



Trikloorietaanin (trikloorietyleeni)

TYÖTERVEYSLAITOKSEN PERUSTELUMUISTIO TRIKLOORIETEENIN BIOLOGISEN ALTIUSTUMIS- INDIKAATTORIN TRIKLOORIETIKKAHAPON TOIMENPIDERAJA- ARVOLLE

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	79-01-6
EY No:	201-167-4
Index No:	602-027-00-9
Kaava:	ClHC=CCl ₂
Synonyymit	1,1,2-Trikloorietyleeni Trikloorietaanin Etyleenitrikloridi Asetyleenitrikloridi
Molekyylipaino:	131,39
Muuntokerroin	1 ppm = 5,46 mg/m ³ (20 °C) 1 mg/m ³ = 0,18 ppm (20 °C)
Tiheys	1465 kg/m ³ (20 °C)
Sulamispiste	-85 °C
Liukoisuus veteen	0,1 g/100 ml 20 °C:ssa
Kiehumispiste	87 °C
Höyrynpaine	8,6 kPa (20 °C)

Leimahduspiste:	
Itsesyttymislämpötila	410°C
Varoitusmerkki:	T
R-lauseet	45-36/38-52/53-67
S-lauseet	53-45-61

Trikloorietaanin on helposti haihtuva, kirkas neste, jolla on makeahko, kloroformin kaltainen haju.

Käyttö ja esiintyminen

EU:n alueella myytävästä trikloorietaanista noin puolet käytetään rasvanpoisto- ja puhdistusaineena teollisuudessa ja runsas kolmasosa synteesiraaka-aineena, pääasiassa HFC- ja HCFC-yhdisteiden valmistuksessa (ECB 2004). Suomessa trikloorietaanin pääasiallinen käyttökohde on metallin rasvanpoisto ja puhdistus metalliteollisuudessa, erityisesti metalliosien höyrypesu (Aitio ym. 1995, TTL



Työterveyslaitos

2005a, TTL 2005b). Lisäksi trikloorieteeniä käytetään kumin käsittelyaineissa ja pesuliuottimena mm. kemianteollisuudessa sekä paperi- ja painoteollisuudessa. Trikloorieteeniä voi olla myös kulluttajille tarkoitetuissa tekstiilien tahrannoistaineissa ja liimoissa. Vanhojen kemiallisten pesuloiden ympäristössä maaperä voi sisältää trikloorieteeniä.

Ruotsissa trikloorieteenin käyttö työssä on kielletty.

Altistuminen

Työperäinen altistuminen

Trikloorieteenille voi altistua metallin rasvanpoistotyössä ja muun pesutyön yhteydessä mm. metalli-, muovi- ja paperiteollisuudessa, sekä saastuneen maan käsittelyssä. (Heikkilä ja Saalo 2005).

Työterveyslaitoksen vuosina 2001-2007 tekemissä biomonitorointimittauksissa trikloorietyleenille altistumisen taso oli keskimäärin alle puolet toimenpiderajasta, mutta osassa mittauksia toimenpideraja ylittyi selvästi (taulukko 1) (TTL 2002, 2003, Hirvonen ja Valkonen 2004, 2005). Vuonna 2005 tehdyissä mittauksissa altistumisen taso oli kaikissa tapauksissa alle puolet toimenpiderajasta (Aitio ym. 2006, 2007).

Taulukko 1. Trikloorietyleenin biomonitoroinnin tulokset vuosina 2001-2007. Mitattu aine virtsan trikloorietikkahappo, altistumattomien viiteraja 50 µmol/l, toimenpideraja 360 µmol/l.

Vuosi	Mittausten lukumäärä	Keskiarvo (µmol/l)	Mediaani (µmol/l)	Maksimiarvo (µmol/l)	N > 360 (µmol/l) ^a	N > 120 (µmol/l) ^b
2001	28	133	59	685	3	9
2002	36	113	256	1055	4	6
2003	21	98	5	955	2	4
2004	24	112	27	682	3	7
2005	15	42	15	143	0	3
2006	16	262	76	968	5	7
2007	16	48	15	178	0	2

^a Voimassa olevan toimenpiderajan (360 µmol/l) ylitysten lukumäärä.

^b Tässä muistiossa esitettävän uuden toimenpiderajan (120 µmol/l) ylitysten lukumäärä.

Ei-työperäinen altistuminen

Kuluttajat voivat altistua trikloorieteenille, jos he käyttävät trikloorieteeniä sisältäviä tuotteita kuten puhdistusaineita tai liimoja. Suomessa on havaittu myös muutama kohde, jossa kemialliseen pesuun käytettyä trikloorieteeniä on päässyt maaperään ja pohjaveteen (Jantunen ym. 2005).

Kulkeutuminen elimistöön

Trikloorieteeni imeytyy nopeasti hengitysteitse sekä ihon ja ruuansulatuskanavan kautta. Imeytyminen hengitysteitse kasvaa fyysisen rasituksen lisääntyessä. Toistuvassa altistumisessa se kerääntyy elimistöön. Trikloorieteeni kulkeutuu nopeasti kehon kaikkiin osiin ja läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan veriesteen (ECB 2004, IARC 1995, Aitio ym. 1995, WHO 1985, WHO 1996).



Työterveyslaitos

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

Arviolta 40-70% hengitysteitse saadusta trikloorieteenistä metaboloituu trikloorietanoliksi, sen glukuronidikonjugaatiksi ja trikloorietikkahapoksi. Noin 10% hengitetystä trikloorieteenistä poistuu muuttumattomana uloshengitysilman mukana (IARC 1995, Lauwerys 2001, Monster 1979).

