

## Rikkihiili

### TYÖTERVEYSLAITOKSEN PERUSTELUMUISTIO RIKKIHIILEN BIOLOGISEN ALTIIVUUSINDIKAATTORIN 2-TIOTIATSOLIDIINI-4-KARBOKSYYLIHAPON (TTCA) TOIMENPIDERAJA-ARVON MUUTOKSELLE

Esitettävä biologinen toimenpideraja-arvo 2-tiotiatsolidiini-4-karboksyylihapon (TTCA) pitoisuudelle virtsassa on 1 mmol/mol kreatiniinia.

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

##### Rikkihiili

CAS No:	75-15-0
Indeksi No:	006-003-00-3
EINECS No:	200-843-6
Kaava:	CS <sub>2</sub> , S=C=S
Synonyymit:	hiilidisulfidi
Molekyylipaino:	76,14 Rikkihiilen aineenvaihduntatuotteen 2-tiotiatsolidiini-4-karboksyylihapon molekyylipaino on 163,2
Muuntokerroin:	1 ppm = 3,17 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,32 ppm (20 °C) Liuoksessa 1 mg 2-tiotiatsolidiini-4- karboksyylihappoa/l = 6,1 µmol/l
Tiheys:	1,26 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Sulamispiste:	-112 °C
Kiehumispiste:	46 °C (1013 hPa)
Leimahduspiste	-30 °C
Höyrynpaine:	40 kPa (20 °C)

Rikkihiili on huoneenlämmössä helposti haihtuva, lievästi makean hajuinen väritön neste. Ilman ja valon vaikutuksesta se muuttuu kellertäväksi. Teknisessä laadussa esiintyvät epäpuhtaudet kuten merkaptaanit antavat sille usein vastenmielisen hajun. Se on herkästi syttyvää (itsesyttymislämpötila n. 100 °C) ja sen höyryjen syttymisalue on laaja (1–50 tilavuusprosenttia kaasua ilmassa). Rikkihiili on veteen niukkaliukoinen (2 g/l 20 °C:ssa), mutta liukenee moniin orgaanisiin liuottimiin. Se liuottaa tehokkaasti monia orgaanisia yhdisteitä sekä mm. hartseja, kumia, rasvaa, vahoja, rikkiä, fosforia ja jodia.

(Aitio ym. 1995, ECB 2000, Lay ym. 2000, SCOEL 2008, TTL 2014d)

EY asetuksen N:o 1272/2008 (ns. CLP-asetus) mukainen luokitus ja merkinnät	Luokitus (EU):	Flam. Liq. 2, Repr. 2, STOT RE 1, Eye Irrit. 2, Skin Irrit. 2
	Varoitusmerkit:	GHS02, GHS08, GHS07, Dgr
	Vaaralausekkeet:	H225, H361fd, H372 (**), H319, H315
Direktiivin 67/548/ETY mukainen luokitus ja merkinnät	Varoitusmerkki:	F, T
	R-lauseet:	11-36/38-48/23-62-63
	S-lauseet:	(1/2-)16-33-36/37-45

(EU 2008)

## Käyttö ja esiintyminen

Rikkihiiltä käytetään Suomessa tekokuituteollisuudessa valmistettaessa selluloosasta viskoosikuitua (Aitio ym. 1995, TTL 2005). Sen pääasiallinen käyttötarkoitus maailmanlaajuisesti on viskoosituotteiden valmistus (mm. viskoosi-raion kuitu, selluloosakelmu). Lisäksi sitä käytetään mm. hiilitetrakloridin ja muiden kemikaalien, kasvinsuojeluaineiden, väriaineiden, lääkkeiden ja kumikemikaalien valmistuksessa (ACGIH 2014, SCOEL 2008). Kaivosteollisuuden vaahdotuskemikaaleina käytettävät ksantaatit (mm. natriumetyyliksantaatti) sisältävät rikkihiiltä. Rikkihiiltä käytetään myös laboratoriokemikaalina. Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan rikkihiilen tai sitä sisältävien tuotteiden maahantuonti oli vuonna 2011 yhteensä 1429 tonnia. Vuosina 2012–2013 maahantuontia ei rekisterin mukaan ollut. Rikkihiiltä ei valmisteta Suomessa. Rikkihiiltä sisältäviä tuotteita oli rekisterissä v. 2011 4 kpl, v. 2012 3 kpl ja v. 2013 1 kpl. Rekisterissä 2013 olevan tuotteen käyttötarkoitus: metallien käsittely, päällystäminen ja työstö, pintakäsittely (rikkihiiltä 0,1 %).

Luonnossa rikkihiiltä voi vapautua ympäristöön mm. maaperästä ja tulivuorten purkausten seurauksena. Jäämätitoisuuksia voi löytyä myös raakaöljystä ja kivihiilitervasta. (ATSDR 1996, Lay ym. 2000, SCOEL 2008).

## Altistuminen

### Työperäinen altistuminen

Työpaikoilla vuosina 2004–2007 suurimmat ilmapitoisuudet mitattiin tekokuitujen valmistuksessa, jossa pitoisuudet vaihtelivat 3–43 mg/m<sup>3</sup> (1–14 ppm). Muut mittaustulokset olivat pieniä (0,0005–0,01 mg/m<sup>3</sup>). Mittauksia tehtiin yhteensä 23 kpl. Vuosina 2008–2011 mittausten keskiarvopitoisuus oli 4,8 mg/m<sup>3</sup> (≈ 1,5 ppm) ja mittausten mediaanipitoisuus oli 0,6 mg/m<sup>3</sup>. Korkein mitattu pitoisuus oli 38 mg/m<sup>3</sup> (≈ 12 ppm). HTP-arvon ylityksiä mitattiin tällä ajanjaksolla 2 kpl. Mittauksia tehtiin yhteensä 20 kpl. (TTL 2014c)

Rikkihiilen biomonitorointimittauksia tehtiin vuosina 2004–2013 yhteensä 1622 kpl (TTL 2014b). Työntekijöiden virtsan TTCA-pitoisuuksien keskiarvo oli 0,25 mmol/mol kreatiniinia ja mediaani 0,13 mmol/mol kreatiniinia. Korkein mitattu pitoisuus oli 3,5 mmol/mol kreatiniinia. (taulukko 1.) (TTL 2001, 2002, 2003, Hirvonen ja Valkonen 2004, 2005, Aitio ym. 2006, 2007, Kiilunen 2010, 2011, 2013, Kiilunen ym. 2008, 2009).

Taulukko 1. Rikkihiilen biomonitoroinnin tulokset vuosina 2004–2013. Mitattu virtsan TTCA-pitoisuus.

Vuosi	Mittausten lukumäärä	Keskiarvo (mmol/mol kreat.)	Mediaani (mmol/mol kreat.)	Maksimiarvo (mmol/mol kreat.)	N (> 1 mmol/mol kreat.) <sup>a</sup>
2004	262	0,2	0,1	1,3	3
2005	260	0,2	0,1	1,6	4
2006	229	0,2	0,1	3,5	8
2007	242	0,3	0,1	2,9	15
2008	254	0,3	0,1	1,9	11
2009	52	0,3	0,2	1,1	1
2010	85	0,2	0,2	1,7	2
2011	53	0,3	0,2	2,5	1
2012	98	0,3	0,2	1,9	1
2013	87	0,3	0,2	1,1	2

<sup>a</sup> Tässä muistiossa esitettävän uuden toimenpiderajan (1 mmol/mol kreatiniinia) ylitysten lukumäärä. Altistumattomien viiteraja 0,3 mmol/mol kreatiniinia, Työterveyslaitoksen toimenpideraja (1.11.2013 alkaen) 1 mmol/mol kreatiniinia. Entinen toimenpideraja 2 mmol/mol kreatiniinia.

## Ei-työperäinen altistuminen

Ravinto- tai ympäristöperäistä altistumista rikkihiilelle Suomessa ei ole raportoitu. Yhdysvalloissa rikkihiiliemissiota on mitattu viallisista kipsilevyistä (drywall) (ATSDR 2012). Ulkomailta maakaasun tuotantolaitosten läheisyydestä rikkihiiltä on mitattu ilmasta. Tietyt kasvinsuojeluaineet (Kaptaani), ditiokarbamaatit (Tiraami), alkoholivieroituslääke disulfiraami (Antabus) (Brugnone ym. 1992) ja jotkin kumikemikaalit muodostavat elimistössä aineenvaihduntatuotteena rikkihiiltä ja sen metaboliitteja (ACGIH 2014).

