

Oorspronkelijk werk

Biologische monitoring van methyleenchloride en roken: toepassing van een regressiemodel

T. Smid,
J.N. de Leeuwe
KLM Geneeskundige Dienst, Schiphol

Summary

Biological monitoring of methylene chloride by measuring blood carboxyhemoglobin levels is hampered by different smoking habits of studied workers. A preliminary study among 21 paint strippers who were exposed to methylene chloride and 48 controls showed a significant difference in post-shift carboxyhemoglobin levels in the non smoking group (1,3% COHb). In the smoking group however the difference (1,6% COHb) failed to reach a 5% significance level, due to larger variances in COHb levels. When all data were pooled, the application of a multiple linear regression model proved to be effective in estimating a 'smoking adjusted' effect of methylene chloride exposure of 1,5% COHb, and an 'exposure adjusted' effect of smoking (0,35% COHb per cigarette). With this model it is feasible to evaluate the simultaneous effects of methylene chloride exposure and smoking on COHb levels, and to conduct studies in groups of workers that are too small to allow separate analyses for smokers and non smokers.

Inleiding en probleemstelling

Beroepsmatige blootstelling aan methyleenchloridedamp komt veelvuldig voor in de Nederlandse industrie. Methyleenchloride of dichloor-

methaan (CH_2Cl_2) wordt onder andere toegepast als oplosmiddel voor lijmen, rubber en dergelijke, als reinigings- en ontvettingsmiddel, bij de kunststofverwerking en als verfabijtmiddel.

De mogelijke gevolgen van blootstelling zijn driedelig. In de eerste plaats zijn er narcotische effecten, vergelijkbaar met die van andere gechloroerde koolwaterstoffen als chloform en tetrachloorkoolstof. Daarnaast zijn er de effecten van koolmonoxyde dat in het lichaam ontstaat als een produkt van biotransformatie van methyleenchloride (Stewart e.a., 1972). Ten slotte zijn er aanwijzingen voor een verhoogd carcinogeniteitsrisico bij proefdieren. Op basis van een aantal onderzoeken komt onder andere de International Agency for the Research on Cancer van de WHO tot de classificatie 'bewezen carcinogeen bij proefdieren' (IARC, 1987). De extrapolatie van deze proefdiergegevens naar mensen en de interpretatie van het beschikbare epidemiologisch onderzoek staan nog ter discussie (Ecetoc, 1987, Hearne e.a., 1988, Mirer e.a., 1988). De meting van persoonlijke blootstelling aan methyleenchloride is met behulp van koolbuismetingen eenvoudig uit te ►

Een uitgave van

NIA

en

Kluwer

voeren (NIOSH, 1977). Wanneer echter de werknemers zijn uitgerust met persoonlijke beschermingsmiddelen, of wanneer persoonlijke blootstellingsmetingen om andere redenen niet uitvoerbaar zijn, heeft biologische monitoring de voorkeur voor het maken van risicoschatting. Daartoe kan de concentratie methyleenchloride in ademlucht of in bloed worden gemeten. Een alternatieve methode is de meting van carboxyhemoglobine (COHb) in bloed, of de concentratie koolmonoxyde in de ademlucht.

Omdat methyleenchloride niet cumuleert en omdat bij een blootsteldingsduur van meer dan enkele uren de belangrijkste acute effecten van methyleenchloride via de CO-vorming verlopen, verdient één van de laatste twee methoden de voorkeur (Monster en Zielhuis, 1983).

Bij een oriënterend onderzoek in de praktijk van de bedrijfsgezondheidszorg is de methode van carboxyhemoglobinemeting een goede keuze, omdat een dergelijke bepaling routinematig in veel laboratoria kan worden verricht. Daarmee is het voor een bedrijfsgezondheidsdienst niet nodig om een beroep te doen op externe deskundigen of om te beschikken over speciale apparatuur. Een nadeel van dergelijke metingen is de versturende invloed die rookgewoonten hebben op het COHb-gehalte. Om deze reden adviseert de Werkgroep van Deskundigen in haar rapport inzake grenswaarden van methyleenchloride (WGD, 1983) biologische monitoring voor het schatten van de expositie slechts te doen plaatsvinden bij niet-rokende personen.

Dit artikel beschrijft een oriënterend onderzoek middels COHb-metingen naar methyleenchlorideblootstelling bij een groep deels rokende werkers tijdens afbijtwerkzaamheden. Door informatieverzameling over rookgewoonten en toepassing van een eenvoudig regressiemodel zal worden getracht de effecten van roken en van methyleenchlorideblootstelling van elkaar te scheiden en hun onderlinge proporties vast te stellen.