Trikloorieteenillä on elimistössä kaksi keskeistä aineenvaihduntareittiä. Maksan sytokromi P450 -entsyymit katalysoivat pääreittiä hapettaen trikloorieteenin triklooriasetaldehydiksi eli kloraaliksi, joka metaboloituu alkoholi- ja aldehydihydrogenaasin katalysoimana trikloorietanoliksi ja trikloorietikkahapoksi. Toinen aineenvaihduntareitti on trikloorieteenin konjugaatio glutationin kanssa, jonka osuus kokonaisaineenvaihdunnassa on vähäinen. Tämä ns. glutationikonjugaatiovälikäinen metaboliareitti on kuitenkin aineen munuaismyrkyllisten/syöpövaarallisten tuotteiden muodostumisen kannalta toksikogisesti tärkeä. Muodostunut S-(1,2-dikloorivinyyli)glutacioni metaboloituu edelleen S-(1,2-dikloorivinyyli)-L-kysteiiniksi, jonka epäillään olevan vastuussa trikloorieteenin munaistoksisista vaikutuksista (NRC 2006). Alkoholin nauttiminen hidastaa trikloorieteenin aineenvaihduntaa. (IARC 1995, Lauwerys 2001)

Kinetiikka

Trikloorieteenin puoliintumisaika veressä kuvataan 3-vaiheiseksi: 1-vaihe $t_{1/2}=2-3$ min (tehokkaasti perfusoidut kudokset), 2-vaihe $t_{1/2}=30$ min (vähärasvaiset kudokset) ja 3-vaihe 3,5-5 tuntia (rasvatoiset kudokset). Trikloorieteenin pitoisuus veressä kasvaa 5 päiväisen työviikon aikana johtuen sen varastoitumisesta rasvakudokseen (SCOEL 2008). Trikloorietanolin puoliintumisaika veressä on n. 10-25 tuntia ja virtsassa 12-25 tuntia (ACGIH 2001, Lauwerys 2001, WHO 1996). Trikloorietikkahapon puoliintumisajaksi veressä 5 päivää toistuneen altistumisen jälkeen on mitattu 70-100 tuntia (ECB 2004, Monster 1979, SCOEL 2008). Pitkä puoliintumisaika johtuu pääasiallisesti sen vahvasta sitoutumisesta plasman proteiineihin. Trikloorietikkahapon puoliintumisajaksi virtsassa on saatu 50-70 tuntia (ECB 2004). Päivittäin toistuvassa altistuksessa trikloorieteeni ja sen päämetaboliitit trikloorietanoli ja erityisesti trikloorietikkahappo kerääntyvät elimistöön.

Terveysvaikutukset

Eläinkokeiden havainnot

Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset

Trikloorieteenin akuuttimyrkyllisyys koe-eläimissä on vähäistä. LC_{50} rotilla ja hiirillä 4 tunnin hengitystiealtistuksessa on 8500 - 12 000 ppm (46 000 - 65 000 mg/m³) ja 6 tunnin altistuksessa noin 5900 ppm (32 000 mg/m³). LD_{50} rotilla suun kautta annettuna on 5400-7200 mg/kg ja hiirillä noin 2900 mg/kg. LD_{50} kanilla ihon kautta annettuna on yli 20 000 mg/kg. Hengitystiealtistuksessa trikloorieteenin vaikutukset ilmenivät silmä- ja hengitystieärsytyksenä sekä neurologisina oireina, kuten tokkuraisuutena, anestesiaa ja hengityksen lamaantumisenä (ECB 2004).

Rotilla on havaittu reaktiokyvyn heikentymisenä ilmenneitä neurologisia vaikutuksia 4 tunnin hengitystiealtistuksessa 250 ppm (1400 mg/m³) trikloorieteenipitoisuudelle (ECB 2004: Kishi ym. 1993). Vaikutuksen voimakkuus kasvoi pitoisuuden noustessa. Suun kautta annettuna 700 mg/kg kerta-annos aiheutti hiirissä keskushermostovaikutuksia sekä maksamuutoksia (ECB 2004: Jones ym. 1958).



Työterveyslaitos

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Pitkäaikainen trikloorieteenialtistus on aiheuttanut koe-eläimissä vaikutuksia erityisesti keskushermostoon, munuaisiin ja maksaan. Hiiret ovat rottia herkempiä trikloorieteenin maksatoksisuudelle, kun taas munuaisvaikutuksia on havaittu pääasiassa rotilla.

Hermostovaikutukset

Hyvää laboratoriokäytäntöä (GLP) noudattaneessa tutkimuksessa, jossa rottia altistettiin hengitysteitse 250, 800 ja 2500 ppm trikloorieteenipitoisuudelle 13 viikon ajan, havaittiin pitoisuudesta riippuvia muutoksia näköaivokuoren vasteessa ärsykeille 800 ja 2500 ppm pitoisuustasoilla sekä puutteita aivorungon vasteessa ääniärsykeille 2500 ppm pitoisuudessa (ECB 2004: The Dow Chemical Company 1993). Rottien aktiivisuudessa tai käyttäytymisessä ei havaittu muutoksia.

