

Tetrakloorieteeni (tetrakloorietyleeni)

TYÖTERVEYSLAITOKSEN PERUSTELUMUISTIO TETRAKLOORIETEENIN BIOLOGISEN ALTI STUMI SINDI KAATTORIN TOIMENPIDERAJA-ARVOLLE

Esitettävä biologinen toimenpideraja-arvo on 1,2 µmol tetrakloorieteeniä /litra verta.

Koska tetrakloorietyleeni on todennäköinen syöpävaarallinen aine, suositellaan Työterveyslaitoksen tavoitetasona altistumisen minimoimista alle altistumattomien viiteraja-arvon 0.1 µmol/l.

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No: 127-18-4
Indeksi No: 602-028-00-4
EY No (EINECS No): 204-825-9
Kaava: $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$
Synonyymit: perkloorietyleeni, 1,1,2,2-tetrakloorietyleeni, PER, PCE, etyleeni-tetrakloridi

Molekyylipaino: 165,83
Muuntokerroin: 1 ppm = 6,89 mg/m³ (25 °C, 101 kPa)*
1 mg/m³ = 0,145 ppm
Liuoksessa 1 mg/l = 6,0 µmol/l
Tiheys: 1,6 kg/dm³ (25 °C)

Sulamispiste: -22 °C
Kiehumispiste: 121 °C
Höyrynpaine: 1,9 kPa (20 °C)
Hajukynnys: 1,0 ppm (6,78 mg/m³)

*(SCOEL 2008, NEG-DECOS 2003)

Tetrakloorietyleeni on väritön neste, jolla on eetterimäinen haju.

Liukoisuus veteen on huono: 150 mg/l 25 °C:ssa.

EY asetuksen N:o 1272/2008 (ns. CLP-asetus) mukainen luokitus ja merkinnät	Luokitus (EU)	Carc 2 Aquatic Chronic
	Varoitusmerkit:	GHS08, GHS09, Vaara
	Vaaralausekkeet:	H351, H411
Direktiivin 67/548/ETY mukainen luokitus ja merkinnät	Luokitus (EU)	Carc Cat 3
	Varoitusmerkki:	Xn, N
	R-lauseet:	40-51/53
	S-lauseet:	(2-)-23-36/37-61

Käyttö ja esiintyminen

Tetrakloorieteeni on tärkeä liuotin ja välituote kemikaalien synteeseissä (ACGIH 2009b, SCOEL 2008). Hyvänä rasvaliuottimena sitä käytetään runsaasti kemiallisessa pesussa ja jonkin verran rasvanpoistossa metalliteollisuudessa, liuottimena lääketeollisuudessa sekä pesu- ja puhdistusaineena muoviteollisuudessa. Vuonna 2003 Suomessa valmistetuissa tuotteissa käytettiin 132 tonnia tetrakloorieteeniä. Tetrakloorieteenin käyttö on vähentynyt merkittävästi 1970-luvun puolivälistä lähtien (Aitio ym. 1995, Gold ym. 2008, Lyngne ym. 2006, TTL 2005, WHO 2006).

Altistuminen

Työperäinen altistuminen

Tetrakloorieteenille altistutaan pääasiassa tekstiilien kemiallisessa pesussa (pesulat, tekstiilitehtaat, nahka-alan yritykset) ja jonkin verran myös metalliteollisuudessa rasvanpoistossa sekä ongelmajätteiden käsittelyssä. Kemiallisissa pesuloissa arvioidaan altistuvan 300–400 työntekijää. Kemiallisissa pesuloissa työskentelee noin 1000 työntekijää. (Aitio ym. 1995, TTL 2005)

Työterveyslaitoksen palvelumittauksissa vuosina 1994-1998 työpaikan ilman tetrakloorieteenin keskiarvopitoisuus oli 16 mg/m³ (≈2,3 ppm) ja mittausten mediaanipitoisuus oli 3,5 mg/m³ (≈0,5 ppm). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 102 mg/m³ (≈15 ppm). Mittauksia tehtiin yhteensä 39 kpl 13 eri yrityksessä. Vuosina 1999-2003 tehdyissä palvelumittauksissa työpaikan ilman tetrakloorieteenin keskiarvopitoisuus oli 9 mg/m³ (≈1,3 ppm) ja mittausten mediaanipitoisuus oli 3,5 mg/m³ (≈0,5 ppm). Korkein mitattu tetrakloorieteenipitoisuus oli 20 mg/m³ (≈2,9 ppm). Mittauksia tehtiin 7 kpl kolmessa eri yrityksessä. Vuosina 1994-2003 yli 50 % haitalliseksi tunnetun pitoisuuden (HTP_{8h}-arvon) olevia ilmapitoisuuksia mitattiin metallin rasvan poistossa, kemiallisessa pesulassa ja ongelmajätteiden käsittelyssä. (Heikkilä ja Saalo 2005) Vuosina 2004-2007 tehtiin 27 palvelumittauksia seitsemässä eri yrityksessä. Mittausten keskiarvopitoisuus oli 17 mg/m³ (≈2,5 ppm) ja mediaani 3 mg/m³ (≈0,4 ppm). Vuosina 2004-2007 HTP-arvon ylittäviä pitoisuuksia mitattiin turkismuokkaamossa, jossa korkein mitattu pitoisuus oli 102 mg/m³ (≈15 ppm) (TTL 2010). Tetrakloorieteenin mittauksista on kirjallisuutta monista maista (Gold ym. 2008).

Työterveyslaitoksen vuosina 2001-2008 tekemissä biomonitorointimittauksissa tetrakloorieteenille altistuminen oli keskimäärin noin 10 % toimenpiderajasta. Toimenpiderajan (1,2 µmol/l) ylityksiä mitattiin 9 kpl (taulukko 1.) (TTL 2002, 2003, Hirvonen ja Valkonen 2004, 2005, Aitio ym. 2006, 2007, Kiilunen ym. 2008, 2009). Altistumattomien viiterajan (0,1 1,2 µmol/l) alle jäi vuosina 2004-2007 tehdyistä mittauksista 44 % (TTL 2010).

Taulukko 1. Tetrakloorieteenin biomonitoroinnin tulokset vuosina 2001-2008. Mitattu veren tetrakloorieteenipitoisuus, altistumattomien viiteraja 0,1 µmol/l, toimenpideraja 1,2 µmol/l.