## Kulkeutuminen elimistöön

Rikkihiili imeytyy elimistöön sekä hengitysteitse että ihon ja ruoansulatuskanavan kautta. Työperäisessä altistumisessa imeytyminen elimistöön tapahtuu pääasiallisesti hengitysteitse, jolloin altistumisen alkuvaiheessa elimistöön imeytyy 70–90 % rikkihiilestä. Imeytyminen vähenee altistumisen jatkuessa saavuttaen tasapainotilan kahden tunnin kuluessa, jonka jälkeen imeytyminen on 15–45 % (ACGIH 2014, ATSDR 1996, HCN 2011, SCOEL 2008). Elimistön rasvapitoisuuden ja rikkihiilen imeytymisen välillä on havaittu positiivinen korrelaatio (Drexler ym. 1995a, HCN 2011).

Altistuttaessa rikkihiilen vesiliuokselle rikkihiili imeytyy merkittävästi ihmisen ihon läpi. Imeytyminen voi olla nopeaa. Ihon kautta tapahtuva imeytyminen lisääntyy ihon ollessa vaurioitunut. (ATSDR 1996, Drexler ym. 1995a)

## Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

Elimistöön imeytymisen jälkeen rikkihiili kulkeutuu verenkierrassa sekä vapaana rikkihiilenä että happolabiilina sitoutuneena rikkihiilenä eri elimiin ja kudoksiin. Rikkihiilen on todettu kulkeutuvan merkittävässä määrin rasvapitoisiin kudoksiin. Sitä on mitattu äidinmaidosta, imetyksikäisten vauvojen virtsasta sekä vastasyntyneen istukkaverestä. Koe-eläimillä rikkihiiltä ja sen aineenvaihduntatuotteita on todettu etenkin rasvakudoksista, maksasta ja munuaisista (HCN 2011).

Elimistöön imeytyneestä rikkihiilestä pääosa (70–90 %) metaboloituu aineenvaihduntatuotteiksi (ACGIH 2014, ATSDR 1996, HCN 2011). Reagoidessaan elimistön proteiinien ja muiden yhdisteiden sisältämien aminoryhmien kanssa rikkihiili synnyttää tiokarbamidia ja ditiokarbamaattia, josta muodostuu 2-merkaptio-2-tiatsolinoni-5:a. Toista aineenvaihduntareittiä pitkin rikkihiili konjugoituu entsyymaattisesti glutationiin ja kysteiniiniin synnyttäen virtsaan erityyvä 2-tiotsolidiini-4-

karboksyylihappoa (TTCA). Elimistöön imeytyneestä rikkihiilestä n. 1–6 % on todettu metaboloituvan TTCA:ksi työperäisessä altistumisessa 10 ppm:n (31 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle (Campbell ym. 1985, Rosier ym. 1987). Suomalaisessa tutkimuksessa n. 3 % elimistöön imeytyneestä rikkihiilestä erittyi virtsaan TTCA:na (Riihimäki ym. 1992). Rikkihiilelle altistuneiden työntekijöiden virtsasta on TTCA:n ohella löydetty tiokarbamidia, 2-merkpto-2-tiatsolinoni-5:a ja 2-tiotsolidiini-4-yylikarbonyyliglysiiniä (TTCG) (ACGIH 2014, Amarnath ym. 2001, HCN 2011). (ACGIH 2014, ATSDR 1996, Bolt 2002, HCN 2011)

Elimistöön hengitysteitse kulkeutuneesta rikkihiilestä poistuu muuttumattomana hengitysteitse 5–30 % ja muuttumattomana virtsassa alle 1 %. Ihon kautta imeytyneestä rikkihiilestä vain 2–11 % erittyy muuttumattomana hengitysteitse. (ACGIH 2014, ATSDR 1996, HCN 2011)

## Kinetiikka

Rikkihiilen poistuminen muuttumattomana hengitysteitse tapahtuu kaksivaiheisesti 1–10 minuutissa ja n. 110 minuutissa. Rikkihiiltä on mitattu työntekijöiden uloshengitysilmaasta vielä 16 tunnin kuluttua korkean altistumisen päättymisestä. (ACGIH 2014, HCN 2011)

Rikkihiilen kinetiikkaa tutkittaessa kuutta vapaaehtoista henkilöä altistettiin 10 tai 20 ppm:n (31–63 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle 50 minuutin jaksoissa. TTCA:n erittyminen virtsaan alkoi nopeasti altistumisen alettua. Korkein TTCA-pitoisuus virtsassa saavutettiin rikkihiilialtistumisen päättyessä. Altistumisen päätyttyä TTCA:n eliminaation puoliintumisajaksi (t<sub>1/2</sub>) mitattiin noin 2 tuntia (ACGIH 2014, Rosier ym. 1987). Samankaltainen TTCA:n erittyminen on havaittu työperäisessä rikkihiilialtistumisessa (ACGIH 2014, Campbell ym. 1985, Rosier ym. 1982, Van Doorn ym. 1981).

Korkean työperäisen rikkihiilialtistumisen jälkeen TTCA:ta on todettu virtsassa 16 ja 64 tunnin kuluttua työviikon viimeisen altistumisen päättymisestä. Tämä viittaa TTCA:n erittymisen virtsaan olevan kaksivaiheinen (ACGIH 2014, Rosier ym. 1982).

Suomalaisissa viskoosikuitua valmistavissa tehtaissa seurattiin 20 työntekijän rikkihiilialtistumista työviikon aikana (ACGIH 2014, Riihimäki ym. 1992). Virtsan TTCA:n eliminaation todettiin olevan kaksivaiheinen, jossa puoliintumisajat olivat 6 ja 68 tuntia, kun rikkihiilen 8 tunnin keskimääräinen ilmapitoisuus oli 3 ppm (10 mg/m<sup>3</sup>). TTCA:n hitaan eliminaation arvioitiin johtuvan rikkihiilen rasvaliukoisuudesta sekä sen palautuvasta sitoutumisesta elimistön proteiineihin. Sen seurauksena TTCA:n erittyminen virtsaan kasvoi työviikon aikana kolmanneksella suhteessa rikkihiilialtistumiseen.

Kymmenen työntekijän rikkihiilialtistumista biomonitointiin viskoosikuitutehtaassa tutkittaessa TTCA:n erittymisen kinetiikkaa (ACGIH 2014, Chang ym. 2002). Mittauksissa saatiin paras korrelaatio ilman rikkihiilipitoisuuden ja virtsan TTCA-pitoisuuden välillä käytettäessä virtsan kreatiiniinipitoisuuteen suhteutettuja TTCA-tuloksia. Virtsan TTCA-pitoisuuden puoliintumisajaksi saatiin n. 8 tuntia altistuttaessa työilman rikkihiilipitoisuudelle 10,1 ppm (31 mg/m<sup>3</sup>).

Rikkihiilen imeytymistä ihon kautta on tutkittu vapaaehtoisilla henkilöillä, jotka pitivät kättään rikkihiilen vesiliuoksessa (0,33–1,67 g CS<sub>2</sub> / l H<sub>2</sub>O) tunnin ajan (Dutkiewicz ja Baranowska 1967). Rikkihiilen imeytymisnopeudeksi määritettiin 0,23–0,79 mg/cm<sup>2</sup>/tunti. Myös yhdisteen fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet viittaavat merkittävän ihoimeytymisen mahdollisuuteen (imeytymisnopeus 0,89 mg/cm<sup>2</sup>/tunti) (ACGIH 2014).