Toisessa tutkimuksessa rottia altistettiin 300, 1000 ja 3000 ppm pitoisuudelle 8 tuntia vuorokaudessa ja 6000 ppm pitoisuudelle 4 tuntia vuorokaudessa 3 päivän ajan (ECB 2004: Arito ym. 1994). Rottien aivosähkökäyrissä (EEG) todettiin muutoksia 3000 ja 6000 ppm pitoisuustasoilla. Kun rottia altistettiin 50, 100 ja 300 ppm pitoisuudelle 8 tuntia vuorokaudessa 6 viikon ajan, aivosähkökäyrissä ei havaittu muutoksia, mutta rottien hereilläoloaika lyheni kaikilla altistustasoilla (ECB 2004: Arito ym. 1994).

Trikloorieteenin pitoisuuden on todettu olevan huomattavasti altistuksen kestoa merkittävämpi tekijä hermostovaikutusten esiintymisessä. Kokeessa, jossa rottia altistettiin 6 h vuorokaudessa 5 päivänä viikossa 800-10 000 ppm pitoisuudelle 1 päivän, 1 viikon, 4 viikon ja 13 viikon ajan, havaittiin rotilla samantasoinen kuulon heikentyminen 6220 ppm (1 vrk), 2990 ppm (1 vko), 2590 ppm (4 vko) ja 2160 ppm (13 vko) pitoisuustasoilla (Boyes ym. 2000).

Munuaistoksisuus

Kokeessa, jossa hiiriä ja rottia altistettiin hengitysteitse 100, 300 ja 600 ppm pitoisuudelle 7 h vuorokaudessa 5 päivänä viikossa 18 kk:n ajan, havaittiin rotilla muutoksia munuaissoluissa 300 ja 600 ppm pitoisuustasoilla (ECB 2004: Maltoni ym. 1986). Hiirillä vaikutuksia munuaisiin ei havaittu.

Kokeessa, jossa rotille annettiin suun kautta 500 ja 1000 mg/kg ja hiirille 1000 mg/kg trikloorieteeniä viidesti viikossa 24 kk:n ajan, todettiin suurimmalla osalla altistuneista eläimistä munuaissolujen laajentumista (ECB 2004: NTP 1990). Rotilla vaikutukset olivat voimakkampia kuin hiirillä. Toisessa kokeessa samoilla annostasoilla rotilla havaittiin vakavia vaurioita munuaiskudoksessa (ECB 2004: NTP 1988).

Kun rotille annettiin trikloorieteeniä suun kautta 50 ja 250 mg/kg viidesti viikossa 12 kk:n ajan, havaittiin muutoksia munuaissoluissa 250 mg/kg annostasolla, mutta ei alemmalla annoksella (ECB 2004: NTP 1990).

Maksatoksisuus

Kokeessa, jossa rottia altistettiin 372 ppm trikloorieteenipitoisuudelle 30 minuuttia päivässä 17 viikon ajan, maksan toimintahäiriöön viittaavien entsyymien pitoisuus veressä kasvoi kuudennesta viikosta alkaen (ECB 2004: Fonzi ym. 1967). Toisessa kokeessa, jossa rottia altistettiin 376 ppm trikloorieteenipitoisuudelle 8, 12 ja 24 viikon ajan, havaittiin 12 ja 24 viikkoa altistetuissa rotissa maksan laajentumista ja rasvoittumista sekä kudosaivourioita (NRC 2006: Kumar ym. 2001).

Kun hiiriä, rottia ja gerbiilejä altistettiin 30 päivän ajan 150 ppm trikloorieteenipitoisuudelle, todettiin hiirillä huomattavaa ja muilla lajeilla vähäisempää maksan painon nousua (ECB 2004: Kjellstrand ym. 1981).

Karsinogeenisuus



Työterveyslaitos

Trikloorieteenin karsinogeenisuutta koe-eläimissä on selvitetty useissa pitkäaikaistutkimuksissa. Trikloorieteeni on aiheuttanut hiirissä maksakasvaimia sekä hengitystiealtistuksessa että suun kautta annettuna ja keuhkokasvaimia hengitystiealtistuksessa. Rotissa trikloorieteeni on aiheuttanut muiden munuaistoksisten vaikutusten ohella munuaiskasvaimia sekä hengitystiealtistuksessa että suun kautta annettuna.

Kattavassa koesarjassa, jossa hiiriä ja rottia altistettiin hengitysteitse 100, 300 ja 600 ppm trikloorieteenipitoisuudelle 7 h vuorokaudessa 5 päivänä viikossa 18 kk:n ajan, havaittiin hiirillä annoksesta riippuva lisäys keuhkokasvainten esiintymisessä 300 ja 600 ppm pitoisuustasoilla sekä lisäys maksakasvainten esiintymisessä 600 ppm pitoisuudessa (ECB 2004: Maltoni ym. 1986). Rotilla havaittiin annoksesta riippuva lisäys kiveskasvainten (leydiginsolukasvainten) esiintymisessä kaikilla pitoisuustasoilla. Lisäksi korkeimmalla pitoisuustasolla (600 ppm) 5/135 rotalla havaittiin munuaiskasvaimia, joita ei kontrolliryhmässä tai alemmilla pitoisuustasoilla esiintynyt lainkaan.

Kokeessa, jossa hiiriä ja rottia altistettiin hengitysteitse 50, 150 ja 450 ppm pitoisuudelle 7 h vuorokaudessa 5 päivänä viikossa 24 kk:n ajan, todettiin hiirillä merkittävä lisäys keuhkokasvainten esiintymisessä 150 ja 450 ppm pitoisuustasoilla (ECB 2004: Fukuda ym. 1983). Rotilla ei havaittu vaikutuksia kasvainten ilmaantumiseen.

