

Koboltti ja sen epäorgaaniset yhdisteet

TYÖTERVEYSLAITOKSEN PERUSTELUMUISTIO KOBOLTTIN JA SEN EPÄORGAANISTEN YHDISTEIDEN BIOLOGISEN ALTISTUMISIINDIKAATTORIN TOIMENPIDERAJA-ARVOLLE

Esitettävä biologinen toimenpideraja-arvo on 130 nmol kobolttia/l virtsaa.

Koska koboltti ja sen epäorgaaniset yhdisteet on arvioitu ihmiselle mahdollisesti syöpää aiheuttaviksi aineiksi, suositellaan Työterveyslaitoksen tavoitetasona altistumisen minimoimista alle altistumattomien viiteraja-arvon 25 nmol/l.

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	7440-48-4 (metalli)
EEC indeksi No:	027-001-00-9 (metalli)
EY No (EINECS No):	231-158-0 (metalli)
Kaava:	Co
Synonyymit:	-
Atomipaino:	58,9
Sulamispiste:	1493°C
Kiehumispiste:	2870°C
Tiheys:	8,92

Koboltti on hopeanvalkoinen metalli. Koboltti on korroosion kestävä, vahvaa ja magneettista. Se ei liukene veteen. Kobolttikloridi, kobolttinitraatti, kobolttifosfaatti ja kobolttisulfaatti ovat vesiliukoisia. Kobolttikarbonaatti ja kobolttihydraatti sen sijaan eivät liukene veteen.

Varoitusmerkki:	Xn (metalli); T,N (kloridi ja sulfaatti) R42/43 (metalli); Carc. Cat. 2; 50/53 R49;Xn; R22; R42/43;N; R50-53 (kobolttikloridi), Carc. Cat. 2; R49 (sulfaatti)
Luokitus (EU):	C ≤ 25 % T; R49-22-42/43; 1 % ≤ C < 25 % T; R49-42/43; 0,01 % ≤ C < 1 % T; R49 (kloridi); Carc. Cat. 2; R50/53 R49;Xn; R22 (sulfaatti)
R-lauseet:	42/43-53 (metalli); 49-22-42/43-50/53 (kloridi ja sulfaatti)
S-lauseet:	(2-)22-24-37 (metalli); (2-)22 - 53 - 45 - 60/61 (kloridi ja sulfaatti)

Uuden lainsäädännön (CLP) mukaiset luokitukset (EY 2008)

Kansainvälinen kemiallinen yksilöinti	Luokitus		Merkinnät		Erityiset pitoisuusrajat ja M-kertoimet
	Vaaraluokka- ja kategoriakoodi(t)	Vaaralausekeko odit	Varoitusmerkki huomiosanakkoodit	Vaaralausekekoodit	
koboltti	Resp. Sens 1; Skin Sens 1; Aquatic Chronic 4	H334 H317 H413	GHS08 Dgr	H334 H317 H413	
kobolttiok-sidi	Acute Tox. 1; Skin Sens 1; Aquatic Acute 1; Aquatic Chronic 1	H302 H317 H400 H410	GHS07 GHS09 Wng	H302 H317 H410	
kobolttisul-fidi	Skin Sens 1; Aquatic Acute 1; Aquatic Chronic 1	H317 H400 H410	GHS07 GHS09 Wng	H317 H410	
kobolttidi-kloridi	Carc. 1B Acute Tox 4 Resp. Sens 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H302 H334 H317 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350i H302 H334 H317 H410	Carc. 1B H350i: C _≥ 1%
kobolttisul-faatti	Carc. 1B Acute Tox 4 Resp. Sens 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H302 H334 H317 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350i H302 H334 H317 H410	Carc. 1B H350i: C _≥ 1%

Käyttö ja esiintyminen

Koboltti on seosmetallina stelliitissä ja kovametallissa (pitoisuus 2 - 39 %), joista valmistetaan mm. erityistyökaluja ja teollisuudessa käytettäviä kobolttisidonnaisia timantteja. Suomessa valmistetaan timanttiateria kaivosteollisuuden tarpeisiin, kobolttisuoloja, -oksida ja metallipulvereita. Kobolttia valmistetaan nikkelimalmista sivutuotteena. Kobolttipinnoitusta tehdään hitsaamalla ja elektrolyyttisesti. Kobolttia käytetään katalyyttinä polymerisoinnissa, säteilylähteissä ja elektronittomien nikkeli-kadmium- ja nikkeli-metallihydridiakkujen valmistuksessa ja ladattavissa akuissa ja suoloina kemianteollisuudessa.

Kobolttisuoloja käytetään lisäksi väriaineina lasi- ja keramiikkateollisuudessa. Kobolttihydroksidia [Co(OH)₂] (serotiini) käytetään maalien, lakkojen sekä painomusteiden kuivattimena (sikkatiivina). Kobolttikloridia käytetään myös ammoniakkin imeyttämiseen ja kaasunaamareissa (Mäkinen, Linnainmaa ym. 2001).

Koboltille työssään altistuvien määräksi Suomessa on arvioitu 1500 henkilöä (Kiilunen 2005). Karsinogeeniseksi luokitellulle kobolttikloridille altistui vuonna 2009 ASA-rekisterin mukaan 230 työntekijää ja vastaavasti kobolttisulfaatile 179 työntekijää. Kobolttikloridille altistuneista 76 oli laborantteja, 54 sotilaita, 30 lentokoneasentajia ja -korjaajia ja 25 kemistejä. Kobolttisulfaatile altistuneista 50 oli laborantteja ja vastaavia, 36 kemianteollisuuden prosessinhoitajia ja 32 sotilaita. (Saalo, Soosaar ym. 2011)

Koboltti on osa B₁₂-vitamiinia, syanokobalamiinia, jota käytetään tiettyjen rautaresistenttien anemioiden hoidossa parantamaan raudan imeytymistä ravinnosta. Radioaktiivista kobolttia (⁶⁰Co) käytetään syövän hoidossa. Kobolttipitoisia metalliseoksia käytetään tekonivelissä. Myös tupakan savussa on kobolttia.

Altistuminen

Työperäinen altistuminen

Työterveyslaitoksen työilmamittauksissa vuosina 1994 - 1998 oli keskimääräinen kobolttipitoisuus 0,095 mg/m³ ja vuosina 1999 - 2003 0,084 mg/m³. Tarkastelujaksona 1994 - 2003 ylitti silloisen HTP-arvon 19 % mittauksista: metallituotteiden valmistuksessa, työkalujen hionnassa, metalliruiskutuksessa, erikoislasien sulatuksessa ja ruiskumaalauksessa. 55 % mittauksista oli alle kymmenesosan HTP-arvosta (Heikkilä ja Saalo 2005). Vuosien 2004 - 2007 tilaston mukaan 70 tehdyn mittauksen keskiarvo oli 0,33 mg/m³, mediaani 0,0014 mg/m³ ja maksimi 20 mg/m³. Mittauksista 13 kpl (18,6 %) oli yli 10 % HTP-arvosta ja silloinen HTP-arvo (0,05 mg/m³) ylittyi 11 mittauksessa (15,7 %). (Saalo ym. 2010). Mittauksissa ei ole mukana kobolttia ja sen suojoja valmistavan tehtaan mittaustulokset, koska he tekevät mittauksensa itse.

Työterveyslaitoksen biomonitorointimittauksissa vuonna 2009 virtsan kobolttipitoisuus ylitti altistumattomien viiterajan 96 ja toimenpiderajan 11 henkilöllä, jotka työskentelivät kobolttikemikaalien valmistuksessa, sekä hitsaus- ja huoltotoissa. Keskiarvoinen pitoisuus oli 167 nmol/l, mediaani 38 nmol/l ja maksimi 3090 nmol/l. (Kiilunen 2010) Vuonna 2010 oli altistumattomien viiterajan 40 nmol/l ylityksiä 105 kappaletta, ja toimenpiderajan ylityksiä 11 henkilöllä, jotka työskentelivät eri tehtävissä kobolttin puhdistuksessa ja kobolttituotteiden valmistuksessa. Keskiarvopitoisuus oli 166 nmol/l, mediaani 41 nmol/l ja maksimi 2901 nmol/l. (Kiilunen 2011).

Mikroelektroniikkatehtaassa kobolttipitoisuudet ilmassa olivat tyypillisesti alle 6,2 mg/m³ (maks. 276 mg/m³) (Beaulieu ja Schmerber 1991). Kovametallin valmistuksessa ilman kobolttipitoisuudet olivat keskimäärin 21,85 µg/m³ (5 - 92 µg/m³). Tämä vastasi työvuoron jälkeisessä näytteessä virtsan kobolttipitoisuutta 22,28 µg/l (1,15 - 88,6 µg/l) (378 nmol/l, 20 - 1500 nmol/l). (Scansetti, Maina ym. 1998) Suurimmat mitatut ilman kobolttipitoisuudet olivat sitrauksessa 343 µg/m³ ja jauheen käsittelyssä 0,87 - 116,0 µg/m³ hengitysvyöhykkeellä. Virtsan kobolttipitoisuudet olivat selvästi suurimmat jauheprosessissa; keskiarvo 28,5 µg/g kreatiniinia (0,75 - 227,8 µg/g kreatiniinia) (13 - 3864 nmol/l, ka. 484 nmol/l). (Kraus, Schramel ym. 2001). Kovametallityökalujen valmistuksessa esintrauksessa ilman kobolttipitoisuudet hengitysvyöhykkeellä olivat 0,45 - 2,5 µg/m³ ja virtsassa 10,28 µg/l (mediaani) (174 nmol/l). (De Palma, Manini ym. 2009). Kovametallityökalujen teroituksessa ilman kobolttipitoisuutta on mitattu Suomessa kolmella sahalla (ka. 0,12 mg/m³) ja kahdessa konepajassa (ka. 0,02 mg/m³). Virtsan kobolttipitoisuudet terien hionnassa olivat keskimäärin 150 nmol/l ja konepajoissa 715 nmol/l. (Linnainmaa ja Kiilunen 1997)

Akkujen ja pattereiden valmistuksessa pitoisuudet vaihtelivat 0,004 - 0,330 mg/m³ välillä (ka. 0,067 mg/m³) ja virtsan kobolttipitoisuudet olivat 1,0 - 176,8 µg/l (17 - 2999 nmol/l). Korrelaatio: Co (µg/l) = 15,8 + 243,8 Co (mg/m³); r = 0,491 (P < 0,01) (Yokota, Johyama ym. 2007).

