

# Esitys kiteisen piidioksidin HTP-arvoksi

## ***Yksilöinti ja ominaisuudet***

---

### Kiteinen piidioksidi

Nimi	Kvartsi, $\alpha$ -kvartsi
CAS-nro:	10102-43-9
Nimi	Kristobaliitti, $\alpha$ -kristobaliitti
CAS-nro	14464-46-1
Nimi	Tridymiitti, $\alpha$ -tridymiitti
CAS-nro	15468-32-3

Rakennekaava



Molekyylipaino:

60,09

	Kvartsi	Kristobaliitti	Tridymiitti
Sulamispiste:	1610 °C	1713 °C	
Tiheys 20 °C	2.65 g/cm <sup>3</sup>	2.33 g/cm <sup>3</sup>	2.27 g/cm <sup>3</sup>
Kidemuoto	trigonaalinen	tetragonaalinen	monokliininen

Kvartsi, kristobaliitti ja tridymiitti ovat värittömiä, hajuttomia ja palamattomia kiinteitä aineita, joita esiintyy monissa mineraalipölyissä. Ne ovat veteen liukenemattomia. Kun materiaaleja leikataan tai jauhetaan, kiteitä hajoaa ja leikkauspinnolle syntyy Si- ja SiO-radikaaleja. Metalliset epäpuhtaudet kuten rauta ja alumiini voivat muuttaa pintojen reaktiivisuutta.

---

## ***Käyttö ja altistuminen***

Piidioksidi esiintyy kiteisenä ja amorfisena. Kiteisenä sitä on useissa muodoissa (polymorfia). Luonnon kiteiset muodot ovat kvartsi, tridymiitti, kristobaliitti, koesiitti, stishoviitti ja moganiitti. Yleisimmät ovat kvartsi, kristobaliitti ja tridymiitti. Niitä voi syntyä myös teollisissa prosesseissa kuten piimaan kalsinoinnissa, keramiikkateollisuudessa, valimoissa, piikarbidin tuotannossa ja muissakin korkean lämpötilan prosesseissa.

Kvartsia on runsaasti monissa kivissä, hiekoissa ja maa-aineksissa. Laaja esiintyminen johtaa altistumiseen monissa ammateissa. Kvartsiitti ja hiekkakivi ovat lähes yksinomaan kvartsia, kuten eräät merihiekkalajit. Harmaa ja punainen graniitti sisältävät kvartsia 20 - 40 % ja tavallinen harjuhiekkä 1 -15 %. Savilaadut kuten kaoliini ja bentoniitti voivat sisältää runsaasti kvartsia. Rakennustoimintaan tuotettiin vuonna 2002 n. 50 miljoonaa tonnia soraa ja hiekkaan, 23 milj. tonnia kalliomursketta, 2,5 milj. tonnia rakennuskiveä ja 0,5 milj. tonnia graniittia.. Toimivia malmi-, kalkki ja mineraalikaivoksia oli 42, joiden vuosituotanto oli n. 18 milj. tonnia malmia tai hyötykiveä. Teollista kvartsia valmistettiin noin 200000 tonnia (GTK 2004).

Suomessa on 70000 työntekijää ammateissa, joissa voi merkittävästi altistua

kvartsipitoisille pölyille. Tällaisia töitä ovat kaivos-, louhinta-, kivi- ja rakennustyö sekä teollisuuden toimialoista valimotyö sekä lasin, posliinin, sementin, laastin, tiilien, betoniin sekä muiden savi ja kivituohteiden valmistus. Hiekkapuhallusta ja hiontaa on monilla työpaikoilla. Rakennustyössä altistuvat erityisesti betonityöntekijät, muurarit, rapparit, apumiehet ja siivoojat. Pölypitoisuuksista ja hienojakoisen kvartsin esiintymisestä on Suomessa tehty selvityksiä valimoissa sekä kivi-, rakennus- ja kaivostyössä. Työterveyslaitoksen tekemissä mittauksissa ylitti hienojakoisen kvartsin raja-arvon (0,2 mg/m<sup>3</sup>) vuosina 1977–80 35 % ja vuosina 1980–9 45 % sekä vuosina 1998–2000 25 % (Partanen, Jaakkola et al. 1995). Suuret pitoisuudet olivat yleisiä kiviteollisuudessa, valimoissa sekä louhinta ja rakennustöissä.

