

Arseeni ja sen epäorgaaniset yhdisteet

PERUSTELUMUISTIO ARSEENIN BIOLOGISEN ALTI STUMI SINDI KAATTORIN OHJERAJA-ARVOLLE

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	7440-38-2
EEC No:	
EINECS No:	231-148-6
Kaava:	As, As ₄
Synonyymit:	arseeni, harmaa arseeni, metallinen arseeni
Molekyyllipaino:	74,922
Muuntokerroin:	1 µg = 0,013347 µmol = 13,347 nmol
Tiheys:	5,727 g/cm ³
Sulamispiste:	817 °C (28 atm)
Kiehumispiste:	613 °C (sublimoituu)
Höyrynpaine:	-
Leimahduspiste:	-

Metallinen harmaa arseeni ei liukene veteen, mutta liukenee typpihappoon.

Arseeni muodostaa sekä metallisten että epämetallisten ominaisuuksiensa vuoksi lukuisia yhdisteitä hapetusasteilla -3 (arsenivety, AsH₃; arsenidit, As⁻³), +3 (arseniitit, AsO₃⁻³ ja AsO₂⁻¹) ja +5 (arsenaatit, AsO₄⁻³ ja As₂O₇⁻⁴). Arseeniyhdisteiden ominaisuudet riippuvat yhdisteestä. Arseenin oksidit ja useimmat happihappojen suolat ovat helposti tai kohtalaisesti veteen liukenevia. Arsenidit, arseenisulfidit ja kalsiumarsenaatti ovat veteen niukkaliukoisia. Arseenista ja sen yhdisteistä voi syntyä pelkistävässä olosuhteissa kaasumaista arsenivetyä ja arseeniyhdisteiden palaessa syntyy arseenitrioksidia, As₄O₆ (korkeissa lämpötiloissa As₂O₃).

Arseenin yhdisteitä:

Arseenitrioksidi As₂O₃, As₄O₆, CAS 1327-53-3 (synonyymit: arseeni(III)oksidi, diarsenitrioksidi, arseenioksidianhydridi, arseenihapokkeen anhydridi, valkoinen arseeni, arsenikki)

Arseenihapoke H₃AsO₃, CAS 13464-58-9 ja sen suolat arseniitit, mm. kaliumvetyarseniitti, KH(AsO₂)₂, CAS 13464-35-2

Arseenipentoksidi As₂O₅, CAS 1303-28-2 (synonyymit: arseeni(V)oksidi, diarsenipentoksidi, arseenihapooanhydridi, arseenianhydridi)

Arseenihappo H₃AsO₄, CAS 7778-39-4 ja sen suolat arsenaatit, mm. kaliumdivetyarsenaatti KH₂AsO₄, CAS 7784-41-0 ja kalsiumarsenaatti Ca₃(AsO₄)₂, CAS 7778-44-1

Arsiini AsH₃, CAS 7784-42-1 (synonyymit: arseenitrihydridi, arseenivety, vetyarsenidi)
Arsenidit, mm. galliumarsenidi GaAs, CAS 1303-00-0

Varoitusmerkit ja R-lauseet:

	Varoitusmerkki	R-lauseet
Arseeni CAS 1327-53-3	T	23/25
Arseenitrioksidi CAS 1327-53-3	T+, N	28-34-45-50/53
Arseenipentoksidi CAS 1303-28-2	T, N	23/25-45-50/53
Arseenihappo CAS 7778-39-4 ja sen suolat (arsenaatit)	T, N	23/25-45-50/53
Arseenivety CAS 7784-42-1	F+, T+, N	12-26-48/20-50/53
Muut arseeniyhdisteet, mm. arseenihapokkeen suolat (arseniitit), kuten natriumarseniitti NaAsO ₂ CAS 7784-46-5	T, C, N	23/25-50/53

Käyttö ja esiintyminen

Arseenia käytetään tuotteisiin lisättynä seosaineena tai sitä esiintyy muiden aineiden epäpuhtautena. Merkittävimmin arseenia on ei-rautametallien tuotannossa, jossa kupari- ja nikkelikasteiden sisältämää arseenia ei enää eroteta ja puhdisteta tuotteeksi, vaan kierrätetään prosesseissa ja lopuksi saostetaan nikkelin tuotannon yhteydessä ferriarsenaattisakaksi, joka kipsataan ja sijoitetaan jätteeksi. Sinkin tuotannossa arseenia käytetään suljetussa prosessissa epäpuhtausmetallien saostamiseen. Kuparin elektrolyytissä puhdistuksessa syntyvästä kupariarsenidisakasta valmistetaan puun suolakyllästettä (ns. CCA-kylläste, kuparikromiarsenaatti), josta noin puolet käytetään kotimaassa ja puolet viedään ulkomaille. Suolakyllästeillä painekyllästetään pylväitä ja sahatavaraa. Kyllästetystä puusta valmistetaan ulkokäyttöön tulevia puurakenteita.

