

## Johdanto työtoksikologiaan

Työtoksikologia käsittelee työympäristössä esiintyvien kemiallisten ja fysikaalisten altisteiden työntekijöille aiheuttamia terveyshaittoja. Kokeellinen työtoksikologia taas tutkii työperäisten altisteiden vaikutuksia ja vaikutusmekanismeja koe-eläinmallien avulla ja ennustaa ihmiselle koituvia haittoja. Työtoksikologian ja muun toksikologian välillä ei ole periaatteellista eroa, mutta erityisesti työtoksikologiassa olennaisia seikkoja ovat altistumistaso (yleensä korkeampi kuin muussa ympäristössä), altistumistie (yleensä hengitystiet tai iho) ja altistumisaika. Koska altistuvat ihmiset (työntekijät), altistumispaikka (työympäristö), altistumisaika (työaika) ja altisteet (kemialliset aineet ja fysikaaliset tai biologiset tekijät) ovat ainakin osittain rajattuja, haittoja voidaan torjua vaikuttamalla yhteen tai useampaan tekijään. On kuitenkin huomattava, että työympäristössä esiintyy useimmiten samanaikaisesti useita haitallisia kemikaaleja tai energiamuotoja. Lisäksi työperäisille altisteille on tyypillistä että ne aiheuttavat pysyviä vaurioita elimistössä (taulukko 77-1).

Vaikka työperäisiin myrkytyksiin kiinnitettiin huomiota jo antiikin aikana (esimerkiksi Dioscorideksen noin 50 jKr. lyijykaivostyöntekijöillä kuvaama lyijymyrkytysoireisto), ensimmäisenä työtoksikologinakin voitaneen pitää Paracelsusta (luku 6). Työperäisiin myrkytyksiin on kuitenkin kiinnitetty merkittävästi huomiota vasta 1800-luvulla ja erityisesti tällä vuosisadalla. Ensimmäisiä laajempaa huomiota herättäneitä kemikaaleja oli valkoinen fosfori, jota käytettiin tulitikkujen valmistukseen. Tehtaissa työskennelleille lapsille kehittyi leukaluun kuolio. Tulitikkutehtaiden epäterveelliset höyryt johtivat ensimmäisiin ympäristömääräyksiin. Saksassa Nürnbergin maistraatti määräsi tehtaiden ikkunat pidettäväksi kiinni vuonna 1845. Suomi kielsi valkoisen fosforin käytön 1872, mutta Yhdysvallat vasta vuonna 1931.

Kemianteollisuus kehittyi Saksassa 1800-luvulla ja siellä todettiin monet yhdisteiden aiheuttamat sairaudet. Aniliinin tuotannossa työskentely johti suhteellisen nopeasti virtsarakon syöpiin, jotka Rehn tunnisti jo vuonna 1895. Englannissa selvitettiin Sheffieldin seudulla kvartsipölylle altistuneiden hiojien kuolleisuutta ja todettiin, että vuosina 1925–1940 yli puolet heistä kuoli alle 30-vuotiaana ja peräti 90 % alle 40-vuotiaana. Nykyaikaisessa prosessiteollisuudessa, rakennustuotannossa sekä useilla metalliteollisuuden aloilla käytetään lukuisia raskasmetalleja ja orgaanisia yhdisteitä raaka-aineina, katalyytteinä ja reaktanteina tai niitä syntyy sivutuotteina. Rakennus- ja laivanrakennusteollisuudessa on käytetty runsaasti terveydelle haitallisia eristekuuituja, ennen muuta asbestia. Monien asbestilataujen tiedetään aiheuttavan keuhkoputkien ja keuhkopussin syöpää (mesoteliomaa). Asbestille altistuminen jatkuu edelleen korjausrakentamisen ja asbestin purkutöiden yhteydessä. Valimoissa ja kaivoksissa altistutaan suurille kvartsipitoisuuksille, jotka voivat myös aiheuttaa keuhkojen toimintahäiriöitä pitkäaikaisen altistumisen seurauksena. Maa- ja metsätaloudessa käytetään lannoitteita ja torjunta-aineita. Monia orgaanisia yhdisteitä on otettu

- *altistuminen*

Taulukko 77-1. Esimerkkejä työperäisten altisteiden aiheuttamista vakavista vaurioista.

altiste	sairaus
kvartsi akrylaatti- monomeeri	silikoosi ääreisher- moston vaurio
nikkeli bentseeni melu UV-säteily	allergia leukemia kuulovaurio ihosyöpä

- *työtoksikologian lähtökohdat*

- *kemianteollisuus*

- *muu teollisuus*

- *maa- ja metsätalous*

## Myrkytyksistä ja toksisten vaikutusten ehkäisystä

käyttöön parin viime vuosikymmenen aikana. Erityisesti muovikemikaalit, kumin ja bensiiniin lisäaineet, uudet torjunta-aineet, maaliseokset ja eräät tekoaineisiin lisätyt palonestoaineet ovat yleistyneet, ja tämä on aiheuttanut huolta niiden mahdollisista terveyshaitoista.