## ***Terveysvaikutukset ihmisessä***

Pääasiallinen terveyshaitta ihmisessä on silikoosi. Se on havaittu röntgenologisesti, keuhkojen toimintakokein ja tietokonetomografisesti. Muita vaikutuksia, joihin ei liity kasvainten muodostusta ovat tulehdus, imusolmukefibroosi, keuhkohtaumatauti ja "keuhkojen ulkoinen" fibroosi.

Suomessa todettiin vuosina 1935–2002 ammattitaudiksi yhteensä 1645 silikoosia. Näistä 878 oli vuosilta 1935–64 ja 667 vuosilta 1965–92 sekä 100 tapausta vuosilta 1993–2002 (Partanen, Jaakkola et al. 1995). Nykyisin todetaan vuosittain noin 10 silikoositapausta, joiden kvartsi-altistuminen ja taudinkuva ovat aiempaa lievempiä.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet syy-seurausyhteyden kiteiselle piidioksidille altistumisen ja keuhkosityövän esiintymisen välillä. Myös rottakokeissa piidioksidialtistumisen ja keuhkosityövän kehittymisen välillä on havaittu syy-yhteys. Kansainvälinen syöpätutkimuslaitos IARC (1997) on luokittanut kiteisen piidioksidin luokkaan 1 (syöpävaarallinen ihmisessä).

Suomessa muutettiin vuonna 2003 ammattitautiasetusta (252/2003) niin, että kvartsipölyn aiheuttama keuhkosityöpä voidaan ilmoittaa ammattitaudiksi. Kvartsin aiheuttamia keuhkosityöpiä on toistaiseksi rekisteröity vain muutama (TPSR).

Epidemiologissa selvityksissä on havaittu yhteys keuhkosityövän ja silikoosin esiintymisen välillä, ja siksi silikoosin syntymisen ehkäisyyn katsotaan olevan ensisijaista syöpäriskin pienentämisessä.

## **Toksisuusmekanismi**

Kiteiselle piidioksidille altistumisen, silikoosin kehittymisen ja keuhkosityövän syntymismekanismien on pitkäaikaisista tutkimuksista huolimatta vielä tuntemattomia.

Kiteisen piidioksidin toksisuuteen liittyy hiukkasten pintojen vuorovaikutukset solukalvojen tai solunesteiden kanssa. Kiteisen aineksen käsittely kuumentamalla, korrodoivilla yhdisteillä tai jauhamalla muuttaa sen pintaominaisuuksia (Fubini 1998, 1995) ja samalla toksisia ominaisuuksia.

Pintaominaisuuksien vaihtelun takia eri lähteistä peräisin olevat ja eri tavoin käsitellyt kiteiset piidioksidit voivat poiketa tulehduspotenssiltaan.

Kiteinen piidioksidi kerääntyy keuhkoihin. Hiukkaset aktivoivat makrofaageja ja epiteelisoluja. Seurauksena on sytokiinien, bioaktiivisten lipidien, kasvutekijöiden, proteaasien sekä reaktiivisten happi- ja typpioksidiyhdisteiden lisääntynyt muodostuminen, josta voi seurata krooninen tulehdustila. Reaktiiviset happiyhdisteet voivat myös aiheuttaa mutaatioita epiteelisoluissa häiritä transkriptiota. (Fubini, Bolis et al. 1995; Donaldson and Borm 1998; Fubini 1998; Hojo, Fujita et al. 1998; Shi, Castranova et al. 1998; Knaapen, Seiler et al. 1999).

Kiteinen piidioksidi aikaansaa DNA-vaurioita soluttomissa järjestelmissä sekä mikrotumia ja

solutransformaatioita nisäkässoluissa. On kuitenkin epäilyksenalaista tapahtuuko DNA-vaurioita, joita nähdään hyvin suurilla piidioksidipitoisuuksilla epäfysiologisessa ympäristössä *in vitro*, myös *in vivo*.

## **Toksikokinetiikka**

Kiteinen piidioksidi on käytännöllisesti katsoen elimistön nesteisiin liukenematonta ja kertyy keuhkoihin. Makrofaagien puhdistustoiminta häiriintyy niiden sytotoksisuuden takia. Hiukkasten poistuma jää vähäiseksi kun altistavaa materiaalia on paljon. Tupakanpolto osaltaan myös heikentää puhdistumista. Kiteisen piidioksidin hiukkasia on havaittu altistuneiden henkilöiden bronkoalveolaarista makrofaageista ja syljestä.