Hengityksen kautta poistuvan kobolttin määrää on tarkasteltu altistumismittarina viime vuosina. Timanttiterien valmistuksessa Co-ilmapitoisuudet olivat 0,1 - 16,4 mg/m³ ja kovametalliosien asennuksessa 14,6 - 37,4 mg/m³. Vastaavasti uloshengitetyn kondensaatin Co-pitoisuudet nousivat työpäivän aikana 11,9 - 628 nmol/l ja 37,3 - 741 nmol/l välille. Virtsan kobolttipitoisuudet olivat 1,7 - 366 µmol/mol kreatiniinia (15 - 3235 nmol/l) timanttiterien valmistuksessa ja 7,2 - 49,2 µmol/mol kreatiniinia (64 - 435 nmol/l) kovametallin asennuksessa. Virtsan ja ilman kobolttipitoisuuksien välinen korrelaatio: r = 0,79, p < 0,01, n = 33. (Goldoni, Catalani ym. 2004).

Metallisen kobolttin on todettu imeytyvän ihon läpi (Scansetti, Maina ym. 1998; Filon, Maina ym. 2004). Myös kovametalliterien märkähionnassa käytetystä jäähdytysnesteestä kobolttin todettiin imeytyvän elimistöön (Linnainmaa ja Kiilunen 1997). Tämä altistumislähde tulee merkittäväksi vain, jos ilman kobolttipitoisuudet ovat hyvin matalat.

Ei-työperäinen altistuminen

Elimistö tarvitsee B₁₂-vitamiinia, syanokobalamiinia, keskimäärin 1 µg vuorokaudessa. Tämä vastaa noin 0,04 µg kobolttia. Ihmiskehossa (70 kg) on noin 1,1 mg kobolttia, josta 85 % on B₁₂-vitamiinina. Plasman kobolttipitoisuus on <0,2 ng/ml (200 - 900 pg B₁₂/ml) (Neve 1991). Päivittäinen saanti vaihtelee huomattavasti ja sen on arvioitu olevan epäorgaanista kobolttia 5 - 50

µg/päivässä (Lison 2007). Kanadassa on raportoitu 1,1 mg/l kobolttipitoisuuksia oluessa, joihin kobolttisulfaattia oli lisätty (Stone 1965). Suomessa myynnissä olevissa oluissa kobolttipitoisuudet ovat keskimäärin 0,4 µg/l (Linnainmaa ja Kiilunen 1997). Radioaktiivista kobolttia (⁶⁰Co) käytetään syövän hoidossa (ATSDR 2008). Kobolttipitoisia metalliseoksia käytetään tekonivelissä (ATSDR 2008). Tupakan savussa on kobolttia. (IARC 1991).

Kulkeutuminen elimistöön

Koboltti imeytyy merkittävässä määrin hengityksen kautta ja sen absorptiionopeus riippuu yhdisteen liukoisuudesta. (Lison 2007; IARC 1991; Wild, Bourgard ym. 2009; Christensen ja Poulsen 1994; Kim, Gibb ym. 2006). Epäorgaanisen kobolttin imeytyminen ruuansulatuskanavan kautta riippuu sen liukoisuudesta ja vaihtelee 5 - 45 % välillä. Ihon kautta tapahtuva altistuminen on vähäistä verrattuna hengityksen kautta tapahtuvaan altistumiseen (Lison 2007).

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

Koboltti poistuu elimistöstä pääasiallisesti virtsan kautta. Poistuminen ulosteisiin on 5 - 10 %. Kobolttista kertyy noin 10 % elimistöön. Koboltille on laskettu kolme nopeaa puoliintumisaikaa: 0,5, 2,7 ja 59 päivää ja loppuosan poistumisajaksi 5 - 15 vuotta. (Lison 2007; IARC 1991)

Plasmassa koboltti on sitoutuneena pääasiallisesti albumiiniin (Alexandersson 1988). Niukkaliukoisten partikkeleiden on todettu kertyvän keuhkoihin. Keuhkojen normaalksi kobolttipitoisuudeksi on raportoitu $0,27 \pm 0,40$ µg/g kuivapainoa kohti (Takemoto, Kawai ym. 1991). Suonensisäisesti annostellusta kobolttikloridista on todettu viidenneksen kobolttista sitoutuvan maksaan (Smith, Edmonds ym. 1972). Kobolttin ei ole todettu keraantuvan iän mukana kehoon (Takemoto, Kawai ym. 1991; Lison 2007).

Metallinen koboltti liukenee elimistössä sitoutuen voimakkaasti proteiineihin (0,003 mg/l fysiologisessa suolaliuoksessa ja 152,5 mg/l ihmisen plasmassa 37 °C) (Harding 1950).

Eläinkokeissa suurin osa elimistössä tasaisesti jakautuneesta annoksesta on poistunut nopeasti parissa päivässä virtsan kautta, mutta noin 10 % osuudella on pidempi puoliintumisaika, 2 - 15 vuotta. Suonensisäisesti annetusta kobolttikloridista 10 % erittyi ulosteisiin osoittaen, että koboltti voi erittyä myös sappinesteeseen (Smith, Edmonds ym. 1972; Lison 2007; IARC 1991).

Kun koehenkilölle annettiin yhteensä 13 mg kobolttikloridia suonensisäisesti viiden peräkkäisen päivän aikana, 22,2 % annoksesta oli poistunut kahden päivän kuluttua viimeisestä pistoksesta ja tästä 74 % oli erittynyt virtsaan (Kent ja McCance 1941). Radioaktiivisella koboltilta tehdyssä tutkimuksessa 8 päivän jälkeen 56 % kobolttista oli erittynyt virtsaan ja 11 % ulosteisiin (Smith, Edmonds ym. 1972). Terveillä henkilöillä 6 - 8 % ruuansulatuskanavan kautta annetusta kobolttikloridista erittyi virtsaan viikon sisällä (Curtis, Goode ym. 1976).

Kinetiikka

Koboltti absorboituu nopeasti keuhkoista altistuttaessa kobolttihiukkasille, -suoloille ja kovametallipölylle nostaan virtsan kobolttipitoisuutta. Niukkaliukoisilla kobolttioksidiyhdisteillä saavutetaan koboltille pidempi poistumisaika virtsaan, johtuen luultavasti kobolttioksidin hitaammasta retentiosta keuhkoista (Lison, Buchet ym. 1994). Emalinvärjäajilla, jotka käyttivät liukoisia kobolttiyhdisteitä, havaittiin kohonnut veren ja virtsan kobolttitaso, kun taas niukkaliukoisia kobolttiyhdisteitä käyttäneillä kobolttipitoisuudet elimistön nesteissä kohosivat vain hiukan (Christensen ja Poulsen 1994).

Päivittäisestä kobolttinsaannista (41 µg) 92 - 95 % poistui ulosteisiin ja 4 - 5 % virtsaan (Ripak 1961). Keskimääräinen absorptio oralisesta annoksesta on laskettu olevan 5 - 44 % (Smith, Edmonds ym. 1972; Valberg, Ludwig ym. 1969; Sorbie, Olatunbosun ym. 1971). Imeytymiseen vaikuttavat nautittu määrä, liukoisuus ja muut samanaikaisesti nautitut ravintoaineet. (Paley ja Sussman 1963). Uusimpien tutkimusten perusteella on havaittu käänteinen yhteys raudan määrän ja veren kobolttipitoisuuden välillä (Barany, Bergdahl ym. 2005).

Terveysvaikutukset

Eläinkokeiden havainnot

Kobolttin aiheuttama allergia on dokumentoitu lukuisissa tutkimuksissa koe-eläimillä ja ihmisellä. Tähän on koottu vain viimeisimpiä viitteitä sekä review artikkeleita, joista tarkemmat kirjallisuusviittaukset löytyvät (Thyssen ja Menne 2009; Nielsen, Kristiansen ym. 2000; Julander, Hindsen ym. 2009; Ruff ja Belsito 2006; Krakowiak, Dudek ym. 2005; Hegewald, Uter ym. 2005; Goon ja Goh 2005; IARC 1991; Lison 2007).

Rottien ja hiirien hengitysteitse tapahtunut altistuminen liukoisille kobolttiyhdisteille aiheutti vakavia vaikutuksia ylemmissä hengitysteissä, mm. hajuepiteelin rappeutumista ja levyepiteelin metaplasiaa. Kurkunpäässä havaittiin levyepiteelin metaplasiaa sekä rotilla että hiirillä jo $0,3 \text{ mg/m}^3$ annoksilla (Bucher, Elwell ym. 1990; NTP 1998; Bucher, Hailey ym. 1999). Rotilla akuutiksi LC₅₀-arvoiksi saatiin 165 mg Co/m^3 kobolttihydrokarbonyyliä. (Palmes, Nelson ym. 1959). Altistuminen $1.14 \text{ mg kobolttia/m}^3$ kobolttisulfaattina 104 viikon ajan ei johtanut kohonneeseen kuolleisuuteen naaras- ja koirasrotissa eikä hiirissä (Bucher, Hailey ym. 1999; NTP 1998).

Kobolttialtistuksen on osoitettu aiheuttavan vakavaa ja tappavaa keuhkolaajentumaa ja verenvuotoa rotissa annosteltaessa kobolttijauhetta hengitysteitse ($500 \mu\text{g/rotta}$) (Harding 1950). Yksittäinen hengitysteihin kohdistunut altistuminen ($10 - 50 \text{ mg}$) metalliselle koboltille synnytti hamstereissa akuutin keuhkokuumeen. Subkrooniseksi vasteeksi arvioitiin 8 - 12 kuukauden kuluttua altistumisesta monitumaisten solujen esiintyminen ja solureaktioiden puuttuminen alveolaarisissa seinämissä. Volframikarbidin lisääminen aiheutti ohimenevän tulehdusreaktion ilmatiehyen limakalvoilla sekä sidekudostulehdusta keuhkoputken ja valtimoiden ympärillä (Schepers 1955).

