

تعیین سطح سرمی کروم در مبتلایان

به سرطان مثانه

چکیده:

مقدمه و هدف: کروم یکی از عناصر کمیابی است که خاصیت کارسینوژنسیته و نقش آن در بسیاری از سرطان‌ها به اثبات رسیده است. این در حالی است که تا کنون مطالعات اندکی در رابطه با ارتباط این عنصر و سرطان مثانه انجام شده است. هدف از این مطالعه تعیین سطح سرمی کروم در افراد مبتلا به سرطان مثانه بود.

مواد و روش‌ها: این یک مطالعه مورد شاهدهی است که در سال ۱۳۸۶-۱۳۸۵ در بیمارستان‌های الزهرا و علی‌اکبر اصفهان بر روی ۵۱ نفر بیمار مبتلا به سرطان مثانه و ۵۸ نفر گروه شاهد که از نظر سن، جنس و تعداد افرادی که سابقه مصرف سیگار داشتند، با گروه شاهد سازگار بودند انجام شد. از افراد مورد آزمون نمونه‌های خون گرفته و سطح سرمی کروم با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری جذب اتمی بدون شعله اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری کولموگروف - اسمیرنوف و تی‌دانشجویی تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: میانگین سن افراد مورد مطالعه در گروه کنترل معادل $۶۳/۱۴ \pm ۶۲/۷۴$ سال و در گروه شاهد معادل $۸/۹ \pm ۵۸/۲$ سال بود. میانگین غلظت سرمی کروم در افراد مبتلا به سرطان مثانه معادل $۱۶/۹۹ \pm ۱۲۸/۸۲$ میکروگرم بر لیتر و در افراد گروه شاهد معادل $۱۶/۶۷ \pm ۱۲۱/۹۳$ میکروگرم بر لیتر بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه شاهد و مورد وجود داشت ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: کروم یک عنصر اکسیدان با نیمه عمر کوتاه است که با مکانیسم‌های مختلف منجر به ایجاد سرطان می‌گردد. با در نظر گرفتن نتایج مطالعه حاضر که حاکی از افزایش غلظت سرمی کروم در مبتلایان به سرطان مثانه می‌باشد، اجرای تدابیری در راستای کاهش آلودگی‌های محیطی، یافتن منابع آلوده کننده و حذف یا تعدیل آنها به ویژه در افرادی که ریسک بالای ابتلا به سرطان مثانه دارند، می‌تواند در درمان سرطان مثانه و یا جلوگیری از ابتلا به آن مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان مثانه، کروم، عناصر کمیاب

دکتر حمید مزدک *

دکتر نوشین میرخشتی **

دکتر احمد موحدیان ***

دکتر فرانک یزدخواستی ****

دکتر ابراهیم بهزاد *****

دکتر محمد شفیعیان *****

دکتر نسیم عبادتی *****

* متخصص اورولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان، بیمارستان الزهرا، گروه اورولوژی

** پزشک عمومی، اصفهان، شرکت تحقیقاتی

حکیمان شرق

*** دکترای بیوشیمی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه بیوشیمی بالینی

**** پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،

دانشکده پزشکی، کمیته پژوهش‌های دانشجویی

تاریخ وصول: ۱۳۸۷/۵/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۲/۱۹

مؤلف مسئول: دکتر نوشین میرخشتی

پست الکترونیک: nooshinmirkheshti@gmail.com

مقدمه

در سال ۱۹۸۰ آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان و برنامه سم‌شناسی ملی در آمریکا، کروم را به عنوان یک عنصر کارسینوژن معرفی نمودند. این اعلامیه در پی شواهد اپیدمیولوژیک تأثیر کروم در ایجاد سرطان‌های بینی و سینوس‌ها صورت گرفت. شایان ذکر است این اعلامیه و خطر کارسینوژن بودن کروم در سایر مطالعه‌های انجام شده نیز تأیید گشته بود (۴ - ۱). بر این اساس بررسی‌های فراوانی در رابطه با تعیین ارتباط کروم با سرطان‌های مختلف انجام شد و در اکثر این مطالعه‌ها ارتباط کروم با ایجاد سرطان‌های بررسی شده، مورد تأیید قرار گرفت که از آن جمله می‌توان به بررسی این عنصر در سرطان‌های ریه، معده، پروستات و دستگاه عصبی مرکزی اشاره نمود (۵).