## Terveysvaikutukset

Rikkihiilen terveyshaitoista merkittävimpiä ovat sen aiheuttamat keskus- ja ääreishermostovauriot, sydän- ja verisuonivaikutukset sekä lisääntymisterveysvaikutukset. Toistuvassa rikkihiilialtistumisessa näitä terveysvaikutuksia on todettu sekä koe-eläimissä että ihmisissä. (SCOEL 2008)

## Eläinkokeiden havainnot

Rikkihiili ei ole akuutisti myrkyllinen. Muutaman tunnin mittaisessa altistumisessa rikkihiilen ilmapitoisuudelle 600 ppm (1900 mg/m<sup>3</sup>) ei ole ilmennyt viitteitä toksisuudesta. (HCN 2011)

Koe-eläimillä pitkäaikaisessa rikkihiili-altistumisessa pienin haitaton annostaso (NOAEL) sijoittuu SCOELin mukaan pitoisuusalueelle 48–254 ppm (150–800 mg/m<sup>3</sup>) (SCOEL 2008). Lisääntymiskykyyn liittyviä haitallisia vaikutuksia on toisessa raportissa mainittu myös matalammissa rikkihiilipitoisuuksissa (3–32 ppm) (HCN 2011). Koe-eläinten altistuminen korkeille rikkihiilipitoisuuksille on osoittanut voimakkaita muutoksia keskushermostossa eri puolilla aivoja esiintyvän hermosolujen rappeutuman johdosta. Rakenteellisia muutoksia on havaittu myös selkäytimessä ja ääreishermostossa aiheuttaen ääreishermostosairauden oireita. Myös koe-eläinten sydänlihaksissa on todettu rakenteellisia (mm. sydänlihaskuolio) ja toiminnallisia muutoksia altistuttaessa korkeille rikkihiilipitoisuuksille. Rikkihiilen verisuonihaittojen arvioidaan kohdistuvan pääasiassa sydämeen sepelvaltimotautina kolesterolin ja lipoproteiinien kerääntyessä sydämen verisuonistoon. Rotilla sydän- ja verisuonivaikutuksille on raportoitu matalin haitallinen annostaso (LOAEL) 74 ppm (230 mg/m<sup>3</sup>) 8 kuukauden mittaisessa altistumisessa, koskien seerumin kolesterolitason nousua. (HCN 2011, SCOEL 2008) Rotilla on mitattu pieniä muutoksia aivorungon kuulovasteessa 15 viikon mittaisessa altistumisessa 190 ppm:n (600 ppm) rikkihiilipitoisuudelle (SCOEL 2008).

Rikkihiili voi heikentää urosrottien hedelmällisyyttä vaikuttamalla siemennesteen laatuun ja parittelukäyttäytymiseen (NOAEL 300 ppm ≈ 950 mg/m<sup>3</sup>). Eläinkokeissa on saatu viitteitä rikkihiilen sikiömyrkyllisyydestä emojen suhteen siedettävillä annostasoilla 8–48 ppm (25–150 mg/m<sup>3</sup>). Jälkeläisissä on havaittu epämuodostumia >50 ppm (150 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuuksissa, jotka ovat myös emoissa haitallisia vaikutuksia aiheuttavia. Rikkihiili ei ole osoittanut genotoksisuutta lukuisten kokeiden perusteella (SCOEL 2008).

## Ihmisiä koskevat tiedot

Rikkihiilen terveysvaikutuksista ihmisessä on yhteenvedot muun muassa seuraavissa dokumenteissa: ACGIH 2014, ATSDR 1996, 2012, Gelbke ym. 2009, HCN 2011, SCOEL 2008.

## Akuutit vaikutukset

Muutamassa raportoidussa tapauksessa suun kautta elimistöön saatuna rikkihiiliannos n. 18 g on johtanut kuolemaan muutamien tuntien kuluessa. Hengitysteitse 500–1000 ppm (1590–3170 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle altistuminen on aiheuttanut eriasteisia psyykkisiä häiriöitä; kiihtymystä sekavuutta, ärtyisyyttä, harha-aistimuksia yms. Hengitystiealtistuminen n. 5000 ppm:n (n. 15850 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle on johtanut keskushermoston lamaantumiseen, koomaan, hengityselinten halvaantumiseen ja kuolemaan. (HCN 2011)

## Hermostovaikutukset

Pitkäaikainen rikkihiili-altistuminen voi johtaa keskus- ja ääreishermoston hermosolujen rappeutumiseen. On esitetty, että rikkihiilen sitoutuminen hermosäikeisiin johtaa poikkisidosten muodostumiseen synnyttäen ylimääräisiä hermosäikeitä. Tämä aiheuttaa hermosolujen aksonien turvotusta ja niiden rappeutumista (Graham ym. 1995). Seurauksena on hermoston toiminnallisia muutoksia, kuten hermoärsykkeiden kulkeutumisen hidastumista. (SCOEL 2008)

Monihermosairauteen viittaavaa hermoärsykkeiden johtumisnopeuden hidastumista on todettu työntekijöillä, joiden työperäisen altistumisen arvioitiin vastaavan keskimääräistä yli 4 ppm:n (13 mg/m<sup>3</sup>) työilman rikkihiilipitoisuutta (NOAEL 4 ppm) 40 työvuoden ajan (yli 160 ppm-vuotta<sup>1</sup>)

<sup>1</sup> Keskimääräisten vuosittaisten altistumisten (ppm) summa = kumulatiivinen altistuminen ppm-vuotta, esim. 10 ppm x 2 vuotta = 20 ppm-vuotta.

(Ruijten ym. 1990, Ruijten ym. 1993). Taiwanilaisessa tutkimuksessa monihermosairautta todettiin esiintyvän työntekijöillä, jotka olivat altistuneet rikkihiilelle 8 tunnin keskipitoisuudessa 40–67 ppm (127–212 mg/m<sup>3</sup>) n. 18–21 vuoden ajan (Chu ym. 1995). Saksalaisessa tutkimuksessa työntekijöillä ei todettu hermostovaikutuksia altistuttaessa rikkihiilelle mediaanipitoisuudessa 4 ppm (13 mg/m<sup>3</sup>) kuuden vuoden ajan (mediaani) (Reinhardt ym. 1997).

Viskoosikuitua valmistavilla työntekijöillä todettiin subkliinisiä hermostovaikutuksia (hidastuneet johtonopeudet ääreishermoissa) japanilaisessa tutkimuksessa (Takebayashi ym. 1998). Tutkimuksessa raportoitiin myös subjektiivisista oireista. Rikkihiilen 8 tunnin keskipitoisuus tutkimusjaksolla oli 4,4–5,2 ppm (13–16 mg/m<sup>3</sup>) ja työntekijöiden (n = 432) keskimääräinen altistumisaika 13,4 vuotta (Omae ym. 1998). Työntekijöiden mahdollista aiempaa altistumista korkeammalle rikkihiilipitoisuudelle ei voitu poissulkea vaikutuksia arvioitaessa. Näiden työntekijöiden 6 vuoden seurantatutkimuksessa verrattiin aivojen magneettikuvia ja havaittiin tutkimusjaksolla edelleen rikkihiilelle altistuneiden työntekijöiden aivokuvissa pistemäisten muutosten (HIS) lisääntymistä aiempaan verrattuna (Nishiwaki ym. 2004). Muutosten on tulkittu viittaavan ”hiljaisten aivoverisuonitapahtumien” syntymiseen. Altistuneiden työntekijöiden keskimääräinen altistumisaika oli 19,6 vuotta ja rikkihiilen keskipitoisuus (GM; geometrinen keskiarvo) 4,9 ppm (15,5 mg/m<sup>3</sup>) viimeisen 6 vuoden ajan. Annos-vaste-suhdetta ei kuitenkaan ollut todettavissa työntekijöiden virtsan TTCA-pitoisuuksiin verrattaessa, joten tulosten merkityksen arvioimiseksi tarvitaan lisää tutkimusta.

Belgialaisessa tutkimuksessa työntekijät jaettiin rikkihiili-altistumisen mukaisiin ryhmiin (altistuminen >10 ppm, <10 ppm tai ≤3,2 ppm pitoisuudelle) (Godderis ym. 2006). Kahdessa altistuneemmassa ryhmässä todettiin enemmän ääreishermoston oireita, vapinaa, sormien naputusnopeuden hitautta ja poikkeavuuksia neurofysiologisissa tutkimuksissa. Tulosten pohjalta tutkijat arvioivat, että jo altistuminen alle 10 ppm:n (31 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle voi aiheuttaa haitallisia hermostovaikutuksia.

#### Sydän- ja verisuonivaikutukset

Altistuminen noin yli 30mg/m<sup>3</sup> (9,5 ppm) 8h-keskipitoisuudessa (TWA; time-weighted average) 10 vuoden ajan aiheuttaa muutoksia sydämen sähköisessä rekisteröinnissä (Kamal ym. 1991, Vanhoorne ym. 1992). Yhdysvalloissa tehdyn tutkimuksen mukaan työntekijöiden altistuminen rikkihiilelle kasvattaa sekä LDL-kolesterolipitoisuutta että verenpainetta (Egeland ym. 1992). Altistumisen rikkihiilelle keskipitoisuustasolla 3,4–11,8 ppm (11–37 mg/m<sup>3</sup>) havaittiin korreloivan kohonneeseen kolesterolipitoisuuden ja verenpaineen muutokseen. Vastaavia tuloksia on saatu myös muissa tutkimuksissa (Vanhoorne ym. 1992, Stanosz ym. 1994). Lisäksi on havaittu muutoksia veren hyytymisjärjestelmässä (Stanosz ym. 1998). Toisaalta, saksalaisessa tutkimuksessa rikkihiili-altistumisen pitoisuudella 4,0 ppm (13 mg/m<sup>3</sup>) (mediaani) ja 66 kuukauden keston (mediaani) ei havaittu olevan vaikutusta verenpaineeseen, veren lipoproteiinien pitoisuuteen tai veren hyytymistekijöihin (Drexler ym. 1995b).