Koboltti (5 tai 10 mg/hamsteri) aiheutti 4 - 8 kuukauden kuluttua kovettumia hengitysteitä ja verisuonistoa ympäröivissä kudoksissa (Kaplun 1963). Minisikojä altistettaessa kobolttiaerosolille ($0,1 - 1,0 \text{ mg/m}^3$) havaittiin merkittävä annokseen liittyvä ja palautuva lasku keuhkojen toiminnassa sekä lisääntynyt kollageenin kertyminen seinämiin (Kerfoot, Fredrick ym. 1975).

Mutageenisuus

IARC:n kirjallisuuskatsauksen mukaan kovametallin ja kobolttin mutageenisuus on *in vitro* kokeissa osoittautunut erittäin todennäköiseksi samoin kuin *in vivo* rotan keuhkosoluissa (IARC 1991).

Karsinogeenisuus

Kobolttin ja kovametallin karsinogeenisuudesta on julkaistu useita yhteenvetoja (Jensen ja Tuchsén 1990; Leonard ja Lauwerys 1990; IARC 1991; Lison, De Boeck ym. 2001; De Boeck, Lombaert ym. 2003). Aikaisemmissa eläinkokeissa todettiin kobolttioksidin aiheuttavan kasvaimia pistoskohdassa ja hengitysteitse annosteltuna keuhkoissa. Hamstereilla ei todettu minkäänlaisia kasvaimia, kun niitä altistettiin kobolttioksidille koko elämän ajan ($5 \text{ pv/vk } 7 \text{ h/pv } 10 \text{ mg/m}^3$) (Wehner, Busch ym. 1977). Liukoiset kobolttikloridi ja -naftaleeni ovat aiheuttaneet kasvaimia pistoskohdassa. Kaksivuotisessa hiirille ja rotille tehdyssä kobolttisulfaattilla ($0,3, 1,0$ ja 3 mg/m^3) hengitysteitse tapahtuneessa altistuksessa todettiin keuhkokasvaimia ja lisämunuaiskasvaimia naarasrotilla (Bucher, Hailey ym. 1999). Alveolaaristen ja bronkiaalisten neoplasmojen esiintyminen rotilla kasvoi selvästi $1,0 - 3 \text{ mg/m}^3$ pitoisuuksilla ja hiirillä 3 mg/m^3 pitoisuuksilla.

Euroopan unionin yhdenmukaistetun luokituksen (CLP) mukaan kobolttisulfaatti ja kobolttidikloridi kuuluvat kategoriaan 1B (Saattaa aiheuttaa syöpää) (EY 2008). IARC on luokitellut kobolttin ja sen epäorgaaniset yhdisteet ihmiselle mahdollisesti syöpää aiheuttaviksi (ryhmä 2B) (IARC 1991). IARC on todennut, että on olemassa rajallista näyttöä kobolttimetallin karsinogeenisuudesta ihmiselle kovametallissa, ja puutteellista näyttöä pelkän kobolttimetallin karsinogeenisuudesta ihmiselle. IARC:n mukaan näyttö kobolttisulfaatin ja kobolttimetallijauheen syöpävaarallisuudesta eläimillä on riittävää, mutta näyttö kobolttilejeerinkien syöpävaarallisuudesta on rajallista ja näyttö koboltti-alumiini-kromispinellien syöpävaarallisuudesta on puutteellista.

WHO (2006) on arvioinut lineaarista mallia käyttäen kobolttin syöpäriskin jatkuvassa altistumisessa perustuen syöpien syntyyn hiirillä. Soveltamalla WHO:n käyttämää mallia ilmapitoisuudelle $0,02 \text{ mg/m}^3$ (HTP-arvo), johtaisi työntekijän jatkuva altistuminen (8 tuntia päivässä, 5 päivää viikossa, 40 vuotta) tälle ilmapitoisuudelle syöpäriskiin $7,6 \times 10^{-4}$.

Lisääntymistoksisuus

Urosrotille 265 ppm kobolttia, ravinnon kautta päivittäin annettuna, aiheutti ensimmäiset vauriot 70 päivän päästä solurakenteen etenevänä huonontumisena ja kiveskoon laskuna. (Mollenhauer, Corrier ym. 1985). Hiirien hengitysteitse altistaminen 3 mg/m^3 pitoisuudelle 13 viikon ajan johti sperman liikkuvuuden laskuun ja/tai epänormaalia spermaa. (1998). Kobolttikloridia (100 - 400 ppm) juomavedessä 13 viikon ajan saaneilla hiirillä havaittiin merkittävä annokseen korreloiva hedelmällisyyden, kiveksen koon ja sperman väkevyyden ja liikkuvuuden lasku sekä kiertävän testosteronin määrän kasvu (Pedigo, George ym. 1988). Dominanttimitaatiotestissä havaittiin uroshiirillä 400 ppm kobolttikloriditasolla 10 viikon aikana alkioiden irtoamia (Pedigo ja Vernon 1993).

Hiirille suonensisäisesti annettu kobolttikloridi (1,2 mg/painokiloa) 8 päivänä, muttei 3 päivänä, hedelmöitymisen jälkeen vaikutti merkittävästi sikiön kehitykseen Rottia ruuansulatuskanavan kautta altistettaessa kobolttikloridille (12, 24 tai 48 mg/kg 14. päivästä hedelmöitymisen jälkeen 21. imettämispäivään asti) havaittiin poikasilla kohonnut kuolleisuus, annoksesta riippuva kasvun hidastuminen ja pienentynyt paino sekä pienentynyt poikasten määrä. Emorotilla havaittiin hidastunut hedelmöitys ja poikasilla hidastunut kehittyminen. (Domingo, Paternain ym. 1985). Kobolttikloridin antaminen rotille ruuansulatuskanavaan 100 mg/kg 6. - 15. päivinä hedelmöityksen jälkeen ei aiheuttanut embryotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia (Paternain, Domingo ym. 1988). Kobolttisulfaatin todettiin läpäisevän istukan ja kobolttin pitoisuus sikiön veressä ja lapsivedessä oli verrannollinen annokseen hiirillä (0 - 50 mg/kg/pv), rotilla (0 - 100 mg/kg/pv) ja kaneilla (annosta ei ilmoitettu). Poikasilla todettiin kohonnut syntymäpaino, hidastunut luuston kasvu ja alkiokuolleisuus. Koboltti lisäsi epämuodostumia hiiren ja rotan silmissä, munuaisissa, pääkallossa, selkärangassa ja rintalastassa sekä rotan urogenitaalisessa järjestelmässä. Altistuminen lisäsi poikas- ja sikiökuolleisuutta. Kaneilla ei havaittu edes 200 mg/kg annoksella teratogeenisiä vaikutuksia. (Szakmary, Ungvary ym. 2001)

Ihmisiä koskevat tiedot

Työperäisiä ihoallergioita on kuvattu (Foussereau ja Cavelier 1988; de la Cuadra ja Grau-Massanes 1991; Kanerva, Estlander ym. 1998; Dickel, Radulescu ym. 2001; Shum ja Gawkrödger 2002; Fischer ja Rystedt 1983). Tapausselostuksia kobolttin tai sen yhdisteiden aiheuttamista työperäisistä astmoista on myös julkaistu (Krakowiak, Dudek ym. 2005).

Ihmisellä on todettu hengitysteiden ärsytystä ja laskenut FVC välittömästi kovametallille altistuttaessa. Kovametallitehtaalla tehtyjen tutkimusten perusteella on esitetty, että $0,05 \text{ mg/m}^3$ pitoisuus (TWA) saattaa aiheuttaa astmaa työntekijöillä. (Kusaka, Yokoyama ym. 1986)

Suomalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa havaittiin koboltille altistuneilla 4,1-kertainen riski sairastua astmaan. Altistumattomiin verrattuna astmariski oli noin viisinkertainen alle $0,1 \text{ mg/m}^3$:n kobolttisulfaattipitoisuudelle altistuneilla. (Roto 1980)

Pitkäaikaisessa työperäisessä altistumisessa pulverista sintrattujen kovametallimagneettien valmistuksessa todettiin kymmenen kertaa enemmän hengitysteihin kohdistuneita sairauksia, mukaan lukien astma, kuin kontrolliryhmällä. Ilmasta tehtyjen henkilökohtaisten mittausten perusteella kobolttipitoisuudet olivat keskimäärin $17,5 \pm 3,1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. (Deng, Sinks ym. 1991). Timantti-koboltti sahanterien valmistuksessa ilman kobolttin geometrinen keskiarvo oli kahdessa seurantapisteessä 15,2 ja $135,5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Vastaavat virtsan kobolttipitoisuudet (geometrinen keskiarvo) olivat tupakoimattomilla altistuneilla työntekijöillä $40,7 \pm 7,03 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatiniinia ($690 \pm 119 \text{ nmol/l}$) ja tupakoivilla altistuneilla työntekijöillä $25,7 \pm 6,2 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatiniinia ($439 \pm 105 \text{ nmol/l}$). Altistuneilla työntekijöillä havaittiin kuuden työvuoden jälkeen keuhkotoimintakokeissa (FEV_1 ja FVC) todettu heikentymistä, ~10 %:lla lisääntynyttä yskää, limaneritystä ja hengenahdistusta. (Gennart ja Lauwerys 1990)

Useissa poikkileikkaustutkimuksissa, joissa työntekijät ovat altistuneet kobolttipölylle kovametallitehtaassa (Alexandersson ja Lidums 1979), timantti-kobolttisahanterien valmistuksessa (Nemery, Casier ym. 1992) ja kobolttia valmistavissa tehtaissa (Linna, Oksa ym. 2003; Swennen, Buchet ym. 1993) on mm. havaittu lisääntyneitä hengitystieärsytystä keuhkofunktioiden testeissä. Kobolttin valmistuksessa 13 vuoden aikana havaittiin laskua FEV₁-arvossa tupakoivilla työntekijöillä. Ruotsalaistutkimuksen mukaan koboltille kovametallipölystä 7 - 11 vuotta altistuneilla esiintyi vertailuryhmää enemmän nenän, silmien ja kurkun ärsytystä pitoisuudella 0,003 mg kobolttia/m³ (Alexandersson 1979). Kovametallipölylle keskimäärin 6,9 vuotta altistuneilla havaittiin keuhkojen toiminta-arvojen heikkenemistä altistustasolla 0,0056 mg kobolttia/m³ (Kennedy, Chan-Yeung ym. 1995).