Materiaal en methode

Het onderzoek werd uitgevoerd onder 69 personen waarvan 21 bij het afbijten van grote metaaloppervlakken betrokken waren. Behalve methyleenchloride bevatte het afbijtmiddel fenol en ammonia. Verwijderen van afbijt en nabehandeling gebeurde met een mengsel van oplosmiddelen. Uit oriënterende metingen met een draagbaar infrarood analyseapparaat bleek

in de lucht in de omgeving van de werkzaamheden methyleenchloride veruit de belangrijkste component te zijn.

Tijdens hun werk waren de betrokkenen uitgerust met adembeschermingsmiddelen. Door technische oorzaken was echter een optimaal gebruik soms niet mogelijk. Daarnaast werden de adembeschermingsmiddelen niet altijd gedragen omdat het gebruik als hinderlijk werd ervaren.

Behalve 21 afbijters namen 48 controles aan het onderzoek deel, die mechanische werkzaamheden ver-

schat op 1,6% COHb respectievelijk 1,3% COHb, en was voor niet-rokers duidelijk significant (t-toets, $p < 0,0001$). Hoewel het verschil voor rokers in dezelfde orde van grootte lag en het aantal rokers aanzienlijk hoger was dan het aantal niet-rokers, bereikte het verschil bij deze groep slechts een significantieniveau van 8%. De reden hiervoor was de grote spreiding die werd gevonden binnen de groepen rokers, en die waarschijnlijk terug te voeren is op de individuele verschillen in rookgedrag. Verschillen tussen nacht- en ochtendploeg waren niet aantoonbaar.

Tabel 1. Samenstelling van de blootgestelde en de controlegroep naar het aandeel rokers en naar ploegdienst

| | blootgestelden | controles |
|-----------------------|----------------|-----------|
| aantal rokers (%) | 13 (62) | 18 (38) |
| aantal nachtploeg (%) | 13 (62) | 21 (43) |
| totaal | 21 | 48 |

richtten in een ruimte die fysiek gescheiden was van die waarin werd afgebeten. De controles waren tijdens hun werk niet blootgesteld aan methyleenchloride of koolmonoxyde. Beide groepen bestonden voor ongeveer de helft uit nachtploegmedewerkers en voor de helft uit medewerkers van de ochtendploeg. Gegevens over rookgewoonten en ploegdienst staan in tabel 1.

De bloedafname vond plaats aan het einde van de diensttijd, 10 tot 30 minuten nadat de werkzaamheden met afbijt waren geëindigd. De carboxyhemoglobinebepaling vond spectrofotometrisch plaats met een IL 482 CO oximeter (IL, Lexington, USA). Resultaten werden uitgedrukt in % COHb-verzadiging (% mol COHb/mol Hb). Alle deelnemers kregen een vragenlijst uitgereikt waarin onder andere werd gevraagd naar rookgewoonten.

Resultaten

De verkregen gegevens werden op twee manieren geanalyseerd. In de eerste plaats werden de COHb-gehalten van afbijters en controles rechtstreeks met elkaar vergeleken, waarbij beide groepen werden opgesplitst naar rokers en niet-rokers. Daarna werden alle waarnemingen in een regressiemodel opgenomen. Tabel 2 geeft een overzicht van de resultaten van de eerste analyse. Het verschil tussen afbijters en controles werd voor niet-rokers en rokers ge-

Een alternatieve methode om de gegevens te verwerken is het gebruik van een multiple lineair regressiemodel, waarbij de COHb-concentratie wordt voorspeld door twee onafhankelijke variabelen. Een dichotome variabele (0/1) geeft het niet, respectievelijk wel blootgesteld zijn aan afbijt weer, terwijl de andere de rookgewoonten voorstelt. In formule: % COHb = $\beta_0 + \beta_1$ (aantal sigaretten) + β_2 (blootstelling [0/1]).

De rookgewoonten werden op twee manieren in het model gebracht: als het aantal sigaretten dat men opgef normaal gesproken te roken per dag, en als het aantal dat men de acht uur voorafgaand aan het onderzoek (dus tijdens de werktijd) zei te hebben gerookt. De laatste representatie van rookgewoonten bleek tot de grootste verklaarde variantie van het model te leiden. Het resultaat van deze regressieanalyse staat vermeld in tabel 3.

