

**GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV
ADMINISTRATIV NORM FOR SELEN OG
UORGANISKE SELENFORBINDELSER
(UNNTATT HYDROGENSELENID OG
SELENHEKSAFLUORID)**

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. STOFFETS IDENTITET: SELEN	3
2. GRENSEVERDIER	3
3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	3
4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER	4
4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING.....	4
4.2 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE	4
4.3 MEKANISMER FOR SELENS TOKSISITET	5
4.4 HELSESKADELIGE EFFEKTER ETTER EKSPONERING FOR SELEN	5
4.5 SELENFØRGIFTNING (SELENOSE).....	6
4.5.1 Studier gjort på mennesker.....	6
4.5.2 Forsøk gjort på dyr.....	6
4.6 ALLERGISKE REAKSJONER	7
4.7 REPRODUKSJONSSKADELIGE EFFEKTER	7
4.7.1 Studier gjort på mennesker.....	8
4.7.2 Forsøk gjort på dyr.....	8
4.8 GENTOKSISK EFFEKT.....	9
4.8.1 In vitro forsøk.....	9
4.8.2 In vivo forsøk.....	9
4.9 KARSINOGENE EFFEKTER	9
4.9.1 Studier gjort på mennesker.....	9
4.9.2 Forsøk gjort på dyr.....	10
4.10 KONKLUSJON	10
5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI	11
5.1 OPPLYSNINGER FRA KITERIEDOKUMENTET	11
5.2 OPPLYSNINGER FRA PRODUKTREGISTERET	12
5.3 SAMMENLIGNING AV ANVENDELSESOMRÅDER IFØLGE LITTERATUREN OG REGISTRERINGER I PRODUKTREGISTERET	12
5.4 OPPLYSNINGER FRA ARBEIDSTILSYNET OM ANTALL ARBEIDSTAKERE I BRANSJEN	12
6. MÅLEDOKUMENTASJON	12
6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER	12
6.2 NIVÅ AV EKSPONERING	12
7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER	13
8. NY ADMINISTRATIV NORM	13
9. REFERANSER	13

Grunnleggsdokumentet er basert på The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (1992), Arbete og hälsa 1993:1, vitenskapelig skriftserie og Kriterie-dokument fra Arbeidsmiljøinstituttet i Sverige, 1993. I tillegg er nyere publiserte studier hentet inn.

1. Stoffets identitet: Selen

Cas-nr: 7782-49-2
 Einecs-nr: 231-957-4
 Index-nr: 034-001-00-2
 Elincs-nr: -

Selenforbindelser, unntatt kadmiumsulfoselenid:
 Index-nr: 034-002-00-8

2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 0,1 mg/m³

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi mg/m ³	Kommentar
Sverige	AFS 2000:3	0,1	
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2000	0,1	Selen og forbindelser (unntatt hydrogenselenid og selenhexafluorid).
Finland	HTP-arvot 1998	0,1	15 min: 0,3 mg/m ³
Storbritannia	EH40/2000	0,1	
MAK	1999-lista	0,05 ¹⁾	Carcinogenity category 3
ACGIH	2000-lista	0,2	
EU	Kommisjonsdirektiv 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	—	
Nederland	De Nationale MAC-lijst 1997-1998	0,1	H ₂ Se og selen og selenforbindelser

1) there is no reason to fear a risk of damage to the embryo or foetus when MAK and BAT values are observed.

3. Fysikalske og kjemiske data

Formel: Se
 Molekylvekt: 78,96
 Spesifikk gravitet: 4,26-4,28 (amorf); 4,46-4,81 (krystaller)

Smeltepunkt: 170-217 °C (krystaller)

Kokepunkt: 684,8 °C (alle former)

Bløtgjøres ved: 50-60 °C (amorf)

Blir elastisk ved: 70 °C (amorf)

Løselighet: Løselig i karbondisulfid, metyleniodid, benzen, quinolin (amorf) eller eter (krystaller). Uløselig i vann og alkohol

Oksidasjonstrinn:

-2: hydrogen selenid (H_2Se), metylselen ($(\text{CH}_3)_n\text{Se}$), selenoaminsyrer

0: metallisk selen, selenodiglutation

+4: selendioksid (SeO_2), natrium selenitt (Na_2SeO_3)

+6: natrium selenat (Na_2SeO_4)

Omregningsfaktorer: 1 ppm = 3 mg/m³, 1 mg/m³ = 0,33 ppm

Grunnstoffet selen tilhører gruppe 6 i det periodiske system. Selensulfid forekommer i flere former, fra det enkle monosulfid (SeS) til mer komplekse former $\text{S}_n\text{Se}_{8-n}$, hvor $n = 1-7$. Man finner selen hovedsakelig sammen med svovel enten i elementært svovel eller som selenider i forskjellige sulfidiske mineraler. Selen eksisterer i fire allotrope former. Tre av disse er ikke-metall og inneholder byggestener av Se_8 -ringer i likhet med S_8 -ringer i elementært svovel. En form har halvmetalliske egenskaper, og i denne danner selen spiralkjeder av selenatomer (grått selen). Denne formen er den mest stabile ved romtemperatur (Kofstad, 1987).