Timantin hionnassa koboltille altistuneilla esiintyi silmien, nenän ja kurkun ärsytystä ja yskää sekä hengitysfunktion huononemista, kun altistustaso oli 0,0151 mg/m³. Tutkimuksessa asetettiin NOAEL 0,0053 mg Co/m³ perustuen työntekijöiden laskeneeseen hengitysfunktion kroonisessa altistumisessa minimaalisella riskitasolla (MRL) 0,0001 mg Co/m³ käyttäen 10-kertaista varmuuskerrointa. Tämäkään ei välttämättä suojele yliherkkiä henkilöitä. (Nemery, Casier ym. 1992). Näiden löytöjen perusteella arvioitiin mallinnusta käyttäen, että altistumisen aiheuttama virtsan kobolttipitoisuus 10, 20 ja 40 µg/g kreatiniinia (170, 339 ja 679 nmol/l), vastaten ilman aikapainotettu keskiarvoa 10, 20 ja 40 µg/m³, voi aiheuttaa 30-vuotiaalle tupakoivalle työntekijälle 64, 84 tai 103 ml vähennyksen FEV₁ arvossa 10 vuoden altistumisen jälkeen. Toiminta-arvojen, kuten uloshengityksen sekuntikapasiteetin, havaittiin alentuneen vain tupakoivilla altistuneilla (Verougstraete, Mallants ym. 2004).

Kovametalli aiheuttaa arpeuttavaa keuhkokuumetta, joka tunnetaan kovametallitautina (IARC 1991; IARC 2006; Lison 2007). Sitä esiintyy pääasiallisesti kovametallin kanssa työskentelevillä, mutta on myös raportoitu timantin puhdistajilla, jotka altistuvat kobolttipölylle ilman volframikarbidiä (Demedts, Gheysens ym. 1984). Tapausselostuksia työn kobolttialtistuksen aiheuttamista sydänlihassairauksista on julkaistu (Kennedy, Chan-Yeung ym. 1995; Jarvis, Hammond ym. 1992). Altistustaso näissä on ollut 0,1 - 0,5 mg kobolttia/m³.

Suomalaistutkimuksessa on koboltille työssään altistuneilla havaittu muutoksia sydämen vaikutustutkimuksissa altistumistasolla 0,05 mg/m³ (Linna, Oksa ym. 2004).

Kilpirauhashormonien tasoissa on havaittu tilastollisesti merkitseviä muutoksia kobolttisinkkisilikaateille ja kobolttioksideille altistuneilla (0,05 mg kobolttia/m³) sekä koboltille ja kobolttisuoloille altistuneilla (0,125 mg kobolttia/m³). (Prescott, Netterstrom ym. 1992; Swennen, Buchet ym. 1993).

Useissa tutkimuksissa on havaittu kohonnut kuolleisuus keuhkosityövän seurauksena, koboltille tai kobolttiyhdisteille (Mur, Moulin ym. 1987) tai kovametallille, volframikarbidin ja kobolttin metalliseoksille altistuneilla (Lasfargues, Wild ym. 1994; Moulin, Wild ym. 1998). Kobolttiyhdisteiden kohdalla tupakan sekoittavaa osuutta ei voitu sulkea pois. Kobolttivolframikarbidi (Co-WC) -altistumisessa havaittiin suurin riski tupakoivilla ja tutkimukset viittaavat siihen, että keuhkosityövän aiheuttamat kuolemantapaukset ovat yleisempiä työssään altistuneilla kuin muilla keuhkosityöpään sairastuneilla. Kovametallitautien aiheuttamia kuolemia (Figuroa, Gerstenhaber ym. 1992; Ruokonen, Linnainmaa ym. 1996) ja kardiomyopatiaa (Barborik ja Dusek 1972) on yhdistetty työperäiseen kobolttialtistumiseen. Kuitenkin suurimmassa osassa näistä ja muista työperäisistä tutkimuksista samanaikainen altistuminen muille aineille oli tavallista ja niitä ei ole voitu huomioida tietovarannon analysoinnissa.

Taulukko 1 perustuu Agency for Toxic Substance and Disease Registry'n kobolttin toksikologiseen kuvaukseen (ATSDR 2004). He määrittelevät LOAEL:n (Matalin havaittu haitallinen annostaso) kahdella tasolla - vähemmän vakava ja vakava. "Vakavat" vaikutukset ovat sellaisia, jotka saavat aikaan häiriöitä biologisissa järjestelmissä ja voivat johtaa sairastumiseen tai kuolemaan (akuutti hengityksen salpautuminen tai kuolema). Vähemmän vakavat vaikutukset ovat sellaisia, joiden ei oleteta johtavan vakaviin toimintahäiriöihin tai kuolemaan, ja ne joiden vaikutukset elimistöön eivät ole selvillä.

Taulukossa 2 on esitetty havaitut korrelaatiot hengitysilman ja virtsan kobolttipitoisuuden välillä, sekä kobolttin ilmapitoisuuksia 10 ja 20 µg/m³ vastaavat virtsan kobolttipitoisuudet. Vain yhtä tutkimusta lukuun ottamatta (Ichikawa, Kusaka ym. 1985), korrelaatiot perustuvat yksilökohtaisiin tietoihin. Korrelaatioiden perusteella verranto on jyrkin työviikon päättyessä, työpäivän jälkeen kerätyillä näytteillä. (Scansetti, Maina ym. 1998; Linnainmaa 1994; Linnainmaa ja Kiilunen 1997).

Tämän perusteella voidaan todeta, että perjantai-iltapäivän näyte kuvaa lähiaikoina ja aikaisemmin tapahtunutta altistumista parhaiten. Swennen ym. (1993), Lison (1994), ja Linnanmaa ym. (1997-1994) tutkimusten perusteella virtsan kobolttipitoisuus peilaa altistumista metalliselle koboltille, kobolttisuoloille ja kovametallijauheelle (liukoiset muodot). Tällöin saadaan merkittävät korrelaatiot ilman kobolttipitoisuuden ja virtsan kobolttipitoisuuden välille, eivätkä korrelaatiot merkittävästi eroa toisistaan. ($\log \text{Co-U} (\mu\text{g/g kreat.}) = 0.44 + 0.63 \log \text{A-Co} (\mu\text{g/m}^3)$) (IARC 1991). Saatu yhteys ei pidä paikkaansa kobolttioksidilla. Vaikka virtsan kobolttipitoisuudet ovat koholla oksidille altistuneilla työntekijöillä, ne eivät korreloi ilman kobolttipitoisuuksien kanssa. Sen tähden biologista toimenpiderajaa ei voida asettaa kobolttioksidille altistuneille. Koboltille ja sen muille yhdisteille saadaan laskettua $20 \mu\text{g/m}^3$ vastaava virtsan kobolttipitoisuus: 119 - 441 nmol/l. Jos katsotaan perjantai-illan näytteitä, niin tulokset ovat kovametallipölylle altistuneilla 238-260 nmol/l. Tuloksista yksi on poikkeava ja muut asettuvat hyvin lähelle toisiaan eli niiden 95 piste on 255 nmol/l ja keskiarvo 248 nmol/l.

Suomessa on tutkittu kovametalliterien hionnassa käsiin siirtyvän koboltin määrää sekä käytettyjen hansikkaiden vuorista että käsiinpesuvedestä. Käsiin hierotusta hiontaöljyn sisältämästä koboltista 41 - 52 % pystyttiin pesemään pois viidessä perättäisessä pesussa. Samassa tutkimuksessa viisi vapaaehtoista koehenkilöä liuottivat käsiään leikkuunesteessä. Seuraavan vuorokauden aikana virtsaan erittyi keskimäärin 38,5 nmol kobolttia, joka oli yli kaksinkertainen määrä ennen altistumista kerätyn vuorokausivirtsan kobolttipitoisuuteen nähden. (Linnanmaa 1994; Linnanmaa ja Kiilunen 1997)

HTP-arvo

Koboltin ja sen epäorgaanisten yhdisteiden HTP-arvo $0,02 \text{ mg/m}^3$ 8 h aikapainotteisena keskiarvopitoisuutena astui voimaan 18.12.2011 (STM 2011). Arvo on edelleen arvioitavana seuraavaa HTP-luetteloa varten, koska toksikologinen tietämys puoltaa alhaisempaa arvoa. Ruotsissa astuu 1.7.2012 voimaan arvo $0,01 \text{ mg/m}^3$ (Arbetsmiljöverket 2011), ja sama arvo on Tanskassa ollut voimassa vuodesta 2007 (Arbejdstilsynet 2007).