- *työlääkätiede ja työtoksikologia*

Vaikka työlääkätiede ja työtoksikologia ovatkin eri tutkimusaloja, ne täydentävät tärkeällä tavalla toisiaan. Tilastot osoittavat, että kemikaalit ovat edelleen suurin haaste työympäristötutkimuksessa. Ammattitautirekisteriin ilmoitetuista tapauksista 40 % (2 200 vuonna 1998) on kemikaalien aiheuttamia. Suomessa arvioidaan lähes miljoonan työntekijän altistuvan päivittäisessä työssään kemiallisille yhdisteille ainakin jossakin määrin. Työntekijämäärä on vähentynyt (vuosina 1970–2000) varsinaisessa teollisuustyössä 520 000:sta 370 000:een ja maa- ja metsätaloudessa peräti 410 000:sta 100 000:een. Altistuminen ei ole kuitenkaan vähentynyt vaan pitoisuudet ovat yhä terveyden kannalta liian suuria. Toisaalta tuotannossa käytettävät kemikaalit ovat merkittävästi muuttuneet reaktiivisemmiksi: ne toimivat yhä useammin kuin täsmälääkkeet sairaanhoidossa. Teollisuuden vilpittömästä tuotekehittäelystä huolimatta uusimmatkin yhdisteet ovat osoittautuneet toksikologisissa tutkimuksissa terveydelle haitallisiksi (esim. vesiohenteisissa maaleissa käytettävät glykolyhydisteet).

- *tutkimusmenetelmät*

Toksikologisten tutkimusmenetelmien merkittävä kehitys 1980- ja 1990-luvuilla on mahdollistanut yhä pienempien ainemäärien määrittämisen ja vaikutusten tunnistamisen. Alussa työtoksikologinen tutkimus kohdistui liuotinaineiden ja lyijyn neurotoksisuuteen vaikutuksiin. Siitä siirryttiin mutageenisuuteen ja karsinogeenisuuteen. Munuaisten suuri energiantarve ja vaikutus elimistön kokonaistasa-painoon on edellyttänyt myös työympäristön aineiden nefrotoksisuuden tutkimista. Hengityselinsairauksien ja allergioiden jatkuva lisääntyminen on vaatinut immunotoksikologisen tutkimuksen vahvistamista. Reproduktiotoksikologian eli lisääntymisterveyteen liittyvien tekijöiden tarkastelua on lisännyt hormonien lailla vaikuttavien yhdisteiden esiintyminen myös työympäristössä.

- *annos-vaikutussuhde*

Työperäisten altisteiden vaikutukset noudattavat yleensä annos-vaikutussuhdetta (lukuun ottamatta allergisoivia ja syöpävaaraa aiheuttavia vaikutuksia) eli ne ovat suorassa suhteessa elimistöön joutuneeseen ainemäärään tai altistumistasoon. Koska haitallisten aineiden pitoisuudet työympäristössä ovat yleensä suurempia kuin muualla elinympäristössä, vaikutukset ilmenevät altistuvissa työntekijöissä yleensä aikaisemmin kuin muussa väestössä. Tämän takia työtoksikologian tuloksilla on tärkeä ennustemerkitys, vaikka vastaavan suuruisia altistumista ei koskaan todettaisikaan työympäristön ulkopuolella.

- *tavoitteet*

Viime kädessä työtoksikologian tärkein tavoite on tuotannon ja tuotteiden turvallisuuden parantaminen tutkimuksen avulla. Työperäiset altisteet eivät saa vaarantaa työntekijöiden terveyttä työssä eivätkä haitat saa ilmetä edes eläkkeelläoloaikana. Terveydelle haital-

lisiä aineita ei myöskään saa karata tuotantoprosesseista ympäristöön, jossa muu väestö voi joutua kosketuksiin niiden kanssa.

Esimerkkejä vakavista teollisuusonnettomuuksista, joissa myös teollisuuslaitoksen ympärillä asuva väestö on altistunut vaarallisille aineille, ovat Seveson dioksiinipäästö Italiassa vuonna 1976, Bhopalin metyyli-isosyanaattipäästö Intiassa vuonna 1984, Baselin kemiaalipäästö Reiniin Sveitsissä 1986 ja kultakaivoksen syanidijätetiaan valuminen Tisza-jokeen Romaniassa vuonna 2000 sekä Tshernobylin ydinvoimalaonnettomuus Kiovan lähellä Neuvostoliitossa vuonna 1986.

Myös Suomessa kemikaaleja on päässyt ympäristöön. Esimerkiksi Kärkölässä 1980-luvun lopussa paljastunut kloorifenolien aiheuttama pohjaveden saastuminen liittyi altistuneiden lisääntyneeseen riskiin sairastua non-Hodgkin-lymfoomaan ja pehmykkudossarkoomaan. Viime aikoina on tapahtunut myös onnettomuuksia, joissa liuotinaineita on karannut pohjaveteen. Oitissa pohjaveteen joutuneet tri- ja tetrakloorieteeni ja vinyylkloridi pilasivat alueen pohjaveden. Ne eivät kuitenkaan aiheuttaneet terveyshaittoja altistuneissa. 1995 Herttoniemen rannasta löytyi saastunutta maata ja öljylammikoita, jotka olivat peräisin 1930-luvulla toimineesta öljysatamasta. Myös Helsingistä Myllypuron asuinalueelta löytyi 1998 mm. syanidiyhdisteitä, jotka olivat peräisin alueella toimineesta kaatopaikasta. Öljy- ja syanidijätteiden aiheuttamien sairastumisten arviointi on monimutkaista ja alueiden kunnostus kallista yhteiskunnalle. Teollisuuden jätteidenkäsittely oli ennen, osittain tietämättömyyden takia, kestänyt, ja tämä aiheuttaa edelleen yllätyksiä ympäristön valvonnassa.