Seosaineena arseenia ja sen epäorgaanisia yhdisteitä käytetään elektroniikkakomponenttien (mm. puolijohteet, arseeniseostetut piikiekot, aurinkokennot, optiset kuidut), lasin ja keramiikan, erikoismetalliseosteiden (lyijy- ja kupariseosteet) ja väriaineena loisteputkien valmistukseen sekä antimikrobiologisenä lisäaineena muovien tuotannossa. Käyttömäärät eivät ole tiedossa, mutta ne ovat ilmeisesti pieniä. Yksittäisiä arseeniyhdisteitä käytetään laboratorioissa, eläinten konservoinnissa ja metallien pintakäsittelyssä, kuten alumiinin mustavärväyksessä ja kupariseosteiden kemiallisessa kiillotuksessa. Arseenia on epäpuhtautena fossiilisten polttoaineiden tuhkassa ja savukaasujen rikinpoiston lopputuotteessa sekä palonestoaineiden antimonitrioksidissa. Lisäksi saastunut maa ja muut ongelmajätteet voivat sisältää arseenia.

Työpaikan ilmasta on mitattu arseenipitoisuuksia verrattain vähän ja hyvin vaihtelevista olosuhteista. Keskimääräiset arseenipitoisuudet ovat olleet vuosina 1994 -2000 0,021 mg/m³ (n=65, mediaani 0,0005 mg/m³) ja vuosina 2001-2004 0,007 mg/m³ (n=29, mediaani 0,0012 mg/m³). Vuosina 1994-1997 mitatuista pitoisuuksista 4 % ylitti arseenin HTP-arvon 0,01 mg/m³, kun vastaavat luvut vuosina 1998-2000 ja 2001-2003 olivat 19 % ja 10 % (Heikkilä ja Saalo 2005). Yksittäisiä suuria pitoisuuksia on mitattu eräiden piikiekon kasvatukseen liittyvien työvaiheiden aikana ja saastuneen maan käsittelystä. Metallien tuotannosta työhygieenisistä mittaustuloksista viimeisiltä vuosilta ei ole käytettävissä, mutta vuonna 1989 kuparin tuotannossa keskimääräinen arseenipitoisuus eri tuotanto-osastoilla oli 0,004-0,019 mg/m³ hengitysvyöhykkeeltä mitattuna (Hakala ym. 1991). Työpaikan ilmassa arseeni on yleensä liukenevina oksideina tai työssä käytettyinä yhdisteinä tai pelkistävässä olosuhteissa nopeasti syntyvänä kaasumaisena valkosipulin hajuisena arsiinina (kiehumpiste -55 °C).

Työntekijöiden biomonitorointinäytteissä virtsan epäorgaanisen arseenin (U-As-i) pitoisuudet ovat olleet vuosina 1994-2000 keskimäärin 46 nmol/l (n=2984, mediaani 20 nmol/l, max 5550 nmol/l) ja vastaavasti vuosina 2001-2003 38 nmol/l (n= 1953, mediaani 25 nmol/l, max 4190 nmol/l) (Vainio et al. 2005) ja 2004-2006 45 nmol/l (n=2056, mediaani 32 nmol/l, max 1670 nmol/l) (Biologisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos). Vuonna 2006 tuloksista (n=709) 55 % ylitti altistumattomien viiterajan 30 nmol/l ja 14 % ylitti toimenpiderajan 70 nmol/l (Aitio ym. 2007).

Työterveyslaitoksen arvion mukaan vuonna 2003 arseenille altistui Suomessa noin 1340 työntekijää, joista 1200 miehiä ja 140 naisia (FINJEM 2003). Viimeaikaiset mittaukset ovat osoittaneet, että merkittävää altistumista tapahtuu myös hävitettäessä ongelmajätteitä (noin 150 työntekijää), siirrettäessä ja käsiteltäessä arseenilla saastuneita maamassoja (noin 100 työntekijää) sekä elektromagneettisuudessa valmistettaessa arseeniseostettuja osia (noin 30 työntekijää) (Vainio ym. 2005). ASA-rekisteriin on ilmoitettu vuoteen 2002 asti noin 900 arseenille altistunutta työntekijää vuosittain, mistä vuosittainen lukumäärä on noussut ollen esim. vuonna 2005 1238 altistunutta työntekijää. CCA-kyllästysaineilla käsitellyn puutavaran käyttörajoitus vähentää altistumista arseenille painekyllästyksessä ja kyllästetyn puutavaran käsittelyssä (VNa 440/2003, voimassa 30.6.2004 lähtien).

Imeytyminen elimistöön

Arseeni imeytyy elimistöön työperäisessä altistumisessa pääasiassa hengitysteitse. Hengitysteihin joutuminen ja sitä seuraava imeytyminen elimistöön riippuvat hengitetyn arseenipölyn hiukkaskoosta ja arseenin kemiallisesta muodosta. Alle 5 µm:n hiukkaset pääsevät keuhkorakkuloihin asti ja jäävät osittain sinne: vain noin 20–40 % arseenihiukkasista poistuu uloshengitysilman mukana. Suuremmat hiukkaset jäävät hengitysteiden ylempiin osiin, joista ne voivat siirtyä limakalvojen puhdistuman seurauksena mahasuolikanavaan. Keuhkoihin jäänyt ja mahasuolikanavaan joutunut liukoinen arseeni (mm. arseenin oksidit) imeytyy tehokkaasti (yli 90 %). Arsiini imeytyy nopeasti keuhkorakkuloista. Vaikealiukoiset arseeniyhdisteet, kuten kalsium- ja lyijyarsenaatti, arseenisulfidi ja galliumarsenidi, imeytyvät keuhkoista hitaasti ja niiden puhdistuma keuhkoista on hidasta. Niiden imeytyminen mahasuolikanavasta on niin ikään vähäistä ja ne poistuvat lähes kokonaan ulosteiden mukana. Arseenin imeytymistä elimistöön ihon kautta ei tunneta tarkasti, mutta iholle joko vahingossa joutuneet tai lääkkeinä sivellyt liukoiset arseeniyhdisteet ovat aiheuttaneet myrkytysoireita.