Vuosi	Mittausten lukumäärä	Keskiarvo (µmol/l)	Mediaani (µmol/l)	Maksimiarvo (µmol/l)	N >1,2 (µmol/l) ^a
2001	65	0,6	0,2	9,2	6
2002	69	0,3	0,2	1,9	2
2003	41	0,2	0,1	0,9	-
2004	64	0,3	0,1	1,5	1
2005	75	0,2	0,2	0,9	-
2006	42	0,2	0,1	0,7	-
2007	53	0,2	0,1	1,0	-
2008	40	0,2	0,1	1,0	-
2009	43	0,1	0,1	0,4	-

^a Tässä muistiossa esitettävän toimenpiderajan (1,2 µmol/l) ylitysten lukumäärä.

Ei-työperäinen altistuminen

Tetrakloorieteenä, kuten muitakin halogenoituja hiilivetyjä on pieniä määriä kaikkialla ympäristössämme. Kemiallisten pesuloiden välittömässä läheisyydessä asuminen tai oleskelu saattaa altistaa pienelle määrälle tetrakloorieteenä. Myös kemiallisesti pestyt tekstiilit saattavat sisältää liuotinjäämiä, joille voi altistua lyhytaikaisesti etenkin sisätiloissa (ACGIH 2009b, Aitio ym. 1995, ECB 2007, Lauwerys ja Hoet 2001).

Kulkeutuminen elimistöön

Tetrakloorieteeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti suun kautta annettuna (Schumann ym. 1980). Höyrystynyt tetrakloorieteeni imeytyy hyvin hengitysteitse, mutta vain vähän ihon kautta (ACGIH 2009b, Riihimäki ja Pfäffli 1978). Hengitysteitse imeytyminen lisääntyy altistumisajan ja fyysisen rasituksen kasvaessa (Lauwerys ja Hoet 2001, Monster ym. 1979, SCOEL 2008). Nestemäisenä yhdiste imeytyy ihon läpi, mutta hitaammin kuin useat muut klooratut hiilivedyt (Lauwerys ja Hoet 2001, Tsuruta 1977).

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

Valtaosa (60-100 %) elimistöön joutuneesta tetrakloorieteenistä poistuu muuttumattomana keuhkojen kautta (Pegg ym. 1979, Monster ym. 1979) - määrä riippuu altistumisreitistä. Hengitysteitse elimistöön imeytyneestä tetrakloorieteenistä noin 8 % poistuu virtsassa aineenvaihduntatuotteina (ECB 2007). Päämetaboliareitti on sytokromi P450 -entsyymin katalysoima hapettumisreaktio trikloorietikkahapoksi, joka saattaa osittain pelkistyä trikloorietanoliksi (ATSDR 1997, ECB 2007). Trikloorietikkahappo on pääasiallinen tetrakloorieteenin aineenvaihduntatuote 1-3 % osuudella hengitysteitse imeytyneestä annoksesta. Vähäisessä määrin tetrakloorieteeni metaboloituu glutationi-S-transferaasin katalysoimassa glutationin konjugaatiossa S-1,2,2-trikloorivinyyliglutationiksi ja edelleen S-1,2,2-trikloorivinyylidikysteiniiniksi, josta lopulta muodostuu virtsan mukana erittyvä tuote, N-asetyyli-S-1,2,2-trikloorivinyylidikysteini (ACGIH 2009b, ECB 2007, SCOEL 2008, WHO 2006). Eläinkokeissa tetrakloorieteenin metaboliiteiksi on tunnistettu myös oksaalihappo ja etyleeniglykoli. Tetrakloorieteenin metabolia näyttää kyllästyvän ihmisessä kun altistumispuitoisuudet ovat luokkaa 100 ppm (Ikeda ym. 1972, Ohtsuki ym. 1983).

Kinetiikka

Suurin osa hengitetystä tetrakloorieteenistä poistuu nopeasti uloshengitysilman mukana. Rasvakudokseen varastoitunut osuus poistuu elimistöstä hitaasti. Tetrakloorieteenin poistuminen elimistöstä on kolmivaiheinen. Kemikaalin puoliintumisajaksi veressä on arvioitu: 1-vaiheen $t_{1/2}$ = 12-16 tuntia, 2-vaiheen $t_{1/2}$ = 30-40 tuntia ja 3-vaihe $t_{1/2}$ = 55-65 tuntia. Päivittäin toistuvassa altistumisessa tetrakloorieteeni kertyy merkittävästi elimistöön. Erittymisen puoliintumisajaksi lyhytaikaisessa altistumisessa on raportoitu 3-6 vuorokautta ja pitkäaikaisessa altistumisessa 6-8 vuorokautta. Liuottimen poistumisnopeus riippuu mm. kehon rasvapitoisuudesta (ACGIH 2009b, Aitio ym. 1995, Lauwerys ja Hoet 2001, Monster ym. 1979).

Terveysvaikutukset

Eläinkokeiden havainnot

Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset

Suun kautta annettuna tetrakloorieteenin LD50-arvo rotalle on 3 800 mg/kg (koiras) ja 3005mg/kg (naaras) (Hayes ym. 1986).

LC50-arvot neljän tunnin altistuksen aikana ovat olleet hiirille 5300 ppm ja rotille 4000 ppm (ACGIH 2005).

Hiirien altistuminen tetrakloorieteenille (713 ppm/4 h) aiheutti hiirille 50 % aleneman niiden liikkuvuudessa uimatestissä. Neljän vuorokauden altistus tetrakloorieteenille (200 ppm, 6 h/vrk) aiheutti ohimeneviä käyttäytymismuutoksia rotissa (Savolainen ym. 1977). Korkeammissa pitoisuuksissa (yli 1000 ppm) neljän vuorokauden altistus (7 h/vrk) aiheutti keskushermoston lamaantumista, mm. ataksiaa, uneliaisuutta ja tunnottomuutta. Vaikutukset vähenivät toistettaessa altistuksia, mikä viittasi toleranssin kehittymiseen (Goldberg ym. 1964, Kylin ym. 1963).