Kokeessa, jossa hiiriä, rottia ja hamstereita altistettiin hengitysteitse 100 ja 500 ppm pitoisuudelle 6 h vuorokaudessa 5 päivänä viikossa 18 kk:n ajan, kasvainten esiintymisessä ei havaittu muutoksia (ECB 2004: Henschler ym. 1980). Naarashiirillä havaittu lisäys pahanlaatuisen lymfooman esiintymisessä molemmilla annostasoilla liitettiin viruksen aktivoitumiseen.

Kokeessa, jossa rotille annettiin suun kautta 500 ja 1000 mg/kg ja hiirille 1000 mg/kg trikloorieteeniä viidesti viikossa 24 kk:n ajan, todettiin altistuneilla hiirillä merkittävä lisäys maksakasvainten esiintymisessä (ECB 2004: NTP 1990). Rotilla todettiin pieni, mutta tilastollisesti merkittävä lisäys munuaiskasvainten esiintymisessä molemmilla annostasoilla.

Trikloorieteenin aiheuttama maksakasvainten lisääntynyt esiintyminen hiirissä on liitetty oksidatiivisessa aineenvaihduntareitissä syntyvien tuotteiden, kuten trikloorietikkahapon, aiheuttamiin muutoksiin maksasoluissa (peroksisomien proliferaatio). Rotissa ja ihmisissä trikloorietikkahapon muodostuminen on huomattavasti vähäisempää kuin hiirissä, joten voidaan olettaa, että vaikutuksia maksakasvainten esiintymiseen ilmeni vasta selvästi suuremmilla annostasoilla (ECB 2004, NRC 2006).

Hengitystiealtistuksen hiirillä aiheuttama keuhkokasvainten lisääntyminen on liitetty trikloorieteenin aineenvaihduntatuotteen kloraalihydraatin kertymiseen hiirten keuhkosoluihin (Clara-soluihin). Vastaavaa ilmiötä ei ole havaittu rottien tai ihmisen keuhkosoluissa (ECB 2004, NRC 2006).

Mutageenisuus

Trikloorieteeni itsessään heikosti mutageeninen, mutta sen aineenvaihduntatuotteet S-(1,2-dikloorivinyyli)glutathioni ja (1,2-dikloorivinyyli)-L-kysteiini mutageenisia (Ames-testi, unscheduled DNA synthesis, adduktimuodoastus) (NRC 2006).

Trikloorieteeni on aiheuttanut DNA-vaurioita ja mikrotumia rotan ja ihmisen munuaissoluissa *in vitro* (muutokset lisääntyivät annoksen kasvaessa) sekä rottien munuaissoluissa *in vivo* (suun kautta, annos puolet LD₅₀-annoksesta) (NRC 2006: Robbiano ym. 2004)

Lisääntymismyrkyllisyys

NRC:n asiantuntijakomitean mukaan useiden jyrсийöillä tehtyjen tutkimusten mukaan trikloorieteeni on toksinen spermanmuodostukselle ja sen hedelmöityskyvylle. Se on reproduktiotoksinen myös naaraissa (Berger and Horner 2003).



Työterveyslaitos

Ihmisiä koskevat tiedot

Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset

Trikloorietaanä on aikaisemmin käytetty nukutusaineena noin 5000 - 20 000 ppm pitoisuutena. Anestesiakäyttöön liittyvät sairaus- tai kuolemantapaukset ovat olleet hyvin harvinaisia. Tapaturmaisen altistumisen erittäin suurille pitoisuuksille (useita tuhansia ppm:iä) on yksittäistapauksissa raportoitu aiheuttaneen maksa- ja munuaisvaurioita sekä kuolemaan johtaneita sydämen toimintahäiriöitä (ECB 2004).

Lyhytaikaisen trikloorietaanialtistuksen hermostovaikutuksia on tutkittu useissa vapaaehtoisilla tehdyissä kokeissa. Vähäisiä vaikutuksia psyykkiseen ja motoriseen suorituskykyyn on havaittu 8 tunnin altistuksessa 110 ppm (600 mg/m³) pitoisuudelle, mutta ei alemmilla altistustasoilla (ECB 2004: Salvini ym. 1971). Kahden tunnin altistus 1000 ppm (5500 mg/m³) pitoisuudelle aiheutti selvän heikentymisen psykomotorisessa suorituskykyvyssä, mutta kahden tunnin altistuksella 300 ppm (1600 mg/m³) tai 100 ppm (550 mg/m³) pitoisuudelle ei havaittu merkittävää vaikutusta (ECB 2004: Vernon & Ferguson 1969).

Subjektiiuisia vaikutuksia, kuten uneliaisuutta ja päänsärkyä, on raportoitu 4 tunnin altistuksessa 80 ppm (440 mg/m³) pitoisuudelle ja 6 tunnin altistuksessa 50 ppm (270 mg/m³) ja 100 ppm (550 mg/m³) pitoisuudelle (ECB 2004: Nomiyama & Nomiyama 1977, Ertle ym. 1972). Tietotekniikkapohjaisen farmakokineettisen mallin (PBPK, Physiologically Based Pharmacokinetic modeling) ja Monte Carlo simulaation avulla on johdettu pitoisuus 30 ppm, jossa haitallisia hermostovaikutuksia ei pitäisi esiintyä (NOAEC, No Adverse Effect Concentration) (Simon 1997).

EU:n riskinarviointi raportin mukaan ihmiskokemus ja eläinkokeet osoittavat trikloorietaanin sekä kerta- että toistuvan altistuksen jälkeen ärsyttävän ihoa, mikä johtuu aineen rasvaa liuottavasta ominaisuudesta. Aine on luokiteltava myös silmiä ärsyttäväksi (ECB 2004).