Ved oppvarming av selen dannes selenoksid (SeO_2), som er et hvitt krystallinsk pulver ved romtemperatur. Hvis oksidet løses i vann, dannes selensyring (H_2SeO_3). Selenitt kalles saltet til denne syren og forekommer ofte som natriumselenitt (Na_2SeO_3). Selen forekommer også som selentrioksid (SeO_3), syren kalles selensyre (H_2SeO_4) og saltet selenat. De vanligst forekommende organiske formene av selen er Se-metionin og Se-cystein. Se-cystein inngår i enzymet glutation peroksidase.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Nåværende klassifisering

T; R23/25 (giftig ved innånding og svelging), R33 (kan opphopes i kroppen ved gjentatt bruk). Klassifiseringen gjelder for elementært selen og selenforbindelser unntatt kadmiumsulfoselenid.

4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

Selen tas opp i kroppen når det inhaleres i form av støv eller damp. Selenforbindelser i form av væske kan også absorberes gjennom huden eller svelges og tas opp fra fordøyelsessystemet (se Wilber, 1980). Hos mennesker er opptak av selen kun studert i mage-tarm kanalen. Opptaket av selenitt er rapportert å ligge mellom 44 og 94 %. Selenat både tas opp og skilles ut raskere enn selenitt. Organiske selenforbindelser som selen-metionin tas også effektivt opp i mage-tarmkanalen. Hos mennesker er det rapportert om et opptak på 75-97 %. Opptak av selen i organismen påvirkes av individets selenlagre, alder og typer selenforbindelser. Det er vist at opptaket skjer først og fremst i tynntarmen. Få studier har vært gjort for å se på selens opptak via lunger og hud, men studier på hund og rotte viser at elementært selen tas opp via lungene. Det er også vist at selensyring kan tas opp både gjennom lunger og hud. Normalt tas ikke elementært selen og selensulfid opp via huden.

Etter at selen og selenforbindelser er tatt opp i kroppen, binder det seg til røde blodceller. Herfra blir forbindelsene bundet til ulike plasmaproteiner og disse kompleksene tas opp i leveren. Studier på mennesker har vist at selen og selenforbindelser i størst grad fordeles til lever og i mindre grad til nyrer og lunger. Oppkonsentreringen er imidlertid størst i nyrene og i synkende grad i lever, milt, lunge, hjerte, bukspyttkjertel og testikler. Både uorganisk og organisk selen passerer placentabarrieren, og selenforbindelser kan overføres via morsmelk. En studie gjort av Hawkes og medarbeidere (1994) viste imidlertid at primatfostre er godt beskyttet mot selentoksisitet etter høyt L-selenmetionin-inntak av moren.

Uorganiske selenforbindelser som selenat og selenitt metaboliseres til mono-, di- eller trimetylerter former. Denne metyleringen til mindre skadelige forbindelser begrenses av mangel på vitamin B₁₂ (Chen *et al.* 1993). Også andre faktorer som innholdet av metionin i kosten, metylkvikksølv og individets alder påvirker metabolismen og utskillelsen av selen. Det er kjent at metallioner som for eksempel arsenikk kan hemme dannelsen av dimetylselenid. Selen reduserer også toksisiteten til bly. Dette forklares ved dannelse av et kompleks mellom et spesifikt plasmaprotein og de to elementene, som bindes til proteinet i samme forhold. Selen skilles hovedsakelig ut gjennom nyrene. 50-80 % skilles ut via urinen, mens ikke mer enn 20% følger med avføringen. Dimetylselenid og trimetylselenoniumion utskilles henholdsvis via utåndingsluften og i urinen. Dimetylselenid har en karakteristisk hvitløkslukt.

4.3 Mekanismer for selens toksisitet

Det antas at noe av selens toksisitet henger sammen med dets evne til å erstatte eller reagere med svovelatomer. Proteiner i hud og negler inneholder en relativ høy andel svovelholdige aminosyrer. SH-grupper både i enzymer og strukturelle proteiner kan derfor være sårbare for endringer induisert av selen. Dette kan skje ved dannelse av S-Se bindinger eller oksidering av tioler til disulfider. Økt inkorporering av selen i proteiner kan også skje ved økt dannelse av selenholdige aminosyrer, særlig selenmetionin.

Selen forekommer som tidligere nevnt i mange oksidasjonstrinn (se ovenfor) og er et redoksaktivt metall i biologiske systemer, med generering av reaktive forbindelser i cellen. Elementært selen har lav biologisk aktivitet, men noen selenforbindelser er svært toksiske. Flere organiske selenforbindelser kan også være svært redoksaktive ovenfor andre forbindelser i cellen, særlig Zn-S sentra. Slike finnes ofte i DNA-bindende proteiner. Ut fra det man vet om andre oksidanter/antioksidanter i celledsystemer, er det grunn til å tro at konsentrasjonen av selenforbindelser i cellen er avgjørende for dets redoksaktivitet. Selen er et essensielt grunnstoff og Se-cystein er en kofaktor i enzymet glutation peroksidase. Enzymet katalyserer omdannelsen av H₂O₂ til H₂O ved samtidig å oksidere redusert glutation og modulerer dermed aktive intermediater som genereres av metaboliserende enzymesystemer. Selenmangel viser seg ved redusert aktivitet av glutation peroksidase. Statens ernæringsråd anbefaler en daglig dose på 50 µg for menn og 40 µg for kvinner.