## **Fibroosin ja syövän yhteys**

Ei ole varmaa onko fibroosin esiintyminen edellytys piidioksidin aiheuttamien kasvainten kehittymiselle. Fibroosia kehittyy erilaisiin kohdesoluihin (fibroblasteihin) kuin syöpäsoluja (epiteelisolut). Näyttää kuitenkin todennäköiseltä että kroonisilla tulehdusprosesseilla on tärkeä osuus sekä fibroosin että keuhkokasvainten synnystä.

IARC (1997) asettaa syöpädokumentaatioissaan pääpainon kahdelle tutkimukselle (Amandus, Shy et al. 1991; Partanen, Pukkala et al. 1994), joissa on selvitetty silikoosin ja keuhkosityövän yhteyttä.

Toisessa selvityksessä yhden kohortin muodosti 655 amerikkalaista työntekijää, joissa silikoosi oli diagnosoitu vuoden 1940 jälkeen (Amandus, Shy et al. 1991). Näiden henkilöiden keuhkokarsinoomien SMR (standardised mortality ratio - vakioitu kuolleisuussuhde) verrattuna USA:n väestöön oli 2,56. todettiin että 18 henkilön 33:sta keuhkokarsinoomiin kuolleista todettiin olleen tupakoijia (SMR 3,) ja 5 oli tupakoimattomia (SMR 1,7). Kymmenen kuolleen henkilön tupakointitottumuksista ei ollut tietoa (SMR 2,2). Tutkijat totesivat että heidän tuloksiaan on tulkittava varoen koska laskemat perustuivat julkisiin tilastoihin, joissa tupakoijia ja tupakoimattomia ei eroteltu. Tuloksissa on silmiinpistävää että tupakoimattomien osuus keuhkokarsinoomatapauksissa on suhteellisen korkea (vähintään 5 / 33, siis 15 %). Tutkimuksessa SMR ei kasvanut ajan kuluessa silikoosidiagnoosista.

Niiden 811 suomalaisen työntekijän joukossa, joilla oli diagnosoitu silikoosi, keuhkokarsinooman esiintyvyys oli kasvanut (SIR 2,89) (SIR=standardised incidence ratio, vakioitu ilmaantuvuussuhde) (Partanen, Pukkala et al. 1994). 41/101 keuhkokarsinoomatapauksen tupakointitottumus oli tiedossa. Yksi ei ollut koskaan tupakoinut, aktiivisia tupakoijia oli 25 (SIR 6,67) ja 15 oli tupakoinnin lopettaneita (SIR 1,89). Tässä tutkimuksessa, toisin kuin Amandus ym. (1991) tutkimuksessa SIR kasvoi ajan kuluessa silikoosidiagnoosista. Ensimmäisten kahden vuoden kuluessa sairaus diagnosoitiin yhdessä potilaassa, vuosina 2-9 havaittiin 32 tapausta (SIR 2,73) ja kymmenen vuoden jälkeen diagnosoitiin 68 lisätapausta (SIR 3,27).

Meta-analyysissä, jossa selvitettiin silikoosin ja keuhkokarsinooman yhteyttä, oli mukana 23 tutkimusta (Smith, Lopipero et al. 1995). Em. amerikkalainen ja suomalainen selvitys olivat mukana. Analyysi sisälsi kaikkiaan 882 keuhkokarsinoomaa. Suhteelliseksi kokonaisriskiksi saatiin 2,2—kohorttitutkimusten suhteellinen riski oli 2,0 ja tapaus-verrokkitutkimusten 2,5.

Yhteenvedon voidaan käytettävissä olevan tiedon osoittavan suhteellisen keuhkosityöpäriskin olevan lisääntynyt silikoottisilla henkilöillä. Nykyinen tietämys ei kykene selittämään keuhkokasvainten kehittymismekanismia ja silikoosin mahdollista roolia.