عنصر کروم برای بدن به عنوان یک عنصر مخاطره آمیز تلقی شده و کاهش ورود و یا افزایش دفع آن از بدن می‌تواند منجر به کاهش ریسک ابتلا به سرطان‌های گوناگون و ارتقای سلامتی افراد جامعه گردد. بر اساس مطالعه‌های همگروهی وسیعی که به وسیله جیب و همکاران^(۱) (۲۰۰۰) و پارک و همکاران^(۲) (۲۰۰۴) صورت گرفت افزایش بالایی در ابتلا به سرطان ریه در کارکنان کارخانه‌هایی که با کروم سر و کار داشتند دیده شد (۷ و ۶)، بر این اساس سازمان ملی بهداشت در آمریکا استاندارد قابل قبول کروم موجود در محیط را از ۵۲ میکروگرم بر

متر مکعب به ۵ میکروگرم بر متر مکعب کاهش داد (۸).

یکی از مسیرهای اصلی در دفع عنصر کروم از بدن کلیه‌ها و به تبع آن سیستم مجاری ادراری می‌باشد، به گونه ای که در بیماران مبتلا به اختلالات کلیوی تجمع این عنصر در بافت‌های مختلف بدن به ویژه کلیه‌ها دیده شده است (۹). بنا بر این دستگاه‌های سیستم ادراری بدن از جمله بافت‌هایی هستند که به میزان بالایی در معرض خطر ایجاد تومور به دنبال تماس با این عنصر می‌باشند. اگر چه مطالعه‌هایی در این راستا، بررسی ارتباط سرطان‌های پروستات و کلیه با غلظت این عنصر در بدن انجام شده است، با این حال مطالعه‌های انجام شده در رابطه با سرطان مثانه بسیار محدود می‌باشد. بر این اساس و با در نظر گرفتن این نکته که سرطان مثانه به عنوان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها است که از میزان عود بالایی نیز برخوردار می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر تعیین سطح سرمی این عنصر در بیماران مبتلا به سرطان مثانه می‌باشد، تا بدین وسیله در صورت اثبات ارتباط این عنصر با سرطان مثانه، پایه‌ای جهت مداخلات نظام سلامت در محیط‌های کاری و تلاش در راستای کاهش ورود این عنصر به بدن به ویژه در افراد با ریسک بالای ابتلا به سرطان مثانه فراهم شود.

1-Gibb et al
2-Park et al

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه مورد شاهدهی است که در سال ۱۳۸۶-۱۳۸۵ در بیمارستان‌های الزهرا و علی‌اکبر اصفهان بر روی ۵۱ نفر بیمار مبتلا به سرطان مثانه و ۵۸ نفر گروه شاهد که از نظر؛ سن، جنس و تعداد افرادی که سابقه مصرف سیگار داشتند، با گروه شاهد سازگار بودند، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل؛ تشخیص توده در مثانه به وسیله سونوگرافی در بیماران، عدم انجام پروسه‌های مهاجم از قبیل بیوپسی یا اعمال جراحی در طی یک ماه قبل از نمونه‌گیری، عدم ابتلا به بیماری بدخیم دیگر (غیر از سرطان مثانه) و عدم دریافت درمان‌هایی از قبیل شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی بوده است. از افراد مورد آزمون نمونه‌های خون به روش استاندارد نمونه‌گیری وریدی و با سرنگ‌های یک‌بار مصرف پس از ۸ ساعت ناشتایی به میزان ۵ سی‌سی گرفته شد. هم‌زمان فرم جمع‌آوری اطلاعات نیز در اختیار آنها قرار گرفته و تکمیل گشت. در این فرم اطلاعاتی از قبیل؛ علایم بیماری، سابقه بیماری‌های قبلی و اطلاعات کلی دموگرافیک وارد شد.

جهت انجام مطالعه از شورای پژوهشی مجوز لازم اخذ و پس از تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان این تحقیق انجام شد.