Muualla asetettuja ohjearvoja

Asettaja	Vuosi		Vertailuaika 8 h ppm mg/m^3	Viite
Suomi	2011	-	0,02	(STM 2011)
Ruotsi	2012	-	0,01	(Arbetsmiljöverket 2011) tulee voimaan 1.7.2012
Norja	2008	-	0,02	(Arbejdstilsynet 2009)
Tanska	2007	-	0,01	(Arbejdstilsynet 2007)
Hollanti	2007	-	0,02	(SZW 2008)
Saksa	2010	-	ei turvallista rajaa	(DFG 2010) - vastaavuustaulukko
Englanti	2007	-	0,1	(HSE 2007)
ACGIH (USA)	2011	-	0,02	(ACGIH 2011)
EU	2012	-	-	-

Virtsan koboltti altistumisen indikaattorina

Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

Koboltin määrittämiseen virtsasta käytetään sekä atomiabsorptiospektrometriä grafiittiuunimenetelmiä ja yhä enenemässä määrin optista tai massaspektristä induktiivisesti kytkettyä plasmaa. Työterveyslaitoksella on ollut akkreditoituna molemmat menetelmät, mutta tällä hetkellä määrittämisessä on siirrytty vain ICP-MS-menetelmään. Menetelmä on akkreditoitu työohjeen TY05-TY130 mukaisesti. Tuloksen luotettavuuden kannalta näytteenoton oikea ajankohta on erittäin tärkeä ja virtsanäyte suositellaan otettavan työvuoron päätyttyä (iltanäyte) työviikon tai altistumisjakson lopulla (TTL 2011).

Altistumattomien 'viitearvot'

Virtsan koboltille on määritelty suomalaisesta väestöstä kerättyjen näytteiden perusteella viitearvo, joka on ollut 40 nmol/l. Tämä arvo on määritetty 1980-luvulla tehtyjen tutkimusten yhteydessä.

Vuoden 2011 aikana kerättiin Työterveyslaitoksen henkilökunnalta virtsanäytteitä normaaliarvomäärittystä varten. Kaikkiaan näytteitä oli 147 kpl, joista 29 kpl jouduttiin jättämään tutkimuksen ulkopuolelle laimean virtsan tai tunnetun altistumisen takia (proteesit). Näiden perusteella uusi normaaliarvo on 25 nmol/l. Katso liite 1.

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Analyysimenetelmät ja varsinkin näytteenoton ajankohta vaikuttavat mittaustuloksiin ja niiden tulkintaan. Ihon kautta tapahtuva koboltin ja sen yhdisteiden imeytyminen elimistöön tulee merkittäväksi vain matalilla hengitysilman kobolttipitoisuuksilla. Ruuansulatuskanavan kautta imeytynyt koboltti ei sekoita työperäisen kobolttialtistumisen arviointia.

B₁₂-vitamiinia sisältävien vitamiinivalmisteiden käyttö ei häiritse virtsan koboltin käyttöä altistumisen arviointiin (Linnainmaa ja Kiilunen 1997).

Tupakoinnilla ei ole vaikutusta työssään altistumattomien virtsan kobolttipitoisuuksiin (kts liite 1).

Perustelut biologiselle raja-arvolle

Työperäisen altistumisen jälkeen koboltti poistuu nopeasti virtsaan. Kobolttioksidilla erittyminen on hidasta ja sen oletetaan kertyvään keuhkoihin. Työpäivän/-vuoron jälkeen mitattu virtsan kobolttipitoisuus antaa hyvän kuvan kokonaisaltistumisesta ja on täten luotettava altistumisen mittari. Biomonitoroinnilla tulevat kaikki altistumisreitit huomioiduiksi, joten virtsan kobolttipitoisuus työpäivän/-vuoron jälkeen kuvastaa altistumista sekä hengitysteitse, ruuansulatuskanavasta että ihon kautta. Tulee huomioida, että vain hengitystiealtistumisen puuttuessa muut reitit ovat merkittäviä.

Työperäisten altistumisten perusteella on 0,0053 mg/m³ tasoa arvioitu ihmisellä korkeimmaksi, jolla ei ole havaittavissa vaikutuksia keuhkotoimintaan (NOAEL) (Nemery, Casier ym. 1992). Samassa tutkimuksessa 0,0151 mg/m³:n pitoisuudessa todettiin jo laskenut FEV1 ja FVC, lisääntynyt yskä sekä ylempien hengitysteiden ärsytys. Arvioidessaan koboltin terveysvaikutuksista, WHO piti Nemery ym:n tutkimusta kriittisenä tutkimuksena, jota voidaan käyttää lähtökohtana asetettaessa raja-arvoja koboltin hengitysteitse tapahtuvalle altistumiselle (WHO 2006). Herkistymistä kovametallialtistumisessa on havaittu jo 0,007 mg/m³ tasolla (Shirakawa, Kusaka ym. 1992). (Ks. taulukkoa 2). Koboltille kovametallipölyssä pitkään työssään altistuneilla esiintyi vertailuryhmää enemmän nenän, silmien ja kurkun ärsytystä jo pitoisuudessa 0,003 mg kobolttia/m³ (Alexandersson 1979).

Sosiaali- ja terveysministeriön asettama 8 tunnin HTP-arvo koboltille ja sen epäorgaanisille yhdisteille on 0,02 mg/m³ (STM 2011), joka vastaa virtsan kobolttipitoisuutta 255 nmol/l. HTP-perustelumistiössä päädyttiin 0,02 mg/m³ arvoon ACGIH:n arvon mukaisesti (1990-luvulta), vaikka toksikologisen datan perusteella alhaisempi arvo (0,01 mg/m³) olisi perusteltu. Tanskassa ja Ruotsissa on jo päädytty raja-arvoon 0,01 mg/m³.

0,01 mg/m³ ilmapitoisuutta vastaava virtsan kobolttipitoisuus työpäivän jälkeisessä näytteessä on 62 - 397 nmol/l välillä. Suurin osa taulukossa 2 esitetyistä tutkimuksista tukee 130 nmol/l arvoa. Koboltin HTP-arvo on uudelleen arvioitavana seuraavaan luetteloon.

Raja-arvo biologiselle altistumisindikaattorille

Työterveyslaitos esittää kobolttialtistumisen biologiseksi toimenpideraja-arvoksi virtsan kobolttipitoisuutta 130 nmol/l (iltanäyte), joka vastaa 8 h altistumista pitoisuudelle 0,010 mg/m³. Analyysin tulokset korjataan suomalaisten työntekijöiden keskimääräiseen virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021 g/l.

Suomen erityisäitiyslomaohjeistuksen mukaan raskaana olevien ei tule altistua syöpävaarallisiksi luokitelluille kemikaaleille. EU:n yhdenmukaistetun luokituksen mukaan kobolttikloridi ja kobolttisulfaatti ovat syöpävaarallisia aineita (CLP Carc 1B). Täten raskaana olevien ei tule altistua kobolttikloridille eikä kobolttisulfaatille, ts. virtsan kobolttipitoisuus ei saa ylittää altistumattomien viiteraja-arvoa 25 nmol/l.

Koska IARC on arvioinut koboltin ja sen epäorgaaniset yhdisteet ihmiselle mahdollisesti syöpää aiheuttaviksi, suositellaan Työterveyslaitoksen tavoitetasona altistumisen minimoimista alle altistumattomien viiteraja-arvon 25 nmol/l.

Muut biologiset indikaattorit

Veren kobolttipitoisuus korreloi virtsan ja ilman kobolttipitoisuuksien kanssa. (Alexandersson ja Lidums 1979; Angerer, Heinrich ym. 1985; Ichikawa, Kusaka ym. 1985; Alexandersson 1988). Sitä voidaan myös käyttää altistumisen arviointiin. Tutkimustulokset ovat yksittäisiä ja jo 1970 - 1980-luvuilta. Kuitenkin verinäytteen ottaminen ilman kontaminaatiota ja analysoiminen on virtsanäytteeseen verrattuna huomattavasti hankalampaa. Näyte tulisi ottaa perjantai-iltana. Veren koboltille ei ole olemassa kaupallisia kontroleja laadunvalvontaan. Veren koboltin kohdalla tulee myös huomioida implantaateista mahdollisesti irtoava koboltti. Henkilöillä, joilla on lonkkaimplanti, veren kobolttipitoisuudet voivat olla kymmeniä µg/l. Kriittiseksi tasoksi on asetettu 7 µg/l (Hart, Sabah ym. 2011).

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) suosittelee veren kobolttipitoisuuden määrittystä työviikon ja työpäivän jälkeisestä verinäytteestä ja antaa biologiseksi viitearvoksi (BEI-arvo) 1 µg/l (~17 nmol/l), joka vastaa 20 µg/m³ altistumista. Testi on luotettava vain jos kobolttia sisältäviä implantaatteja ja lääkintää ei ole. Analyysimenetelmän tulee olla herkkä eli sen tulee pystyä erottamaan 1 nmol/l pitoisuuksia. Myös normaaliarvon määrittämisessä on ongelmia. (ACGIH 2007)

Saksassa DFG:lla (Deutsche Forschungsgemeinschaft) oli aiemmin veren koboltille EKA-arvot (altistumisekvivalentti karsinogeenille), mutta vuonna 2010 ne poistettiin (DFG 2010). Aiemmin annettiin yhteys veren kobolttipitoisuudelle 2,5 mg/l, joka vastaa ilman kobolttipitoisuutta 0,05 mg/m³ (DFG 2002).

Kobolttia on määritetty myös seerumista ja plasmasta. Näiden käytöstä altistumisen arviointiin ei ole riittävästi tietoa. (Hartung, Schaller ym. 1983; Christensen ja Mikkelsen 1985; Posma ja Dijstelborger 1985).