## Kemikaaleille altistuminen työympäristössä

Toksikologiassa annoksella on tärkeä merkitys vaikutusten synnyssä. Vastaava suure työtoksikologiassa on altistuminen. Altistumisella tarkoitetaan sitä, että työntekijä on kosketuksissa aineen tai tekijän kanssa vaihtoalueidensa välityksellä. Vaihtoalueita ovat hengitystiet, iho, silmät ja ruoansulatuskanava. Altistuminen johtaa tai on johtamatta aineen imeytymiseen tai energian absorboitumiseen elimistöön vaihtoalueiden kautta. Aineen imeytyminen voi sitten aiheuttaa tai olla aiheuttamatta haitallisia tai muita vaikutuksia ihmisen terveyteen. Pelkkä altistuminen jollekin aineelle ei siis vielä välttämättä johda terveyshaittojen syntymiseen. Vaikutusten suuruus määräytyy altistumisen tason (C) ja keston (T) perusteella Haberin lain mukaisesti:

$$C \times T = \text{vaste}$$

Epäpuhtauden pitoisuus voidaan määrittää työympäristössä hyvin tarkasti työhygieenisillä mittauksilla. Sen sijaan varsinainen kokonaisaltistuminen joudutaan aina arvioimaan. Työolosuhteissa tavallisin altistumistapa on hengitysilman sisältämän pölyn, höyryn tai kaasun joutuminen keuhkojen kautta verenkiertoon ja siten kohde-elimien. Liuotinainehöyryt ja eräät metallihuurut imeytyvät käytännössä miltei esteettä verenkiertoon. Hienojakoisen pölyn hengit-

- *altistumisen seuraukset*

- *keuhkot*

- *pölyt*

## Myrkytyksistä ja toksisten vaikutusten ehkäisystä

täminen lienee kuitenkin tavallisin altistumistapa, sillä monet kaasut, kuten rikin tai typen oksidit, joutuvat hengitysteihin pölyhiukkasiin adsorboituneina. Hengitysteiden epiteeli siirtää ylähengitysteihin ja keuhkoputkiin jääneen pölyn takaisin nenänieluun, mistä se tavallisesti niellään liman mukana.

Jos pölyn hiukkaskoko on sopiva (läpimitta 0,5–5 µm), sitä joutuu ilmavirran mukana aina keuhkorakkuloihin saakka, eikä se poistu sieltä värekarvaliikkeen mukana. Tässä tapauksessa poistumistienä on fagosytoosi keuhkokudoksen makrofageihin, paikallinen pölyn hajoaminen hapettumalla tai liukenemalla tai kulkeutuminen lymfaanesteen mukana verenkiertoon. Pölyjä tai aerosoleja, joiden hiukkaskoko on alle 5 µm, ovat mm. tupakansavu, osa valimopölystä, masuunipöly, osa bakteeriaerosoleista ja kaikki virusbioaerosolit. Myös huomattava osa asbesti- ja kvartsihiukkasista sekä liikenteen pakokaasupäästöjen nokihiukkasista on läpimitaltaan 0,5–5 µm.

Jos pöly on riittävän pienijakoista ja ominaisuuksiltaan sellaista, että sitä ei kyetä poistamaan keuhkoista (asbestihiukkaset, kvartsi- ja nokihiukkaset), voi seurauksena olla pölyn kertyminen keuhkoihin. Tästä johtuvia haittoja ovat mm. keuhkofibroosi, keuhkojen toiminnallisen kaasujenvaihtopinnan pieneneminen (esim. asbestin aiheuttama fibroosi ja emfyseema sekä kvartsi- ja nokihiukkasien aiheuttama fibroosi) ja kasvaimet, kuten asbestin aiheuttamat keuhkokudoksen kasvaimet ja keuhkopussin mesoteliooma. Pölylle altistumisen aiheuttamien terveysriskien arvioinnissa on tärkeää paitsi hiukkaskoon tunteminen, myös pölyn kemiallisen koostumuksen ja biologisten ominaisuuksien selvittäminen.

### o höyryt

Pölyn ohella liuotainahöyryt ovat tärkeitä teollisuuden työpaikoilla esiintyviä altisteita. Alveoli-ilmasta verenkiertoon imeytyy liuotainahöyryistä yleensä noin 60 %. Altistumisen juuri alettua ja levossa osuus on hieman suurempi ja raskaassa työssä sekä tuntien kuluttua altistumisen alkamisesta hieman pienempi.

### o kaasut

Monet kaasut tunkeutuvat vaivattomasti hengitysepiteelin läpi verenkiertoon; tällaisia kaasuja ovat mm. häkä, syaanivety ja rikkivety. Jotkut metallihuurut, kuten elohopeahuuru, läpäisevät hyvin hengitysepiteelin huomattavan rasvaliukoisuutensa takia.

## • altistumisen arviointi

Kun tunnetaan altisteen pitoisuus hengitysilmassa, työntekijän työn raskaus ja hänen hengitystehonsa, voidaan arvioida kertynyt ainemäärä. Vaikka työssä mikään näistä tekijöistä ei pysy vakiona, käytetään arviointia hyväksi ns. biomonitoroinnissa (ks. Altistumisen seuranta ja haittojen torjunta).