Bulgarialaisen tehtaan työntekijöitä koskeva tutkimus osoitti rikkihiili-altistumiseen korreloivaa kolesterolitason nousua (Kotseva ja De Bacquer 2000). Kumulatiivisen altistumisen ylittäessä 100 ppm-vuotta se johti merkittävään kokonaiskolesterolitason kasvuun ja riskiin sairastua sepelvaltimotautiin. Toisessa tutkimuksessa on havaittu sepelvaltimotaudin riskin kasvavan kumulatiivisen altistumisen ylittäessä 50 ppm-vuotta (Kotseva ym. 2001a). Kumulatiivisen annoksen vaikutus sepelvaltimotaudin riskin kohoamisessa on todettu myös mm. japanilaisessa tutkimuksessa (Takebayashi ym. 2004). Merkittävää kokonaiskolesterolitason kasvua on mitattu jo kumulatiivisen altistumisen ylittäessä 32 ppm-vuotta (Kotseva 2001). Varhaisina merkkeinä terveyshaitoista (<10 ppm pitoisuudessa) on raportoitu mm. sydämen syketiheyden kasvu ja verisuonten seinämien elastisuuden heikentyminen (Kotseva ym. 2001b). Altistuneiden verestä on löydetty myös oksidatiivista stressiä osoittavia merkkiaineita (Jian ja Hu 2000, Luo ym. 2011, Wronska-Nofer ym. 2002).

Japanilaisessa tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä rikkihiili-altistumisen ja valtimonkovettumataudin välillä, kun työntekijöiden keskimääräinen altistumisaika oli 13,4 vuotta ja vallitseva rikkihiilipitoisuus keskimäärin 4,4–5,2 ppm (13–16 mg/m<sup>3</sup>) (Omae ym. 1998). Silmän verkkokalvovaltimon



aneurysmien esiintyvyys oli altistuneilla sen sijaan merkittävä.

Taiwanilaisilla työntekijöillä kohonneen veren triglyseriditason esiintyminen lisääntyi rikkihiiliannoksen kasvaessa altistuttaessa keskimääräisille rikkihiilipitoisuuksille 3,5, 12,9 ja 50,6 ppm (11, 41 ja 160 mg/m<sup>3</sup>). Tutkimuksessa havaittiin myös korkeaa HDL-kolesterolipitoisuutta harvemmillä työntekijäjoukolla 50,6 ppm altistumistasolla verrattuna matalimpaan altistumistasoon (Luo ym. 2003).

Sydänsähkökäyrä–tutkimuksissa (EKG) on todettu merkkejä toiminnallisesta sydänhäiriöstä altistuttaessa n. 3–6 ppm:n (9,5–19 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle (Bortkiewicz ym. 1997) etenkin yli 20 vuoden mittaisen altistumisen jälkeen (Bortkiewicz ym. 2001). On esitetty, että aiemman altistumisen vaikutukset voidaan havaita mittauksissa myös vuosia altistumisen päättymisen jälkeen (Jhun ym. 2003).

Japanilaisessa seurantatutkimuksessa arvioitiin viimeisen 6 vuoden aikaisen rikkihiili-altistumisen sydän- ja verisuonivaikutuksia (Takebayashi ym. 2004). EKG-mittauksissa havaittiin sepelvaltimon iskemiaoireiden/löydösten ilmaantuneisuuden merkittävä lisääntyminen työntekijöillä, joiden arvioitu altistumisaste oli 5 ppm ja virtsan TTCA-pitoisuus 1,6 mg/g kreatiniinia (GM). Myös silmän verkkokalvon aneurysmien ilmaantuvuudessa oli lievää lisääntymistä. Työntekijöiden keskimääräinen kokonaisaltistumisaika oli 19,3 vuotta ja tutkijoiden mukaan aiemman rikkihiili-altistumisen vaikutusta löydösten ilmaantumisessa ei voi poissulkea. Tulosten mukaan myös viimeaikainen altistuminen on vaikuttanut löydösten ilmaantuneisuuden kasvuun.

Taiwanilaisessa tutkimuksessa rikkihiilille altistuneilla työntekijöillä todettiin poikkeavia EKG-mittauksia (25,9 % työntekijöistä) oli merkittävästi suurempi kuin vertailuryhmällä (2,7 % työntekijöistä) (Chang ym. 2006). Työntekijät olivat altistuneet keskimäärin 14,7 ppm:n (47 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle ja kokonaisaltistumisaika oli 18,8 vuotta. Kumulatiivisen altistumisannoksen mukaan tehty ryhmittely osoitti annosta vastaavaa EKG-mittauksien poikkeavuuden kasvua.

Kiinalaisessa tutkimuksessa työntekijät altistuivat eri työtehtävissä keskimääräiselle (GM) rikkihiilipitoisuudelle 4,4 tai 6,5 ppm (14 tai 21 mg/m<sup>3</sup>) 10 vuoden ajan (Tan ym. 2004). Tutkijat eivät todenneet rikkihiili-altistumisen aiheuttaneen tilastollisesti merkittäviä muutoksia EKG-mittauksissa tai muita haitallisia sydän- ja verisuonivaikutuksia (mm. veren kolesterolien ja triglyseridien pitoisuus, verenpaine). Tutkimuksen työntekijöiden keski-ikä oli melko alhainen (30 vuotta) verrattuna moniin muihin tutkimuksiin.

Epidemiologisissa tutkimuksissa on rikkihiilille altistuneilla työntekijäryhmillä todettu kohonnut sydäntautikuolleisuus (Liss ja Finkelstein 1996, Nurminen ja Hernberg 1985, Swaen ym. 1994). Tämän arvioidaan johtuvan pääasiassa pitkäaikaisesta altistumisesta nykyistä korkeammille rikkihiilipitoisuuksille. Turvallisenä rikkihiilipitoisuutena on mainittu 15 - 20 ppm (48–63 mg/m<sup>3</sup>) (Price ym. 1997).

Epidemiologisia tutkimuksia tarkastelleessa kirjallisuuskatsauksessa todettiin sydän- ja verisuonivaikutuksia koskevista tuloksista puuttuvan yhdenmukaisia johtopäätöksiä (Sulsky ym. 2002). Sekä <20 ppm:n (63 mg/m<sup>3</sup>) että >20 ppm:n altistumistasoilla rikkihiili-altistumisen kausaalinen yhteys sydän- ja verisuonivaikutuksille on epävarma ja tulokset ovat ristiriitaisia. Osassa tarkastelluista tutkimuksista oli havaittu kokonais- ja LDL-kolesterolin pitoisuuden kohoamista, joka arvioitiin merkittävämmäksi löydökseksi.

## Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuutta käsittelevässä kirjallisuuskatsauksessa rikkihiili on yhdistetty naisilla kuukautiskierron häiriöihin ja miehillä sukuvietin alenemiseen sekä impotenssiin (Baranski 1993). Miehillä sukuvietin alenemista ja impotenssia on todettu mm. viskoosikuitutyössä ≥10 ppm:n (31 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiili-altistumisessa (SCOEL 2008, Vanhoorne ym. 1994). Uudempien kirjallisuuskatsausten mukaan rikkihiilille altistuminen >10 ppm:n pitoisuudessa voi vaikuttaa siemennesteen laatuun (Jensen ym. 2006, Winker ja Rudiger 2006, Bonde 2010). Kiinalaiset tutkijat ovat havainneet haittavaikutuksia miesten lisääntymisterveyteen ja siemennesteen laatuun

työntekijöiden altistuttua keskimäärin 12,5–15,3 vuoden ajan n. 3,5 ppm:n (11 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle (Ma ym. 2010).