Imeytynyt epäorgaaninen arseeni jakaantuu veren mukana laajalle elimistöön. Äkillisen altistumisen jälkeen korkeimmat arseenipitoisuudet löytyvät maksasta, munuaisista, keuhkoista ja suolen limakalvoilta. Pitkäaikaisen altistumisen seurauksena arseenia kertyy ihoon, hiuksiin ja kynsiin. Arseenin kemiallinen muoto vaikuttaa jakaantumiseen. Kolmearvoinen arseeni (As³⁺, arseniitti) sitoutuu helposti ihon, hiusten ja kynsien keratiinin sulfhydryyliryhmiin. Viisiarvoinen arseeni (As⁵⁺, arsenaatti) aiheuttaa luustossa suurempia pitoisuuksia kuin arseniitti, mikä johtuu fosfaatin korvautumisesta arsenaatilla luuston apatiittikiteissä.

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

Hengitysteitse ja suun kautta saatu epäorgaaninen arseeni käyttäytyy elimistössä samalla tavalla, tosin merkittävimmät pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset ihmiseen poikkeavat toisistaan jonkin verran altistumistiestä riippuen. Suurin osa imeytyneestä arseenista metyloituu elimistössä vähemmän myrkylliseksi ja helpommin virtsaan erittyviksi monometyyliarsonaatiksi (MMA) ja dimetyyliarsonaatiksi (DMA) (Smith ym. 1977). Imeytyneestä epäorgaanisesta arseenista poistuu noin 90 % virtsaan ja noin 10 % ulosteiden mukana sekä pieni osa hien, kynsien, hiuksien ja kulleiden ihosolujen mukana. Arseenin on mitattu poistuvan koko kehosta kolmivaiheisesti puoliintumisaikoina ollessa 2 pv (65 % ⁷⁴As-annoksesta suun kautta), 10 pv (30 %) ja 38 pv (3,7 %) (Pomroy ym. 1980). Arsenaatti pelkistyy elimistössä osittain arseniitiksi ja myös päinvastaista arseniitin hapettumista arsenaatiksi voi tapahtua. Arsiini hapettuu imeytymisen jälkeen nopeasti arseniitiksi ja käyttäytyy sen jälkeen kuten muukin epäorgaaninen arseeni (Romeo tm. 1997, WHO 2002).

Metyloitumisessa on yksilöiden välisiä eroja, mutta työssään altistumattomilla ihmisillä on tavallisesti arseenia virtsassa noin 10 % epäorgaanisena arseenina (As³⁺ ja As⁵⁺), 10–20 % MMA:na ja 70–80 % DMA:na. Näiden yhteispitoisuus on suomalaisilla tavallisesti alle 25 µg/l eli alle 350 nmol/l (Valkonen 1983, Hakala ym. 1991). Arseenialtistuksessa epäorgaanisesta arseenista virtsaan erittyvien yhdisteiden keskinäinen suhde muuttuu suhteellisen nopeasti (Buchet ym. 1981a). Aluksi virtsaan erittyy epäorgaanista arseenia (As³⁺ ja As⁵⁺) ja sen maksimipitoisuus saavutetaan muutamassa tunnissa, työperäisessä altistumisessa pian työpäivän päätyttyä (Hakala ym. 1995). MMA:n ja

DMA:n erittyminen alkaa myöhemmin ja niiden pitoisuus on suurimmillaan selvästi myöhemmin kuin epäorgaanisen arseenin, työperäisessä altistumisessa noin 8 ja 24 tuntia työpäivän päätyttyä. Maksimipitoisuuden jälkeen pitoisuudet pienenevät noudattaen vastaavasti puoliintumisaikoja noin 8 (As^{+5}), 12 (As^{+3}), 20 (MMA) ja 40 (DMA) tuntia.

Arseenia voi olla virtsassa lisäksi runsaasti ravinnosta saatuina trimetyyli- ja muina orgaanisina arseeniyhdisteinä, jotka imeytyvät elimistöön ja poistuvat suhteellisen nopeasti, eivätkä kerry merkittävästi elimistöön ja aiheuta haittoja, eivätkä häiritse epäorgaanisen arseenin biomonitorointia virtsasta.

Ei-työperäinen altistuminen

Työn ulkopuolella altistumista epäorgaaniselle arseenille voi tapahtua arseenipitoisesta kaivo- ja porakaivovedestä, mutta ei ilmeisestikään merkittävästi muusta ravinnosta (Hakala ym. 2004). Lähes kaikissa elintarvikkeissa on pieniä määriä arseenia yleensä alle 10 µg/kg, alle 0,1 µg/kg:sta muutamaan kymmeneen µg/kg:aan (WHO 2001). Kohonneita arseenipitoisuuksia, jopa 500 µg/kg, voi olla esimerkiksi lihassa, siipikarjassa, riisissä ja viljatuotteissa, mutta niiden sisältämän epäorgaanisen arseenin määrä tunnetaan huonosti, koska arseeni on yleensä mitattu kokonaisarseeninä.