4.4 Helsekadelige effekter etter eksponering for selen

Kriteriedokumentet (Garberg & Högberg, 1993) konkluderer med at for befolkningen i enkelte deler av verden er selen som en naturlig forekommende bestanddel i mat den største

risikofaktoren. I slike tilfeller er dose-effekt og dose-respons forholdet relativt klart. Men selen (særlig selensyre) er også en risikofaktor i arbeidslivet og da spesielt ved ulykker. Akutt toksisitet har vært rapportert, hvor symptomene bl.a. har vært kvalme, oppkast, svimmelhet og metallsmak i munn (Buchan, 1947; Sioris & Pentel, 1980; Wilson, 1962). Visse selenforbindelser har også gitt opphav til allergiske hudreaksjoner, mens hvitløksånde hos mange eksponerte arbeidere kan oppleves som besværlig. Vi vil i dette dokumentet gå nærmere inn på selenforgiftning (selenose), allergi og selens reproduksjonsskadelige, gentoksiske og karsinogene effekter.

4.5 Selenforgiftning (selenose)

Det finnes en del litteratur på klinisk toksikologi og selenforgiftning etter inntak av selenrik mat. Det har lenge vært kjent at buskap forgiftes om det beiter på selenrike områder eller på planter som akkumulerer toksiske nivå av selen. Vurdering av doseeffekt og doserespons relasjoner er derfor hovedsakelig basert på data for opptak av selen via mage-tarm kanalen.

4.5.1 Studier gjort på mennesker

Yang og medarbeidere (1989a;b; 1994; 1995) har utført en større undersøkelse blant innbyggere i et selenrikt område i Kina. De har sett på seleninntak og selennivå i forskjellige vev og satt det i sammenheng med symptomer på selenforgiftning og biokjemiske endringer i blod og urin. Resultatene fra studien ble brukt til å foreslå sikre nivå av selen, heller enn grenser for toksisitet. Morfologiske endringer i fingerneglar ble brukt som første symptom på selenforgiftning. Hår, finger- og tånegler tenkes å være ekskresjonsorganer for selen ved for høyt nivå og blir i denne sammenheng sprø. Andre observerte effekter av høyt seleninntak var at økende konsentrasjon av selen i blod førte til en reduksjon i selen-erytrocytt forholdet, signifikant reduksjon av glutathion, økt nivå av hvite blodlegemer og forlenget protrombintid. Det ble ikke observert effekt på lever og hjerte, heller ikke teratogenitet.

I 1989 fant gruppen at kliniske tegn, som sprukne negler, viste seg ved Se-nivå i blod på 1,05 mg/L. Dette korresponderer med et Se-inntak på 0,9 mg/dag (LOAEL). Protrombin-tiden økte ved 1,0 mg/L eller 0,85 mg/dag, mens forholdet mellom Se i plasma og Se i erytrocytter ble betydelig redusert ved 0,75 mg/dag. Basert på en oppfølgingsstudie i 1994 i samme område ble det foreslått en NOAEL-verdi på ca. 800 µg/dag. Siden symptomer påvirkes av flere faktorer, som forgiftningshistorie, mulig adaptasjon til høyt seleninntak og interaksjon mellom Se og andre antagonistiske sporelementer, ble det i studien benyttet en sikkerhetsfaktor på to. 400 µg/dag ble foreslått som det maksimale daglige seleninntak gjennom dietten. I 1995 publiserte gruppen en annen studie hvor anbefalt sikkert maksimalt seleninntak og sikkert seleninntak gjennom dietten henholdsvis var 600 og 400 µg/dag.

4.5.2 Forsøk gjort på dyr

National Toxicology Program har foretatt et veldokumentert studie på F344-rotter og B₆C₃F₁-mus (National Cancer Institute, 1994; <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/ST-studies/TOX038.html>). I første del av studiet fikk 10 dyr av hvert kjønn av rotte og mus administrert natriumselenat (Na₂SeO₄) i drikkevannet i doser på 0, 3,75, 7,5, 15, 30 eller 60 ppm

i 13 uker. Dette tilsvarte 0, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 1,1 (hanner) eller 0,8 (hunner) mg Se/kg kroppsvekt for rotter eller 0, 0,3, 0,5, 0,8, 1,5 eller 2,6 mg Se/kg kroppsvekt for mus. Alle forsøksrottene som ble eksponert for 60 ppm døde. I tillegg til redusert kroppsvekt (30 eller 60 ppm) ble det rapportert at vanninntaket ble redusert hos både rotter og mus ved eksponering over 15 ppm. Det ble funnet en sammenheng mellom disse effektene og den observerte reduksjonen i urinvolum og økningen i erytrocytter, hematokritt, hemoglobinkonsentrasjon, alanin aminotransferase aktivitet, urinets nitrogeninnhold og spesifikke gravitet. Eksponering for 7,5 ppm Na₂SeO₄ eller mer var hos rotter forbundet med økt forekomst av regenerering av nyrepappilærene. Forfatterne mente at den nevnte dehydreringen kan ha bidratt til dette. Det ble ikke observert lesjoner relatert til behandlingen hos mus.