#### Kuuloaikutukset

Työntekijöillä, jotka olivat altistuneet rikkihiilelle >20 vuoden ajan >10 ppm:n (31 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuudessa, on aivorunkoaudiometriakokeissa mitattu hidastumista kuuloherätevasteissa (Hirata ym. 1992). Kuulon heikentymistä on raportoitu työntekijöillä, jotka ovat altistuneet sekä 3–11 ppm:n rikkihiilipitoisuudelle että melulle (88–92 dB(A)) yli 20 vuoden ajan (Kowalska ym. 2000). Kumulatiivista annosta vastaavaa kuulon heikkenemistä rekisteröitiin työntekijöillä, jotka altistuivat 1,6–20,1 ppm:n (5–64 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle ja melulle (80–91 dB(A)) keskimäärin 20,8 vuoden ajan (Chang ym. 2003). Kirjallisuuskatsauksen mukaan rikkihiilellä ja melulla on synergistinen vaikutus ototoksisuuteen (Sulkowski 2010). Kuulon heikentymisen ohella on todettu myös tasapainovaikeuksia ja silmävärvettä. Rikkihiilen ototoksisuudesta on yhteenveto myös pohjoismaisessa julkaisussa (Johnson ja Morata 2010).

#### Muut vaikutukset

Rikkihiili on liitetty silmien ärsytykseen, mutta samanaikaista muiden kemikaalien vaikutusta ei voi poissulkea (Jönsson ym. 2007, Vanhoorne ym. 1995). Rikkihiilelle altistumisella on epäilty olevan vaikutusta värinäköön (Vanhoorne ym. 1996 Valic ym. 2001, Wang ym. 2002). Värinäkökyvyn häiriöitä on rekisteröity altistuttaessa 3–5 ppm:n (9,5–16 mg/m<sup>3</sup>) (Valic ym. 2001) ja 4–6,5 ppm:n (13–21 mg/m<sup>3</sup>) rikkihiilipitoisuudelle (Wang ym. 2002).

Rikkihiilen ei ole havaittu aiheuttaneen genotoksisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia (SCOEL 2008).

## HTP-arvo

Rikkihiilen HTP-arvo 8 tunnin keskipitoisuudelle on 5 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>) (STM 2014). Lisäksi sille on annettu huomautukset "iho" ja "melu".

## Virtsan 2-Tiotiatsolidiini-4-karboksyylihappo (TTCA) altistumisen indikaattorina

### Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

Työterveyslaitoksen menetelmässä TTCA määritetään nestekromatografisesti UV-ilmaisinta käyttäen. Virtsanäyte otetaan heti altistavan työvaiheen/työvuoron päätyttyä (iltanäyte) työviikon tai altistumisjakson loppupuolella (TTL 2014a). Kaalipitoisen ruoan syöntiä tulee välttää viimeisen vuorokauden aikana ennen näytteenottoa.

Myös kaasukromatografisia menetelmiä mm. GC-MS (Weiss ym. 1999) ja GC-FID (WHO 1996) on käytetty TTCA:n määrittämiseen virtsasta.

### Altistumattomien viitearvot

Altistumattomien viiteraja on 0,3 mmol/mol kreatiniinia.

### Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Hengitysteitse tapahtuvan rikkihiili-altistumisen ohella virtsan TTCA-pitoisuutta lisää ihon kautta nestemäiselle rikkihiilelle tapahtuva altistuminen. Samanaikainen altistuminen tietyille pestisideille,



ditiokarbamaateille ja kumikemikaaleille voi lisätä TTCA-pitoisuutta virtsassa. Alkoholivieroituslääke disulfiraamin (Antabus) aineenvaihduntatuotteena syntyy elimistössä TTCA:ta.

Kaalit ja muut ristikukkaiset kasvikset sisältävät TTCA:ta ja niiden syömisen on todettu nostavan virtsan TTCA-pitoisuutta (Kikuchi ym. 2002, Kivistö 2000, Simon ym. 1994). TTCA:n erittyminen virtsaan on korkeimmillaan 3–9 tuntia kaalipitoisen ravinnon nauttimisen jälkeen ja ne voivat lisätä virtsan TTCA-pitoisuutta n. 24 tunnin ajan ruokailun jälkeen (Kikuchi ym. 2002). Kaalipitoisen aterian jälkeen on mitattu virtsan keskimääräisiä TTCA-pitoisuuksia n. 0,5 mmol/mol kreatiniinia (Kikuchi ym. 2002, Simon ym. 1994). Myös yksittäisiä korkeampia pitoisuuksia (>1 mmol/mol kreatiniinia) on mitattu (Kivistö 2000, Simon ym. 1994).

Erittäin ylipainoisilla ihmisillä virtsasta mitattavan TTCA:n pitoisuus voi olla merkittävästi matalampi kuin todellinen rikkihiiliäلتistuminen edellyttäisi (Drexler 2002, Drexler ym. 1995a). Tämä johtuu rikkihiileen imeytymisestä rasvakudokseen ja sitä seuraavasta hitaammasta poistumisesta elimistöstä. Työviikon tai altistumisjakson lopulla otettava näyte antaa luotettavimman kuvan altistumisesta.

#### Perustelut biologiselle raja-arvolle

Rikkihiilen kriittiset terveyshaitat työilman haitalliseksi tunnetussa pitoisuudessa (HTP-arvo) ovat sen keskus- ja ääreishermostohaitat, sydän- ja verisuonivaikutukset sekä lisääntymistoksisuus. Työilman rikkihiilipitoisuuden ja virtsan TTCA-pitoisuuden välillä on monissa tutkimuksissa todettu hyvä korrelaatio. (ACGIH 2014, Campbell ym. 1985, Meuling ym. 1990, SCOEL 2008).

Viskoositehtaan työntekijöiden altistumista koskevassa tutkimuksessa rikkihiilen TWA-ilmapitoisuudet olivat 4,9–52 ppm (15,2–160,5 mg/m<sup>3</sup>) ja virtsan TTCA-pitoisuudet työvuoron jälkeen otetuissa näytteissä 0,2–17,6 mmol/mol kreatiniinia. Työilman rikkihiilipitoisuuden ja virtsan TTCA-pitoisuuden välillä havaittiin korrelaatio ( $r = 0,61$ ,  $n = 20$ ). Korrelaatio oli vahvempi ( $r = 0,86$ ,  $n = 13$ ), kun laimeimmat (kreatiniinipitoisuus <8,8 mmol/l) ja väkevimmät (kreatiniinipitoisuus >26 mmol/l) virtsanäytteet jätettiin huomioimatta (Rosier ym. 1984).

Saksalaisessa tutkimuksessa todettiin hyvä korrelaatio ( $r = 0,84$ ,  $n = 362$ ) työilman rikkihiilipitoisuuden (0,2–66 ppm, mediaani 4 ppm  $\approx$  0,6–209 mg/m<sup>3</sup>, mediaani 13 mg/m<sup>3</sup>) ja virtsan TTCA-pitoisuuden (0,2–11,6 mg/g kreatiniinia, mediaani 1,63 mg/g kreatiniinia) välillä (Drexler ym. 1994, Drexler ym. 1995a). Lineaarisen korrelaation pohjalta arvioitu altistuminen 5 ppm:n rikkihiilipitoisuudelle vastaa virtsan TTCA-pitoisuutta n. 1,5 mmol/mol kreatiniinia (2,16 mg/g kreatiniinia). Virtsan kreatiniinipitoisuuteen suhteutetut TTCA-pitoisuudet kuvasivat parhaiten yksittäisen työntekijän henkilökohtaista rikkihiiliäلتistumista. Myöhemmän saksalaisen tutkimuksen tulosten mukaan altistuminen 6,04 ppm:n rikkihiilipitoisuudelle (TWA) vastasi keskimääräistä virtsan TTCA-pitoisuutta 0,8 mmol/mol kreatiniinia (1,14 mg/g kreatiniinia,  $n = 325$ ) (Korinth ym. 2003).

Kiinalaisen viskoosikuitutehtaan työntekijöiden ( $n = 61$ ) altistuessa rikkihiilelle 6,5 ppm:n (21 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuudessa (GM) virtsan TTCA-pitoisuus (GM) oli 0,74 mmol/mol kreatiniinia (1,07 mg/g kreatiniinia) (Tan ym. 2000, Tan ym. 2004). Toisessa työtehtävässä työntekijöiden ( $n = 74$ ) altistuessa 4,4 ppm:n (14 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuudessa (GM) virtsan TTCA-pitoisuus (GM) oli 0,82 mmol/mol kreatiniinia (1,18 mg/g kreatiniinia).