## **Kiteisen piidioksidin karsinogeenisuuden annos-vaikutussuhde**

On osoitettu, että syöpäriski pyrkii lisääntymään

- kumuloituvan altistumisen (alveolijae) myötä (Checkoway, Heyer et al. 1993; Checkoway, Heyer et al. 1996)
- altistumisen keston myötä (Costello and Graham 1988; Merlo, Costantini et al. 1991; Partanen, Pukkala et al. 1994; Costello, Castellan et al. 1995; Dong, Xu et al. 1995)
- Altistushuippujen myötä Burgess 1997 puuttuu (McDonald, Cherry et al. 1995; Cherry, Burgess et al. 1998)
- röntgenkuvista määritetyn silikoosin myötä (Amandus, Castellan et al. 1992; Dong, Xu et al. 1995)
- silikoosidiagnoosista kuluneen ajan myötä (Partanen, Pukkala et al. 1994)

Kolmessa selvityksessä tutkittiin annos-vastesuhdetta. Kullankaivajia koskeva amerikkalainen (Steenland and Brown 1995) ja englantilainen keramiikkatyöntekijöitä koskeva selvitys (Winter, Gardner et al. 1990) eivät todenneet keuhkosityöpäkuolleisuuden ja altistumistasojen välillä yhteyttä, kun taas Checkoway ym. (1997; 1999) osoittivat tilastollisesti merkitsevän annos-vastesuhteen suhteellisen keuhkosityöpäriskin ja piimaateollisuustyöntekijöiden kumulatiivisen altistumisen välillä

Meijers ym. (1990) tekemä tapaus-verrokkitutkimus osoitti keuhkosityöpäriskin lisääntyvän altistuksen lisääntyessä.

Toisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa keuhkosityöpäriski kasvoi altistuksen kasvaessa (McLaughlin, Chen et al. 1992).

Altistumistason ja keuhkosityövän syntymisen välillä ei voitu osoittaa mitään riippuvuutta tapaus-verrokkitutkimuksessa, joka kohdistui louhos- ja keramiikkatyöntekijöihin, joilla ei ollut silikoosia (Ulm, Waschulzik et al. 1999).

Yhteenvedona voidaan todeta keuhkosityövän esiintyvyyden kasvavan kun kumulatiivinen altistuminen kiteiselle piidioksidille (alveolijae) kasvaa ja että suhteellinen keuhkosityöpäriski on noussut henkilöissä, joilla on silikoosi. Ei ole selvillä mistä altistumispuoleisuudesta lähtien suhteellinen keuhkosityöpäriski on kasvanut. Tutkimukset eroavat toisistaan altistumistasoiltaan ja -kestoiltaan samoin kuin kiteisen piidioksidin tyyppi vaihtelee ja myös työhön liittyvät sekoittavat tekijät kuten samanaikainen radonaltistuminen.

Vuonna 2001 Steenland ym. (Steenland and Sanderson 2001) julkaisivat tutkimuksen, jossa oli tehty annos-vasteanalyyskejä ja keuhkosityöpäriskin arviointia yhdistetyssä 65980 kvartsi-altistuneen kohortissa (44610 kaivostyöntekijää ja 21820 muuta työntekijää). Kohortissa oli 1971 havaittua keuhkosityöpää (663 kaivostyöntekijöissä ja 409 muissa).

Tilastollisen analyysin tulokset (OR ja sen 95% luottamusväli kaivosmiehillä verrattuna ei-kaivosmiehiin) kumulatiivisen altistuksen mukaan kvintiiliryhmittäin jaoteltuna on esitetty alla olevassa taulukossa.

<b>Kumulatiivisen altistumisen kvintiilit</b> (mg/m <sup>3</sup> )	<b>Odds ratio,</b> <b>(95 % CI)</b> Kaivosmiehet	<b>Odds ratio,</b> <b>(95 % CI)</b> Ei-kaivosmiehet	<b>Odds ratio,</b> <b>(95 % CI)</b> Kaikki
<0,07	1,0	1,0	1,0
0,07–0,21	0,90 (0,66–1,2)	1,2 (0,92–1,6)	1,0 (0,85–1,3)

0,21–0,41	0,81 (0,59–1,1)	2,1 (1,6–2,8)	1,3 (1,1–1,7)
0,41–1,36	1,2 (0,86–1,6)	1,7 (1,2–2,4)	1,5 (1,2–1,9)
>1,36 (mediaani 3,75)	1,4 (1,0–1,9)	1,5 (0,97–2,4)	1,6 (1,3–2,1)

He arvioivat myös keuhkosityövän elinikäisen (75 ikävuoteen) lisäriskin työntekijöille, jotka olivat altistuneet kiteisen piidioksidin eri pitoisuuksille 45 vuotta (ikä 20 - 65 v.)