I andre del av studiet fikk 10 dyr av hvert kjønn av rotte og mus administrert natriumselenitt (Na₂SeO₃) i drikkevannet i doser på 0, 2, 4, 8, 16 eller 32 ppm i 13 uker. Dette tilsvarte 0, 0,08, 0,13, 0,2, 0,4, 0,8 (hanner) eller 0,9 (hunner) mg Se/kg kroppsvekt for rotter eller 0, 0,14, 0,3, 0,5, 0,9 eller 1,6 mg Se/kg kroppsvekt for mus. To av hunnrottene som fikk administrert 32 ppm døde under forsøket. Ved samme dose ble kroppsvekten redusert både hos rotter og mus, mens vanninntaket ble redusert med økende eksponering. Det ble rapportert om lignende endringer for hematologiske-, klinisk kjemiske- og urin-parametre hos rotter som ble eksponert for natriumselenitt, som de som ble beskrevet for natriumselenat. Også her ble det pekt på en sammenheng med dehydrering av forsøksdyrene. Som for natriumselenat var eksponering for natriumselenitt hos rotter forbundet med økt forekomst av regenerering av nyrepappilærene. Det ble heller ikke her observert lesjoner relatert til behandlingen hos mus.

Basert på dødelighet, kroppsvekt og lesjoner i nyre var natrium selenat og natrium selenitt mer toksisk for rotte enn for mus. Disse to selenforbindelsene forårsaket også økt lengde av østrus-sykelen hos rotter, mens natriumselenitt også forårsaket dette hos mus. Basert på dødelighet, kroppsvekt, redusert vanninntak og lesjoner i nyre ble det estimert en NOAEL-verdi på 0,4 mg Se/kg kroppsvekt for natriumselenitt og natriumselenat hos rotter. For mus ble det tilsvarende, basert på redusert kroppsvekt og redusert vannopptak, estimert en NOAEL-verdi på 0,8 mg Se/kg kroppsvekt for natriumselenat og 0,9 mg Se/kg kroppsvekt natriumselenitt hos .

4.6 Allergiske reaksjoner

Det har vært rapportert om flere enkelttilfeller av allergiske reaksjoner etter eksponering for selen. En laboratorieassistent som lagde medium for cellekulturer fikk dermatitt mellom fingrene. Utbruddet spredte seg raskt til resten av hender, ansikt og nakke. Det ble funnet positiv reaksjon ved lappetesting med selenitt (Senff *et al.* 1988). Det har også vært rapportert om dermatitt hos 4 glassarbeidere som hadde vært eksponert for selenitt. To av disse fikk diagnosen allergisk kontaktdermatitt. Det ble benyttet både bariumselenitt og natriumselenitt i lappetestene. Det ble også observert øyekatarr (Richter *et al.* 1987). En galvaniseringsarbeider ble forgiftet av selensyre og det ble antatt at det meste av opptaket skjedde via huden. I løpet av 2 uker utviklet pasienten alvorlig dermatitt på armer og ansikt (Pisati *et al.* 1988).

4.7 Reproduksjonsskadelige effekter

4.7.1 Studier gjort på mennesker

Det ble ikke rapportert om teratogene effekter hos mennesker i et selenrikt område hvor det ble funnet hud og neglforandringer pga. høyt seleninntak (Yang *et al.* 1989b). Det gjennomsnittlige Se-inntak var her ca. 1,4 mg/dag. Selenkonsentrasjonene som er benyttet i dyreforsøk der teratogene effekter er påvist, ligger generelt betydelig høyere enn de dosene hvor selenose er påvist hos mennesker. Dette er i overensstemmelse med tidligere publiserte epidemiologiske data som ikke har vist noen sammenheng mellom seleninntak gjennom drikkevann og anencephali eller fosterdød (Fairbrothers & Fowles, 1990; Fan, 1990; Holmberg & Ferm, 1969; Nobunaga *et al.* 1979).

4.7.2 Forsøk gjort på dyr

Resultater fra dyreforsøk er generelt negative med hensyn på teratogene effekter av selen. Det virker imidlertid som om fugler er mer følsomme enn pattedyr for effekter av selen på reproduksjon. Dette tenkes å være forårsaket av akkumulering av selen i egg.

Det finnes enkelte studier som indikerer at selen er forbundet med reproduksjonsskader. I en oversiktsartikkel viser Domingo (1994) til flere studier som har vist alvorlige effekter på reproduksjonsevnen hos kyr, sau, gris (se Högberg & Alexander, 1986) og gnagere (Ferm *et al.* 1990; Chiachun *et al.* 1991). Ferm og medarbeidere (1990) viste i en studie på hamster at en rekke selenforbindelser, som natriumselenitt, natriumselenat og L-selenmetionin, ga misdannelser hos fosteret. Selenforbindelsene ble administrert både oralt, intravenøst og ved kontinuerlig infusjon, og dosene varierte fra 0,011 til 0,11 mmol/kg kroppsvekt. Blant hamstre som ble gitt selenitt og selenat økte forekomsten av resorpsjon og medfødte misdannelser med dosen. LD₅₀-verdien for mordyret var imidlertid lik eller lavere enn ED₅₀-verdien (dosen som fremkaller 50 % av maksimal effekt) for teratogen effekt. Forfatterne konkluderte derfor med at det ikke var mulig å vurdere selens teratogene effekt pga. de generelle toksiske effekter.

I en annen studie (Nebbia *et al.* 1987) ble det rapportert om degenerering av testiklene hos rotte etter kronisk administrasjon av natriumselenitt. Hannrotter fikk 4, 8 eller 16 ppm natriumselenitt i drikkevannet over 240 dager. De mest betydelige effektene, som ødem, oligospermi, minsket tubulistørrelse og enzymforandringer, ble sett ved 16 ppm. Bortsett fra LDH aktiviteter var det ingen signifikant forskjell på eksponerte dyr og kontrolldyr ved lavere doser. Mekanismene bak de endringene som ble påvist kan ha sammenheng med selens cytotoxiske effekter. Lignende vevs- og enzymendringer er påvist i andre dyr og organer (for eksempel lever hos gnagere). Studien kan ikke svare på om testikler er mer sårbare enn andre vev. 16 ppm natriumselenitt i drikkevannet (16 mg/l Na₂SeO₃ antagelig som pentahydrat, dvs. 4,8 mg/l) tilsvarer, med et typisk daglig vanninntak på 100 ml/kg kroppsvekt for rotter, et Se-inntak på 0,48 mg/kg/dag.