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Hermostovaikutukset

On monia vanhoja raportteja (vuosilta 1950-70), joissa työperäinen trikloorietaanialtistus on aiheuttanut neurologisia oireita (huimaus, uneliaisuus, päänsärky) (ECB 2004) - useissa tapauksissa raportoitu altistuksen määrä on epävarma ja kontrolliryhmä puuttuu. Esim. metalliteollisuudessa noin 3 vuotta työskennelleillä 50-100 ja 150-250 ppm pitoisuuksille altistuneilla on altistumistasosta riippuvia neurologisia oireita ja muutoksia veren albumiini ja gamma-globuliinitasoissa. Alle 50 ppm pitoisuuksille altistuneilla neurologiset oireet olivat yksittäisiä ja verenkuvaa normaali (ECB 2004: Takamatsu 1962). Keskimäärin 16 vuotta trikloorietaanille (selvitystä edeltäneet 3 vuotta 17 ppm, sitä edelliset 8 vuotta 35 ppm ja sitä aikaisemmin 70 ppm) altistuneilla painajilla muutoksia oli hermojen (kolmoisherma, pohjeherma) toiminnassa (ECB 2004: Ruijiten ym. 1991).

Trikloorietaanä rasvanpoistossa käyttäneillä työntekijöillä altistumisen kestosta riippuva heikentyminen kognitiivisissa kyvyissä sekä motivaatiossa ja aloitteellisuudessa. Muutokset tilastollisesti merkittäviä vain pisimpään (7-36 vuotta) altistuneiden ryhmässä (ECB 2004: Rasmussen ym. 1993)

Munuais- ja maksatoksisuus

Trikloorietaanin munuaistoksisuudesta on saatu viitteitä muutamissa tutkimuksissa. Altistuneilla työntekijöillä havaittiin merkittävästi enemmän munuaisvaurioon tai munuaisen toimintahäiriöön viittaavaa valkuaisvirtsaaisuutta ja kasvanutta entsyymiaktiivisuutta altistumattomiin työntekijöihin verrattuna (NRC 2006: Brüning ym. 1999b, Green ym. 2004). Muutoksia ei todettu alle 10 ppm keskimääräisillä pitoisuuksilla, mutta pieniä viitteitä munuaisten toimintahäiriöstä havaittiin keski-



Työterveyslaitos

määrin 32 ppm pitoisuustasolla (Selden ym. 1993, Green ym. 2004). Myös trikloorieteenille altistuneilla munuaissyöpöpotilailla on havaittu lisääntyneitä valkuaisvirtsaaisuutta altistumattomiin munuaissyöpöpotilaisiin verrattuna (NRC 2006: Brüning ym. 1999a, Bolt ym. 2004).

Maksatoksisuus: muutamia tapaustutkimuksia; altistuneilla raportoitu myös korkeampia veren kolesterolin ja sappihappopitoisuuksia (NRC 2006) - kokonaisnäyttö on kuitenkin hatarahkoa.

Karsinogeenisuus ihmisessä

Trikloorieteenin karsinogeenisuudesta on runsaasti epidemiologisia tutkimuksia — sekä kohortti-pohjaisia että tapaus-verrokkitutkimuksia. Erityisesti uudemmissa tutkimuksissa on saatu näyttöä korkean työperäisen trikloorieteenialtistuksen yhteydestä munuaissyövän esiintymiseen. Tärkeimmät tutkimukset ja niiden tarkastelu ovat seuraavissa lähteissä: Henschler ym. 1995, Raaschou-Nielsen ym. 2003, Zhao ym. 2005; Vamvakas ym. 1998, Pesch ym. 2000a, Brüning ym. 2003, NRC 2006, Charbotel ym. 2006. International Agency for Research on Cancer (IARC) on luokitellut trikloorieteenin todennäköisesti ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 2A) (IARC 2008). Euroopan Unioni on luokitellut trikloorieteenin syöpää aiheuttavaksi (ryhmä 2, R45).

Mutageenisuus ihmisessä

Korkeille trikloorieteenipitoisuuksille työssä altistuneilla on havaittu mutaatioita (syöpä)solujen lisääntymistä rajoittavassa VHL-geenissä (Von Hippel-Lindau) (NRC 2006: Brauch ym. 1999, 2004).

Lisääntymismyrkyllisyys

Epidemiologisissa tutkimuksissa (trikloorieteenillä saastunut juomavesi/asuinympäristö) on saatu viitteitä vaikutuksesta sikiön kasvuun ja kehitykseen (koko, sydämen kehitys) (NRC 2006). Selvät päätelmä trikloorieteenin lisääntymismyrkyllisyydestä vaativat tuekseen vielä lisäselvityksiä.

Valtioneuvoston asetuksen 1335/2004 mukaan tähän ryhmään luokiteltujen kemikaalien voidaan arvioida vaarantavan äidin ja sikiön terveyden (TTL 2007).

HTP-arvo

Trikloorieteenille asetettu haitallinen tunnettu pitoisuus (HTP-arvo) on 10 ppm (50 mg/m³) 8 tunnin keskiarvopitoisuutena (STM 2007).