Useissa ruokana käytetyissä levissä, merikaloissa ja äyriäisissä on runsaasti arseenia orgaanisina ihmiselle haitattomina yhdisteinä. Meriravinnossa esiintyy myös samoja epäorgaanisen arseenin metyloitumistuotteita kuin epäorgaaniselle arseenille altistumisesta erittyy virtsaan, MMA:ta ja erityisesti DMA:ta. Suun kautta annetusta MMA:sta metyloituu osa (10–20 %) edelleen DMA:ksi ja annettu DMA erittyy sellaisenaan virtsaan (Buchet ym.1981b). Meriravinnon sisältämät muut orgaaniset arseeniyhdisteet, kuten arsenobetaiini ja arsenokoliini, poistuvat elimistöstä sellaisenaan erittäin nopeasti virtsan mukana ($t_{1/2}$ noin 6 h) ja ovat käytännössä myrkyttömiä. Orgaanisten metyyliyhdisteiden hajoamista (demetylaatio) elimistössä takaisin epäorgaaniseksi arseeniksi tapahtuu vain hyvin vähän, jos ollenkaan.

Eri merikalalajien syöminen lounasateriana nosti virtsan kokonaisarseenipitoisuuden keskimäärin tasolle 368 µg/l (4912 nmol/l) (vaihteluväli 89 - 890 µg/l, n = 6), mutta ei vaikuttanut epäorgaanisen arseenin pitoisuuteen (alle 0,2 µg/l = alle 2,5 nmol/l) (Hakala ym. 2004). Suurimmillaan virtsan DMA-pitoisuus nousi makrilliteriasta yli 500 µg/l (n. 6670 nmol/l).

Kyllästetyn puun käsittely vapaa-aikana voi aiheuttaa satunnaisesti altistumista arseenille.

Terveysvaikutukset

Eläinkokeiden havainnot

Arseenin karsinogeenisuutta on testattu useilla arseeniyhdisteillä eri koe-eläimillä. Tulokset ovat osin positiivisia, osin negatiivisia ja on arvioitu, että näyttö epäorgaanisten arseeniyhdisteiden karsinogeenisuudesta eläimille on rajoittunut (*limited*) (IARC 2004). Imeväisillä on näyttöä siitä, että arseniitti ja arsenaatti läpäisevät istukan ja voivat aiheuttaa sikiökuolleisuutta ja teratogeenisiä vaikutuksia useilla nisäkäslajeilla. Näyttö arseeniyhdisteiden mutageenisuudesta bakteereille ei ole vakuuttavaa, mutta arseeniyhdisteet voivat indusoida kromosomiberraatioita ja esim. mikrotumia nisäkässoluissa.

Ihmisiä koskevat tiedot

Pitkäaikainen altistuminen arseenille ja sen epäorgaanisille yhdisteille aiheuttaa ihmisellä syöpää (IARC 1980, WHO 2001). Työperäisen hengitysteitse tapahtuvan altistumisen epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu kuparisulattojen työntekijöillä lisääntynyt riski sairastua keuhkosyöpään (Tacoma, USA: Pinto ym.1977, Enterline ym.1987,1995; Anaconda, USA: Lee ym. 1969, Lee-Feldstein 1986, Lubin ym. 2000; Rönnskär, Ruotsi: Järup ym. 1989). Altistuneilla työntekijöillä on todettu myös ihomuutoksia (ihotulehdukset, liikasarveistuminen, syylien kaltaiset muutokset), mutta ei ole osoitettu selvästi, että työperäinen altistuminen aiheuttaisi ihosyöpää. Juomaveden kautta saatu altistus aiheuttaa keuhko-, iho-, munuais- ja rakkosyöpää (IPCS 2001, IARC 2004).

Pitkäaikainen altistuminen voi aiheuttaa vaikutuksia myös limakalvoihin (nenän limakalvon vaurioita, keuhkoputkien ärsytysoireita) ja sydän- ja verenkiertoelimistöön (perifeeriseen verenkiertoon, verenpaineeseen, koronaaritautiriskiä) sekä verisolujen muodostukseen (anemia, valkosolujen vähyys, muutokset isoissa varhaispunasoluissa, veren jyväsolumakato; harvoin luuydinkasvaimet ja leukemia) ääreishermostoon ja sisäelimiin. Joidenkin epidemiologisten tutkimusten mukaan myös sokeritautiriski saattaa olla lisääntynyt arseenille altistuneilla. Lisäksi arseeni voi vaikuttaa haitallisesti lisääntymiseen ja jälkeläisten kehitykseen. (WHO 2001)

Arsiinin pitkäaikaisvaikutukset ovat kahdenlaisia. Hemolyttisestä ominaisuudesta aiheutuvien vaikutusten (mm. anemia) lisäksi useat edellä kuvatut epäorgaanisen arseenin vaikutukset kuten hermoston ja sydämen toimintahäiriöt, verenmuodostuksen häiriöt sekä sisäelinten vauriot ovat mahdollisia, koska arsiini hapettuu elimistössä kolmearvoiseksi ja osin viisiarvoiseksi arseeniksi (WHO 2002).