4.8 Gentoksisk effekt

Det er kjent at selen, i nivåer som er anbefalt gjennom ernæringen, har vist seg å ha både antikarsinogene og forebyggende egenskaper m.h.p. kreftutvikling i bryst, tykktarm, lever og hud hos dyr (se Shamberger, 1985). Flere selenforbindelser har imidlertid også vist gentoksisk aktivitet *in vitro*. Det har blant annet vært rapportert om økt forekomst av kromosomale abberasjoner (avvik) i flere mammalske testsystemer etter eksponering for selenitt og selenat. For mekanismer, se ovenfor ("mekanismer for toksisitet").

4.8.1 *In vitro* forsøk

Selensulfids gentoksiske effekt ble undersøkt i primære cellekulturer (benmarg og milt) fra rotter (Moore *et al.* 1996). Rottene (5 hanner i hver gruppe) ble gitt SeS med magesonde i doser på 12,5, 25 og 50 mg/kg. Det ble rapportert om en liten økning i forekomsten av mikronukleus. Det ble videre konkludert med at effekten ikke var biologisk signifikant, men at SeS sannsynligvis hadde en svak gentoksisk effekt.

Ray og Altenburg (1982) viste i en tidligere studie at natrium selenitt induserte søster-kromatid utbyttinger i humane lymfocytter i kultur fra menneske. Det har også vært vist at selen induserte kromosomale abberasjoner (avvik) og at det har klastogene egenskaper i humane lymfocytter i kultur (Khalil *et al.* 1989). Kromosomavvikene besto hovedsakelig av brudd og fragmenter, mens kromosomale utbyttinger var sjeldnere.

4.8.2 *In vivo* forsøk

Biswas og medarbeidere (1997) ga hannmus natrium selenitt og natrium selenat via en sonde. Det ble rapportert at selensaltene induserte brudd i kromosomer og spindelforstyrrelser i benmargsceller.

4.9 Karsinogene effekter

4.9.1 Studier gjort på mennesker

Det ble ikke funnet studier som omhandler selens kreftfremkallende effekt hos mennesker. Selen og selenforbindelser er i følge IARC's kriterier for humane karsinogener ikke klassifiserbart og ble i 1975 plassert i gruppe 3. Flere myndigheter og faggrupper har konkludert med at de epidemiologiske data som foreligger ikke gir bevis for at selen er kreftfremkallende hos mennesker.

Enkelte selenforbindelser, som selenitt og selencystein, har derimot vist seg å ha antikarsinogen effekt ved at de fører til økt aktivitet av glutatjon peroxidase. Det Se-induserte oksidative stresset, som videre medierer induksjon av apoptose eller nekrose av kreftcellene, tenkes å være en viktig mekanisme bak denne effekten (Shen *et al.* 1999; Stewart *et al.* 1999). Selen brukes derfor i kjemoterapibehandling av kreftpasienter.

4.9.2 Forsøk gjort på dyr

Dyreforsøk har imidlertid gitt positive resultater m.h.p. selensulfids karsinogene effekt. National Toxicology Program har foretatt en grundig og veldokumentert 2 årig studie på F344-rotter og B6C3F₁-mus (National Cancer Institute, 1980a; <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/TR194.html>). Dette studiet tilfredstiller kravene satt til dyreforsøk som grunnlag for klassifisering av helsefarlige kjemikalier. 50 dyr av hvert kjønn av rotte og mus fikk administrert selensulfid oralt i doser på 3 eller 5 mg Se/kg/dag (rotter) og 20 eller 100 mg Se/kg/dag (mus) i 7 dager/uke i 103 uker. Studien inkluderte også kontrolldyr. Alle forsøksdyrene som overlevde behandlingen ble avlivet og undersøkt i uke 104 eller 105. I tillegg til redusert kroppsvekt ble det rapportert om økt svulstdannelse i hunnmus og rotter av begge kjønn. Rotter og hunnmus hadde en økt forekomst av hepatocellulær karsinom og adenom, mens hunnmus i tillegg hadde økt forekomst av alveolære/bronkiolære karsinom og adenom. Det ble konkludert med at studien ga holdepunkter for karsinogen effekt i rotter av begge kjønn og hunnmus, mens den ikke ga holdepunkter for karsinogenitet hos hannmus.

I en parallellstudie på mus (National Cancer Institute, 1980b; <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/TR197.html>) ble det applisert 0.5 mg eller 1.0 mg selensulfid på huden 3 ganger i uken i 86 uker. Studien ble avsluttet etter 88 uker da brorrparten av både de doserte dyrene og kontrolldyrene var døde. Det ble i denne studien ikke funnet holdepunkter for økt forekomst av kreft.

Det er altså vist at høye doser av selensulfid er karsinogent hos rotter og mus. Selensulfid er imidlertid ansett som en distinkt forbindelse og dets karsinogene potensiale kan ikke umiddelbart overføres til andre selenforbindelser, slik som selenitt og selenat. I Eight Report on Carcinogens (RoC) er selensulfid klassifisert som Reasonably Anticipated to be a human Carcinogen.