Viitteet

- ACGIH (2011). Cobalt. Documentation of the TLVs® and BEIs® with Other Worldwide Occupational Exposure Values: 2011 CD-ROM. Cincinnati, ACGIH® Worldwide.
- Alexandersson, R. (1988). "Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure." Archives of Environmental Health 43: 299-303.
- Alexandersson (1979). "Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. "Reaktioner i andningsorganen vid olika exposition i hårdmetallindustri" Arbete och hälsa 2: 1-34.
- Alexandersson, R. ja V. Lidums (1979). "Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som expositionsindikator." Arbete och hälsa 8: 1-23.
- Angerer, J., R. Heinrich, ym. (1985). Occupational Exposure to Cobalt Powder and Salts - Biological Monitoring and Health Effects. Proceedings of an International Conference, Heavy Metals in the Environment, Athens, September 1985. T. D. Lekkas. Luxembourg, Commission of the European Communities: 11-13.
- Arbejdstilsynet (2007). Grænseværdier for stoffer og materialer. København, Arbejdstilsynet.
- Arbejdstilsynet (2009). Veiledning om administrative normer for forurensning i arbejdsatmosfære.
- Arbetsmiljöverket (2011). Hygieniska gränsvärden, AFS 2011:18. Sverige, Arbetsmiljöverket
<http://www.av.se/teman/hygieniska/>
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2004). Toxicological Profile for Cobalt Toxic Substance Portal
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. and Division of Toxicology (2008). ToxFAQs™ for Cobalt ATSDR Information Center
- Barany, E., I. A. Bergdahl, ym. (2005). "Iron status influences trace element levels in human blood and serum." Environ Res 98(2): 215-23.
- Barborik, M. ja J. Dusek (1972). "Cardiomyopathy accompanying industrial cobalt exposure." Br Heart J 34(1): 113-6.
- Beaulieu, H. J. ja K. R. Schmerber (1991). "M-Pyrol® (NMP) use in the microelectronics industry." Applied Occupational and Environmental Hygiene 6(10): 874-880.
- Bucher, J. R., M. R. Elwell, ym. (1990). "Inhalation toxicity studies of cobalt sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice." Fundam Appl Toxicol 15(2): 357-72.
- Bucher, J. R., J. R. Hailey, ym. (1999). "Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate." Toxicol Sci 49(1): 56-67.
- Christensen, J. M. ja S. Mikkelsen (1985). Cobalt Concentration in Whole Blood and Urine from Pottery Plate Exposed to Cobalt Paint. Proceedings of an International Conference, Heavy Metals in the Environment, Athens, September 1985. T. D. Lekkas. Luxembourg, Commission of the European Communities. 2: 86-88.
- Christensen, J. M. ja O. M. Poulsen (1994). "A 1982-1992 surveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes." Sci Total Environ 150(1-3): 95-104.
- Curtis, J. R., G. C. Goode, ym. (1976). "Possible cobalt toxicity in maintenance hemodialysis patients after treatment with cobaltous chloride: a study of blood and tissue cobalt concentrations in normal subjects and patients with terminal and renal failure." Clin Nephrol 5(2): 61-5.
- De Boeck, M., N. Lombaert, ym. (2003). "In vitro genotoxic effects of different combinations of cobalt and metallic carbide particles." Mutagenesis 18(2): 177-86.
- de la Cuadra, J. ja M. Grau-Massanes (1991). "Occupational contact dermatitis from rhodium and cobalt." Contact Dermatitis 25(3): 182-4.
- De Palma, G., P. Manini, ym. (2009). "Biological monitoring of tungsten (and cobalt) in workers of a hard metal alloy industry." Int Arch Occup Environ Health.
- Demedts, M., B. Gheysens, ym. (1984). "Cobalt lung in diamond polishers." Am Rev Respir Dis 130(1): 130-5.
- Deng, J. F., T. Sinks, ym. (1991). "Characterisation of respiratory health and exposures at a sintered permanent magnet manufacturer." Br J Ind Med 48(9): 609-15.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2002). MAK- und BAT-Werte-Liste 2002. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Weinheim, BRD, VCH Verlagsgesellschaft mbH.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2010). MAK- und BAT-Werte-Liste 2010. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Weinheim, BRD, Wiley- VCH Verlagsgesellschaft mbH. Deutsche Forschungsgemeinschaft List of MAK and BAT Values Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area Report No. 46, Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- Dickel, H., M. Radulescu, ym. (2001). "Occupationally-induced "isolated cobalt sensitization"." Contact Dermatitis 45(4): 246-7.
- Domingo, J. L., J. L. Paternain, ym. (1985). "Effects of cobalt on postnatal development and late gestation in rats upon oral administration." Rev Esp Fisiol 41(3): 293-8.
- EY (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta.
- Figueroa, S., B. Gerstenhaber, ym. (1992). "Hard metal interstitial pulmonary disease associated with a form of welding in a metal parts coating plant." Am J Ind Med 21(3): 363-73.
- Filon, L. F., G. Maina, ym. (2004). "In vitro percutaneous absorption of cobalt " International Archives of Occupational and Environmental Health 77(2): 85-89
- Fischer, T. ja I. Rystedt (1983). "Cobalt allergy in hard metal workers." Contact Dermatitis 9(2): 115-21.
- Foussereau, J. ja C. Cavelier (1988). "Short communications. Allergic contact dermatitis from cobalt in the rubber industry." Contact Dermatitis 19(3): 217.
- Gennart, J. P. ja R. Lauwerys (1990). "Ventilatory function of workers exposed to cobalt and diamond containing dust." Int Arch Occup Environ Health 62(4): 333-6.

- Goldoni, M., S. Catalani, ym. (2004). "Exhaled breath condensate as a suitable matrix to assess lung dose and effects in workers exposed to cobalt and tungsten." *Environ Health Perspect* 112(13): 1293-8.
- Goon, A. T. ja C. L. Goh (2005). "Metal allergy in Singapore." *Contact Dermatitis* 52(3): 130-2.
- Harding, H. E. (1950). "Notes on the toxicology of cobalt metal." *Br J Ind Med* 7(2): 76-8.
- Hart, J., S.A. Sabah, ym. (2011). "Sensitivity and specificity of blood cobalt and chromium metal ions for predicting failure of metal-on-metal hip replacement." *J Bone Joint Surgery - British Volume*, 93-B(10): 1308-1313.
- Hartung, M., K.-H. Schaller, ym. (1983). "Untersuchungen zur Cobalt-Belastung in verschiedenen Gewerbebezügen." *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Präventivmedizin* 18(4): 73-75.
- Hegewald, J., W. Uter, ym. (2005). "A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate." *Allergy* 60(3): 372-8.
- Heikkilä, P. ja A. Saalo (2005). *Työpaikkojen ilman epäpuhtausmittaukset 1994-2003*. Helsinki, Työterveyslaitos.
- HSE (2007). *EH40/2005 Workplace exposure limits*.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1991). Cobalt and cobalt compounds. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chlorinated drinking-water; Chlorination by-products; Some other halogenated compounds; Cobalt and cobalt compounds*. Anon. Lyon, IARC. 52: 363-472.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006). Cobalt in Hard-metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Anon. Lyon, IARC. 86.
- Ichikawa, Y., Y. Kusaka, ym. (1985). "Biological monitoring of cobalt exposure, based on cobalt concentrations in blood and urine." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 55: 269-276.
- Jarvis, J. Q., E. Hammond, ym. (1992). "Cobalt cardiomyopathy. A report of two cases from mineral assay laboratories and a review of the literature." *J Occup Med* 34(6): 620-6.
- Jensen, A. A. ja F. Tuchsén (1990). "Cobalt exposure and cancer risk." *Crit Rev Toxicol* 20(6): 427-37.
- Julander, A., M. Hindsén, ym. (2009). "Cobalt-containing alloys and their ability to release cobalt and cause dermatitis." *Contact Dermatitis* 60(3): 165-70.
- Kanerva, L., T. Estlander, ym. (1998). "Bank clerk's occupational allergic nickel and cobalt contact dermatitis from coins." *Contact Dermatitis* 38(4): 217-8.
- Kaplun, Z. S. (1963). *Cobalt. Toxicology of the Rare metals*. Z. I. Izrael'son. Jerusalem, Israel Program for Scientific Translation: 111-118.
- Kennedy, S. M., M. Chan-Yeung, ym. (1995). "Maintenance of stellite and tungsten carbide saw tips: respiratory health and exposure-response evaluations." *Occup Environ Med* 52(3): 185-91.
- Kent, N. L. ja R. A. McCance (1941). "The absorption and excretion of 'minor' elements by man: Cobalt, nickel, tin and manganese." *Biochem J* 35(8-9): 877-83.
- Kerfoot, E. J., W. G. Fredrick, ym. (1975). "Cobalt metal inhalation studies on miniature swine." *Am Ind Hyg Assoc J* 36(1): 17-25.
- Kiilunen, M. (2005). Kоболtti. *Kemikaalit ja työ. Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä*. H. Vainio, J. Liesivuori, M. Lehtolaym. Helsinki, Työterveyslaitos: 76-79.
- Kiilunen, M. (2010). Kоболtti. *Biologinen monitorointi vuositilasto 2009*. M. Kiilunen. Helsinki, Työterveyslaitos. 52: 32-33.
- Kiilunen, M. (2011). Kоболtti. *Biologinen monitorointi vuositilasto 2010*. M. Kiilunen. Helsinki, Työterveyslaitos. 65: 35-36.
- Kim, J. H., H. J. Gibb, ym., Eds. (2006). *COBALT AND INORGANIC COBALT COMPOUNDS*. Concise International Chemical Assessment Document, World Health Organization (WHO).
- Krakowiak, A., W. Dudek, ym. (2005). "Occupational asthma caused by cobalt chloride in a diamond polisher after cessation of occupational exposure: a case report." *Int J Occup Med Environ Health* 18(2): 151-8.
- Kraus, T., P. Schramel, ym. (2001). "Exposure assessment in the hard metal manufacturing industry with special regard to tungsten and its compounds." *Occup Environ Med* 58(10): 631-4.
- Kusaka, Y., K. Yokoyama, ym. (1986). "Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory." *Br J Ind Med* 43(7): 474-85.
- Lasfargues, G., P. Wild, ym. (1994). "Lung cancer mortality in a French cohort of hard-metal workers." *Am J Ind Med* 26(5): 585-95.
- Leonard, A. ja R. Lauwerys (1990). "Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of cobalt metal and cobalt compounds." *Mutat Res* 239(1): 17-27.
- Linna, A., P. Oksa, ym. (2004). "Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart." *Occup Environ Med* 61(11): 877-85.
- Linna, A., P. Oksa, ym. (2003). "Respiratory health of cobalt production workers." *Am J Ind Med* 44(2): 124-32.
- Linnainmaa, M. (1994). *Kemialliset haitat kovametalli- ja stelliittiterien työstössä. Lisensiaattitutkimus*. Kuopio, Kuopion Yliopisto.
- Linnainmaa, M. ja M. Kiilunen (1997). "Urinary cobalt as a measure of exposure in the wet sharpening of hard metal and stellite blades." *Int Arch Occup Environ Health* 69(3): 193-200.
- Lison, D. (2007). Cobalt. *Handbook on the toxicology of metals*. G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg and L. Friberg. Burlington, Elsevier: 511-528.
- Lison, D., J.-P. Buchet, ym. (1994). "Biological monitoring of workers exposed to cobalt metal, salt, oxides, and hard metal dust." *Occupational and Environmental Medicine* 51: 447-450.
- Lison, D., M. De Boeck, ym. (2001). "Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds." *Occup Environ Med* 58(10): 619-25.
- Mollenhauer, H. H., D. E. Corrier, ym. (1985). "Effects of dietary cobalt on testicular structure." *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 49(3): 241-8.
- Moulin, J. J., P. Wild, ym. (1998). "Lung cancer risk in hard-metal workers." *Am J Epidemiol* 148(3): 241-8.