Äkilliset arseenimyrkytykset ovat harvinaisia vahinko- tai onnettomuustapauksia. Arseenitrioksidin kuolettava annos (LD_{50}) ihmiselle on 1-2 mg kehon painokiloa kohden. Myrkytys voi aiheuttaa turvotusta, voimakasta verenpaineen laskua ja sokin sekä keskushermostoperäisen hengityshalvauksen. Arseenivedyn nopea syntyminen esimerkiksi yhteen sopimattomien aineiden reagoidessa keskenään on vaarallista. Pitoisuuden 760 mg/m^3 hengittäminen voi aiheuttaa kuoleman muutaman minuutin altistumisen seurauksena (LaDou 1983). Useiden tuntien altistuminen pitoisuudelle $9\text{--}30 \text{ mg/m}^3$ on aiheuttanut oireita ihmisellä (Squibb ym. 1983, WHO 2002). Myrkytyksen oireet kuten päänsärky, vatsakivut, hengenahdistus, verivirtsaisuus ja keltaisuus iholla alkavat 2–4 tunnin kuluessa. Arsiinin toksisuus perustuu veren punasolujen nopeaan hemolyyysiin, joka vapauttaa hemoglobiinia plasmaan. Hemoglobiini erittyy munuaisten kautta virtsaan (hematuria eli verivirtsaisuus) ja voi saostua munuaisputkiin aiheuttaen munuaisten toiminnan heikentymistä ja vakavissa tapauksissa toiminnan loppumisen ja kuoleman.

IARC on luokitellut arseenin ja arseeniyhdisteet karsinogeenisiksi (luokka 1) kokonaisena ryhmänä, mikä ei välttämättä koske kaikkia yksittäisiä yhdisteitä (IARC 1980, 1987). Myös galliumarseniidi on luokiteltu luokkaan 1 (IARC 2006). Samoin arseeni juomavedessä on luokan 1 karsinogeeni (IARC 2004). Suomessa arseeni ja sen epäorgaaniset yhdisteet kuuluvat syöpäsairauden vaaraa aiheuttavien aineiden luetteloon (TM 1993) ja raskaudelle tai sikiön kehitykselle vaaraa aiheuttavien aineiden luetteloon (STM 1991).

Työperäisten sairauksien rekisterin mukaan vuosina 1996-2002 arseenin aiheuttamia ammattitauteja on todettu kaksi, molemmat vuonna 2002: yksi ärsytys-kosketushottuma ja yksi ryhmässä muut; molemmat liittyvät puun suolakyllästeisiin (TPSR 2002). Työperäisten sairauksien rekisteriin ei ole ilmoitettu arseenin aiheuttamia syöpätapauksia.

Annos-vaste suhde

Kolmesta kuparisulatoista (Tacoma, Anaconda, Rönnskär) on riittävästi tietoa altistumistasoista, jotta luotettava arviointi altistuminen-vaste -suhteesta on voitu tehdä (WHO 2001). Näistä kaikista tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että keuhkosyöpäriski on lisääntynyt tilastollisesti merkittävästi arseenialtistumisen lisääntyessä ja kumulatiivisen kokonaisaltistuksen ollessa tasoa $\geq 0,75 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{vuotta}$ ($= 0,05 \text{ mg/m}^3 \cdot 15 \text{ v}$) riski on noin kaksinkertainen (Enterline et al. 1982, WHO 2001). Tehdyt arviot riskin suuruudesta eri sulatoissa ovat melko lähellä toisiaan. Edellä mainittu kokonaisaltistus saavutetaan, kun työskennellään lähes 40 vuotta ($37,5 \text{ v}$) työtilassa, jonka ilman arseenipitoisuus on $0,02 \text{ mg/m}^3$. Tämä pitoisuus vastaa suomalaisessa biomonitorointimittauksessa virtsan keskimääräistä epäorgaanisen arseenin pitoisuutta 140 nmol/l .

HTP-arvo

Arsenin ja sen epäorgaanisten yhdisteiden HTP-arvo on $0,01 \text{ mg/m}^3$ (8 h) arseenina laskettuna (STM 2007).

Virtsan epäorgaaninen arseeni altistumisen indikaattorina

Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

Epäorgaanisen arseenin määrittämiseen on Työterveyslaitoksella käytössä yhdistetty nestekromatografi - hydridigeneraatio - atomifluoresenssimenetelmä (HPLC-HG-AFD), jossa epäorgaanisesta arseenista virtsaan erittyvät arseeniyhdisteet määritetään kukin erikseen ja tulokseen huomioidaan vain epäorgaaninen kolme- ja viisiarvoinen arseeni (U-As-i) (Hakala ym. 1992, 1995). Menetelmä on herkkä (määritysraja 5 nmol/l) ja se on Mittatekniikan keskuksen akkreditoima laboratoriotunnuksella T013.