4.10 Konklusjon

Selen er spesiell med hensyn på at det er et essensielt spormetall som må tilføres gjennom kosten, samtidig som det er toksisk ved relativt lave konsentrasjoner. I tillegg til dette bioakkumuleres det i menneskekroppen (Wilber, 1980). Arbeidsrelatert eksponering kommer på toppen av et allerede optimalt Se-nivå. Dette må det tas hensyn til ved utarbeiding av administrativ norm for stoffet. Til tross for at det ikke finnes store epidemiologiske undersøkelser som har sett på kronisk sykdom eller død etter seleneksponering i arbeidsatmosfæren, må de påviste biokjemiske effektene og dannelsen av frie radikaler som følge av selenforgiftning tas alvorlig.

Den kritiske effekten ved eksponering for selen er selenforgiftning (selenose), som først viser seg ved morfologisk forandring (skade/tørrhet) av negler og hår. En økende konsentrasjon av selen i blodet gir bl.a. redusert nivå av glutatjon og forlenget protrombintid. Redusert nivå av glutatjon vil føre til redusert nivå av glutatjon peroksidase og økt nivå av det giftige H₂O₂ og andre frie radikaler som dannes ved enkelte stoffskifteprosesser. Dette vil føre til økt oksidativt stress. Koagulasjon er kritisk ved åreskade for å tette igjen skader og stoppe blødninger. Økt protrombintid kan føre til at koagulasjonen ikke er tilstrekkelig i forhold til skadens omfang. En

skade som ellers ville ha blitt naturlig gjenopprettet, kan føre til en blødning dersom protrombintiden er for lang.

En nordisk arbeidsgruppe som fastsetter anbefalinger av daglig inntak av næringsstoffer (Sandstrøm, 1998), mente at den kliniske relevansen av de biokjemiske endringene er usikker, men foreslo at inntak som forårsaker disse effektene skulle settes som LOAEL for selen med 300 µg/d som øvre grense. Arbeidsgruppen understreket at en alminnelig toksikologisk fremgangsmåte med bruk av sikkerhetsfaktorer for å komme frem til en NOAEL for selen ikke er mulig da den oppnådde grenseverdien ville ha overlappet verdien for anbefalt inntak for dette essensielle sporelementet.

Også kriteriedokumentet (Garberg & Högberg, 1993) konkluderte med at den kritiske effekten ved langtidseksponering gjennom maten er negleskader, og at det ikke finnes noe vitenskapelig grunnlag for å fastsette en kritisk effekt ved yrkeseksponering for selen og uorganiske selenforbindelser. Kliniske tegn på selenforgiftning har imidlertid som nevnt vært observert ved inntak av 1200-5000 µg/d (Yang *et al.* 1994). Biokjemiske endringer har vært rapportert ved inntak via diett over 750-850 µg/d (Yang *et al.* 1989 a; b). Som vist i tabell 2.1 har MAK i listen sin for 1999 revidert sin grenseverdi fra 0,1 mg/m³ til 0,05 mg/m³.

Flere rapporter tyder på at selen og uorganiske selenforbindelser kan gi allergi ved hudkontakt (Pisati *et al.* 1988; Senff *et al.* 1988; Richter *et al.* 1987).

Resultater fra dyreforsøk indikerer at **selensulfid** er kreftfremkallende i F344/N rotter og B6C3F₁-mus (NTP, 1980a).

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Selen er et biprodukt ved kobberproduksjon. Verdensproduksjonen i 1982 var på 1340 tonn. Kommersielt produserte forbindelser inkluderer seleniumoksid, natriumselenitt og selenoksyklorid. Noen selenforbindelser produseres også for bruk i forskning, medisin og veterinærmedisin.

Selenforbindelser finnes naturlig i mat, og tilsettes enkelte kommersielt tilgjengelige kunstgjødsler. Seleniumforbindelser blir også solgt over disk som kosttilskudd. Selensyrling opptrer i et par produkter, slik som "gun blueing".

Selen brukes i elektrisk industri (i likerettere, fotoelektriske celler etc.), i glassindustri (som fargefjerner eller fargetilsetting) og i gummiindustrien (som vulkanisator). Selenforbindelser har blitt brukt medisinsk i flassfjernere og kontraststoffer. Noen forbindelser har også blitt benyttet terapeutisk. Kopimaskiner gir også seleneksponering, da selen ofte inngår som en viktig komponent i kopimaskiner (selenbelagte tromler).

5.2 Opplysninger fra Produktregisteret

Basert på opplysninger fra Produktregisteret (1998) anvendes selen bare i form av natriumselenitt i Norge. I følge opplysningene brukes natriumselenitt hovedsakelig ved produksjon av næringsmidler og drikkevarer (1,5 tonn). Dette er en synteseråvare.

5.3 Sammenligning av anvendelsesområder ifølge litteraturen og registreringer i Produktregisteret

Den funksjonen selen og selenforbindelser 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.

Selen blir i følge kriteriedokumentet benyttet i glassindustri (som fargefjerner eller fargetilsetting) og i gummiindustrien (som vulkanisator).

5.4 Opplysninger fra Arbeidstilsynet om antall arbeidstakere i bransjen

Tabell 5.3.1 Oversikt over totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjer hvor det er registrert bruk av selen.