Hiirillä altistuminen 500 ppm/1 h vaikutti maksaentsyymien aktiivisuuteen ja 400 ppm/4 h aiheutti maksadegeneraatiota. Hiirillä on raportoitu munuaisvaikutuksia altistuttaessa tetrakloorieteenille 2975 ppm/6 h ja kaneilla sydämen rytmihäiriöitä altistuttaessa 5196 ppm/1 h. Koirilla altistuminen 10 000 ppm/10 min aiheutti ylempien hengitysteiden ärsytystä (NEG-DECOS 2003).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Lukuisissa subkroonisissa eläinkokeissa on havaittu tetrakloorieteenin maksatoksisuus (esim. Kylin ym. 1963 ja 1965, Buben ja O'Flaherty 1985) samoin kuin munuaistoksisuus (esim. Goldsworthy ym. 1988, Borghoff ym. 1990). Hiirillä jatkuva altistuminen 9 ppm:n tetrakloorieteenipitoisuudelle 30 pv:n ajan aiheutti merkittävää hepatomegaliaa (Kjellstrand ym. 1984). Hiirien altistuminen 100–200 ppm (6 h/vrk, 5 pv/vk, 2 vuoden ajan) aiheutti maksan degeneraatiota ja nekroosia sekä merkittävää maksatumoreiden, ja vähäistä munuaistuumoreiden määrän lisääntymistä (NTP 1986).

Tetrakloorieteeni on eläinkokeissa ollut selvästi syöpää aiheuttava. Se aiheutti leukemiaa inhalaatioaltistuksessa rotilla sekä munuaissyöpiä urosrotilla. Hiirillä se aiheutti maksatumoreita sekä inhalaatio- että suun kautta tapahtuvassa altistuksessa (WHO, 2006).

Vaikka tietyt tetrakloorieteenin metaboliitit (*S*-(1,2,2-trikloorivinyyli)-L-kysteiini, *N*-acetyl-*S*-(1,2,2-trikloorivinyyli)-L-kysteiini ja tetrakloorieteenioksidi) ovat olleet mutageenisia Amesin testissä, itse tetrakloorieteeni on ollut pääasiassa negatiivinen sekä *in vitro* että *in vivo* genotoksisuustesteissä (WHO 2006). Tetrakloorieteenin mutageenisten metaboliittien merkitys eläinkokeissa havaittujen syöpien synnyssä on epäselvää (WHO, 2006).

WHO (WHO 2006) on arvioinut lineaarista mallia käyttäen tetrakloorieteenin syöpäriskin jatkuvassa altistumisessa perustuen maksasyöpien syntyyn hiirillä. Tämän arvion mukaan jatkuva elinikäinen altistuminen ilmapitoisuudelle 0.2 mg/m³ aiheuttaisi elinikäisen syöpäriskin 0.4-1 x 10⁻³. Tämän eläinkokeisiin perustuvan arvion (johon tosin liittyy paljon epävarmuuksia) mukaan tetrakloorieteeni olisi siis erittäin voimakas karsinogeeni.

Standardi kahden sukupolven lisääntymismyrkyllisyyskoe ei osoittanut tetrakloorieteenin vaikuttavan rottien hedelmällisyyteen (WHO 2006). Kehitysmyrkyllisyyskokeissa vaikutuksia sikiönkehitykseen on nähty vasta annoksilla, jotka ovat olleet emoilte myrkyllisiä (WHO 2006).

Ihmisiä koskevat tiedot

Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset

Onnettomuuksien yhteydessä tetrakloorieteenille tapaturmaisesti altistuneilla (altistumisen taso ei ole tiedossa) todettiin keskushermoston lamaantumista, huimausta, väsymystä, päänsärkyä, koordinaatiokyvyn laskua, tajuttomuutta, narkoosia, maksavaurioita ja jopa kuolemia. Altistuminen yli 200 ppm pitoisuudelle tetrakloorieteeniä on aiheuttanut väsymystä, päihtymyksen tuntemusta, huimausta, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, unettomuutta, ärtyisyyttä, silmien ärsytystä ja maksan vajaatoimintaa. Tetrakloorieteenikaasulle altistuneet (3 min) palomiehet kokivat lievää päänsärkyä ja heidän koordinaatiokykynsä heikkeni. Maksantoiminnan muutoksia esiintyi kahden kuukauden ajan onnettomuuden jälkeen (Saland ym. 1967, NEG-DECOS 2003). Altistuminen suun kautta 70-90 mg/kg:n tetrakloorieteeniannokselle on johtanut keskushermosto-oireisiin ja jopa kuolemaan.

Hermostovaikutukset

Hermosto on tärkeä kohde-elin, kun altistutaan tetrakloorieteenille hengitysteitse. Akuuteissa (53 min–7 h) altistumisissa (100–2000 ppm) on havaittu palautuvia mielialan ja käyttäytymisen muutoksia, koordinaation huonontumista ja anesteettisia vaikutuksia (ATSDR 1997). Muutoksia aivosähkökäyrässä ja koordinaatiokyvyssä on mitattu 100 ppm:n altistuksessa (7,5 h/pv, 5 pv/viikko) (Hake ja Stewart 1977). Altmann ym. (1990) havaitsivat näköjärjestelmän häiriöitä altistettaessa miespuolisia vapaaehtoisia tetrakloorieteenille pitoisuudessa 50 ppm (4 h/pv; 5 pv/viikko). Suorituskyvyn alenemista havaittiin valppaus- ja silmä-käsikoordinaatiotesteissä 50 ppm:ssa (Altmann ym. 1992); NOEL oli 10 ppm.

Cai ym. (1991) raportoivat lisääntyneitä subjektiivisia oireita (mm. huimaus ja unohtelu), altistumistasoilla 20 ppm (keskiarvo) altistumisajan ollessa 1–120 kuukautta. Seeberin (1989) tutkimuksessa psykologiset testit ja kyselyt osoittivat heikentynyttä havaintokykyä, tarkkaavaisuutta ja älyllistä toimintaa kemiallisten pesuloiden työntekijöissä, joiden altistumistasot olivat 12–54 ppm. Altistumisaika työntekijöillä oli keskimäärin 11–12 vuotta. Merkittävästi alentuneet reaktioajat sekä valppautta ja stressiä mittaavat testitulokset on havaittu tetrakloorieteenille altistuneilla naisilla, kun altistumisajat olivat keskimäärin 10 vuotta ja altistumistasojen mediaani 15 ppm (Ferroni ym. 1992). Tutkimuksessa, jossa oli 14 kemiallisen pesulan lähistöllä asuvaa (keskimääräinen altistumisaika 10,6 vuotta, vaihteluväli 1–30 vuotta) ja 23 verrokkia, havaittiin ryhmien välillä eroja tarkkaavaisuudessa, reagointiajassa ja visuaalisessa muistissa. Testien antamaksi NOAEL-arvoksi neurologisille vaikutuksille arvioitiin 0,2 ppm (Altmann ym. 1995).