Amerikkalaiselle työntekijälle pitoisuudelle 0,10 mg/ m<sup>3</sup> (mikä johtaa 65 vuotiaan kumulatiiviseen altistumiseen 3,0 mg/m<sup>3</sup>) lisäriski oli 1,7 % 95%CI 0.2%-3.6%). Elinikäinen lisäriski altistumistasolla 0,05 mg/m<sup>3</sup> on 1,5 % (95 % CI 0,2–3,7 %) yli altistumattomien taustatason, joka on 6 %.

### **Silikoosin vähentämiseen tähtäävät raja-arvot**

Laajalti yhtä mieltä ollaan siitä että silikoosin vallitsevuuden pienentäminen myötävaikuttaa syöpäriskin pienentymiseen. Katsauksessa epidemiologisten tutkimusten silikoosivallitsevuudesta (WHO 1986). kynnysarvo joka ehkäisisi silikoosin syntymisen tultiin kiteisen piidioksidipölyn (alveolijae) 8 tunnin aikapainotettuun pitoisuuteen 0,04 mg/m<sup>3</sup> 40 t työviikolle ja 35 vuoden työiälle.

MAK-komission yhteenvedon mukaan voidaan johtaa kiteiselle piidioksidille NOAEL-taso alueelle alle 0,020 mg/m<sup>3</sup>. Tämä pitoisuus joka on nykyisin käytetyn henkilökohtaisten näyttöjen pitoisuuksien havaitsemisrajojen alueella, ekstrapoloitiin matemaattisesti lyhyistä korkeammista konsentraatioista elinikäiseen 45 vuoden työaikaan (Greim 2000).

Erytisen merkittäviä ovat kolmen laajan kohorttitutkimuksen tulokset kullankaivannasta (Hnizdo and Sluis-Cremer 1993) (Muir, Julian et al. 1989; Muir, Shannon et al. 1989) ja keraamisesta teollisuudesta (Cherry, Burgess et al. 1998). Näiden selvitysten mukaan piidioksidipölyn konsentraation ollessa 0,05 mg/m<sup>3</sup> riskinä pysyisi noin 5 %:sta 10 %:iin (Muir, Julian et al. 1989; Muir, Shannon et al. 1989; Hnizdo and Sluis-Cremer 1993). Kuolleisuustutkimuksissa (Davis, Wegman et al. 1983; McDonald, Cherry et al. 1995) tällä pitoisuudella 1 %: silikoosikuolemia olisi löytynyt kussakin selvityksessä. Arvioidut kynnysraja-arvot perustuvat työikästä saatuihin elinaikaisannoksiin—siis pitkäaikaisannosarvoihin.

Samoin kuin MAK-komissio, Finkelstein ym. (Finkelstein 2000) arvioivat tulokset joukosta silikoosia käsitteleviä tutkimuksia. He osoittivat silikoosiriskin (ILO luokka 1/1 tai suurempi) mikä seuraa OSHA:n raja-arvosta 0,1 mg/m<sup>3</sup> olevan vähintään 5 - 10 %. Altistus-vaikutussuhde silikoosille näyttää olevan epälineaarinen (Hnizdo and Sluis-Cremer 1993) ja luultavasti sigmoidinen samoin kuin se on asbestoosille (Finkelstein 1982).

Elinaikaisaltistumistaso 0,1 mg/m<sup>3</sup> näyttää sijoittavan työntekijät altistus-vaikutuskäyrän supralineariselle osuudelle. Pölyaltistusten pienentämisellä olisi siis lineaarista voimakkaampi etu riskiä pienennettäessä. Arvio viittaa siihen että 30 vuoden altistuminen pitoisuudelle 0,1 mg/m<sup>3</sup> johtaisi elinaikaiseen silikoosiriskiin 25 % kun taas altistuksen pienentäminen pitoisuuteen 0,05 mg/m<sup>3</sup> pienentäisi riskin alle 5 prosenttiin (Hnizdo and Sluis-Cremer 1993). ACGIH (2000) suositti vuonna 2000 kvartsille TLV-arvoa 0,05 mg/m<sup>3</sup>.

Buchanan ym. (2003) tutkimus osoitti jyrkästi nousevan epälineaarisen altistus-vastekäyrän silikoosille. 15 vuoden altistuminen pitoisuudelle 0,02 mg/m<sup>3</sup> tuo mukanaan 0,25 %:n silikoosiriskin 15 vuoden kuluttua altistumisesta.