Kode	Navn	Antall ansatte	Antall virksomheter	Antall ansatte per virksomhet
15	Produksjon av næringsmidler og drikkevarer	61539	2227	27,6

6. Måledokumentasjon

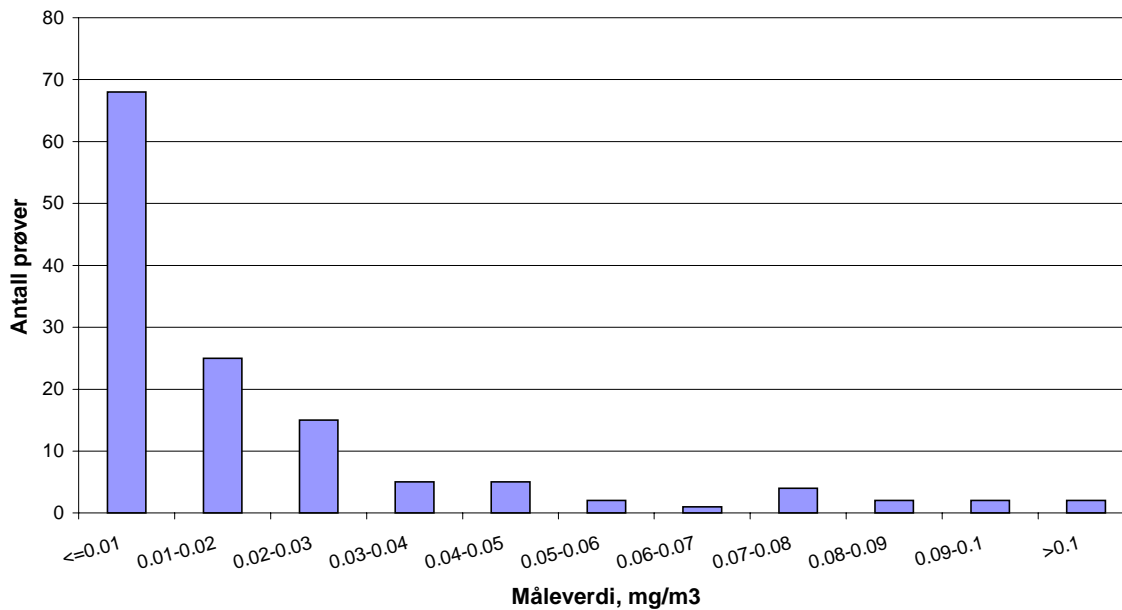
6.1 Måle- og analysemetoder

Prøvetaking på membranfilter, analyse med atomabsorpsjon, emisjonsspektroskopi og ICP-MS, metode N Vol 3, 7

6.2 Nivå av eksponering

For selen har vi måledata fra STAMI, fra måledatabasen EXPO. Da dataene ble tatt ut, var det i alt 2226 målinger av selen i registeret, hvorav 1706 er fra perioden 1990 - 1997. 129 av målingene er over deteksjonsgrensen. Nedenfor vises et stolpediagram som viser fordelingen av prøvene på forskjellige måleverdier. Praktisk talt alle verdiene ligger under nåværende norm på $0,1 \text{ mg/m}^3$. 90 - 95 av de 129 prøvene inneholdt $0,01 \text{ mg/m}^3$ selen eller mindre, det vil si 74%.

Se, målinger over deteksjonsgrensen, 1990-97



Fra Arbeidstilsynet 2. distrikt har vi mottatt sveiserøykmålinger fra 5 virksomheter. Totalt er det utført 93 målinger i disse virksomhetene. Av disse inneholdt 78 prøver under 0,01 mg/m³, 13 prøver inneholdt 0,01 mg/m³ eller mer men mindre enn 0,1 mg/m³ og bare 2 inneholdt 0,1 mg/m³ selen eller mer.

7. Eventuelle erstatningsstoffer

Erstatningsstoffer er ikke kjent.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm for selen og uorganiske selenforbindelser (unntatt hydrogenselenid og selenheksafluorid) fastsatt til:

ppm	mg/m ³ (beregnet som Se)	Anmerkninger
-	0,05	A

Selensulfid får samme administrative norm, men i tillegg anmerkningen **K**.

9. Referanser

Arbetsmiljøinstituttet i Sverige, Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. (1993). Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. Selen och selenföreningar. 02-22

Biswas, S., Talukder, G. & Sharma, A. (1997). Selenium salts and chromosome damage. *Mutat Res.* 390 (3): 201-5

Buchan, R. F. (1947). Industrial selenosis. *Occup Med.* 3: 439-456

Chen, C., Hedstrom, O. & Whanger, P. D. (1993). Effect of vitamin B12 on performance and tissue selenium content in rats fed sub-toxic levels of selenite. *Toxicology.* 85 (2-3): 101-115

Chiachun, T., Hong, C. & Haifun, R. (1991). The effects of selenium on gestation, fertility, and off-spring in mice. *Biol Trace Elem res.* 30: 227-231

Domingo, J. L. (1994). Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. *J Toxicol Environ Health.* 42: 123-141

Fairbrother, A. & Fowles, J. (1990). Subchronic effects of sodium selenite and selenomethionine on several immune functions in mallards. *Arch Environ Contam Toxicol.* 19: 836-844

Fan, A.M. (1990): The carcinogenic potential of cadmium, arsenic, and selenium and the associated public health and regulatory implications. *J Toxicol Sci.* 15: 162-175.