Tetrakloorieteenillä voi olla vaikutusta värien erottamiskykyyn. Cavalleri ym. (1994) tutkimuksessa työntekijöillä, jotka altistuivat tetrakloorieteenille pitoisuustasolla 0,4–30 ppm, havaittiin alentunutta värien erotuskykyä (lähinnä sini-kelta skaalalla), joka lisääntyi vuosien kuluessa (Gobba ym. 1998). Tulosten käytännön merkitys on kuitenkin epäselvä.

Maksa- ja munuaistoksisuus

Altistuminen suurille pitoisuuksille tetrakloorieteeniä tapaturmaisesti on aiheuttanut maksavaurion (Meckler ja Phelps 1966, Hake ja Stewart 1977, Saland 1967). Kemiallisissa pesuloissa työskentelevillä on ultraäänien avulla havaittu, että pitkäaikainen altistuminen tetrakloorieteenille lisäsi maksan peruskudosmuutoksia: 18/27 (67 %) altistuneet ja 10/26 (39 %) altistumattomat ($p < 0,05$) (Brodkin ym. 1995).

Kemiallisissa pesuloissa työskentelevillä (keskimäärin 14 vuotta, arvioitu altistumistaso 10 ppm) havaittiin virtsassa kohonnut lysosotsyymiaktiivisuus sekä kohonneet β -glukuronidaasipitoisuudet, mikä viittaa lievään munuaistiehytvaikutukseen (Franchini ym. 1983). Keskimäärin pitoisuudella 14 ppm kymmenen vuoden ajan altistuneilla työntekijöillä havaittiin lähes kaikki mitatut varhaisen munuaisvaikutuksen markerit kohonneiksi (Mutti ym. 1992). Verplanke ym. (1999) havaitsi retinolia sitovan proteiinin virtsapitoisuuden kohoamisen tetrakloorieteenille altistuneilla pesulatyöntekijöillä, kun keskimääräinen altistumispitoisuus oli 1,2 ppm (vaihteluväli 0,15–32,6 ppm). Sen sijaan muutoksia ei tapahtunut muiden mitattujen munuaistiehytvaurion markkereiden (N-asetyyli- β -D-glukosaminidaasi, β -galaktosidaasi ja alaniini-aminopeptidaasi) pitoisuuksissa. Tetrakloorieteeni 75 g suun kautta saatuna aiheutti munuaisten vajaatoiminnan, joka korjaantui dialyysillä (Choi ym. 2003).

Silmä-, hengitystie- ja ihovaikutukset

Tetrakloorieteeni on ihoa ärsyttävää, muttei syövyttävää. Silmien ärsytystä on kuvattu altistuttaessa 74 ppm:n pitoisuuksille tetrakloorieteenihöyryä. Lievää nenä-ärsytystä on koettu, kun on altistuttu 214 ppm/2h sekä 99 ppm/7h. Hengitysteiden (nenäkäytävien) ärsytystä on havaittu tetrakloorieteenille altistuneilla työntekijöillä pitoisuuksissa 232–385 ppm rasvanpoistossa sekä vapaaehtoisilla pitoisuudessa 216 ppm (ATSDR 1997). Tetrakloorieteenille altistuminen voi pahentaa astmaoireita.

Karsinogeenisuus

Näyttö tetrakloorieteenin yhteydestä syöpään työperäisesti altistuneilla ihmisillä on rajallista (IARC, 1995, SCOEL, 2008, WHO, 2006). Joissain tutkimuksissa on havaittu kuivapesulatyöntekijöillä suurentunut riski mm. munuais-, esofagus- ja kohdunkaulasyöpään sekä ei-Hodgin lymfoomaan (WHO, 2006). Koska laaja-alainen tetrakloorieteenin käyttö kuivapesuloissa alkoi vasta 1960-

luvulla, ei kuitenkaan voi poissulkea tätä ennen käytössä olleiden altisteiden vaikutusta havaittujen syöpien syntyyn (WHO, 2006)

International Agency for Research and Cancer (IARC) on luokitellut tetrakloorietyleenin todennäköisesti ihmisessä syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 2A) perustuen riittävään eläinkoenäyttöön (sufficient evidence in animals), kun taas näyttö ihmisillä on arvioitu rajalliseksi (limited evidence in humans).

Lisääntymismyrkyllisyys

Raskaana olevilla kuivapesulatyöntekijöillä on havaittu lisääntynyt riski saada keskenmenoja (Hemminki ym. 1980, Lindbohm ym. 1984, Doyle ym. 1997). Muista lisääntymismyrkyllisistä vaikutuksista tieto on riittämätöntä (WHO, 2006). Joissain tutkimuksissa tetrakloorieteenille altistumisen on esitetty vaikuttavan kuukautiskiertoon (Zielhuis ja Van der Gulden 1989). Sen sijaan ei ole näyttöä tetrakloorieteenille altistumisen ja synnynnäisten epämuodostumien yhteydestä, eikä isän altistuminen näytä lisäävän keskenmenojen määrää (Taskinen ym. 1989). Myöskään selvää yhteyttä miehen fertilitettiin ei ole osoitettu (Eskenazi ym. 1991). Tetrakloorieteeni erittyy äidin maitoon. Yhdessä tutkimuksessa havaittiin rintaruokituilla lapsilla, joiden äiti on altistunut tetrakloorieteenille, keltaisuutta ja hepatomegaliaa (Bagnell ym. 1977).

Tetrakloorieteenin saastuttaman juomaveden on esitetty aiheuttavan pienipainoisuutta raskausviikkoihin nähden, ennenaikaisia synnytyksiä (Sonnenfeld ym. 2001) sekä suulakihalkioita (Bove ym. 1995).

HTP-arvo

Tetrakloorieteenin HTP-arvo (10 ppm 8 tunnin arvona) perustuu sen hermosto- ja munuaisvaikutuksiin (KETSU 2002, STM 2009).