از بین نمونه‌های جمع‌آوری شده، تنها

نمونه‌هایی مورد بررسی قرار گرفتند که در

بررسی‌های پاتولوژی به دنبال نمونه‌برداری بافتی

(بیوپسی) که در طی دو روز پس از خون‌گیری

انجام شد، تشخیص سرطان مثانه در آنها تأیید گشت. گروه شاهد نیز از میان افراد داوطلبی انتخاب شدند که در بررسی‌های به عمل آمده از جمله؛ شرح حال، معاینه فیزیکی و آزمایش ادرار شواهدی از مشکلات و بیماری‌های دستگاه ادراری نداشتند. گروه شاهد پس از تطبیق با گروه مورد از نظر سن، جنس و تعداد افرادی که سابقه مصرف سیگار داشتند، به روش آسان انتخاب شدند. نمونه‌های خون مشابه افراد گروه کنترل گرفته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده تا زمان بررسی بیوشیمیایی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. در نهایت غلظت سرمی کروم با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری جذب اتمی بدون شعله^(۱) اندازه‌گیری شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از

نرم‌افزار SPSS^(۲) و آزمون‌های آماری

کولموگروف - اسمیرنوف^(۳) و تی‌دانشجویی^(۴)

تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

از بین افراد مورد آزمون در گروه مورد، ۲۱

نفر با توجه به معیارهای خروج و یا عدم تأیید

سرطان مثانه از مطالعه خارج شدند. در نهایت

بررسی‌ها بر روی ۵۱ نفر از بیماران در گروه مورد و

1-Flameless Atomic Absorption Spectrophotometer

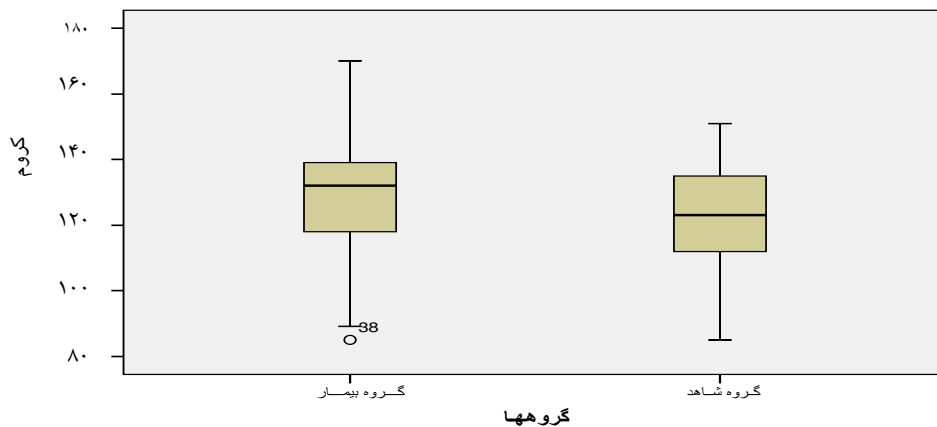
2-Statistical Package for Social Sciences

3- Kolmogorov-Smirnov

4-T-test

۵۸ نفر از افراد در گروه شاهد صورت گرفت. میانگین سن افراد مورد مطالعه در گروه مورد معادل $62/74 \pm 14/63$ سال و در گروه شاهد معادل $58/2 \pm 9/8$ سال بود. ۱۳ نفر (۲۵/۴ درصد) از بیماران، مونث و ۳۸ نفر (۷۴/۳ درصد) از بیماران مذکر بودند. ۲۳ نفر (۴۵/۱ درصد) از بیماران و ۳۰ نفر (۵۱/۷ درصد) از افراد گروه شاهد نیز سابقه مصرف سیگار داشتند. فراوانی نسبی برخی از شایع‌ترین علایم دستگاه ادراری در بیماران به این شرح بود: سوزش ادرار ۲۷ نفر (۵۲/۹ درصد)، وجود خون در ادرار (هماچوری) ۳۲ نفر (۶۲/۷ درصد) و تکرر ادرار ۲۳ نفر (۴۵ درصد). از بین بیماران ۱۰ نفر (۲۰ درصد) دیابت و ۹ نفر (۱۷/۶ درصد) به بیماری فشارخون بالا مبتلا بودند. میانگین غلظت سرمی کروم در افراد مبتلا به سرطان مثانه معادل $128/82 \pm 16/99$ میکروگرم بر لیتر و در افراد گروه شاهد معادل $121/93 \pm 16/67$ میکروگرم بر لیتر بود، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه شاهد و مورد وجود داشت ($p < 0/05$) (نمودار ۱).