## • vaikutusten arviointi

Altistumisen vaikutusten arviointia vaikeuttaa se, että altisteen pitoisuus hengitysilmassa voi vaihdella huomattavasti. Esimerkiksi lyhytaikaisten huippupitoisuuksien vaikutukset tunnetaan huonosti. Useat eri yhdisteet voivat myös vaikuttaa yhtä aikaa, ja altistumisessa voi olla pitkiäkin taukoja. Fyysinen rasitus saattaa myös aiheuttaa yllättäviä eroja yksittäisten työntekijöiden altistumisessa. On tärkeää huomata, että työympäristössä altistutaan useimmiten samanaikaisesti monelle tekijälle. Ruostumattoman teräksen hitsaaja altis-

tuu kaasuille (häkä, typenoksidit, otsoni), aerosoleille (pöly, metalli-  
lihuurut: kromi, nikkeli, rauta), säteilylle (IR- ja UV-säteily) ja mel-  
lulle. Lisäksi huonot työasennot ja raskas työ lisäävät elimistölle tu-  
levaa kuormaa.

Hengitysteiden lisäksi iho on työtoksikologian kannalta tärkeä al-  
tistumistie (taulukko 77-2). Varsinkin eräät rasvaliukoiset yhdisteet  
imeytyvät ihon kautta hyvin, jos epäpuhtauden annetaan viipyä iholla  
riittävän kauan. Ihon vaurioituminen (haavat, naarmut) ja ihottumat  
voivat huomattavasti lisätä imeytymistä. Sen jälkeen kun iholle jou-  
tunut tai levitetty aine on läpäissyt ihon, imeytyvä ainemäärä on suh-  
teessa ihon altistumisaikaan ja altistuneen ihon pinta-alaan. Imeyty-  
misnopeus vaihtelee kuitenkin huomattavasti aineen ja ihon paksuu-  
den mukaan: kainalon ja kivespussin ohut iho läpäisee useita aineita  
hyvin, vatsan paksu iho taas huonosti.

Hyvin ihoa läpäiseviä aineita ovat torjunta-aineista monet orga-  
nofosfaatit, dinosebi ja useat orgaaniset liuottimet.

Torjunta-aineiden, lähinnä juuri orgaanisten fosforiyhdisteiden, aiheuttamat myr-  
kytykset Kalifornian maataloustyöntekijöillä käynnistivät työtoksikologisesti tärkeän  
tutkimuksen, jossa todettiin torjunta-aineiden viipyvän ruiskutettujen kasvien lehdillä  
ennakoitua pitempään. Kasvustoa hoitavat työntekijät saivat jäämiä käsiinsä, joista ne  
imeytyivät elimistöön. Eräät torjunta-aineet hajosivat kasvien lehdillä ja niistä saattoi  
tulla entistä toksisempia yhdisteitä. Näin esimerkiksi parationista tuli vastaavaa happi-  
analogia, paraoksonia, joka tunkeutui ihon läpi viisi kertaa nopeammin ja oli kymmenen  
kertaa voimakkaampi koliiniesteraasin estäjä kuin alkuperäinen aine. Eräistä ditiokar-  
bamaateista syntyi etyleenitiureaa, joka on osoittautunut kilpirauhassyöpää lisää-  
väksi yhdisteeksi.

Höyryn tunkeutumisella ihon läpi ei ole suurta käytännön merki-  
tystä elimistöön joutuneen ainemäärän kannalta. Esimerkiksi ksy-  
leenialtistumisen aikana vain 3 % ksyleenistä imeytyy ihon kautta.  
Eräät vesiliukoiset aineet taas läpäisevät ihon paljon rasvaliukoisia

Taulukko 77-2. Eräiden yhdisteiden aiheuttama systeeminen toksisuus ihon läpi tapahtu-  
neen altistumisen jälkeen.

Altiste	Systeeminen toksisuus
akryyliamidi	polyneuropatia
aniliini	methemoglobinemia, hemolyyysi
boorihappo	munuaistoksisuus
karbamaatit	muskariinivaikutukset
hiilitetrakloridi	maksatoksisuus
kloorihiilivedyt	kooma, aivohalvaus
fluorivetyhappo	hypokalsemia
formaldehydi	metabolinen asidoosi
hydratsiini	lihasheikkous, maksatoksisuus, hemolyyysi
elohopeayhdisteet	särky raajoissa, neuropsykiatriset vaikutukset (eretismi), munuaisten toimintahäiriö
orgaaniset liuottimet	päänsärky, ataksia, keskushermoston lamaantuminen
organofosfaatit	muskariinivaikutukset
fenolit	lihasheikkous, kooma, hengityksen salpautuminen, madaltunut verenpaine, rytmihäiriö
toluidiini	methemoglobinemia

- iho

- torjunta-aineet

- höyryt

aineita huomattavasti. Tämä johtuu siitä, että ne ionisoituvat tai niiden molekyyllisäde kasvaa hydratoitumisen takia, jolloin ne eivät kykene merkittävästi läpäisemään ihon keratiini- ja solukerroksia. Poikkeuksen muodostavat glykolipohjaiset yhdisteet, esim. etyleeniglykolimonometyylietteriasetaatti ja propyleeniglykolit. Ne ovat sekä rasva- että vesiliukoisia ja imeytyvät ihon läpi helposti. Tämä on syytä muistaa arvioitaessa vesiohenteisten maalien ja liimojen terveysvaikutuksia. Suojaavan talikerroksen poistaminen pesuaineella tai liuottimella lisää monesti ihon läpäisevyyttä. Okklusiositeen käyttö (esimerkiksi lääkevoiteiden käytön yhteydessä) tai yhdisteen joutuminen pitkäksi aikaa suojakäsineen sisään lisää imeytymistehokkuutta merkittävästi.