Veren tetrakloorieteeni altistumisen indikaattorina

Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

Työterveyslaitoksen menetelmässä tetrakloorieteeni uutetaan verinäytteestä ja analysoidaan kaasukromatografisesti (Aitio ym. 1995). Menetelmän määrittäysraja on 0,05 µmol/l. Verinäyte suositellaan otettavan aamulla ennen työvuoron alkua työviikon tai altistumisjakson lopulla (aamunäyte, noin 16 tuntia edellisen altistumisen päätyttyä) työperäisen tetrakloorieteeni-altistumisen määrittämiseksi (Lauwerys ym. 1983, TTL 2009b).

Altistumattomien 'viitearvot'

Tetrakloorieteeniä ja muita haihtuvia halogenoituja hiilivetyjä esiintyy pieniä määriä kaikkialla. Erityisesti kemiallisten pesuloiden välittömässä läheisyydessä asuvien verestä voidaan mitata lievästi kohonneita pitoisuuksia (ACGIH 2009b, Lauwerys ja Hoet 2001, Popp ym. 1992). Työterveyslaitoksen menetelmällä työssään altistumattoman väestön viiterajaksi on määritetty 0,1 µmol/l.

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Hengitysteitse tapahtuvan tetrakloorieteenialtistumisen ohella veren tetrakloorieteenipitoisuutta lisää ihon kautta nestemäiselle tetrakloorieteenille tapahtuva altistuminen. Altistuminen tetrakloorieteenille työvuoron päättymisen ja näytteenoton välisenä aikana aiheuttaa virhettä tulosten tulkintaan. Näytteenoton ajankohta voi vaikuttaa mittauksien tuloksiin ja niiden tulkintaan.

Perustelut biologiselle raja-arvolle

Tetrakloorieteenille altistuneilla työntekijöillä on todettu suorituskyvyn laskua ja subjektiivisia keskushermosto-oireita sekä lyhytaikaisessa että pitkäaikaisessa altistuksessa altistustasolla 12-50 ppm. Pitkäaikaisen altistumisen jälkeen on todettu subkliinisiin munuaisvaikutuksiin sopivia virtsan merkkiainepitoisuuksien muutoksia yli 10 ppm pitoisuudessa. Silmä- ja hengitystieärsytystä on havaittu yli 74 ppm pitoisuudessa. Koe-eläimillä tetrakloorietyleeni on selkeästi syöpävaarallinen aiheuttaen maksa- ja munuaissyöpiä sekä leukemiaa. Ihmisillä näyttö syöpävaarallisuudesta on rajallista. IARC on luokitellut tetrakloorieteenin luokkaan 2A (todennäköisesti ihmisillä syöpää aiheuttava) perustuen riittävään eläinkoenäyttöön ja mekanistiseen tietoon (IARC 1995). Tetrakloorieteenin HTP-arvo (10 ppm) perustuu ihmisillä havaittuihin hermosto- ja munuaisvaikutuksiin, joita on havaittu tätä ylemmissä pitoisuuksissa.

Useissa tutkimuksissa, joissa on selvitetty kemiallisissa pesuloissa ja teollisuuden rasvanpoistossa työskentelevien työntekijöiden altistumista tetrakloorieteenille, on havaittu hyvä korrelaatio ilmasta mitattujen ja verestä määritettyjen tetrakloorieteenipitoisuuksien välillä.

Lauwerys ym. (1983) selvittivät työntekijöiden altistumista tetrakloorieteenille kemiallisissa pesuloissa. Työpaikan ilman tetrakloorieteenin keskiarvopitoisuus oli 20,8 ppm (vaihteluväli 9-38 ppm) ja ennen työvuoron alkua otetuissa näytteissä veren tetrakloorieteenin keskiarvopitoisuus oli 0,4 mg/l. Ilmasta ja verestä mitatut tetrakloorieteenipitoisuudet korreloivat hyvin ($r=0,88$, $n=26$). Tutkimuksessa arvioitiin, että veren tetrakloorieteenin pitoisuus ei nouse yli 1 mg/l (= 6 $\mu\text{mol/l}$), jos 8 tunnin keskipitoisuus ilmassa jää alle 50 ppm. Tutkimuksen tuloksista voidaan johtaa, että ilman tetrakloorieteenipitoisuus 10 ppm vastaa verestä mitattua pitoisuutta 0,2 mg/l (= 1,2 $\mu\text{mol/l}$).

Metallin rasvanpoistossa työntekijöiden hengitysilma ja verestä mitattujen tetrakloorieteenipitoisuuksien välillä todettiin hyvä korrelaatio ($r=0,825$, $p<0,001$, $n=13$). Ilmasta mitatun tetrakloorieteenin keskiarvopitoisuus oli 22,4 ppm (vaihteluväli 0-61 ppm) ja verestä mitattu keskiarvopitoisuus oli 0,85 mg/l. (Jang ym. 1993)

Myös toisessa rasvanpoistotehtävissä tehdyssä tutkimuksessa työilman ja veren tetrakloorieteenipitoisuuden välillä todettiin hyvä korrelaatio ($r=0,77$, $p<0,01$, $n=54$). Ilmasta mitatun tetrakloorieteenin geometrinen keskiarvopitoisuus oli 13 ppm (maksimi 46 ppm) ja verestä mitattu geometrinen keskiarvopitoisuus oli 1,1 mg/l (maksimi 3,3 mg/l). Verinäytteet otettiin heti työvuoron jälkeen. (Furuki ym. 2000)

Myös Gobban ym. (2003) tutkimuksessa, jossa selvitettiin kemiallisten pesuloiden työntekijöiden altistumista, havaittiin hyvä korrelaatio ilman ja veren tetrakloorieteenipitoisuuksien välillä ($r=0,94$, $p<0,001$, $n=26$). Ilmasta mitattu tetrakloorieteenin 8 tunnin keskipitoisuus oli 6,4 ppm (vaihteluväli 0,8-33 ppm) ja verestä mitattu keskipitoisuus oli 0,7 mg/l. Verinäytteet kerättiin heti työvuoron jälkeen.