Ferm, V.H., Hanlon, D.P., Willhite, C.C., Choy, W.N., Book, S.A. (1990): Embryotoxicity and dose-response relationships of selenium in hamsters. *Reproductive Toxicology.* 4: 183-190.

Garberg, P. & Högberg, J. (1993). Criteria documents from the nordic expert group 1992. Selenium, Arbete og helsa, Vitenskapelig skriftserie. 1993: 1: 239-265

Hawkes, W. C., Willhite, C. C., Omaye, S. T., Cox, D. N., Choy, W. N. & Tarantal, A. F. (1994). Selenium kinetics, placental transfer, and neonatal exposure in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Teratology,* 50 (2): 148-159

Holmberg, R. E. & Ferm, V. H. (1969). Interrelationships of selenium, cadmium, and arsenic in mammalian teratogenesis. *Arch Environ Health.* 18: 873-877

Högberg, J. & Alexander, J. (1986). Selenium. Handbook on the toxicology of metals, eds.

Friberg, L., Nordberg, G. F. & Vouk, V. Amsterdam, Elsevier: 482-520

Khalil, A. M. (1989). The induction of chromosome aberrations in human purified peripheral blood lymphocytes following in vitro exposure to selenium. *Mutat Res.* 224 (4): 503-6

Kofstad, P. (1987). Uorganisk kjemi. En innføring i grunnstoffenes kjemi. TANO (3.utg, 1992)

Moore, F. R., Urda, G. A., Krishna, G. & Theiss, J. C. (1996). Genotoxicity evaluation of selenium sulfide in in vivo and in vivo/in vitro micronucleus and chromosome aberration assays. *Mutat Res.* 367 (1): 33-41

NTP (National Toxicology Programs). (1980a). Carcinogenesis. Bioassay of Selenium Sulfide (Dermal Study) for Possible Carcinogenicity. National Cancer Institute NCI Technical report series No. 194 NTP 80-17, 119 pp. (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr194.html>)

NTP (National Toxicology Programs). (1980b). Carcinogenesis. Bioassay of selenium sulfide (gavage) for Possible Carcinogenicity. National Cancer Institute NCI Technical report series No. 194 NTP 80-17, 119 pp. (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr197.html>)

NTP (National Toxicology Programs). (1994). Toxicity Studies of Sodium Selenate and Sodium Selenite (CAS Nos. 13410-01-0 and 10102-18-9) Administred in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. National Cancer Institute NCI Technical report series No. 194 NTP 80-17, 119 pp. (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/ST-studies/TOX038.html>)

Nebbia, C., Brando, C., Burdino, E., Rasero, R., Valenza, F., Arisio, R., Ugazio, G. (1987): Effects of the chronic administration of sodium selenite on rat testes. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol.* 58: 183-197.

Nobunaga, T., Satoh, H. & Suzuki, T. (1979). Effects of sodium selenite om methylmercury embryotoxicity and teratogenicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 47: 79-88

Pisati, G., Baruffini, A., Galli, C., Riboldi, L. & Tomasini, M. (1988). Intossicazione da acido selenioso in galvanica. Descrizione di un caso clinico. *Med Lav.* 79: 127-135

Ray, J. H. & Altenburg, L. C. (1982). Sister-chromatid exchange induction by sodium selenite: plasma protein-bound selenium is not the active SCE-inducing metabolite of Na₂SeO₃. *Mutat Res.* 102 (3): 285-96

Richter, G von., Heidelbach, U. & Heidenbluth, I. (1987). Allergische Kontaktekzeme durch Selenit. *Dermatosen.* 35: 162-164

Sandström, B. (1998). Toxicity Considerations When Revising the Nordic Nutrition Recommendations. *J Nutr.* 128: 372S-374S

Senff, H., Kuhlwein, A., Bothe, C., Hansen, B. M. & Tillack, J. (1988). Allergic contact dermatitis from selenite. *Contact Dermatitis.* 19: 73-74

Shamberger, R. J. (1985). The genotoxicity of selenium. *Mutat Res.* 154 (1): 29-48

Shen, H-M., Yang, C-F. & Ong, C-N. (1999). Sodium selenite-induced oxidative stress and apoptosis in human hepatoma HepG2 Cells. *Int J Cancer.* 81: 820-828

Sioris, L. J. & Pentel, P. R. (1980). Acute selenium poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 22: 364

Stewart, M. S., Spallholz, J. E., Neldner, K. H. & Pence, B. C. (1999). Selenium compounds have disparate abilities to impose oxidative stress and induce apoptosis. *Free Rad Biol Med.* 26: 42-48

Wilber, C. G. (1980). Toxicology of Selenium: A Review. *Clin Toxicol.* 17: 171-230

Wilson, H. M. (1962). Selenium oxide poisoning. *North Carolina Med J.* 23: 73-75

Yang, G. Q. & Xia, Y. M. (1995). Studies on human dietary requirements and safe range of dietary intakes of selenium in China and their application in the prevention of related endemic diseases. *Biomed Environ Sci.* 8 (3): 187-201

Yang, G., Yin, S., Zhou, R., Gu, L., Yan, B., Liu, Y. & Liu, Y. (1989a): Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 3: 123-130.

Yang, G. & Zhou, R. (1994). Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 8 (3): 159-165

Yang, G., Zhou, R., Yin, S., Gu, L., Yan, B., Liu, Y., Liu, Y., Li, X. (1989b): Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part I: Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 3: 77-87.