- *silmä* Tuoreet tutkimukset ovat osoittaneet, että myös silmän kautta voi imeytyä toksisesti merkittäviä määriä haitallisia aineita, peräti 80–90 %. Valimoissa käytettävät amiinit (trietyyliamiini ja dimetyylietyyliamiini) todennäköisesti imeytyvät pääasiassa juuri silmän kautta ja aiheuttavat muutoksia sarveiskalvossa ja siten häiriöitä näkemisessä, esim. kontrastiherkkydessä.

- *maha-suolikanava* Maha-suolikanava ei teollisuuskemikaalien imeytymispintana ole yhtä tärkeä kuin hengitystiet ja iho. Nenänieluun keuhkoista värekarvaliikkeen nostama pöly tulee niellyksi, ja jos se sisältää esimerkiksi liukenevia raskasmetalleja, niitä voi imeytyä, vaikkakin vähän verrattuna keuhkojen kautta tapahtuvaan imeytymiseen. Lisäksi mahalaukussa on kloridi-ioneja, ja esimerkiksi eräät raskasmetallikloridit ovat vaikealiukoisia (lyijy-, hopea- ja elohopeakloridi). Maha-suolikanavaan voi työssä käytettäviä aineita tietysti joutua, jos työtiloissa ruokaillaan tai jos aineita kulkeutuu huonon henkilökohtaisen hygienian tai muun syyn takia elintarvikkeisiin.

Tärkeimpiä altistumiseen vaikuttavia tekijöitä ovat siis aineen rasva- tai vesiliukoisuus, höyryn paine, partikkelikoko, työn raskaus ja siitä johtuva hengitysvolyymi. Lisäksi verenkierron vilkkaus vaikuttaa esimerkiksi liuotinhöyryjen imeytymiseen, koska vilkas verenkierto kuljettaa imeytyneen aineen nopeasti pois keuhkojen alueelta. Ihon verenkierto, hikoilu sekä ihon haavat ja ihottumat voivat lisätä aineiden imeytymistä.

## Vaikutusmekanismeista

Työperäisten altisteiden haitat voidaan yleensä jakaa syntyvän mukaisiin ryhmiin mekanistisin perustein tai sitten haitan syntyminenopeuden perusteella äkilliseen (akuuttiin), viivästyneeseen (subkrooniseen) tai pitkäaikaiseen (krooniseen) haittaan.

Aikaisemmin vallitsevia olivat äkilliset myrkytykset (taulukko 77-3), jotka syntyvät suurin toksisuusmekanismein ja noudattavat annos-vaikutussuhdetta. Altistumistasojen pienentyttyä pitkäaikaishaittojen, kuten työperäisen syövän, suhteellinen merkitys on lisää-

Taulukko 77-3. Esimerkkejä kemikaalien ja fyysikaalisen energian äkillisistä haittavaikutuksista.

Haitta	Kohde-elin	Vaikutustapa	Esimerkkityö
Hapenpuute	Hermosto	Joko hengitysilman pieni happipitoisuus tai happiaineenvaihdunnan estyminen solussa (CO, H <sub>2</sub> S, HCOOH)	Työ suljetuissa kammioissa, epätäydellinen poltto (CO), jäteveden biologinen puhdistus (H <sub>2</sub> S)
Liutinhöyryt	Hermosto, sydän	Estävät suurina pitoisuuksina hermosolukalvon toimintaa (esim. trikloorietyleeni, tolueeni, heksaani ym.)	Liutainainetta sisältävien tankkien puhdistus ilman hengityssuojainta ja avustajaa
Torjunta-aineet	Hermosto, lihakset	Estävät asetyylikoliiniesteraasia (organofosfaatit) tai lihassolukalvon toimintaa (fenoksihapot)	Torjunta-aineiden asiaton käsittely ja käyttö; organofosforiyhdisteiden imeytyminen mahdollista myös ihon läpi
Ionisoiva säteily	Nopeasti uusiutuvat kudokset (suolen limakalvo, luuydin)	Kantasolujen kuolema suoran energia vaikutuksen kautta makromolekyylitasolla (DNA, proteiini) ja aktiivisen hapen välityksellä	Onnettomuusluonteinen altistuminen voimakkaalle säteilylähteille
Mikroaaltosäteily	Paikallinen energian kohde	Absorboituneen energian lämpövaikutus	Mikroaaltouunien ja -saumaajien väärä käyttö
UV-säteily	Silmät, iho	Sidekalvoärsytys, palovammat	Polttoleikkaus, hitsaus, intensiiviset valokaaret

tynyt. Viivästyvien ja hitaasti syntyvien haittojen arvioiminen on paljon mutkikkaampaa kuin välittömien haittojen, ja koska esimerkiksi syövän mekanismit tunnetaan puutteellisesti, koe-eläintutkimusten tulosten luotettava soveltaminen ihmisiin on ongelmallista. Toisaalta ihmisillä pitkäaikaisten haittojen työperäisyyden luotettava osoittaminen on vaikeaa.