۵۸ نفر از افراد در گروه شاهد صورت گرفت. میانگین سن افراد مورد مطالعه در گروه مورد معادل $62/74 \pm 14/63$ سال و در گروه شاهد معادل $58/2 \pm 9/8$ سال بود. ۱۳ نفر (۲۵/۴ درصد) از بیماران، مونث و ۳۸ نفر (۷۴/۳ درصد) از بیماران مذکر بودند. ۲۳ نفر (۴۵/۱ درصد) از بیماران و ۳۰ نفر (۵۱/۷ درصد) از افراد گروه شاهد نیز سابقه مصرف سیگار داشتند. فراوانی نسبی برخی از شایع‌ترین علایم دستگاه ادراری در بیماران به این شرح بود: سوزش ادرار ۲۷ نفر (۵۲/۹ درصد)، وجود خون در ادرار



نمودار ۱: میانگین غلظت سرمی کروم (میکروگرم بر لیتر) در افراد مبتلا به سرطان مثانه و گروه شاهد

تبدیل می‌شود. احیای کروم تحت یک سری واکنش‌های غیر آنزیمی به وسیله پروتئین‌های تیولدار و آسکوربات انجام می‌شود (۱۲). در طی این روند احیا، یک سری محصولات جانبی از قبیل: رادیکال‌های آزاد و سایر ترکیبات کروم تولید می‌گردد که این مواد به عنوان کارسینوژن عمل کرده و قدرت واکنش با دی‌ان‌آ و سایر مولکول‌های بیولوژیک را دارا می‌باشند. علاوه بر خاصیت اکسیدانی، کروم به عنوان یک مهار کننده آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز نیز عمل می‌نماید (۱۵-۱۳). این آنزیم مهارکننده اصلی رادیکال سوپر اکسید از قوی‌ترین رادیکال‌های آزاد بدن بوده و نقش به‌سزایی در دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن بازی می‌کند. بر این اساس عنصر کروم با مهار این آنزیم منجر به ایجاد نقص در دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن و در نتیجه افزایش تجمع رادیکال سوپر اکسید می‌گردد.

یکی دیگر از مکانیسم‌های مطرح در ایجاد سرطان به وسیله کروم، نقش این عنصر در افزایش تجلی گیرنده‌های فاکتورهای رشد است که این عامل خود به عنوان یکی از عوامل اصلی ایجاد کننده سرطان می‌باشد (۱۶). C-SFC یک ترکیب پروتئینی از پیش سازهای گیرنده‌های فاکتورهای رشد می‌باشد که افزایش تجلی آن در بسیاری از سرطان‌ها از قبیل سرطان مثانه به اثبات رسیده است (۱۷). نکته قابل توجه در اینجا است که در مطالعه بالامورگان و

بحث و نتیجه‌گیری

کروم عنصری کمیاب است که خاصیت سرطان‌زایی داشته و نقش آن در بسیاری از سرطان‌ها ثابت شده است (۴-۱)، بنابر این هدف از این مطالعه تعیین سطح سرمی کروم در افراد مبتلا به سرطان مثانه است.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر غلظت پلاسمایی کروم افزایش معنی‌داری در مبتلایان به سرطان مثانه در مقایسه با گروه شاهد داشته است. نتایج مطالعه حاضر تأیید کننده نتایج حاصل از مطالعه لایا و همکاران^(۱) (۲۰۰۶) می‌باشد. این مطالعه که بر روی ۴۸۷۴ کارگر شاعل در دباغی‌های ایتالیا صورت گرفت، افزایش معنی‌دار در میزان بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان مثانه در این افراد را اثبات نموده است (۱۰). یکی از دلایل افزایش ابتلای این افراد به سرطان‌های گوناگون از قبیل سرطان مثانه قرار گرفتن در معرض کروم و در نتیجه افزایش تجمع کروم در بدن آنها گزارش شده است.