Edellä esitettyjä tuloksia tukee uudehko kemiallisen pesulan työntekijöiden altistumista selvittävä tutkimus, jossa ilman kahdeksan tunnin keskipitoisuus tetrakloorieteenille oli 3,1 ppm, joka vastasi veren tetrakloorieteenipitoisuutta 70,5 $\mu\text{g/l}$ ($r=0,84$, $p<0,001$, $n=18$) (McKernan ym. 2008). Tutkimuksen tuloksista voidaan johtaa, että ilman tetrakloorieteenipitoisuus 10 ppm vastaa veren tetrakloorieteenipitoisuutta n. 0,2 mg/l (= 1,2 $\mu\text{mol/l}$).

Raja-arvo biologiselle altistumisindikaattorille

Työterveyslaitos esittää tetrakloorieteenin (tetrakloorietyleenin) HTP-arvoa vastaavaksi biologiseksi toimenpideraja-arvoksi veren tetrakloorieteenipitoisuutta 1,2 $\mu\text{mol/l}$ (aamunäyte, noin 16 tuntia edellisen altistumisen päätyttyä). Tämä vastaa kahdeksan tunnin HTP-arvoa 10 ppm, mikäli altistuminen tapahtuu yksinomaan hengitysteitse.

Koska tetrakloorietyleeni on todennäköinen syöpävaarallinen aine, suositellaan Työterveyslaitoksen tavoitetasona altistumisen minimoimista alle altistumattomien viiteraja-arvon 0.1 $\mu\text{mol/l}$.

Suomen erityisäitiyslomaohjeistuksen mukaan raskaana olevien ei tule altistua syöpävaarallisiksi tai lisääntymiselle vaarallisiksi arvioituille kemikaaleille. Tästä syystä raskauden aikana veren tetrakloorieteenipitoisuus ei saa ylittää altistumattomien viiteraja-arvoa 0.1 µmol/l.

Muualla asetettuja ohjearvoja

- Yhdysvallat, ACGIH 2009, ohjearvo veren tetrakloorietyleenille 0,5 mg/l (=3 µmol/l), joka vastaa ilman raja-arvopitoisuutta (TLV=Threshold Limit Value) 25 ppm (ACGIH 2009a, 2009b).
- Saksa, DFG 2008, ei ohjearvoa, mutta on laadittu tetrakloorieteenin ilma- ja veripitoisuuden välinen korrelaatiotaulukko: Exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA), esim. ilman tetrakloorieteenipitoisuus 10 ppm vastaa 0,2 mg/l (=1,2 µmol/l) tetrakloorieteeniä veressä (DFG 2008).
- SCOEL 2008, suositeltu raja-arvo veren tetrakloorietyleenille 0,4 mg/l (=2,4 µmol/l), joka vastaa 8 tunnin keskipitoisuutta (TWA=time weighed average) 20 ppm (SCOEL 2008).

Muut biologiset indikaattorit

Tetrakloorieteeniä voidaan määrittää työntekijän virtsasta, mutta verestä mitatut pitoisuudet korreloivat paremmin ilmapitoisuuksien kanssa kuin virtsasta mitatut pitoisuudet. Virtsasta on määritetty myös trikloorietikkahappoa, mutta se ei ole tetrakloorieteenille spesifinen yhdiste. (ACGIH 2009a, 2009b, Aitio ym. 1995, Lauwerys ja Hoet 2001, SCOEL 2008) Tetrakloorieteeniä voidaan mitata myös uloshengitysilmaasta. Tällöin ilmanäytteiden analysointi tulisi suorittaa saman päivän aikana kuin näyte on otettu (ACGIH 2009b).

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial hygienists (2005): Guide to occupational exposure values; TLVs and BEIs. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, USA.
- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial hygienists (2009a): TLVs® and BEIs® Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, Cincinnati, USA.
- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial hygienists (2009b): 2009 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0109CD, Cincinnati, USA.
- Aitio, A., Luotamo, M., Kiilunen, M. (toim.) (1995): Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, Työterveyslaitos, Helsinki, 270-273.
- Aitio, A., Hakala, E., Kiilunen, M., Laitinen, J., Metsälä H., Mikkola, J., Valkonen, S. (toim.) (2006): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2005. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Aitio, A., Hakala, E., Kiilunen, M., Laitinen, J., Mikkola, J., Valkonen, S. (toim.) (2007): Biologinen monitorointi vuositilasto 2006. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Altmann, L., Böttger, A., Wiegand, H. (1990) Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 62(7): 493-9.
- Altmann, L., Wiegand, H., Böttger, A., Elstermeier, F., Winneke, G. (1992): Neurobehavioral and neurophysiological outcomes of acute repeated perchloroethylene exposure. *Appl Psychol* 41 (3), 269-279.
- Altmann, L., Neuhann, H.-F., Krämer, U., Witten, J., Jermann, E. (1995): Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. *Environ Res* 69: 83-89.
- Aschengrau, A., Ozonoff, D., Paulu, C., Coogan, P., Vezina, R., Heeren, T., Zhang, Y. (1993): Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts. *Arch Environ Health* 48: 284-92.