Yksinkertaisin vaikutustapa on puhtaasti fysikokemiallinen. Näin voivat vaikuttaa mm. liuottimet, hapot, emäkset ja ärsyttävät aineet.

Liutin voi poistaa ihon luonnollisen rasvan ja näin aiheuttaa ihotumaa ja lisätä tulehdusriskiä. Myös ärsyttävät yhdisteet (esimerkiksi vahvat hapot ja emäkset) aiheuttavat syöpymiä ja niitä seuraavia ihotulehduksia. Silmä on erityisen herkkä happojen ja emästen kohde-elin, ja erityisesti emäkset voivat aiheuttaa vakavia silmävaurioita, jos silmän riittävästä, 20–30 minuuttia kestävästä pesusta ei huolehdita välittömästi vahingon satuttua. Ärsyttävät kaasut, kuten rikkidioksidi, ammoniakki ja kloorivety, aiheuttavat yskää, hengitystieärsytystä ja lisääntynyttä limaneritystä. Lisäksi rikkidioksidi voi pahentaa jo olemassa olevaa astmaa vaikeuttamalla astma-kohtauksia tai lisäämällä astmalääkkeiden tarvetta. Keuhkokudosta syvältä ärsyttävät kaasut, kuten typen oksidit ja otsoni, aiheuttavat hengitysteiden reflektorisesta supistumisesta ja hengitystilavuuden pienentymisestä johtuvia hengitysvaikeuksia. Myös sinänsä haitaton kaasu (N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>) voi syrjäyttää ilman hapen (n. 10 %:n happipitoisuudessa esiintyy jo vaikeita kliinisiä oireita), ja tästä saattaa aiheutua huomattavia välittömiä tai pysyviä haittoja, jotka kohdistuvat lähinnä keskushermostoon.

Yleisimpiä kemikaalien aiheuttamia oireita työpaikoilla on ärsytys, useimmiten nenässä, kurkussa ja silmissä. Koska pääosa vaiku-

- *ärsytys*



## Myrkytyksistä ja toksisten vaikutusten ehkäisystä

tuksista kohdistuu ylähengitysteihin, on oireita aiheuttavia kemikaa-  
leja alettu kutsua hengitystieärsykeiksi. Tämä ominaisuus on kaasujen lisäksi monilla liuotinaineilla ja aerosolimuodossa esiintyvillä pölyillä. Hengityksen pidättäminen on refleksiin perustuva puolustusreaktio ilmassa esiintyviä ärsyttäviä aineita vastaan. Ärsytyksen seurauksena kolmoishermon ja nielun alueen hermot stimuloituvat ja viivästyttävät näin uloshengityksen alkamista. Ylähengitysteiden ärsytys aiheuttaa hengitykseen tauon, jonka seurauksena hengitystiheys pienenee ärsyttävän aineen pitoisuuden mukaan. Ärsytystä voidaan tutkia laboratoriossa standardin ASTM E981 mukaisella hiirimallilla, jossa määritetään ns.  $RD_{50}$ -arvo. Tällä tarkoitetaan pitoisuutta, joka pienentää hiiren hengitystiheyttä 50 % perustasosta altistuksen aikana. Ärsyttävien aineiden  $RD_{50}$ -arvojen on osoitettu korreloivan erinomaisesti työpaikoille asetettujen haitalliseksi tunnettujen pitoisuuksien kanssa:  $HTP = 0,03 \times RD_{50}$ .

- reseptorivälitteiset vaikutukset

Työympäristön kemikaalit poikkeavat farmakologiassa tutkituista lääkeaineista erityisesti siinä, että harvoja yhdisteryhmiä lukuun ottamatta reseptorivälitteisillä vaikutusmekanismeilla (ks. luku 2) ei voida selittää yhdisteiden aiheuttamia terveyshaittoja. Tyypillisesti reseptorivälitteisin mekanismein vaikuttavat mm. hermoston välittäjäaineet (esim. asetyylikoliini, adrenaliini, serotoniini), hormonit (esim. kortisoni, glukagoni, insuliini, tyroksiini), kasvutekijät ja sytokiinit, kuten interferoni, interleukiinit ja tuumorinekrositekiä.

Eräs reseptorivälitteinen vaikutus on organofosfaattien ja karbamaattien aiheuttama asetyylikoliiniesteraasin estyminen ja sitä seuraava asetyylikoliinin kertyminen kohdekudokseen. Organofosfaattien vaikutus on itse asiassa epäsuora, koska vaikutus johtuu asetyylikoliinin liiallisesta kertymisestä kohdekudokseen ja kolinergisten muskariini- tai nikotiinireseptorien ylikiihotuksesta. Asetyylikoliiniesteraasin estyminen organofosfaatin vaikutuksesta ja asetyylikoliinin kertyminen aiheuttaa haitallisen vaikutuksen vasta, kun asetyylikoliini sitoutuu reseptoriinsa. Muskariinireseptoristimulaatiosta seuraa toisiolähettien lisääntyneen synteesi (ks. luku 11). Tästä voi olla seurauksena hermosolujen sähköisen aktiivisuuden lisääntyminen, energia-aineenvaihdunnan kiihtyminen, happiradikaalien muodostuminen ja soluvaurio tai solukuolema (ks. luku 11). Nikotiinireseptorin aktivaatio aiheuttaa taas ionikanavan aukeamisen ja natriumin virtauksen soluun. Kolinergisten reseptorien (muskariini- ja nikotiinireseptorit, katso luvut 10 ja 11) kiihottumista seuraa elimistön vaste (keuhkoputkien supistuminen, sydämen sykkeen hidastuminen, aivojen sähköisen aktiivisuuden lisääntyminen, lihasten kouristukset ja velttohalvaus, ks. luvut 10, 11 ja 75).