Tutkittaessa TTCA:n erittymisen kinetiikkaa viskoosikuitutyössä työntekijät ( $n = 10$ ) altistuivat rikkihiilelle 8 tunnin TWA-pitoisuudessa 10,1 ppm (32 mg/m<sup>3</sup>). Tätä vastaava virtsan TTCA-pitoisuus työvuoron jälkeen otetussa näytteessä oli 2,1 mmol/mol kreatiniinia (3,0 mg/g kreatiniinia) (Chang ym. 2002).

Japanilaisissa seurantatutkimuksissa analysoitiin viskoosikuitutehtaiden työntekijöiden rikkihiiliäلتistumista kuuden vuoden ajan (Nishiwaki ym. 2004, Takebayashi ym. 2004). Tutkimusraporttien mukaan altistuttaessa työilman rikkihiilelle pitoisuudessa n. 5,0 ppm (16 mg/m<sup>3</sup>) (GM) virtsasta mitattu TTCA-pitoisuus oli 1,1 mmol/mol kreatiniinia (1,6 mg/g kreatiniinia) (GM,  $n = 216–251$ ).

Muun muassa edellä mainittujen tutkimusten pohjalta 5 ppm:n (15 mg/m<sup>3</sup>) ilmapitoisuutta (HTP-arvoa) vastaava TTCA-pitoisuus on keskimäärin 1 mmol/mol kreatiniinia. Tältä pohjalta voidaan asettaa rikkihiilelle biologinen raja-arvo.

## Raja-arvo biologiselle altistusindikaattorille

Sosiaali- ja terveysministeriön asettama voimassa oleva toimenpideraja (biologisen näytteen viiteraja-arvo; työvuoron jälkeen, altistumisjakson loppupuolella otettava näyte) virtsan TTCA-pitoisuudelle on 2 mmol/mol kreatiniinia. Työterveyslaitos esittää uudeksi biologiseksi ohjeraja-arvoksi 1 mmol TTCA/mol kreatiniinia, joka vastaa rikkihiilen 8 tunnin HTP-arvoa 5 ppm, mikäli altistuminen tapahtuu yksinomaan hengitysteitse. 1 mmol TTCA/mol kreatiniinia vastaa pitoisuutta 1,5 mg TTCA/g kreatiniinia.

Koska työturvallisuuslain perusteella raskaana olevien ei tule altistua lisääntymiselle vaarallisiksi arvioituille kemikaaleille, raskauden aikana virtsan TTCA-pitoisuuden ei tule ylittää altistumattomien viiterajaa 0,3 mmol/mol kreatiniinia.

Muulla asetettuja biologisten näytteen raja-arvoja

- Euroopan unioni: virtsan TTCA-pitoisuus BLV 1,5 mg/g kreatiniinia (SCOEL 2008)
- Saksa: virtsan TTCA-pitoisuus BAT 2 mg/g kreatiniinia (DFG 2014)
- Yhdysvallat: virtsan TTCA-pitoisuus BEI 0,5 mg/g kreatiniinia (ACGIH 2014)

(IFA 2014)

BAT, Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert  
BEI, Biological Exposure Indice  
BLV, Biological Limit Value

## Muut biologiset indikaattorit

Rikkihiilelle altistumista on tutkittu mm. analysoimalla veren, virtsan ja hengitysilman rikkihiilipitoisuutta (Brugnone ym. 1992, Campbell ym. 1985, WHO 1996). Virtsan TTCA-määritys on kuitenkin arvioitu parhaimmaksi rikkihiilialtistumisen arviointimenetelmäksi (Campbell ym. 1985) ja sen katsotaan parhaiten soveltuvan rutiininomaiseen biomonitorointiin (ACGIH 2014, Lauwerys ja Hoet 2001).

## Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2014): 2014 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0114CD. Cincinnati, USA.
- Aitio, A., Luotamo, M., Kiilunen, M. (toim.) (1995): Kemikaalialtistumisen biomonitointi. Työterveyslaitos, Helsinki, 243-247.
- Aitio, A., Hakala, E., Kiilunen, M., Laitinen, J., Metsälä, H., Mikkola, J., Valkonen, S. (toim.) (2006): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2005. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 21. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Aitio, A., Hakala, E., Kiilunen, M., Laitinen, J., Mikkola, J., Valkonen, S. (toim.) (2007): Biologinen monitorointi vuositilasto 2006. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 25. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Amarnath, V., Amarnath, K., Graham, D.G., Qi, Q., Valentine, H., Zhang, J., Valentine, W.M. (2001): Identification of a New Urinary Metabolite of Carbon Disulfide Using an Improved Method for the Determination of 2-Thioxothiazolidine-4-carboxylic Acid. *Chemical Research in Toxicology* 14(9), 1277-1283.
- ATSDR, The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1996): Toxicological profile for carbon disulfide. U.S. Department of health and human services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry
- ATSDR, The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012): Addendum to the toxicological profile for carbon disulfide. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, GA 30333.
- Baranski, B. (1993): Effects of the Workplace on Fertility and Related Reproductive Outcomes. *Environmental Health Perspectives* 101, 81-90.
- Bolt, H.M. (2002): Carbon disulfide [BAT Value Documentation, 1994]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Bonde, J.P. (2010): Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian Journal of Andrology* 12(2), 152-156.
- Bortkiewicz, A., Gadzicka, E., Szymczak, W. (1997): Heart rate variability in workers exposed to carbon disulfide. *Journal of the Autonomic Nervous System* 66(1-2), 62-68.
- Bortkiewicz, A., Gadzicka, E., Szymczak, W. (2001): Cardiovascular disturbances in workers exposed to carbon disulfide. *Applied occupational and environmental hygiene* 16(4), 455-463.
- Brugnone, F., Maranelli, G., Zotti, S., Zanella, I., Deparis, P., Caroli, S., Betta, A. (1992): Blood-Concentration of Carbon-Disulfide in Normal Subjects and in Alcoholic Subjects Treated with Disulfiram. *British Journal of Industrial Medicine* 49(9), 658-663.
- Campbell, L., Jones, A., Wilson, H. (1985): Evaluation of occupational exposure to carbon disulphide by blood, exhaled air, and urine analysis. *American journal of industrial medicine* 8(2), 143-153.
- Chang, H.-Y., Chou, T.-C., Wang, P.-Y., Shih, T.-S. (2002): Biological monitoring of carbon disulphide: kinetics of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) in exposed workers. *Toxicology and Industrial Health* 18(1), 1-14.
- Chang, S.-J., Shih, T.-S., Chou, T.-C., Chen, C.-J., Chang, H.-Y., Chen, P.-C., Sung, F.-C. (2006): Electrocardiographic Abnormality for Workers Exposed to Carbon Disulfide at a Viscose Rayon Plant. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 48(4), 394-399 310.1097/1001.jom.0000190302.0000135094.0000190307f.
- Chang, S.J., Shih, T.S., Chou, T.C., Chen, C.J., Chang, H.Y., Sung, F.C. (2003): Hearing loss in workers exposed to carbon disulfide and noise. *Environmental Health Perspectives* 111(13), 1620-1624.
- Chu, C.-C., Huang, C.-C., Chen, R.-S., Shih, T.-S. (1995): Polyneuropathy induced by carbon disulphide in viscose rayon workers. *Occupational and environmental medicine* 52(6), 404-407.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): List of MAK and BAT Values 2014. MAK- und BAT-Werte-Liste 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 299-XXVI. <http://dx.doi.org/10.1002/9783527682010.oth2>
- Drexler, H., Göen, T., Angerer, J., Abou-el-ela, S., Lehnert, G. (1994): Carbon disulphide. I. External and internal exposure to carbon disulphide of workers in the viscose industry. *International archives of occupational and environmental health* 65(6), 359-365.
- Drexler, H., Göen, T., Angerer, J. (1995a): Carbon disulphide. II. Investigations on the uptake of CS<sub>2</sub> and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid after occupational exposure. *International archives of occupational and environmental health* 67(1), 5-10. .
- Drexler, H., Ulm, K., Hubmann, M., Hardt, R., Göen, T., Mondorf, W., Lang, E., Angerer, J., Lehnert, G. (1995b): Carbon disulphide. III. Risk factors for coronary heart diseases in workers in the viscose industry. *International archives of occupational and environmental health* 67(4), 243-252.
- Drexler, H. (2002): Carbon disulfide, Addendum [BAT Value Documentation, 2010]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Dutkiewicz, T., Baranowska, B., (1967): The significance of absorption of carbon disulfide through the skin in the