فرم اصلی کروم در pH خنثی آنیون کرومات می‌باشد که به علت شباهت ساختاری به یون‌های سولفات و فسفات، می‌تواند به راحتی وارد سلول شود. کروم به تنهایی با دی‌ان‌آ^(۲) و یا سایر مولکول‌های بیولوژیک مهم سلولی واکنش نشان نمی‌دهد، اما این عنصر یک اکسیدان با نیمه عمر کوتاه محسوب می‌گردد (۱۱). در درون سلول کروم ناپایدار تحت یک سری واکنش‌های احیا کننده به کروم پایدار

1-Iaia et al

2-DNA

3-Balamurugan et al

پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است.

همکاران^(۳) نقش کروم در افزایش تجلی C-SFC به اثبات رسیده است(۱۸).

در نهایت می‌توان این گونه نتیجه گیری نمود که عنصر کروم با مکانیسم‌های مختلف می‌تواند منجر به ایجاد سرطان و یا افزایش ریسک ابتلا به آن شود. اگرچه ارتباط افزایش غلظت سرمی کروم با ابتلا به سرطان‌های ریه و سر و گردن اثبات شده است (۲۲ - ۱۹)، با این حال هنوز ارتباط این عنصر با سرطان‌های دستگاه ادراری در حال بررسی است.

در این میان با توجه به عوامل مؤثر در ایجاد سرطان مثانه و نقش کروم در ایجاد هر یک از این عوامل و با در نظر گرفتن نتایج مطالعه حاضر که حاکی از افزایش غلظت سرمی کروم در مبتلایان به سرطان مثانه می‌باشد، اجرای تدابیری در راستای کاهش آلودگی‌های محیطی، یافتن منابع آلوده کننده و حذف یا تعدیل آنها به ویژه در افرادی که ریسک بالای ابتلا به سرطان مثانه دارند، می‌تواند در درمان سرطان مثانه و یا جلوگیری از ابتلا به آن مؤثر باشد.

تقدیر و تشکر

در پایان بر خود لازم می‌دانیم مراتب قدردانی خود را از زحمات جناب آقای دکتر محمدحسن رهگذر، جناب آقای دکتر محمد ابراهیم اردستانی و سرکار خانم دکتر مهتاب ضرغام که در انتخاب بیماران و پیگیری آنان کمال همکاری را با گروه تحقیق نموده‌اند، اعلام نماییم. شایان ذکر است هزینه‌های مالی این پژوهش به وسیله معاونت

Study of Serum level of Chrome in Bladder Cancer Patients

Mazdak H,^{*}
Mirkheshti N^{**}
Movahedian A^{***},
Yazdekhashti F^{****},
Behzad E^{****},
Shafian M^{****},
Ebadati N^{****}

^{*}Associate Professor of Urology, Department of Urology, Alzahra Hozpital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

^{**}General Practitioner, East Sage Investigative Corporation, Isfahan, Iran

^{***}Associate Professor of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

^{****}General Practitioner, Faculty of Medicine, Students' Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

KEYWORDS:

**Bladder Cancer,
Chrome,
trace element**

Received:11/08/2008

Accepted:09/03/2009

Corresponding Author: Mirkheshti N
Email: nooshinmirkheshti@gmail.com

ABSTRACT

Introduction & Objective: Chrome (Cr) is one of the carcinogen trace elements that its role in cancer induction is documented in many studies. In spite of this, there are limited studies about the relationship between chrome and bladder cancer. So we decided to study the serum concentration of Cr in patients with bladder cancer in comparison with healthy individuals.

Materials & method: During this case control study, 51 patients with bladder cancer and 58 normal subjects, after matching in age, sex and smoking habits with case group, were selected. Blood samples were collected from each cases. Serum level of Cr was measured in all samples by using the Flameless Atomic Absorption Spectrophotometer. Finally data were analyzed, using student t test.

