103 weeks (NCI, 1980)

Primary tumours	phenol in the drinking water		
	0 ppm (matched control)	2500 ppm	5000 ppm
Hematopoetic system:			
Leukaemia or lymphoma	18/50 (36%)	31/50 (62%)*	25/50 (50%)
Adrenal:			
Pheochromocytoma	13/50 (26%)	22/50 (44%)*	9/50 (18%)
Thyroid:			
C-cell adenoma	4/50 (8%)	2/49 (4%)	0/50 (0%)
C-cell carcinoma	0/50 (0%)	5/49 (10%)*	1/50 (2%)
C-cell adenoma+carcinoma	4/50 (8%)	7/49 (14%)	1/50 (2%)

*) significantly different from the control group