Virtsan trikloorietikkahappo altistumisen indikaattorina

Analytyttiset menetelmät ja näytteenotto

Virtsan trikloorietikkahappo-pitoisuuden määrittämistä käytetään monessa maassa työssä altistumisen arviointiin. Käytössä on modifikaatioita kolorimetriaan perustuvista menetelmistä ja kaasukromatografisia menetelmiä (WHO 1996, ACGIH 2001). Virtsan trikloorietikkahappo-määrittämisen on todettu ilmaisevan hyvin elimistöön kertyneen trikloorieteenin pitoisuuden. Työterveyslaitoksella virtsaan erittyneen trikloorietikkahapon pitoisuus määritetään kolorimetrisella ns. Fujiwara reaktioon perustuvalla menetelmällä. Virtsanäyte suositellaan otettavan heti työvuoron päätyttyä (iltanäyte) työviikon tai altistumisjakson lopulla TCA:n maksimipitoisuuden mittaamiseksi (TTL 2007). Johtuen TCA:n huomattavan pitkästä puoliintumisajasta (t_{1/2} = 70-100 tuntia) sen erityis virtsaan pysyy tämänkin jälkeen erittäin korkeana parin seuraavan vuorokauden aikana.



Työterveyslaitos

Altistumattomien 'viitearvot'

Altistumattomien viiteraja on 50 $\mu\text{mol/l}$, joka vastaa Työterveyslaitoksen nykyisen analyysimenetelmän määrittäytasoa virtsanäytteestä. Työssään altistumattomilla työntekijöillä trikloorieteeniä ei yleensä ole virtsassa.

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Hengitysteitse tapahtuvan trikloorieteenialtistumisen ohella virtsan trikloorietikkahappo-pitoisuutta lisää etenkin ihon kautta nestemäiselle kemikaalille altistuminen. Työpaikan ilman trikloorieteenipitoisuus ei täten riittävän luotettavasti kuvaa elimistöön kertyneen kemikaalin kokonaismäärää. Virtsanäytteen ottoaika työviikon tai altistumisjakson lopulla työvuoron jälkeen tuottaa suurimman vasteen analyysissä, kuvaten jakson aikana kehoon kertyneen kemikaalin pitoisuutta. Alkoholin nauttiminen altistumisjakson aikana pienentää saatavaa tulosta. Samanaikainen altistuminen tetra-kloorieteenille kasvattaa analyysissä saatavaa tulosta (Lauwerys 2001, WHO 1996).

Perustelut biologiselle raja-arvolle

Trikloorieteenin nykyinen HTP-arvo 10 ppm (HTP-arvot 2007) on terveysperusteinen. Sen katsotaan ehkäisevän neurologisten haittojen ja työperäisen syövän syntyä sekä -karsinogeenisiä kohde-elinvaikutuksia (ACGIH 2007a, ECB 2004, SCOEL 2008). Haitallisia hermostovai-
kutuksia ei ole havaittu alle 30 ppm pitoisuuksissa (SCOEL 2008, Simon ym. 1997). Munuaisvaurioon viittaavia varhaisvaikutuksia ei ole havaittu virtsan entsyymeistä tai proteiineista alle 10 ppm pitoisuuksilla, 32 ppm keskiarvopitoisuudella on havaittu vähäisiä muutoksia munuaisten toiminnassa (Green ym. 2004, Selden ym. 1993).

Ilman trikloorieteenipitoisuuden ja virtsan trikloorietikkahapon välinen korrelaatio on hyvä (ACGIH 2001, Aitio ym. 1995, SCOEL 2008). Tutkimuksissa havaitun lineaarisen korrelaation ja sitä tukevan farmakokineettisen laskentamallin mukaan 10 ppm/8 tuntia ilmapitoisuutta vastaa trikloorietikkahapon virtsapitoisuus 20 mg/l (=120 $\mu\text{mol/l}$) (ACGIH 2001, SCOEL 2008). ACGIH:n uusin BEI-arvosuositus virtsan trikloorietikkahapolle on 15 mg/l vastaten n. 100 $\mu\text{mol/l}$, mikä perustellaan tutkimuksilla, joissa 15 mg/l on havaittu vastaavan 8 tunnin ja 10 ppm:n altistumistasoa (ACGIH 2008a). Työterveyslaitoksen analyysitulokset korjataan suomalaisten työntekijöiden virtsan keskimääräiseen suhteelliseen tiheyteen 1,021, mutta ACGIH:n uusin BEI-arvo ei perustu tiheyskorjattuun menetelmään. Tästä syystä edellä mainittujen raja-arvojen voidaan katsoa olevan keskenään vertailukelpoisia.

Raja-arvo biologiselle altistusindikaattorille

Työterveyslaitoksen asettama nykyinen toimenpideraja (työvuoron jälkeen altistumisjakson lopulla otettava näyte) virtsan TCA:n pitoisuudelle on 360 $\mu\text{mol/l}$, joka vastaa 8 tunnin altistumista trikloorieteenin ilmapitoisuudelle 30 ppm. Työterveyslaitos esittää TCA:n uudeksi biologiseksi toimenpideraja-arvoksi 120 $\mu\text{mol/l}$, joka vastaa trikloorieteenin nykyistä 10 ppm:n HTP-arvoa. Analyysin tulokset korjataan suomalaisten työntekijöiden virtsan keskimääräiseen suhteelliseen tiheyteen 1,021.



Työterveyslaitos

Muulla asetetut ohjearvot

- Japani 2007, virtsan trikloorietikkahappo 50 mg/l (~306 µmol/l), OEL 25 ppm (135 mg/ m³) (8 tuntia) (JSOH 2007).
- Yhdysvallat, ACGIH 2008, virtsan trikloorietikkahappo, BEI-arvo on 15 mg/l (~92 µmol/l), veren konjugoitumaton trikloorietanoli BEI= 0,5 mg/l. TLV-pitoisuus 10 ppm (8 tuntia), STEL 25 ppm (ACGIH 2008b).