- allergia

Allergeenien vaikutuksia on yhä vaikeampaa jakaa perinteisiin neljään allergiseen reaktiotyyppiin. Nykyään on havaittu, että allergiat ovat itse asiassa tulehduksellisia tauteja, joissa tulehdusta edistävillä sytokiineilla, interleukiini 1:llä ja 6:lla, voi olla merkittävä osuus. Tunnettuja teollisuustyöhön liittyviä allergeeneja ovat useat biologiset pölyt ja uretaanimuovien lähtöaineina käytetyt isosyanaatit. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat myös siihen, että monet partikkelit, kuten liikennepakokaasupäästöjen nokihiukkaset, asbestikuidut ja kvartsihiukkaset aiheuttavat esimerkiksi happiradikaalien tuotannon lisääntymistä. Monissa näissä reaktioissa sytokiineilla on aivan keskeinen osuus.

- hapenpuute

Monet työympäristön kemikaalit vaikuttavat joko hapen kuljetukseen soluille tai estävät hapen hyväksikäyttöä solussa. Kohteena ovat



solun mitokondriot ja sytokromioksideasientsyymi, joka osaltaan vastaa energia-aineenvaihdunnasta. Sydän, munuaiset ja hermosto runsaasti energiaa kuluttavina eliminä ovat erityisen herkkiä hapen puutteelle. Vähentynyt hapen määrä johtaa elimistössä helposti moiniin toiminnallisiin ja biokemiallisiin häiriöihin. Hyperventilaatiota voi tapahtua jo alle 14 %:n happipitoisuuksissa. Jos hypoksia jatkuu, veren hemoglobiinipitoisuus suurenee kierrossa olevan punasolunmassan kasvaessa (hematokriitin nousu). Akuutissa hypoksiassa solujen energiantarvetta yritetään korjata glykolyysillä, jossa elimistö käyttää hyödykseen elimistön glukoosivarastoja. Tämän metabolian tuotteena maitohapon määrä kasvaa ja seuraa asidoosi. Runsas protonimäärä johtaa kalsiumin pääsyyn solun sisään ja solukuolemaan. Toisaalta solukalvojen ionipumput vahingoittuvat solujen yrittäessä korjata asidoosia viemällä kaliumioneja ulkotilaan. Asidoosi johtaa mitokondrioiden hengitysketjun labilisaatioon, jolloin hapelle siirtyvät elektroneja ennen sytokromioksideasia. Tällöin voi syntyä monia hapen reaktiivisia ioneja ja radikaaleja, kuten superoksidi ja hydroksiradikaali. Nämä vuorostaan käynnistävät lipidiperoksidaation, jota pidetään aivokudostuhon syynä iskemiassa ja myolyysin syynä sydäninfarktissa.

Taulukko 77-4. Esimerkkejä kemikaalien ja fysikaalisten tekijöiden vähittäin kehittyvistä haitoista.

Haitta	Kohde-elin	Vaikutustapa	Esimerkkityö ja huomautuksia
Liuottimet, liuotinhöyryt	Hermosto, iho, keuhkot	Aineenvaihduntareaktioiden kautta syntyvät haitalliset väliaineet edistävät uusiutumattomien hermo- ja solujen tuhoutumista. Yhdistekohtaiset erot ovat suuria. Myös riippuvuuden synty mahdollinen (etanoli, trikloorietyleeni), samoin allergisointuminen (iho, keuhkot).	Ruiskumaalaus, liuotinainepesu, uutot; vähittäisen myrkytyksen kehittyminen ei aina edellytä äkillisiä myrkytysoireita
Torjunta-aineet	Hermosto, sisäelimet	Vähittäinen kertyminen elimistöön (DDT) tai epäpuhtauden kertyminen (dioksiinit, fenoksihappo ja kloorifenoliyhdisteet).	Epäsiisti ja asiaton yhdisteiden käsittely
Epäorgaaniset ja orgaaniset pölyt	Keuhkot	Alle 5 m:n läpimittaiset hiukkaset pääsevät keuhkoihin, ja saattavat varastoitua sinne (asbesti, kvartsi) tai aiheuttaa immunologisen sairauden (homeopöly, jauhopöly, puuvillapöly).	Työskentely huonosti suojastetuissa tiloissa käyttämättä henkilökohtaista suojainta
Metallit	Hermosto, luuydin sisäelimet	Lyijy, elohopea, kadmium voivat kertyä elimistöön ja aiheuttaa erityyppisiä kudosvaurioita.	Metallipölytyö, organometallyyhdisteiden käyttö; altistumisen valvonta mahdollista biologisin mittauksin
Ionisoiva säteily	Luuydin, sisäelimet	Vähittäinen uusiutumiskyvyttömyys (luuydin); mutaatiot, jotka voivat johtaa kasvaimiin.	Säteilylähteillä työskentely ilman suojainta ja valvontaa
Syövävaaralliset aineet	Kaikki elinjärjestelmät	Yhdisteet hyvin erityyppisiä (esim. aflatoksiini, bentseeni, biskloorimeetylietteri, vinyylilokloridi). Vaikutus mahdollisesti perintötekijöiden mutaatioiden kautta.	Aineiden käsittely, tupakointi. Suomessa vahvistettu säänneltävien yhdisteiden luettelo. Altistuneiden rekisteröintivelvollisuus