Virtsanäytteen oton ajankohta on kriittinen: näyte tulee kerätä kerta-äytteenä työvuoron päättymisen jälkeen altistumisjakson (työviikon) lopulla. Virtsan tulisi olla rakossa vähintään kolme tuntia ja liiallista juomista tulee välttää ennen näytteenottoa. Kontaminaatiota näytteen otossa ja säilytyksessä tulee välttää, koska se voi nostaa virtsanäytteen epäorgaanisen arseenin pitoisuutta merkittävästi. Näytteen arseeni säilyy jääkaapissa usean kuukauden ajan ja pakastettuna ainakin vuoden. (Työterveyslaitos 2007)

Altistumattomien 'viitearvo'

Arseenille altistumattomien työntekijöiden virtsan epäorgaanisen arseenin pitoisuus jää yleensä alle 30 nmol/l (Hakala ym. 1991, 1992). Arseenipitoinen kaivo- ja porakaivovesi eräillä alueilla Suomessa voi merkittävästi lisätä epäorgaanisen arseenin pitoisuutta virtsassa (Hakala ym. 2004).

Kinetiikka

Nautitun arseenin (50 µg As⁺³ ja 13 µg As⁺⁵) puoliintumisajaksi virtsassa on mitattu epäorgaaniselle arseenille noin 10 tuntia ja metyloituneille arseenimuodoille noin 30 tuntia (Crecelius 1977). Vapaaehtoisille annetusta natriumarseniitista (500 µg As, suun kautta) 46 % erittyi virtsaan 4 päivän aikana (Buchet ym.1981a). Erittymisnopeus oli suurimmillaan 4–8 tunnin kuluttua annoksesta. Erittymisestä arseenista 25 % oli epäorgaanista, 25 % MMA:ta ja 50 % DMA:ta. Eri arseenimuotojen osuus virtsassa muuttui nopeasti: aluksi noin 75 % oli epäorgaanisena arseenina, 4–8 tunnin aikana noin 50 % oli metyloituneina MMA:na ja DMA:na ja 24 tunnin jälkeen noin 75 % oli DMA:na.

Työperäisessä hengitysteitse tapahtuneessa altistumisessa (As⁺³ ja As⁺⁵, 8 tuntia) arseenin erittyminen virtsaan oli suurimmillaan keskimäärin 16 tuntia työvuoron jälkeen (Hakala ym.1995). Virtsan epäorgaanisten arseeniyhdisteiden (As⁺³ ja As⁺⁵) pitoisuus oli suurimmillaan pian altistumisen päätyttyä, mutta MMA:n pitoisuus vasta noin 8 tunnin ja DMA:n pitoisuus noin 20 tunnin kuluttua altistumisen päättymisestä. Tämän jälkeen pitoisuudet pienenevät noudattaen puoliintumisaikoja noin 8 (As⁺⁵), 12 (As⁺³), 20 (MMA) ja 40 (DMA) tuntia.

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Näytteenoton ajankohta ja virtsan suhteellinen tiheys voivat vaikuttaa mittaustuloksiin ja niiden tulkintaan. Näytteenotossa tapahtuva näytteen likaantuminen on merkittävä riskitekijä. Altistumisen arvioinnissa tulee selvittää käytetyn juomaveden alkuperä.

Perustelut viitearvolle

Virtsan epäorgaaninen arseenipitoisuus kuvastaa luotettavasti altistumista epäorgaaniselle arseenille. Työaltistumisessa arseenia joutuu elimistöön paitsi hengitysteiden kautta, myös ihon ja käsien kontaminaation kautta ruuansulatuskanavasta. Koska arseeni aiheuttaa syöpää paitsi hengitettynä myös juomaveden mukana saatuna, sairastumisriskiä kuvastaa parhaiten elimistöön joutunut kokonaisarsenimäärä. Täten virtsan arseenimääritys on perusteltu arseenialtistumisen mitta.

Virtsan epäorgaanisen arseenin pitoisuutta voidaan käyttää lyhytaikaisen arseenialtistuksen mittarina. Se kuvaa paremmin altistumista epäorgaaniselle arseenille kuin virtsasta yleensä mitattavat epäorgaaninen arseeni ja sen metaboliatuotteet yhteensä, eivätkä siihen vaikuta ravinnosta saatat epäorgaanisen arseenin metaboliatuotteet (Hakala ym. 1991, 1995, 2004).

Ohjearvo biologiselle altistusindikaattorille

Suomalaisten kuparisulaton ja arseenitrioksidituotannon työntekijöiden altistumisen pitoisuudelle 0,01 mg/m³ työpäivän ajan (8 h) on todettu lisäävän virtsan epäorgaanisen arseenin pitoisuutta työpäivän jälkeen annetussa näytteessä keskimäärin 5,0 µg/l (70 nmol/l) (Hakala ym. 1991). Virtsanäytteiden pitoisuudet korreloivat hyvin päivän aikana hengitysvyöhykkeeltä mitattuihin arseenipitoisuuksiin: $y \text{ µg/l} = 0,446x \text{ µg/m}^3 + 0,5 \text{ µg/m}^3$ ($r = 0,973$, $p = 0,0001$, $n = 46$). Tutkitussa aineistossa virtsan ja hengitysilman arseenipitoisuuksien vaihteluvälit olivat 0,5 - 20 µg/l (6,7 - 267 nmol/l) ja 0,8 - 45 µg/m³. Myös toisessa tutkimuksessa on raportoitu 8 tunnin työskentelyn pitoisuudessa 0,01 mg/m³ aiheuttavan virtsan epäorgaanisen arseenipitoisuuden lisääntymisen 5 µg/l (Apostoli ym. 1999).