Results: Mean age of participants was 62.74 ± 14.63 years in control group and 58.2 ± 9.8 years in case group. Mean of serum Cr concentration was 128.82 ± 16.99 $\mu\text{g/L}$ in bladder cancer patients and 121.93 ± 16.67 $\mu\text{g/L}$ in control group. The difference in Cr level of serum was significant between two groups ($p < 0.05$).

Conclusion: Results of this study indicated the high level of Cr in the serum of bladder cancer patients. Performing of some strategies in reduction of environmental contaminations, finding the contaminated sources and modifying them, can be useful, for reduction of serum level of Cr, especially in high risk groups.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Chromium, nickel and welding. In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. IARC 1990: 49; 245.
2. Crump KS, Krewski D, Van Landingham C. Estimates of the proportions of carcinogens and anticarcinogens in bioassays conducted by the U.S. National Toxicology Program. Application of a new meta-analytic approach. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 895: 232-44
3. De F. Threshold mechanisms and site specificity in chromium carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 533-41.
4. Langard S. Role of chemical species and exposure characteristics in cancer among persons occupationally exposed to chromium compounds. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19(1): 81-9.
5. Philip C, Brad R. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: A series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 43(3): 225-31.
6. Gibb HJ, Lees PSJ, Pinsky PF, Rooney BC. Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 2000; 38: 115-26.
7. Park RM, Bena JF, Stayner LT, Smith RJ, Gibb HJ, Lees PS. Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal* 2004; 24:1099-108.
8. Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Department of Labor. Occupational exposure to hexavalent chromium. Final rule Fed Regist 2006;71:10099-385.
9. Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Lameire N. The role of trace elements in uremic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 2-8.
10. Iaia TE, Bartoli D, Calzoni P, Comba P, De Santis M, Dini F, et al. A cohort mortality study of leather tanners in Tuscany Italy. *Am J Ind Med* 2006; 49(6): 452-9.
11. Quievryn G, Messer J, Zhitkovich A. Lower mutagenicity but higher stability of Cr-DNA adducts formed during gradual chromate activation with ascorbate. *Carcinogenesis* 2006; 27(11): 2316-21.
12. Zhitkovich A. Importance of chromium-DNA adducts in mutagenicity and toxicity of chromium. *Chem Res Toxicol* 2005; 18: 3-11.
13. Shainkin-Kestenbaum R, Caruso C, Berlyne GM. Effect of chromium on oxygen free radical metabolism, inhibition of superoxide dismutase and enhancement of 6-hydroxydopamine oxidation. *J Trace Elem Electrolyte Health Dis* 1991; 5: 197-201.
14. Batra N, Nehru B, Bansal MP. The effect of zinc supplementation on the effects of lead on the rat testis. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 535-40.
15. Matozzo V, Ballarin L, Pampanin DM, Marin MG. Effects of copper and cadmium exposure on functional responses of hemocytes in the clam, *Tapes philippinarum*. *Arch Environ Contam Toxicol* 2001; 41:163-70.
16. Harris GK, Shi X. Signaling by carcinogenic metals and metal-induced reactive oxygen species. *Mut Res Fund Mol Mech Mutagenesis* 2003; 533(1-2): 183-200.
17. Jones RJ, Brunton VG, Frame MC. Adhesion-linked kinases in cancer emphasis on src, focal adhesion kinase and PI 3-kinase. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1595-606.
18. Balamurugan K, Rajaram R, Ramasami T, Narayanan S. Chromium(III)-induced apoptosis of lymphocytes: death decision by ros and src-family tyrosine kinases. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1622-40.
19. Langard S. One hundred years of chromium and cancer: a review of epidemiological evidence and selected case reports. *Am J Ind Med* 1990;17: 189-215.
20. Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF, Rooney BC. Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 2000; 38: 115-26.
21. Davies JM, Easton DF, Bidstrup PL. Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers. *Br J Ind Med* 1991; 48: 299-13.
22. Satoh N, Fukuda S, Takizawa M, Furuta Y, Kashiwamura M, Inuyama Y. Chromium-induced carcinoma in the nasal region. A report of four cases. *Rhinology* 1994; 32: 47-50.