- Aschengrau, A., Rogers, S., Ozonoff, D. (2003): Perchloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer: additional results from Cope Cod, Massachusetts, USA. *Environ Health Perspect* 111:167-73.
- ATSDR (1997): Toxicological profile for tetrachloroethylene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Public Health Service.
- Bagnell, P.C., Ellenberger, H.A. (1977): Obstructive jaundice due to a chlorinated hydrocarbon in breast milk. *Canadian Med Association J* 117: 1047-48.
- Borghoff, S.J., Short, B.G., Swenberg, J.A. (1990): Biochemical mechanisms and pathobiology of alpha 2u-globulin nephropathy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 349-67.
- Bove, F.J., Fulcover, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M., Savrin, J.E. (1995): Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141: 850-862.
- Brodkin, C.A., Daniell, W., Checkoway, H., Echeverria, D., Johnson, J., Wang, K., Sohaey, R., Green, D., Redlich, C., Gretch, D. (1995): Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 52(10): 679-85.
- Buben, J.A., O'Flaherty, E.J. (1985): Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. *Toxicol Appl Pharmacol* 78: 105-122.
- Cai, S-X., Huang, M-Y., Chen Z., Liu, Y-T., Jin, C., Watanabe, T., Nakatsuka, H., Seiji, K., Inoue, O., Ikeda, M. (1991): Subjective symptom increase among dry cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health* 29: 111-121.
- Carney, E.W., Thorsrud, B.A., Dugard, P.H., Zablotny, C.L. (2006): Development toxicity studies in Crl:CS (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Res Dev Reprod Toxicol* 77: 405-12.
- Cavalleri, A., Gobba, F., Paltriniei, M., Fantuzzi, G., Righi, E., Aggazzotti, G. (1994): Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett* 179:162-6.
- Choi, Y.H., Kim, N., Seo, Y.S., Choi, S.J., Yang, J.O., Lee, E.Y., Hong, S.Y., Lee, H.S. (2003): ARF requiring hemodialysis after accidental perchloroethylen digestion. *Am J Kidney Dis* 41:E11.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008): List of MAK and BAT Values 2008, Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace, Bonn, Saksa.
- Doyle, P., Roman, E., Beral, V., Brookes, M. (1997): Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylen. *Occup Environ Med* 54:848-53.
- ECB, European Chemicals Bureau (2007): Draft European Union Risk Assessment Report: Tetrachloroethylene (PERC) Draft human health report (R021_0712_hh_SCHER). European Chemicals Bureau. http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R021_0712_env_hh.pdf
- Eskenazi, B., Wyrobek, A.J., Fenster, L., Katz, D.F., Sadler, M., Lee, J., Hudes, M., Rempel, D.M. (1991): A study of the affect of perchloroethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *Am J Indust Med* 20: 593-600.
- Ferroni, C., Selis, L., Mutti, A., Folli, D., Bergamaschi, E., Franchini, I. (1992): Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology* 13(1):243-7.
- Franchini, I., Cavatorta, A., Falzoi, M., Lucertini, S., Mutti, A. (1983): Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 52(1): 1-9
- Furuki, K., Ukai, H., Okamoto, S., Takada, S., Kawai, T., Miyama, Y., Mitsuyoshi, K., Zhang, Z-W., Higashikawa, K., Ikeda, M. (2000): Monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene by analysis for unmetabolized tetrachloroethene in blood and urine in comparison with urinalysis for trichloroacetic acid. *Int Arch Occup Environ Health* 73, 221-227.
- Gobba, F., Righi, E., Fantuzzi, G., Prexdieri, G., Cavazzuti, L., Aggozzotti, G. (1998): Two-year evolution of perchloroethylene-induced color-vision loss. *Arch Environ Health* 53: 196-8.
- Gobba, F., Righi, E., Fantuzzi, G., Roccatto, L., Predieri, G., Aggazzotti, G. (2003): Perchloroethylene in Alveolar Air, Blood, and Urine as Biologic Indices of Low-Level Exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 45, 1152-1157.
- Gold, L.S., De Roos, A.J., Waters, M., Stewart, P. (2008): Systematic Literature Review of Uses and Levels of Occupational Exposure to Tetrachloroethylene. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 5:12, 807-839.

- Goldberg, M.E., Johnson, H.E., Pozzani, U.C., Smyth, H.F. (1964): Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behavior. I. Evaluation of nine solvent vapors on pole-climb performance in rats. *Am Ind Hyg Assoc J*, 369-375.
- Goldsworthy, T.L., Lyght, O., Burnett, V.L., Popp, J.A. (1988): Potential role of alpha-2 μ -globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene, and pentachloroethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 96(2):367-79.
- Hake, C.L., Stewart, R.D. (1977): Human exposure to tetrachloroethylene: inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect* 21:231-8.
- Hayes, J.R., Condie, L.W., Borzelleca, J.F. (1986): The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats. *Fund Appl Toxicol* 7:119-125.
- Heikkilä, P., Saalo, A. (toim.) (2005): Työpaikkojen ilman epäpuhtausmittaukset 1994-2003. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Hemminki, K., Niemi, M.L., Saloniemä, I., Vainio, H., Hemminki, E. (1980): Spontaneous abortions by occupation and social class in Finland. *Inter J Epidemiol* 9:149-53.
- Hirvonen, A., Valkonen, S. (toim.) (2004): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2003. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Hirvonen, A., Valkonen, S. (toim.) (2005): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2004. Työterveyslaitos, Helsinki.
- IARC, International agency for Research on Cancer (1995): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals, Volume 63, Lyon, France.
- Ikeda, M., Ohtsuji, H., Imamura, T., Komoike, Y. (1972): Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* 29, 99-104.
- Jang, J-Y., Kang, S-K., Chung, H.K. (1993): Biological exposure indices of organic solvents for Korean workers. *Int Arch Occup Environ Health* 65, S219-222.
- Ji, J., Granström, C., Hemminki, K. (2005): Occupational risk factors for kidney cancer: a cohort study in Sweden. *World J Urol* 23:271-8.
- KETSU, Kemian työsuojeluneuvottelukunta (2002): HTP-arvot perustelumuistioita, Tetrakloorietyleni. http://www.ketsu.net/htp/pm_valmiit/tetrakloorietyleni.htm
- Kiilunen, M., Hakala, E., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2008): Biologinen monitorointi vuositilasto 2007. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen, M., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2009): Biologinen monitorointi vuositilasto 2008. Työterveyslaitos, Helsinki. (Julkaisematon)
- Kjellstrand, P., Holmquist, B., Kanje, M., Alm, P., Romare, S., Jonsson, I., Månsson, L., Bjerkemo, M. (1984): Perchloroethylene: Effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 54:414-424.
- Kylin, B., Reichard, H., Sumeigi, I., Yllner, S. (1963): Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene, and chloroform. Single exposure. *Acta Pharmacol Toxicol* 20:16-26.
- Kylin, B., Sumeigi, I., Yllner, S. (1965): Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene, and chloroform. Long-term exposure. *Acta Pharmacol Toxicol* 22:379-385.
- Lauwerys, R., Herbrand, J., Buchet, J.P., Bernard, A., Gaussin, J. (1983): Health Surveillance of Workers Exposed to Tetrachloroethylene in Dry-cleaning Shops. *Int Arch Occup Environ Health* 53, 69-77.
- Lauwerys, R.R., Hoet, P. (2001): Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring, third edition, 350-360.
- Lindbohm, M.L., Hemminki, K., Kyrrönen, P. (1984): Parental occupational exposure and spontaneous abortions in Finland. *Am J Epidemiol* 120:370-8.
- Lynge, E., Andersen, A., Rylander, L., Tinnerberg, H., Lindbohm, M.L., Pukkala, E., Romundstad, P., Jensen, P., Clausen, L.B., Johansen, K. (2006): Cancer in Persons Working in Dry Cleaning in the Nordic Countries, *Environmental Health Perspectives* 114, 2, 213-219.
- McKernan, L.T., Ruder, A.M., Petersen, M.R., Hein, M.J., Forrester, C.L., Sanderson, W.T., Ashley, D.L., Butler, M.A. (2008): Biological exposure assessment to tetrachloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Environmental Health* 7:12.