Työterveyslaitos esittää virtsan epäorgaanisen arseenin (U-As-i) biologiseksi ohjearvoksi 70 nmol/l.

Eri maiden ohjearvot

Yhdysvalloissa ACGIH on antanut arseenin ja sen liukenevien yhdisteiden BEI-arvoksi (Biological Exposure Indice) 35 µg As/l (467 nmol/l) virtsan epäorgaanisen arseenin ja metyloituneiden metaboliittien yhteispitoisuutena työviikon lopussa. Ilman TLV-arvoksi on määritelty 0,01 mg/m³ perustuen arseenin ja sen epäorgaanisten yhdisteiden karsinogeenisuuteen (ACGIH 2007).

Saksassa DFG on antanut arseenitrioksidille virtsan arseenin EKA-arvoksi (Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe) 50 µg/l eli 667 nmol/l vastaten ilman arseenipitoisuutta 0,01 mg/m³ ja 90 µg/l eli 1200 nmol/l (0,05 mg/m³) ja 130 µg/l eli 1735 nmol/l (0,10 mg/m³) työviikon lopussa mitattuna epäorgaanisen arseenin ja metyloituneiden metaboliittien yhteispitoisuutena. (DFG 2002). Saksassa ei ole voitu asettaa raja-arvoa (MAK-arvo, Maximale Arbeitsplatzkonzentration) ilman arseenipitoisuudelle. Sen sijaan TRK-arvoksi (Technische Richtkonzentration) on annettu 0,1 mg/m³ (arsenitrioksidi ja -pentoksidi, arseenihapoke ja -happo sekä niiden suolat) mitattuna hengittyvästä pölystä.

Englannissa HSL (Health and Safety Laboratory) on soveltanut arseenille ja sen epäorgaanisille yhdisteille virtsan pitoisuutta 174 µmol As/mol kreatiniiniä (n. 130 µg/l = 1735 nmol/l) työviikon lopun näytteessä, mikä perustuu altistukseen tasolla 0,1 mg/m³ (WEL, workplace exposure limit) ja johtaa virtsan epäorgaanisen arseenin ja sen metaboliittien yhteispitoisuuteen 130 µg/l (HSE 2002/2007). BEI-arvoksi on annettu 35 µg As/l (467 nmol/l, n. 47 µmol/mol kreatiniiniä).

Ohjearvoksi esitetty epäorgaanisen arseenin pitoisuus virtsassa 70 nmol/l ja ACGIH:n sekä HSL:n määrittelemä BEI-arvo 35 µg As/l (= 467 nmol/l) (epäorgaaninen arseeni ja metyloituneet metaboliitit) ovat sopusoinnussa keskenään, sillä virtsaan erittyvästä arseenista yleensä noin 10 - 25 % katsotaan erittyvän epäorgaanisena arseenina (70 nmol/l on noin 15 % 467 nmol/l:sta).

Muut biologiset indikaattorit

Yleensä muualla maailmassa käytetään indikaattorina epäorgaanisesta arseenista virtsaan erittyvien arseeniyhdisteiden kokonaispitoisuutta (As^{+3} , As^{+5} , MMA ja DMA) (DFG 2002, ACGIH 2007). Ravinnosta saatavien arseeniyhdisteiden vuoksi tällä indikaattorilla on kuitenkin huonompi korrelaatio työpäivän aikana hengitettyyn arseeniin kuin virtsan epäorgaanisen arseenin pitoisuudella (Hakala ym. 1991, 1995).

Kynsien ja hiusten arseenipitoisuuden on raportoitu olevan ryhmätasolla yhteydessä ravinto- ja juomaperäiseen epäorgaanisen arseenin saantiin sekä yksilötasolla tällaisen arseenialtistumisen muutoksiin. Kuitenkin ilmasta, shampoista, väriaineista, kemikaaleista jne. hiuksiin tai kynsiin joutunutta arseenia ei voida erottaa verenkierron mukana kertyneestä arseenista, joten ko. indikaattoreita ei voi käyttää työperäisen altistumisen indikaattoreina. Verestä tehtävässä arseenimäärityksessä on käytännössä mahdotonta erottaa arseenin eri yhdisteitä toisistaan.

Viitteet

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs for Chemical Substances and Physical Agents, ACGIH: Cincinnati, OH, 2007.

Aitio A, Hakala E, Pyy L. Arsenic. Pages 18–34 in Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Guidelines, Volume 2. World Health Organization: Geneva, 1996. 203 p.

Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occupational and Environmental Medicine* 1999;56:825–832.

Buchet J P, Lauwerys R, Roels H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1981a;48:71–79.

Buchet J P, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1981b;48:111–118.

Crecelius E A (1977). Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environmental Health Perspective* 19, 147-150.

Enterline P, Henderson V, Marsh G. Exposure to arsenic and respiratory cancer. A reanalysis. *American Journal of Epidemiology* 1987;125:929–938.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste 2002. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. 38th ed. Weinheim, BRD, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 2002.

Hakala E, Pyy L, Kakko K, Kerttula R, Utela J, Koponen M. Arseenialtistuminen ja sen mittaaminen. Loppuraportti Työsuojelurahaston hankkeesta no: 88016, Oulu: Oulun aluetyöterveyslaitos, 1991. 61 s.