- Mur, J. M., J. J. Moulin, ym. (1987). "A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant." Am J Ind Med 11(1): 75-81.
- Mäkinen, M., M. Linnainmaa, ym. (2001). Työhygieeninen kokonaisaltistuminen nikkelle, kromille ja koboltille. Työsuojelurahaston loppuraportti 98385. Kuopion aluetyöterveyslaitos, Työterveyslaitos.
- Nemery, B., P. Casier, ym. (1992). "Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers. ." Am Rev Respir Dis 145: 610-616.
- Neve, J. (1991). "[The nutritional importance and pharmacologic effects of cobalt and vitamin B 12 in man]." J Pharm Belg 46(4): 271-80.
- Nielsen, N. H., J. Kristiansen, ym. (2000). "Repeated exposures to cobalt or chromate on the hands of patients with hand eczema and contact allergy to that metal." Contact Dermatitis 43(4): 212-5.
- NTP, National Toxicology Program (1998). "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Cobalt Sulfate Heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)." Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 471: 1-268.
- Paley, K. R. ja E. S. Sussman (1963). "Absorption of Radioactive Cobaltous Chloride in Human Subjects." Metabolism 12: 975-82.
- Palmes, E. D., N. Nelson, ym. (1959). "Inhalation toxicity of cobalt hydrocarbonyl." Am Ind Hyg Assoc J 20: 453-68.
- Paternain, J. L., J. L. Domingo, ym. (1988). "Developmental toxicity of cobalt in the rat." J Toxicol Environ Health 24(2): 193-200.
- Pedigo, N. G., W. J. George, ym. (1988). "Effects of acute and chronic exposure to cobalt on male reproduction in mice." Reprod Toxicol 2(1): 45-53.
- Pedigo, N. G. ja M. W. Vernon (1993). "Embryonic losses after 10-week administration of cobalt to male mice." Reprod Toxicol 7(2): 111-6.
- Posma, F. D. ja S. K. Dijkstra (1985). Serum and Urinary Cobalt Levels as Indicators of Cobalt Exposure in Hard Metal Workers. Proceedings of an International Conference, Heavy Metals in the Environment, Athens, September 1985. T. D. Lekkas. Luxembourg, Commission of the European Communities. 2: 89-91.
- Prescott, E., B. Netterstrom, ym. (1992). "Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters." Scand J Work Environ Health 18(2): 101-4.
- Ripak, E. N. (1961). "[The balance of cobalt in the body of children of preschool age.]" Vopr Pitan 20: 19-22.
- Roto, P. (1980). "Asthma, symptoms of chronic bronchitis and ventilatory capacity among cobalt and zinc production workers." Scand J Work Environ Health 6 Suppl 1: 1-49.
- Ruff, C. A. ja D. V. Belsito (2006). "The impact of various patient factors on contact allergy to nickel, cobalt, and chromate." J Am Acad Dermatol 55(1): 32-9.
- Ruokonen, E. L., M. Linnainmaa, ym. (1996). "A fatal case of hard-metal disease." Scand J Work Environ Health 22(1): 62-5.
- Saalo, A., A. Soosaar, ym. (2011). ASA 2009. Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa. Helsinki, Työterveyslaitos.
- Saalo, A., S. Vainiotalo, ym. (2010). Työympäristön kemikaalien altistumismittaukset 2004-2007. helsinki, Työterveyslaitos, 47.
- Scansetti, G., G. Maina, ym. (1998). "Exposure to cobalt and nickel in the hard-metal production industry." Int Arch Occup Environ Health 71(1): 60-3.
- Schepers, G. W. (1955). "The biological action of cobaltic oxide; studies on experimental pulmonary histopathology." AMA Arch Ind Health 12(2): 124-6.
- Shirakawa, T., Y. Kusaka, ym. (1988). "The existence of specific antibodies to cobalt in hard metal asthma." Clin Allergy 18(5): 451-60.
- Shirakawa, T., Y. Kusaka, ym. (1992). "Combined effect of smoking habits and occupational exposure to hard metal on total IgE antibodies." Chest 101(6): 1569-76.
- Shum, K. W. ja D. J. Gawkrödger (2002). "Occupational cobalt sensitivity in 2 hard-metal press operators." Contact Dermatitis 47(4): 239-40.
- Smith, T., C. J. Edmonds, ym. (1972). "Absorption and retention of cobalt in man by whole-body counting." Health Phys 22(4): 359-67.
- Sorbie, J., D. Olatunbosun, ym. (1971). "Cobalt excretion test for the assessment of body iron stores." Can Med Assoc J 104(9): 777-82.
- Sprince, N. L., L. C. Oliver, ym. (1988). "Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production. A cross-sectional study of current workers." Am Rev Respir Dis 138(5): 1220-6.
- STM (2011). Sosiaali- ja terveysministeriön asetus haitallisiksi tunnetuista pitoisuuksista. STM 1213/2011.
- Swennen, B., J. P. Buchet, ym. (1993). "Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal." Br J Ind Med 50(9): 835-42.
- Szakmary, E., G. Ungvary, ym. (2001). "Effects of cobalt sulfate on prenatal development of mice, rats, and rabbits, and on early postnatal development of rats." J Toxicol Environ Health A 62(5): 367-86.
- SZW, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. (2008). MAC-values (Maximaal Aanvaarde Concentraties)
- Takemoto, K., H. Kawai, ym. (1991). "Metal concentrations in human lung tissue, with special reference to age, sex cause of death, emphysema and contamination of lung tissue." International Archives of Occupational and Environmental Health 62: 579-586.
- Thyssen, J. P. ja T. Menne (2009). "Metal Allergy-A Review on Exposures, Penetration, Genetics, Prevalence, and Clinical Implications." Chem Res Toxicol.
- TTL, Työterveyslaitos (2011). Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, Näytteenotto-ohje 2011-2012. Helsinki, Työterveyslaitos. www.ttl.fi/biomonitorointi
- Valberg, L. S., J. Ludwig, ym. (1969). "Alteration in cobalt absorption in patients with disorders of iron metabolism." Gastroenterology 56(2): 241-51.
- Wehner, A. P., R. H. Busch, ym. (1977). "Chronic inhalation of cobalt oxide and cigarette smoke by hamsters." Am Ind Hyg Assoc J 38(7): 338-46.

- Verougstraete, V., A. Mallants, ym. (2004). "Lung function changes in workers exposed to cobalt compounds: a 13-year follow-up." Am J Respir Crit Care Med 170(2): 162-6.
- WHO (2006) Concise International Chemical Assessment Document 69. Cobalt and inorganic cobalt compounds. World Health Organization, Geneva.
- Wild, P., E. Bourgkard, ym. (2009). "Lung cancer and exposure to metals: the epidemiological evidence." Methods Mol Biol 472: 139-67.
- Yokota, K., Y. Johyama, ym. (2007). "Urinary elimination of nickel and cobalt in relation to airborne nickel and cobalt exposures in a battery plant." Int Arch Occup Environ Health 80(6): 527-31.

Asiantuntijat

Tämän perustelumuiston on toimittanut Mirja Kiilunen.

© Työterveyslaitos 2012

Taulukko 1. Merkittävät hengitysteitse tapahtuneet kobolttialtistumiset ihmisellä - havaittu toksisuus. (ATSDR 2004)

Altistuminen	kohde	NOAEL mg/m ³	LOAEL / vähemmän vakava mg/m ³	LOAEL / vakava mg/m ³	Viite
<i>Krooninen altistuminen</i>					
työperäinen	hengitys	0,0053	0,0151 laskenut FEV1, FVC lisääntynyt yskä ja ylempienhengitysteide n ärsytys		(Nemery, Casier ym. 1992)
työperäinen	hengitys		0,003 silmien, nenän ja kurkun ärsytys		(Alexandersson 1979)
työperäinen	endokriininen		0,05 F pienentynyt kilpirauhasen tilavuus, kohonnut T ₄ ja FT41 tasot		(Prescott, Netterstrom ym. 1992) sinkkisilikaatti väriaine
työperäinen	hengitys			0,007 astma	(Shirakawa, Kusaka ym. 1988) kovametalli
			0,007 herkistyminen		
työperäinen	hengitys			0,051 muutos keuhkoje n välissä	(Sprince, Oliver ym. 1988) kovametalli
8 vuotta työperäinen	hengitys		0,125 hengenahdistus ja vingunta		(Swennen, Buchet ym. 1993) metalli
	verenkierto		0,125 5 % alentunut punasolujen määrä, alentunut kokonaishemoglobiini		
	endokriininen		0,125 vähän ~7 % alentunut T3 arvo		
			0,125 19 % kohonnut valkosolujen määrä		
	iho		0,125 ekseema ja eryteema		

Hemoglobiinin tai punaisten verisolujen lisäystä ei ole välttämättä pidetty haitallisena vaikutuksena.