De hoogte van de coëfficiënt voor de rookgewoontenvariabele (0,35% COHb) is te beschouwen als het effect van het roken van één sigaret tijdens werktijd, na correctie voor de invloed van afbijten. De hoogte van de coëfficiënt voor afbijten (1,5% COHb) is te beschouwen als het verschil tussen afbijters en controles, na correctie voor het aantal gerookte sigaretten. Dit geschatte effect ligt in dezelfde orde van grootte als de uitkomsten van de rechtstreekse vergelijking van

de afbijters en controles, uitgesplitst naar rokers en niet-rokers. Waar de statistische geldigheid van deze analyse zich voornamelijk beperkte tot de groep niet-rokers, wordt met het regressiemodel echter een meer algemeen geldige uitkomst verkregen. Een toetsing op interactie tussen de beide onafhankelijke variabelen in het model, die zou kunnen wijzen op een onderlinge afhankelijkheid van beide effecten, leverde een negatief resultaat op: opname van een interactieterm in het model gaf geen ver-

rimenten worden geschat op een groepsgemiddelde van 40 à 50 ppm (tijdsgewogen gemiddelde over de dienst).

Bij een evaluatie van de gezondheidsbelasting door methyleenchlorideblootstelling kunnen in het algemeen twee uitgangspunten worden gehuldigd. In de eerste plaats kan men ervan uitgaan dat het belangrijkste effect van methyleenchloride terug te voeren is op de omzetting in het lichaam naar koolmonoxyde, waar-

Anders dan de Werkgroep van Deskundigen, die in de beide betreffende rapporten slechts een uitspraak doet over niet-rokers, moet men in de bedrijfsgezondheidszorg ook de rokers in het onderzoek betrekken. Bij de beoordeling van de risico's van methyleenchloride door de COHb-vorming is het immers van belang alle effect bepalende factoren, en dus met name de rookgewoonten, mee te wegen (Joosting, 1983).

Ook in het tweede geval, wanneer de methyleenchlorideblootstelling zelf als voornaamste risicofactor wordt ingeschat, kan het van belang zijn de rokende medewerkers in het onderzoek te betrekken. Dit geldt met name wanneer het aantal niet-rokende betrokkenen te gering is om statistische analyses toe te laten, omdat het onderscheidend vermogen te klein is.

Uit bovenstaande blijkt dat er een aantal redenen zijn om rokende medewerkers aan een onderzoek deel te laten nemen. De resultaten van het beschreven onderzoek wijzen erop dat er bij gebruik van statistische technieken die tegenwoordig via personal computers ruim toegankelijk zijn geworden, een betrouwbare analyse van methyleenchlorideblootstelling mogelijk is, met een aanzienlijke winst aan informatie en onderscheidend vermogen ten opzichte van de situatie waarin men zich beperkt tot niet-rokers.

Zoals al in de inleiding is vermeld is in dit onderzoek om praktische redenen gekozen voor de meting van COHb in plaats van analyse van CO in de ademlucht. Het is echter aannemelijk dat de conclusies van dit onderzoek ten aanzien van de rokersproblematiek zich laten generaliseren naar onderzoek waarbij ademluchtanalyse is verricht. Ditzelfde geldt ook voor onderzoek waarbij niet het COHb-niveau na afloop van de blootstelling maar het verloop van de COHb-spiegel tijdens het werk onderwerp van studie is. Om praktische en ethische redenen is in dit onderzoek echter gekozen voor een enkelvoudige bloedafname. Door het laten deelnemen van een controlegroep zijn de problemen die ontstaan door het niet aanwezig zijn van een meting zonder (dus vòòr) de belasting met methyleenchloride goeddeels ondergaan. Een bijkomend voordeel van de controlegroep is dat eventuele variaties van COHb in de tijd anders dan onder invloed van roken of methyleenchlorideblootstelling geen invloed op de resultaten kunnen hebben. ►

Tabel 2. Gemiddeld carboxyhemoglobinegehalte (% COHb) voor blootgestelden en controles, opgesplitst naar rookgewoonten⁺

| | blootgestelden | | | controles | | | t |
|-------------|----------------|------|----|-----------|------|----|--------|
| | gem. | s.d. | n | gem. | s.d. | n | |
| niet-rokers | 1,9 | 0,6 | 8 | 0,3 | 0,5 | 30 | 7,85** |
| rokers | 4,5 | 2,6 | 13 | 3,2 | 2,2 | 18 | 1,45* |