### **Ehdotus HTP-arvoksi**

Pääasiallisin terveyshaitta kiteisen piidioksidille altistumisesta on silikoosi. On riittävästi tietoa johtopäätökselle, että suhteellinen keuhkosityöpäriski silikoosia sairastavissa on kasvanut (riskin kasvua ei ole havaittu louhoksilla ja keraamisessa teollisuudessa työssä olevilla silikoosia sairastamattomilla). Silikoosin syntymisen ehkäiseminen näin ollen vähentää myös syöpäriskiä. Mitään kynnysarvoa silikoosin ilmaantumislle ei voida osoittaa, joten mikä

tahansa altistuksen vähentäminen pienentää silikoosiriskiä.

Silikoosin annos-vasteriippuvuus näyttää olevan sigmoidinen ja pidettäessä altistuminen alle 0,05 mg/m<sup>3</sup> vältetään joutuminen annos-vastekäyrän jyrkälle osalle—alueelle jossa suhteellisen pieni altistuksen kasvu tuo mukanaan merkittävän silikoosiriskin kasvun.

Altistuksen pienentämisen alle 0,05 mg/m<sup>3</sup> odotetaan pienentävän silikoosin (ILO-luokka 1/1) vallitsevuuden noin 5 %:iin tai sen alle, kun taas pitoisuuden keskiarvo 0,02 mg/m<sup>3</sup> pudottaa vallitsevuuden 0,25 %:iin tai alemmaksi.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta esittää kiteiselle piidioksidille HTP-arvoksi (8 h) 0,05 mg/m<sup>3</sup> (alveolijae).

Lyhyemmälle keskiarvotusajalle ei tarvita HTP-arvoa, ei myöskään iho-huomautusta.

### ***Kiteisen piidioksidin työhygieenisiä raja-arvoja eri maissa***

	Vuosi	mg/m <sup>3</sup> (8h)	Huom.
Suomi	2005	Kristobaliitti 0,1 Kvartsi 0,2 Tridymiitti 0,1	alveolijae
Ruotsi	2005	Kristobaliitti 0,05 Kvartsi 0,1 Tridymiitti 0,05	alveolijae
Norja	2003	Kristobaliitti 0,05 Kvartsi 0,1 Tridymiitti 0,05	alveolijae
Tanska	2005	Kristobaliitti 0,05 Kvartsi 0,1 Tridymiitti 0,05	alveolijae
Hollanti	2007	Kristobaliitti 0,075 Kvartsi 0,075 Tridymiitti 0,075	alveolijae
Saksa	2006	0,1	alveolijae
Englanti	2005	0,3	alveolijae
ACGIH	2007	Kvartsi 0,025 Kristobaliitti 0,025	
Ehdotus	2007	0,05	alveolijae

### ***Kirjallisuus***

Perustelumuiston laadinnassa on käytetty apuna SCOEL:n dokumenttia:

*Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Silica, Crystalline (respirable dust) (SCOEL/SUM/94-final; November 2003*

### **Muu kirjallisuus**

ACGIH (2000). Silica dust. Documentations of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Amandus, H. E., R. M. Castellan, et al. (1992). "Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers." Am J Ind Med **22**(2): 147-53.

Amandus, H. E., C. Shy, et al. (1991). "Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers." Am J Ind Med **20**(1): 57-70.

Buchanan, D., B. G. Miller, et al. (2003). "Quantitative relations between exposure to respirable quartz and risk of silicosis." Occup Environ Med **60**(3): 159-64.

Checkoway, H., N. J. Heyer, et al. (1993). "Mortality among workers in the diatomaceous earth industry." Br J Ind Med **50**(7): 586-97.

Checkoway, H., N. J. Heyer, et al. (1996). "Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure." Occup Environ Med **53**(9): 645-7.

Checkoway, H., N. J. Heyer, et al. (1997). "Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry." Am J Epidemiol **145**(8): 680-8.

Checkoway, H., J. M. Hughes, et al. (1999). "Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers." Thorax **54**(1): 56-9.

Cherry, N. M., G. L. Burgess, et al. (1998). "Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries." Occup Environ Med **55**(11): 779-85.

Costello, J., R. M. Castellan, et al. (1995). "Mortality of a cohort of U.S. workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980." Am J Ind Med **27**(5): 625-40.