- Meckler, L.C., Phelps, D.K. (1966): Liver disease secondary to tetrachloroethylene exposure. A case report. *JAMA* 197(8): 662-3.
- Monster, A.C., Boersma, G., Steenweg, H. (1979): Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; Influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health* 42, 303-309.
- Mundt, K.A., Birk, T., Burch, M.T. (2003): Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occupat Environ Health* 76: 473-491.
- Mutti, A., Alinovi, R., Bergamaschi, E., Biagini, C., Cavazzini, S., Franchini, I., Lauwerys, R.R., Bernard, A.M., Roels, H., Gelpi, E., Rosello, J., Ramis, I., Price, R.G., Taylor, S.A., De Broe, M., Nuyts, G.D., Stolte, H., Fels, L.M., Herbort, C. (1992): Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 340: 189-93.
- NEG-DECOS, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards (2003): 133. Tetrachloroethylene (PER), *Arbete och Hälsa*, 14, 1-110.
- NTP, National Toxicology Program (1986): Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). - Technical Report servies no 311. Research Triangle Park, North Carolina, USA.
- Ohtsuki, T., Sato, K., Koizumi, A., Kumai, M., Ikeda, M. (1983): Limited capacity of humans to metabolize tetrachloroethylene. *Int Arch Occupat Environ Health* 51, 381-390.
- Paulu, C., Aschengrau, A., Ozonoff, D. (1999): Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and risk of colon-rectum, lung, and other cancers. *Env Health Perspect* 107: 265-71.
- Pegg, D.G., Zempel, J.A., Braun, W.H., Watanabe, P.G. (1979): Disposition of tetrachloro(¹⁴C)ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 51(3): 465-74.
- Perrin, M.C., Opler, M.G., Harlap, S., Harkavy-Friedman, J., Kleinhaus, K., Nahon, D., Fennig, S., Susser, E.S., Malaspina, D. (2007): Tetrachloroethylene exposure and risk of schizophrenia: Offspring of dry cleaners in a population birth cohort, preliminary findings. *Schizophr Res* 90: 251-4.
- Popp, W., Müller, G., Balthes-Schmitz, B., Wehner, B., Vahrenholz, C., Schmieding, W., Benninghoff, M., Norpoth, K. (1992): Concentrations of tetrachloroethene in blood and trichloroacetic acid in urine in workers and neighbours of dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 393-395.
- Richiardi, L., Boffetta, P., Simonato, L., Forastiere, F., Zambon, P., Fortes, C., Gaborieau, V., Merletti, F. (2004): Occupational risk factors for lung cancer in men and women; a population-based case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 15: 285-94.
- Riihimäki, V., Pfäffli, P. (1978): Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 4(1): 73-85.
- Saland, G. (1967): Accidental exposure to perchloroethylene. *N Y State J Med* 67(17): 2359-61.
- Savolainen, H., Pfäffli, P., Tengen, M., Vainio, H. (1977): Biochemical and behavioural effects of inhalation exposure to tetrachlorethylene and dichloromethane. *J Neuropathol Exp Neurol* 36(6): 941-9.
- Schumann, A.M., Quast, J.F., Watanabe, P.G. (1980): The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 55(2): 207-19.
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2008): Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene), SCOEL/SUM/133. For public consultation. <http://www.ser.nl/en/grenswaarden/~media/Files/Internet/Grenswaarden/SCOEL/GSW353Prov133Tetrachloorethyleen.ashx>
- Seeber, A. (1989): Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicol Teratol* 11(6): 579-83.
- Sonnenfeld, N., Hertz-Picciotto I., Kaye, W.E. (2001): Tetrachloroethylene in drinking water and birth outcomes at the US Marine Corps Base at Camp Lejeune, North Carolina. *Am J Epidemiol* 154: 902-908.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2009): HTP-arvot 2009. Haitalliseksi tunnetut pitoisuudet, Helsinki.
- Taskinen, H., Anttila, A., Lindbohm, M.L., Sallmen, M., Hemminki, K. (1989): Spontaneous abortions and congenital malformations among wives of men occupationally exposed to organic solvents. *SJWEH* 15: 345-52.
- Tsuruta, H. (1977): Percutaneous absorption of organic solvents. II. A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. *Industrial Health* 15: 131-139.

- TTL, Työterveyslaitos (2002): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2001. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2003): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2002. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2010): Työympäristön kemikaalien altistumismittaukset 2004-2007, Työympäristötutkimuksen raporttisarja, 47. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2009b): Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, Näytteenotto-ohje 2009-2010, 15. painos, Työterveyslaitos, Helsinki.
<http://www.ttl.fi/Internet/Suomi/Palvelut/Lisatietoa+palveluista/Tyoterveyslaitoksen+laboratoriot/naytteenotto-ohjeet.htm>
- TTL, Työterveyslaitos (2005): Kemikaalit ja työ, Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Vaughan, T.L., Stewart, P.A., Davis, S., Thomas, D.B. (1997): Work in dry cleaning and incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med* 54:692-695.
- Verplanke, A.J., Leummens, M.H., Herber, R.F. (1999): Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *J Occup Environ Med* 41(1): 11-6.
- Walker, J.T., Burnett, C.A., Lalich, N.R., Sestito, J.P., Halperin, W.E. (1997): Cancer mortality among laundry and dry cleaning workers. *Am J Ind Med* 32:614-619.
- WHO, World Health Organization (2006): Concise International Chemical Assessment Document 68; Tetrachloroethene, WHO/IPCS, Geneve. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad68.htm>
- Zielhuis, G.A., Gijzen, R., van der Gylden, J.W. (1989): Menstrual disorders among dry-cleaning workers. *SJWEH* 15:238.