LOAEL = Lowest observed adverse effect level = matalin havaittu haitallinen annostaso

NOAEL = No observed adverse effect level = korkein haitaton annostaso

Taulukko 2. Korrelaatiot kobolttipitoisuuksien välillä hengitysilmassa ja virtsassa. ($Co_{\text{virtsassa}} = \mu\text{g/l}$, $Co_{\text{ilma}} = \mu\text{g/m}^3$)

Altiste	N	regressio $Co_{\text{virtsassa}} (\mu\text{g/l}) = Co_{\text{ilma}} (\mu\text{g/m}^3) + b$, korrelaatiokerroin	Huom.	20 $\mu\text{g/m}^3$ ilmankoboltti- pitoisuutta vastaava arvioitu koboltti- pitoisuus ^a	10 $\mu\text{g/m}^3$ ilmankoboltti- pitoisuutta vastaava arvioitu koboltti- pitoisuus	viite
Kovametalli, pöly	10	$Co_{\text{virtsassa}} = 0,70 \times Co_{\text{ilma}} + 0,7$ 0,81	(hv) ka. työviikonajalta > < U-Co perjantai-iltapäivän näyte	15 $\mu\text{g/l}$ ~ 255 nmol/l	130 nmol/l	(Alexandersson ja Lidums 1979; Alexandersson 1988)
Kovametalli, pöly	175	$Co_{\text{virtsassa}} = 0,67 Co_{\text{ilma}} + 0,9$ 0,99	Keskiarvo 10 ryhmän keskiarvoista (hv) työvuoron jälkeen > < U-Co työvuoron jälkeen	14 $\mu\text{g/l}$ ~ 238 nmol/l	129 nmol/l	(Ichikawa, Kusaka ym. 1985)
Kovametalli, pöly	26	$Co_{\text{virtsassa}} = 0,29 Co_{\text{ilma}} + 0,8$, 0,83	(hv) työvuoron jälkeen > < U-Co maanantai työvuoron jälkeen	7 $\mu\text{g/l}$ ~ 119 nmol/l	63 nmol/l	(Scansetti, Maina ym. 1998)
	26	$Co_{\text{virtsassa}} = 0,7 Co_{\text{ilma}} + 0,8$, 0,80	(hv) ka. työviikonajalta > < U-Co perjantai-iltapäivän näyte	15 $\mu\text{g/l}$ ~ 255 nmol/l	132 nmol/l	(Scansetti, Maina ym. 1998)
Kovametalli, pöly	75	$Co_{\text{virtsassa}} = 15,3 Co_{\text{ilma}} + 54,1^*$ 0,74	(hv) työvuoron jälkeen > < U-Co perjantai työvuoron jälkeen	360 nmol/l	207 nmol/l	(Linnainmaa 1994; Linnainmaa ja Kiilunen 1997)
Kobolttisuolat ja jauhe	48	$Co_{\text{virtsassa}} = 0,34 Co_{\text{ilma}} + 19,9$ 0,61	(hv) ka. työviikonajalta > < U-Co perjantai-iltapäivän näyte	26 $\mu\text{g/l}$ ~ 441 nmol/l	397 nmol/l	(Angerer, Heinrich ym. 1985)

*yhtälö antaa tuloksen suoraan nmol/l. ^a ACGIH:n TLV-arvo on 20 $\mu\text{g/m}^3$.

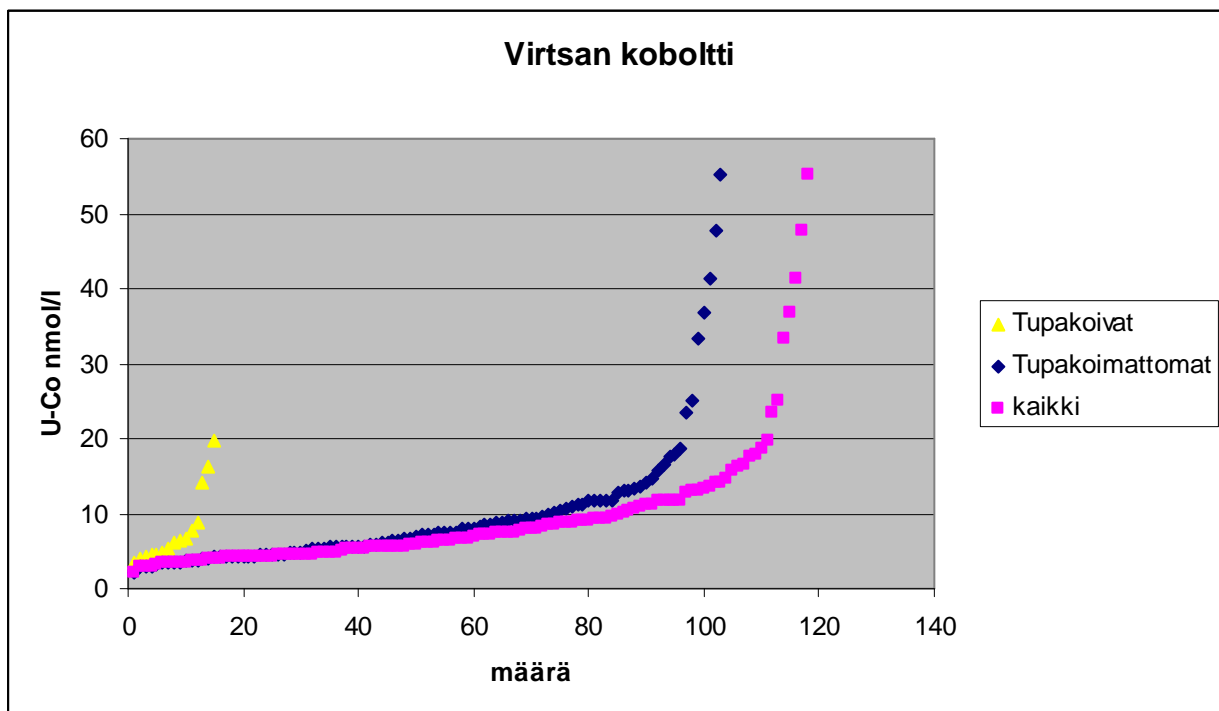
Liite 1.

Virtsan kobolttin normaaliarvon muutos

Työterveyslaitoksen henkilökunnasta kerättiin vapaaehtoisilta henkilöiltä virtsanäytteitä normaaliarvomäärytyksiä varten. Näytteitä oli kaikkiaan 147 kappaletta, mutta niistä voitiin käyttää vain 118 näytettä normaaliarvon määrytykseen.

Kyseisistä henkilöistä tupakoivia oli 15 kpl. Kuvassa 1 on esitetty kohoavassa järjestyksessä virtsan kobolttitulokset, jotka on korjattu virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021. Lisäksi on esitetty erikseen tupakoivat ja tupakoimattomat. Taulukossa 1 on koottuna tilastolliset luvut tuloksista. Näiden perusteella esitetään, että virtsan kobolttin altistumattomien henkilöiden viitearvo lasketaan 25 nmol/l. Tupakan vaikutusta viitearvoon ei arvioida erikseen.

Uusien tutkimusten mukaan virtsan kobolttipitoisuus Japanissa altistumattomissa naisissa oli keskiarvoisesti geom. 9,7 nmol/l, mediaani 10,0 nmol/l, ja suurin pitoisuus yli 3000 nmol/l (Ohashi ym. 2006). Skotlannissa käytetään normaaliarvona 14 nmol/g kreatiniinia (Scottish Trace Element and Micronutrient Reference Laboratory, Scotland 2009), Englannissa viitearvo on 17 nmol/l (perustuu HSE:n arvoihin) (West Midlands Toxicology Laboratory, 2008) ja Lauwerys ja Hoetin (2001) mukaan alle 34 nmol/l. Aiemmin julkaistuja pitoisuuksia kirjallisuudessa on raportoitu 2–20 nmol/l (Cornelis ym. 1995), Italiassa keskiarvoisesti 10 nmol/l (Minoia et al 1990) ja Englannissa 8 nmol/l (White & Sabbioni 1998). Tanskassa on raportoitu (mediaaniarvot) miehillä 4 nmol/l ja naisilla 7 nmol/l (Kristiansen ym. 1997).



Kuva 1. Virtsan kobolttipitoisuudet altistumattomassa väestössä.

Taulukko 1. Virtsan kobolttipitoisuudet normaaliarvoa varten tutkituissa henkilöissä (nmol/l).

kaikki (sisältää myös poistetut näytteet)	N	147
	keskiarvo	8,9
	95 piste	22,5
	maksimi	113,0
Normaaliarvonäytteet	N	118
Kaikki	keskiarvo	9,4
	95 piste	23,7
	maksimi	55,1
tupakoijat	N	15
	keskiarvo	7,8
	95 piste	17,2
	maksimi	19,6
tupakoimattomat	N	118
	keskiarvo	9,7
	95 piste	24,9
	maksimi	55,1

Kirjallisuus

Cornelis R, Heinzow, B, Herber, R. F. M., Molin Christensen J, Paulsen, OM, Sabbion E, Templeton, DM, Thomassen, Y, Vahter, M, Vesterberg O. Sample collection guidelines for trace elements in blood & urine 1995 IUPAC, Pure and Applied Chemistry 67, 1575-1608.

Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. Sci Total Environ 1997; 204: 147-160.

Lauwerys, RR, Hoet P (2001) Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring, 3rd ed. Lewis, Boca Raton, FL.

Minoia, C, Sabbioni, E, Apostoli, P., Pietra, R, Pozzoli, L, Gallorini, G, Nicolau, G, Alessio, L, Capodaglio, E. (1990) Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community, I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects Sci Total Environ 95: 89-105.

Ohashi, F, Fukui, Y, Takada, S, Moriguchi, J, Ezaki, T, Ikeda, M. (2006) Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan. Int Arch Occup Environ Health 80: 117-126.

Scottish Trace Element and Micronutrient Reference Laboratory, 2012 <http://www.trace-elements.co.uk/cobalt.asp>

West Midlands Toxicology Laboratory, 2008 <http://www.toxlab.co.uk/traceele.htm>

White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. a study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. Sci Total Environ 1998; 216: 253-270.