Hakala E, Pyy L. Selective determination of toxicologically important arsenic species in urine by high-performance liquid chromatography-hydride generation atomic absorption spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 1992;7:191–196.

Hakala E, Pyy L. Assessment of exposure to inorganic arsenic by determining the arsenic species excreted in urine. *Toxicology Letters* 1995;77:249–258.

Hakala E, Hallikainen A. Suomalaisten arseenialtistuminen, arseenin vaikutukset ja terveysriskit. Sivut 153-166 kirjassa Arseni Suomen luonnossa, ympäristövaikutukset ja riskit. Espoo: Geologian tutkimuskeskus, 2004. 173 s.

Hakala E. Virtsan epäorgaaninen arseni, U-As-i. Julkaisussa: Aitio A et al. (toim.). Biologinen monitorointi, vuositilasto 2006. Helsinki: Työterveyslaitos. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 25, 2007. s.28-29.

Heikkilä P ja Saalo A. Työpaikkojen ilman epäpuhtausmittaukset 1994–2003. Helsinki: Työterveyslaitos. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 12, 2005.

FINJEM-altistumistietojärjestelmä. Helsinki: Työterveyslaitos, 2003. (julkaisematon)

HSE, Health and Safety Executive. Occupational Exposure Limits 2002 EH40/2002. London: HSE, 2002. (List of approved workplace exposure limits as consolidated with amendments October 2007. <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf> 9.11.2007)

IARC, International Agency for Research on Cancer. Arsenic and arsenic compounds. Pages 39–141 in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 23. Some Metals and Metallic Compounds, Lyon, 1980. 438 s. (Summary of Data Reported and Evaluation, Last updated: 7 April 1998. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol23/volume23.pdf> 11.08.2007)

IARC, International Agency for Research on Cancer, 1987. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Supplement 7. (Arsenic and arsenic compounds, Last updated: 6 February 1998. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/suppl7.pdf> 11.08.2007)

IARC, International Agency for Research on Cancer, 2004. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 84. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. (Summary of Data Reported and Evaluation, Last updated: 28 September 2004. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/volume84.pdf> 11.08.2007)

IARC, International Agency for Research on Cancer, 2006. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. (Summary of Data Reported and Evaluation. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/volume86.pdf> 11.08.2007),.

Järup L, Pershagen G & Wall S. Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am J Ind Med* 1989; 15: 31–41.

LaDou J. Potential occupational health hazards in the microelectronic industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1983; 9: 42–46.

Lee AM & Fraumeni JF Jr. Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. *J Natl Cancer Inst* 1969; 42: 1045–1052.

Lee-Feldstein A. Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Med* 1986; 28: 296–302.

Lubin JH, Pottern LM, Blot WJ, Stone BJ, Fraumeni JF Jr. Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 554–565.

Pinto S, Enterline P, Henderson V, Varner M. Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environmental Health Perspectives* 1977; 19: 127–30.

Pomroy C, Cherbonneau SM, McCullouch RS, Tam GKH. Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1980; 53: 550–556.

Romeo L, Apostoli P, Kovacic M, Martini S, Brugnone F. Acute arsine intoxication as a consequence of metal burnishing operations. *American Journal of Industrial Medicine* 1997; 32:211–216.

Smith T J, Crecelius E A, Reading J C. Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds. *Environmental Health Perspectives* 1977; 19: 89–93.

Squibb KS, Fowler BA. The toxicity of arsenic and its compounds. In: Fowler BA, ed. *Biological and environmental effects of arsenic*. Amsterdam: Elsevier, 1983. p. 233-270.

STM . Sosiaali- ja terveysministeriön päätös sikiön kehitykselle ja raskaudelle vaaraa aiheuttavista tekijöistä ja vaaran arvioimisesta. Suomen säädöskokoelma (931/1991, muutos 115/1999).

STM. HTP-arvot 2007. Haitalliseksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö, 2007. Julkaisuja 2007: 4.

TM. Työministeriön päätös syöpäsairauden vaaraa aiheuttavista tekijöistä. Suomen säädöskokoelma 838/1993, muutos 1232/2000.

TPSR. Työperäisten sairauksien rekisteri 1996 - 2002. Vuosittainen tilasto Ammattitaudit. Helsinki: Työterveyslaitos, 2002.

Työterveyslaitos. Kemikaalialtistumisen biomonitorointi. Näytteenotto-ohjeet 2007-2008. Helsinki: Työterveyslaitos, 2007.

Vainio H, Liesivuori J et al. Kemikaalit ja työ. Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Helsinki: Työterveyslaitos, 2005.

http://www.ttl.fi/fi/kemikaaliturvallisuus/ainekohtaista_kemikaalitietoa/kemikaalit_ja_ty%C3%B6/Sivut/default.aspx

Valkonen S, Järvisalo J, Aitio A. Urinary arsenic in a Finnish population without occupational exposure to arsenic. In: Brätter P, Schramel P (eds.). *Trace element analytical chemistry in medicine and biology*, Vol 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co, 1983. p. 611-21.

WHO. Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds (Second edition). Geneva: World Health Organization, 2001. 501 p. (<http://www.inchem.org/pages/ehc.html> 9.11.2007)

WHO. Concise International Chemical Assessment Document 47. Arsine: Human health aspects. Geneva: World Health Organization, 2002. 29 p. (<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad47.htm> 9.11.2007)