* = $p < 0,10$ (eenzijdig)

** = $p < 0,0001$ (eenzijdig)

⁺ gem. = gemiddelde
s.d. = standaardafwijking
n = aantal

Tabel 3. Regressie-analyse van afbijten (0/1) en het aantal gedurende de dienst gerookte sigaretten op COHb-gehalte

| | β (% COHb) | SE |
|----------------------------|------------------|--------|
| intercept | 0,61 | 0,24* |
| regressiecoëfficiënten: | | |
| aantal gerookte sigaretten | 0,35 | 0,04** |
| afbijten nee/ja | 1,50 | 0,40** |

$R^2 = 0,60$, $n = 69$

SE = standaardfout

* = $p < 0,01$ (t toets)

** = $p < 0,001$ (t toets)

hoging van de verklaarde variantie te zien ($R^2 = 0,60$).

Discussie en conclusies

Het verschil in COHb tussen afbijters en controles werd met beide berekeningwijzen, en voor zowel rokers als niet-rokers, geschat op ca. 1,5% mol COHb/mol Hb. In de literatuur zijn een aantal experimenten met een blootstelling aan methyleenchloride van 7 tot 8 uur beschreven (Monster en Zielhuis, 1983, Di Vincenzo en Kaplan, 1981, Ott e.a., 1983). De blootstelling die overeenkomt met een COHb-verhoging van 1,5% COHb kan met de uitkomsten van die expe-

door dus de COHb-concentratie de belangrijkste indicator voor het gezondheidsrisico is. Daarnaast kan men de effecten van methyleenchloride die niet via de CO-vorming verlopen, zoals de genoemde narcotische en mogelijk carcinogene effecten, een belangrijke plaats toekennen.

In het eerste geval zal de beoordeling van het gezondheidsrisico bijvoorbeeld kunnen worden gerelateerd aan het no-effect level van 4% COHb dat uitgangspunt vormde voor de vaststelling van de MAC-waarden voor koolmonoxyde en voor die van methyleenchloride (WGD, 1979, 1983).

Nawoord

De auteurs bedanken alle medewerkers voor hun deelname aan het onderzoek, en Peter Olofsen, Gerda Olofsen, Douwe Woudstra en Dick Heederik voor hun hulp bij de uitvoering van het onderzoek en de totstandkoming van dit artikel.

Literatuur

- Di Vincenzo, G.D., C.J. Kaplan; Uptake, metabolism and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 59 (1981) 130-140.
- Ecetoc; The assessment of carcinogenic hazard for human beings exposed to methylene chloride. Ecetoc technical report No. 26, Brussel 1987.
- Hearne, F.T., F. Grose, J.W. Pifer, B.R. Friedlander, R.L. Raleigh; Methylene chloride mortality study: response characterization and animal model comparison. *J.O.M.* 29 (1988) 217.
- IARC; IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, suppl. 7: Overall evaluations of carcinogenicity. Lyon 1987.
- Joosting, P.E.; Wat is de betekenis van arbeidshygiënische 'normen' met en zonder tabak. *T. Soc. Geneesk.* 59 (81) 762-771.
- Mirer, F.E., M. Silverstein, R. Park; Methylene chloride and cancer of the pancreas. *J.O.M.* 29 (1988) 475-476.
- Monster, A.C., R.L. Zielhuis; Chlorinated hydrocarbon solvents. In: Alessio, L., A. Berlin, R. Roi, M. Boni: Human biological monitoring of industrial chemicals series. Commission of the European Communities, 1983.
- NIOSH; Manual of analytical methods. NIOSH Cincinatti, 1977.
- Ott, M.G., L.K. Skory, B.B. Holder, J.M. Bronson, P.R. Williams; Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. *Scan. J. Work. Environ. Health* 9 (1983), suppl. 1, 31-38.
- Stewart, R.D., T.N. Fisher, M.J. Hosko, J.E. Peterson, E.D. Baretta, H.C. Dott; Experimental human exposure to methylene chloride. *Arch. Environm. Health* 25 (1972), 342-348.
- Werkgroep van Deskundigen; Rapport inzake grenswaarde koolmonoxyde. DGA Voorburg, 1979.
- Werkgroep van deskundigen; Rapport inzake grenswaarde methyleenchloride. DGA Voorburg, 1983.

I
t
v
c

S
P
F
T

I
F
s
t
c
T
s
v
k
z
c
a
c
c
v
c
c
r
c
(
(
I
l