Costello, J. and W. G. Graham (1988). "Vermont granite workers' mortality study." Am J Ind Med **13**(4): 483-97.

Davis, L. K., D. H. Wegman, et al. (1983). "Mortality experience of Vermont granite workers." Am J Ind Med **4**(6): 705-23.

Donaldson, K. and P. J. Borm (1998). "The quartz hazard: a variable entity." Ann Occup Hyg **42**(5): 287-94.

Dong, D., G. Xu, et al. (1995). "Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants." Scand J Work Environ Health **21 Suppl 2**: 69-72.

Finkelstein, M. M. (1982). "Asbestosis in long-term employees of an Ontario asbestos-cement factory." Am Rev Respir Dis **125**(5): 496-501.

Finkelstein, M. M. (2000). "Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment." Am J Ind Med **38**(1): 8-18.

Fubini, B. (1998). "Surface chemistry and quartz hazard." Ann Occup Hyg **42**(8): 521-30.

Fubini, B., V. Bolis, et al. (1995). "Physicochemical properties of crystalline silica dusts and their possible implication in various biological responses." Scand J Work Environ Health **21 Suppl 2**: 9-14.

Greim, H., Ed. (2000). Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens (vol 14). Weinheim, Wiley-VCH.

GTK (2004) "Geologinen tutkimuskeskus, Mineraalisten raaka-aineiden tuotanto, <http://www.gdf.fi/aineistot/kaivannaisteollisuus/>." **Volume**, DOI:

Hnizdo, E. and G. K. Sluis-Cremer (1993). "Risk of silicosis in a cohort of white South

African gold miners." Am J Ind Med **24**(4): 447-57.

Hojo, S., J. Fujita, et al. (1998). "Heterogeneous point mutations of the p53 gene in pulmonary fibrosis." Eur Respir J **12**(6): 1404-8.

IARC (1997). Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon: IARC Mongraphs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer.

Knaapen, A. M., F. Seiler, et al. (1999). "Neutrophils cause oxidative DNA damage in alveolar epithelial cells." Free Radic Biol Med **27**(1-2): 234-40.

McDonald, J. C., N. Cherry, et al. (1995). "Preliminary analysis of proportional mortality in a cohort of British pottery workers exposed to crystalline silica." Scand J Work Environ Health **21 Suppl 2**: 63-5.

McLaughlin, J. K., J. Q. Chen, et al. (1992). "A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China." Br J Ind Med **49**(3): 167-71.

Meijers, J. M., G. M. Swaen, et al. (1990). "Silica exposure and lung cancer in ceramic workers: a case-control study." Int J Epidemiol **19**(1): 19-25.

Merlo, F., M. Costantini, et al. (1991). "Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study." Epidemiology **2**(4): 299-305.

Muir, D. C., J. A. Julian, et al. (1989). "Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: III. Analysis and risk estimates." Am J Ind Med **16**(1): 29-43.

Muir, D. C., H. S. Shannon, et al. (1989). "Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: I. Methodology." Am J Ind Med **16**(1): 5-11.

Partanen, T., J. Jaakkola, et al. (1995). "Silica, silicosis and cancer in Finland." Scand J Work Environ Health **21**: 84-86.

Partanen, T., E. Pukkala, et al. (1994). "Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients." J Occup Med **36**(6): 616-22.

Shi, X., V. Castranova, et al. (1998). "Reactive oxygen species and silica-induced carcinogenesis." J Toxicol Environ Health B Crit Rev **1**(3): 181-97.

Smith, A. H., P. A. Lopipero, et al. (1995). "Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics." Epidemiology **6**(6): 617-24.

Steenland, K. and D. Brown (1995). "Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up." Am J Ind Med **27**(2): 217-29.

Steenland, K. and W. Sanderson (2001). "Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica." Am J Epidemiol **153**(7): 695-703.

TPSR Vuosittainen tlasto Ammattitaudit. Helsinki, Työterveyslaitos.

Ulm, K., B. Waschulzik, et al. (1999). "Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study." Thorax **54**(4): 347-51.

WHO (1986). Recommended health-based limits in occupational exposure to selected mineral dusts (silica, coal). Geneva, WHO.

Winter, P. D., M. J. Gardner, et al. (1990). "A mortality follow-up study of pottery workers: preliminary findings on lung cancer." IARC Sci Publ(97): 83-94.