Muut biologiset indikaattorit

Veren konjugoitumattoman trikloorietanolin määrittäystä on käytetty trikloorieteenialtistumisen arviointiin. Menetelmä soveltuu parhaiten kuluneen päivän altistumisen arviointiin. Trikloorietikkahapon määrittäyksestä verestä on raportoitu (Monster 1979). Invasiivisina menetelminä verianalyysit ovat jääneet vähäiseen käyttöön. Virtsan trikloorietanolin ja -etikkahapon summapitoisuutta on käytetty trikloorialtistumisen arviointiin (ACGIH 2001, WHO 1996). Munuaistoksisuuden varhaisvaikeutusten toteamiseksi on tutkittu virtsan entsyymiaktiivisuutta ja markkeriproteiineja (Brüning ym. 1999b, Bolt ym. 2004, Green ym. 2004, Selden ym. 1993).

Viitteet

ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed., Cincinnati, USA, 2001.

ACGIH. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed., Cincinnati, USA, 2007a.

ACGIH. 2007 Guide to Occupational Exposure Values, Cincinnati, USA, 2007b.

ACGIH. Trichloroethylene: BEI 7th Ed. Documentation, Publication #7DOC-695, 2008, 2008a. (17 p.)

ACGIH. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, Cincinnati, USA, 2008b.

Aitio A, Luotamo M, Kiilunen M (toim.). Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, Työterveyslaitos, Helsinki, 1995, 292-294.

Aitio A, Hakala E, Kiilunen M, Laitinen J, Metsälä H, Mikkola J, Valkonen S (toim.). Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2005. Työterveyslaitos, Helsinki, 2006.

Aitio A, Hakala E, Kiilunen M, Laitinen J, Mikkola J, Valkonen S (toim.). Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2006. Työterveyslaitos, Helsinki, 2007.

Arito H, Takahashi M, Ishikawa T. Effect of subchronic inhalation exposure to low-level trichloroethylene on heart rate and wakefulness-sleep in freely moving rats. Jpn J Ind Health 1994;36:1-8.

Berger T, Horner CM. In vivo exposure of female rats to toxicants may affect oocyte quality. Reprod Toxicol 2003;17(3):273-281.



Työterveyslaitos

Bolt HM, Lammert M, Selinski S, Bruning T. Urinary alpha1-microglobulin excretion as biomarker of renal toxicity in trichloroethylene-exposed persons. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77(3): 186-190.

Boyes WK, Bushnell P J, Crofton KM, Evans M, Simmons JE. Neurotoxic and pharmacokinetic responses to trichloroethylene as a function of exposure scenario. *Environ Health Perspect* 200; 108(Suppl. 2): 317-322.

Brauch H, Weirich G, Klein B, Rabstein S, Bolt HM, Bruning T. 2004. VHL mutations in renal cell cancer: Does occupational exposure to trichloroethylene make a difference? *Toxicol Lett* 2004; 151(1): 301-310.

Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Storkel S, Wohl T, Bruning T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(10): 854-861.

Brüning T, Mann H, Melzer H, Sundberg AG, Bolt H M. Pathological excretion patterns of urinary proteins in renal cell cancer patients exposed to trichloroethylene. *Occup Med (Lond)* 1999a; 49(5): 299-305.

Brüning T, Sundberg AG, Birner G, Lammert M, Bolt HM, Appelkvist EL, Nilsson R, Dallner G. Glutathione transferase alpha as a marker for tubular damage after trichloroethylene exposure. *Arch Toxicol* 1999b; 73(4): 246-254.

Brüning, T, Pesch B, Wiesenhutter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: Results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *Am J Ind Med* 2003; 43(3): 274-285.

Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin JL, Bergeret A. Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Ann Occup Hyg* 2006; 50: 777-787.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste 2007, Bonn, Saksä, 2007.

ECB, European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Report: Trichloroethylene. European Chemicals Bureau, Ispra, 2004. http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/trichloroethylenereport018.pdf

Ertle T, Henschler D, Müller G, Spassowski M. Metabolism of trichloroethylene in man. I. The significance of trichloroethylene in long-term exposure conditions. *Arch Toxicol* 1972; 29: 171-188.

Fonzi S, Focardi L, Raddi R. Trichloroethylene as a hepatotoxic substance. Experimental study in chronic poisoning. *Lav Um* 1967; (Suppl 12) 29: 94-110.

Green T, Dow J, Ong CN, Ng V, Ong HY, Zhuang ZX, Yang XF, Bloemen L. Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene. *Occup Environ Med* 2004; 61(4): 312-317.

Heikkilä, P, Saalo A. Työpaikkojen ilman epäpuhtausmittaukset 1994-2003. Työterveyslaitos, Helsinki, 2005.