- evaluation of exposure. In: Brieger, H., Teisinger, J. (Eds.) Toxicology of carbon disulfide. Proceedings of a Symposium, Prague, 1966, 50-51. Siteerattu dokumenteissa: ACGIH 2014, ATSDR 1996.
- ECB, European Chemicals Bureau (2000): IUCLID Chemical Data sheet. Carbon disulphide.  
<http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/IUCLID/datasheet/75150.pdf>
- Egeland, G.M., Burkhart, G.A., Schnorr, T.M., Hornung, R.W., Fajen, J.M., Lee, S.T. (1992): Effects of exposure to carbon disulphide on low density lipoprotein cholesterol concentration and diastolic blood pressure. *British Journal of Industrial Medicine* 49(4), 287-293.
- EU, Euroopan unioni (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.
- Gelbke, H.-P., Göen, T., Mäurer, M., Sulsky, S.I. (2009): A review of health effects of carbon disulfide in viscose industry and a proposal for an occupational exposure limit. *Critical Reviews in Toxicology* 39(s2), 1-126.
- Godderis, L., Braeckman, L., Vanhoorne, M., Viaene, M. (2006): Neurobehavioral and clinical effects in workers exposed to CS(2). *Int J Hyg Environ Health* 209(2), 139-150.
- Graham, D.G., Amarnath, V., Valentine, W.M., Pyle, S.J., Anthony, D.C. (1995): Pathogenetic studies of hexane and carbon disulfide neurotoxicity. *CRC Critical Reviews in Toxicology* 25(2), 91-112.
- HCN, The Health Council of the Netherlands (2011): Health Council of the Netherlands. Carbon disulphide. Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/26. ISBN 978-90-5549-860-4
- Hirata, M., Ogawa, Y., Okayama, A., Goto, S. (1992): A cross-sectional study on the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulfide. *International archives of occupational and environmental health* 64(5), 321-324. .
- Hirvonen, A., Valkonen, S., (2004): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2003. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 11. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Hirvonen, A., Valkonen, S. (toim.) (2005): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2004. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 15. Työterveyslaitos, Helsinki.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2014): GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs).  
[http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform\\_gw.aspx](http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform_gw.aspx)
- Jensen, T.K., Bonde, J.P., Joffe, M. (2006): The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occupational Medicine-Oxford* 56(8), 544-553.
- Jhun, H.-J., Yim, S.-H., Kim, R., Paek, D. (2003): Heart-rate variability of carbon disulfide-poisoned subjects in Korea. *International archives of occupational and environmental health* 76(2), 156-160.
- Jian, L., Hu, D. (2000): Antioxidative stress response in workers exposed to carbon disulfide. *International archives of occupational and environmental health* 73(7), 503-506.
- Johnson, A.-C., Morata, T.C. (2010): The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. *Arbete och Hälsa, Vetenskaplig skriftserie* 44(4).
- Jönsson, L.S., Broberg, K., Axmon, A., Jönsson, B.A., Littorin, M. (2007): Symptoms and immunologic markers among vulcanization workers in rubber industries in southern Sweden. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 272-279.
- Kamal, A.A., Ahmed, A., Saied, K., Metwally, M. (1991): Quantitative evaluation of ECG components of workers exposed to carbon disulfide. *Environ Health Perspect* 90, 301-304.
- Kiilunen, M., Hakala, E., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2008): Biologinen monitorointi vuositilasto 2007. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 35., Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen, M., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2009): Biologinen monitorointi vuositilasto 2008. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 45., Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen, M. (toim.) (2010): Biologinen monitorointi vuositilasto 2009. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 52., Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen, M. (toim.) (2011): Biologinen monitorointi vuositilasto 2010. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 65., Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen, M. (toim.) (2013): Biologinen monitorointi vuositilasto 2011. . Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kikuchi, Y., Uemura, T., Yamauchi, T., Takebayashi, T., Nishiwaki, Y., Yamada, K., Sakurai, H., Omae, K. (2002): Urinary Excretion of TTCA after Intake of brassica Vegetables. *Journal of Occupational Health* 44(3), 151-155.
- Kivistö, H. (2000): TTCA measurements in biomonitoring of low-level exposure to carbon disulphide. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 73(4), 263-269.
- Korinth, G., Göen, T., Ulm, K., Hardt, R., Hubmann, M., Drexler, H. (2003): Cardiovascular function of workers exposed to carbon disulphide. *International archives of occupational and environmental health* 76(1), 81-85.

- Kotseva, K., De Bacquer, D. (2000): Cardiovascular effects of occupational exposure to carbon disulphide. *Occupational medicine* 50(1), 43-47.
- Kotseva, K. (2001): Occupational exposure to low concentrations of carbon disulfide as a risk factor for hypercholesterolaemia. *International archives of occupational and environmental health* 74(1), 38-42.
- Kotseva, K., Braeckman, L., De Bacquer, D., Bulat, P., Vanhoorne, M. (2001a): Cardiovascular Effects in Viscose Rayon Workers Exposed to Carbon Disulfide. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 7(1), 7-13.
- Kotseva, K., Braeckman, L., Duprez, D., De Bacquer, D., De Buyzere, M., Van de Veire, N., Vanhoorne, M. (2001b): Decreased carotid artery distensibility as a sign of early atherosclerosis in viscose rayon workers. *Occupational Medicine* 51(4), 223-229.
- Kowalska, S., Sulkowski, W., Sińczuk-Walczak, H. (2000): [Assessment of the hearing system in workers chronically exposed to carbon disulfide and noise]. *Medycyna pracy* 51(2), 123-138. Siteerattu dokumenteissa: SCOEL 2008, DFG 2005.
- Lauwerys, R.R., Hoet, P., (2001): Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring. Third Edition. 399-417.
- Lay, M.D.S., Sauerhoff, M.W., Saunders, D.R. (2000): Carbon Disulfide. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Liss, G.M., Finkelstein, M.M. (1996): Mortality among Workers Exposed to Carbon Disulfide. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 51(3), 193-200.
- Luo, J.-C.J., Shih, T.-S., Chang, C.-P., Huang, C.-C. (2011): Blood oxidative stress in taiwan workers exposed to carbon disulfide. *American Journal of Industrial Medicine* 54(8), 637-645.
- Luo, J.C., Chang, H.Y., Chang, S.J., Chou, T.C., Chen, C.J., Shih, T.S., Huang, C.C. (2003): Elevated triglyceride and decreased high density lipoprotein level in carbon disulfide workers in Taiwan. *J Occup Environ Med* 45(1), 73-78.
- Ma, J.-Y., Ji, J.-J., Qing Ding, Liu, W.-D., Wang, S.-Q., Ning Wang, Chen, G.-Y. (2010): The effects of carbon disulfide on male sexual function and semen quality. *Toxicology and Industrial Health* 26(6), 375-382.
- Meuling, W., Bragt, P., Braun, C. (1990): Biological monitoring of carbon disulfide. *American journal of industrial medicine* 17(2), 247-254. .
- Nishiwaki, Y., Takebayashi, T., O'Uchi, T., Nomiya, T., Uemura, T., Sakurai, H., Omae, K. (2004): Six year observational cohort study of the effect of carbon disulphide on brain MRI in rayon manufacturing workers. *Occupational and environmental medicine* 61(3), 225-232.
- Nurminen, M., Hernberg, S. (1985): Effects of intervention on the cardiovascular mortality of workers exposed to carbon disulphide: a 15 year follow up. *British journal of industrial medicine* 42(1), 32-35.
- Omae, K., Takebayashi, T., Nomiya, T., Ishizuka, C., Nakashima, H., Uemura, T., Tanaka, S., Yamauchi, T., O'Uchi, T., Horichi, Y. (1998): Cross sectional observation of the effects of carbon disulphide on arteriosclerosis in rayon manufacturing workers. *Occupational and environmental medicine* 55(7), 468-472.
- Price, B., Bergman, T.S., Rodríguez, M., Henrich, R.T., Moran, E.J. (1997): A Review of Carbon Disulfide Exposure Data and the Association between Carbon Disulfide Exposure and Ischemic Heart Disease Mortality. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 26(1), 119-128.
- Reinhardt, F., Drexler, H., Bickel, A., Claus, D., Angerer, J., Ulm, K., Lehnert, G., Neundorfer, B. (1997): Neurotoxicity of long-term low-level exposure to carbon disulphide: results of questionnaire, clinical neurological examination and neuropsychological testing. *Int Arch Occup Environ Health* 69(5), 332-338.
- Riihimäki, V., Kivistö, H., Peltonen, K., Helpiö, E., Aitio, A. (1992): Assessment of exposure to carbon disulfide in viscose production workers from urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid determinations. *American Journal of Industrial Medicine* 22(1), 85-97.
- Rosier, J., Vanhoorne, M., Grosjean, R., Van de Walle, E., Billefont, G., Van Peteghem, C. (1982): Preliminary evaluation of urinary 2-thio-thiazolidine-4-carboxylic-acid (TTCA) levels as a test for exposure to carbon disulfide. *International archives of occupational and environmental health* 51(2), 159-167.
- Rosier, J., Billefont, G., Van Peteghem, C., Vanhoorne, M., Grosjean, R., Van de Walle, A. (1984): Relation between the iodine azide test and the TTCA test for exposure to carbon disulphide. *British journal of industrial medicine* 41(3), 412-416.
- Rosier, J., Veulemans, H., Masschelein, R., Vanhoorne, M., Vanpeteghem, C. (1987): Experimental Human Exposure to Carbon-Disulfide .2. Urinary-Excretion of 2-Thiothiazolidine-4-Carboxylic Acid (Ttca) during and after Exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 59(3), 243-250.
- Ruijten, M., Salle, H., Verberk, M.M., Muijser, H. (1990): Special nerve functions and colour discrimination in workers with long term low level exposure to carbon disulphide. *British journal of industrial medicine* 47(9), 589-595.
- Ruijten, M., Salle, H., Verberk, M.M. (1993): Verification of effects on the nervous system of low level occupational exposure to CS<sub>2</sub>. *British journal of industrial medicine* 50(4), 301-307.



- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2008): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Carbon disulphide. SCOEL/SUM/82. March 2008.  
<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3860&langId=en>
- Simon, P., Nicot, T., Dieudonne, M. (1994): Dietary habits, a non-negligible source of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid and possible overestimation of carbon disulfide exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 66(2), 85-90.
- Stanosz, S., Kuligowski, D., Zuk, E., Rzechuła, D., Kościuszkiewicz, B., Chlubek, D. (1994): The pattern of some lipid fractions in the serum of women chronically exposed to carbon disulfide. *Industrial health* 32(3), 183-186.
- Stanosz, S., Kuligowska, E., Kuligowski, D. (1998): [Coefficient of linear correlation between levels of fibrinogen, antithrombin III, thrombin-antithrombin complex and lipid fractions in women exposed chronically to carbon disulfide]. *Medycyna pracy* 49(1), 51-57.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2014): HTP-arvot 2014. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2014:2 <http://www.tyosuojelu.fi/HTP-arvot>
- Sulkowski, W.J. (2010): Combined effects of noise and carbon disulfide occupational exposure on auditory and vestibular function. *Synergistic exposure to noise, vibrations and ototoxic substances*, 9.
- Sulsky, S.I., Hooven, F.H., Burch, M.T., Mundt, K.A. (2002): Critical review of the epidemiological literature on the potential cardiovascular effects of occupational carbon disulfide exposure. *International archives of occupational and environmental health* 75(6), 365-380.
- Swaen, G.M., Braun, C., Slangen, J.J. (1994): Mortality of Dutch workers exposed to carbon disulfide. *International archives of occupational and environmental health* 66(2), 103-110.
- Takebayashi, T., Omae, K., Ishizuka, C., Nomiyama, T., Sakurai, H. (1998): Cross sectional observation of the effects of carbon disulphide on the nervous system, endocrine system, and subjective symptoms in rayon manufacturing workers. *Occupational and environmental medicine* 55(7), 473-479.
- Takebayashi, T., Nishiwaki, Y., Uemura, T., Nakashima, H., Nomiyama, T., Sakurai, H., Omae, K. (2004): A six year follow up study of the subclinical effects of carbon disulphide exposure on the cardiovascular system. *Occupational and environmental medicine* 61(2), 127-134.
- Tan, X., Bi, Y., Su, Y., Li, Y., He, J., Yi, P., Yan, J., Wang, C., Wang, F., Vanhoorne, M. (2000): Carbon disulfide at a Chinese viscose factory external and internal exposure assessment. *Journal of Environmental Monitoring* 2(6), 666-669.
- Tan, X., Chen, G., Peng, X., Wang, F., Bi, Y., Tao, N., Wang, C., Yan, J., Ma, S., Cao, Z., He, J., Yi, P., Braeckman, L., Vanhoorne, M. (2004): Cross-sectional study of cardiovascular effects of carbon disulfide among Chinese workers of a viscose factory. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 207(3), 217-225.
- TTL, Työterveyslaitos (2001): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2000. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2002): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2001. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2003): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2002. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2005): Kemikaalit ja työ. Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Rikkihiili: 202-204. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2014a): Kemikaalialtistumisen biomonitointi. Näytteenotto-ohjeet: virtsan 2-tiotiatsolidiini-4-karboksyliihappo. Työterveyslaitos, Helsinki. [http://www.ttl.fi/fi/palvelut/turvallisempi-tyoymparisto/biomonitorointi/Documents/2-Tiotiatsolidiini-4-karboksyliihappo\\_virtsa\\_U-TTCA.pdf](http://www.ttl.fi/fi/palvelut/turvallisempi-tyoymparisto/biomonitorointi/Documents/2-Tiotiatsolidiini-4-karboksyliihappo_virtsa_U-TTCA.pdf)
- TTL, Työterveyslaitos (2014b): Biologisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. [http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/biologisten\\_altistumismittausten\\_rekisteri/Sivut/default.aspx](http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/biologisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx)
- TTL, Työterveyslaitos (2014c): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. [http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten\\_altistumismittausten\\_rekisteri/Sivut/default.aspx](http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx)
- TTL, Työterveyslaitos (2014d): OVA-ohje: Rikkihiili. <http://www.ttl.fi/ova/rikkihiili.pdf>
- Valic, E., Pilger, A., Pirsch, P., Pospischil, E., Waldhör, T., Rüdiger, H., Wolf, C. (2001): Nachweis erworbener Farbsinnstörungen bei CS<sub>2</sub> exponierten Arbeitern in der Viskoseproduktion. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed* 36, 59-63. Siteerattu dokumenteissa: SCOEL 2008, DFG 2005.
- Van Doorn, R., Delbressine, L., Leijdekkers, C.-M., Vertin, P., Henderson, P.T. (1981): Identification and determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in urine of workers exposed to carbon disulfide. *Archives of toxicology* 47(1), 51-58.
- Wang, C., Tan, X., Bi, Y., Su, Y., Yan, J., Ma, S., He, J., Braeckman, L., De Bacquer, D., Wang, F., Vanhoorne, M. (2002): Cross-sectional study of the ophthalmological effects of carbon disulfide in Chinese viscose workers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 205(5), 367-372.
- Vanhoorne, M., De Bacquer, D., De Backer, G. (1992): Epidemiological study of the cardiovascular effects of carbon disulphide. *International journal of epidemiology* 21(4), 745-752.



- Vanhoorne, M., Comhaire, F., de Bacquer, D. (1994): Epidemiological Study of the Effects of Carbon Disulfide on Male Sexuality and Reproduction. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 49(4), 273-278.
- Vanhoorne, M., de Rouck, A., de Bacquer, D. (1995): Epidemiological study of eye irritation by hydrogen sulphide and/or carbon disulphide exposure in viscose rayon workers. *The Annals of occupational hygiene* 39(3), 307-315.
- Vanhoorne, M., De Rouck, A., Bacquer, D. (1996): Epidemiological Study of the Systemic Ophthalmological Effects of Carbon Disulfide. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 51(3), 181-188.
- Weiss, T., Hardt, J., Angerer, J. (1999): Determination of urinary 2-thiazolidinethione-4-carboxylic acid after exposure to alkylene bisdithiocarbamates using gas chromatography mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 726(1-2), 85-94.
- WHO, World Health Organization (1996): *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace Guidelines, Occupational Health for All, Volume 1. Selected solvents: Carbon disulfide: 156-167.*
- Winker, R., Rudiger, H.W. (2006): Reproductive toxicology in occupational settings: an update. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 79(1), 1-10.
- Wronska-Nofer, T., Chojnowska-Jezierska, J., Nofer, J.-R., Halatek, T., Wisniewska-Knypl, J. (2002): Increased oxidative stress in subjects exposed to carbon disulfide (CS<sub>2</sub>)--an occupational coronary risk factor. *Archives of toxicology* 76(3), 152-157.

## Asiantuntijat

Tämän perustelumuiston on toimittanut Jouni Mikkola.

© Työterveyslaitos 2015