Työterveyslaitos

- Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B, Ulm K. Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethylene. *Arch Toxicol* 1995;69(5):291-299.
- Hirvonen A, Valkonen S (toim.). Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2003. Työterveyslaitos, Helsinki, 2004.
- Hirvonen A, Valkonen S (toim.). Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2004. Työterveyslaitos, Helsinki, 2005.
- HSE, Health and Safety Executive. EH40/2005 Workplace exposure limits, Iso-Britannia, 2005.
- HTP-arvot 2007. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki: Sosiaali- ja Terveysministeriö, 2007.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63, Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals, 1995: 75-158.
- IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2008. Complete List of Agents evaluated and their classification <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- Jantunen M, Komulainen H, Nevalainen A, Tuomisto J, Venäläinen R, Viluksela M. Selvitys elinympäristön kemikaaliriskeistä, Kansallisen kemikaaliohjelman taustaselvitys. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 11 Helsinki: Kansanterveyslaitos, 2005. p 261.
- Jones WM, Margolis G, Stephen CR. Hepatotoxicity of inhalation anaesthetic drugs. *Anaesthesiology* 1958;19:715-723.
- JSOH, The Japan Society for Occupational Health. Recommendation of Occupational Exposure Limits (2007-2008). *J Occup Health* 2007;49:328-344.
- Kishi R, Harabuchi I, Ikeda T, Katakura Y, Miyake H. Acute effects of trichloroethylene on blood concentrations and performance decrements in rats and their relevance to humans. *Br J Ind Med* 1993;50:470-480.
- Kjellstrand P, Kanje M, Mansson L, Bjerkemo M, Mortensen I, Lanke J, Holmquist B. Trichloroethylene: effects on body and organ weights in mice, rats and gerbils. *Toxicology* 1981;21:105-115.
- Kumar P, Prasad AK, Maji BK, Mani U, Dutta KK. Hepatotoxic alterations induced by inhalation of trichloroethylene (TCE) in rats. *Biomed Environ Sci* 2001;14(4):325-332.
- Lauwerys RR, Hoet P. Industrial Chemical exposure: Guidelines for Biological Monitoring, 2001. 3rd ed., 340-350.
- Maltoni C, Lefermine G, Cotti G. Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. In: Maltoni C, Mehlman MA (eds.). *Archives of Research on Industrial Carcinogenesis*. Princeton, NJ: Princeton Scientific 1986; Vol. 5:1-393.
- Monster AC, Boersma G, Duba WC. Kinetics of Trichloroethylene in Repeated Exposure of Volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;42:283-292.



Työterveyslaitos

Nomiyama K, Nomiyama H. Dose-response relationship for trichloroethylene in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1977; 39: 237-248.

NRC, US National Research Council. *Assessing the Human Health Risk of Trichloroethylene: Key Scientific Issues*. U.S. National Research Council, Washington D.C, 2006.

<http://www.nap.edu/catalog/11707.html>

NTP, US National Toxicology Program. *Carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorhydrinin) (CAS No 79-01-6) in Fischer-344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. US National Toxicology Program. NTP, Research Triangle Park, NC, 1990.

Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W, MURC Study Group. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: Agent-specific results from a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 2000a; 29(6): 1014-1024.

Raaschou-Nielse, O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE, Olsen JH. Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: A cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158(12): 1182-1192.

Rasmussen K, Jeppesen HJ, Sabroe S. Solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Am J Ind Med* 1993; 23: 779-792.

Robbiano L, Baroni D, Carrozzino R, Mereto E, Brambilla G. DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney. *Toxicology* 2004; 204(2-3): 187-195.

Ruijten MWMM, Verbeck MM, Salle HJA. Nerve function in workers with long-term exposure to trichloroethene. *Br J Ind Med* 1991; 48: 87-92.

Salvini M, Binaschi S & Riva M. Evaluation of the psychophysiological functions of humans exposed to trichloroethylene. *Br J Ind Med* 1971; 28: 293-295.

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits. *Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Trichloroethylene, SCOEL/SUM/142, 2008. Draft* (for public consultation).

Selden A, Hultberg B, Ulander A, Ahlborg G Jr. Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and the urinary excretion of N-acetyl-β-D-glucosaminidase. *Arch Toxicol* 1993; 67: 224-226.

Simon TW. Combining Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling with Monte Carlo Simulation to Derive an Acute Inhalation Guidance Value for Trichloroethylene. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997; 26: 257-270.

Takamatsu M. Health hazards of workers exposed to trichloroethylene vapour. II. Exposure to trichloroethylene degreasing operations in a communicating machine factory. *Kumamoto Med J* 1962; 15: 43-54.

The Dow Chemical Company. *Neurotoxicological examination of rats exposed to trichloroethylene vapour for 13 weeks*. Unpublished report, 1993. Referoitu: ECB: European Union Risk Assessment Report, Trichloroethylene. European Chemicals Bureau, 2004.



TTL. Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2001. Helsinki: Työterveyslaitos, 2002.

TTL. Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2002. Helsinki: Työterveyslaitos, 2003.

TTL . Kemikaalit ja työ: Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Helsinki: Työterveyslaitos, 2005a (http://www.ttl.fi/fi/kemikaaliturvallisuus/ainekohtaista_kemikaalitieto/kemikaalit_ja_ty%C3%B6/Sivut/default.aspx).

TTL. KAMAT-tietokortti: Metallin rasvanpoisto. Helsinki: Työterveyslaitos, 2005b. (<http://www.ttl.fi/partner/kamat/Sivut/default.aspx>).

TTL. Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, Näytteenotto-ohje 2007-2008. Helsinki: Työterveyslaitos, 2007. <http://www.ttl.fi/biomonitorointi>

Vamvakas S, Bruning T, Thomasson B, Lammert M, Baumuller A, Bolt F, Dekant W, Birner G, Henschler D, Ulm K. Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene. J Cancer Res Clin Oncol 1998;124(7):374-382.

Vernon RJ, Ferguson RK. Effects of trichloroethylene on visual motor performance. Arch Environ Health 1969;18:894-900.

WHO, World Health Organization. International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 50, Trichloroethylene, 1985.

WHO. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace Guidelines, Occupational Health for All, 1996; Volume 1: 218-226.

Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morganstern H, Ritz B. Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. Am J Ind Med 2005;48(4):249-258.