## Myrkytyksistä ja toksisten vaikutusten ehkäisystä

- *rikkivety* Tyypillisiä histotoksista hypoksiaa aiheuttavia työympäristön kemikaaleja ovat rikkivety paperin valmistuksessa ja jäteveden puhdistuksessa, syanidi, jota voi vapautua myös muovituotteiden kuumentuessa, sekä muurahaishappo, joka on metanolin aineenvaihduntatuote. Muurahaishappo on tärkeä aine rehunsäilönnässä ja formaldehydihartsien tuotannossa, jossa käytetään mittavia määriä myös metanolia. Tunnetuin sytokromioksidaasin estäjä lienee kuitenkin hiilimonoksidi, häkä, joka sitoutuu lisäksi kovalenttisesti hemoglobiiniin ja estää hapen kuljetusta soluun.
- *syanidi*
- *muurahaishappo*
- *häkä* Koska häkä sitoutuu hemoglobiiniin noin 245 kertaa lujemmin kuin happi ja koska ilman happipitoisuus on 21 %, jo ilman 0,1 %:n häkäpitoisuus aiheuttaa ihmisessä 50 %:n karboksihemoglobiinipitoisuuden. Tasapainotila saavutetaan hitaasti, joten koko tapahtuma vie suhteellisen runsaasti aikaa. Häkäkaasu on kuitenkin tärkeä riskitekijä sekä työ- että muussa elinympäristössä. Vastaavasti nitriitti ja orgaaniset amiinit voivat saada aikaan methemoglobiinin muodostuksen, joka myös johtaa hapenkuljetuksen heikkenemiseen. Methemoglobiiniksi hapettunut hemoglobiini ei ole kuitenkaan samalla tavalla pysyvä kuin hään ja hemoglobiinin reaktiossa syntyvä karboksihemoglobiini.
- *liuottimet* Orgaanisten liuotainaineiden käyttö on vähentynyt monissa töissä ja aineet ovat vuosien kuluessa muuttuneet. Rasvaliukoisina alifaattiset ja aromaattiset hiilivedyt pääsevät aivoihin ja niiden pitoisuus on suorassa suhteessa annokseen, vaikkakin suurin varasto kertyy rasvakudokseen. Hermosoluissa liuotainainemolekyylit hakeutuvat solukalvoihin, joissa on niille sopiva puolinestetila. Liuottimen vaikutuksesta nesteytyminen lisääntyy, mikä haittaa mm. aktiopotentiaalain muodostumista. Altistumisen päättyessä aksonin toiminta palautuu normaaliksi. Liuottimien kyvyssä nesteyttää kalvoja on eroja. Esimerkiksi alifaattisten alkoholien kyky nesteyttää solukalvoa kasvaa heksanoliin asti, mutta vähenee korkeammilla alkoholeilla.
- *glykolit* Jatkuva altistuminen orgaanisille liuotainaineille (ksyleeni, liuotinbensiini, etyyliasettaatti) voi aiheuttaa toleranssin, jossa sama määrä ei enää aiheuta samaa muutosta. Erään selityksen mukaan aksonin lipidirakenne ei enää nesteydy yhtä paljon eikä hermoston toiminta häiriidy. Toleranssi ei ole elimistön normaali tila, vaan sitä yritetään välttää esimerkiksi kiihdyttämällä maksan entsyymien toimintaa ja poistamalla haitalliset yhdisteet nopeammin. Perinteisiä liuotainaineita on pyritty korvaamaan yhdisteillä, jotka ovat rasvaliukoisuuden lisäksi vesiliukoisia. Tämä ei tee niistä välttämättä turvallisempia. Näistä ns. glykolyhdisteistä etyleeniglykolijohdannaiset muuttuvat elimistössä vastaaviksi alkoksietikkahapoiksi, jotka ovat munuaistoksisia, vaikuttavat verenkuvaan ja estävät spermatogeneesiä. Propyleeniglykolipohjaisista yhdisteistä voi muodostua elimistössä D-maitohappoa, joka voi olla neurotoksinen. Glykolyhdisteet ovat varsin suosittuja lateksimaaleissa, liimoissa ja lakoissa. Niitä käytetään myös lentokoneen siipien pesuun jään muodostumisen estämiseksi.

Aineenvaihduntareaktioilla on myös tärkeä merkitys useimpien aineiden vaikutusten kannalta. Elimistön vierasaineenvaihdunnassa syntyvien kanta-ainetta haitallisempien yhdisteiden merkitys voi olla kriittinen kanta-aineen myrkyvaikutusten synnyssä. Vierasaineenvaihdunnan reaktioiden tarkoituksena on muokata rasvaliukoinen yhdiste erityskelpoiseen vesiliukoisempaan muotoon. Tavallisesti tähän tarvitaan hapetusreaktiota, jossa syntyneisiin tuotteisiin liittyy molekyylikokoa kasvattava ja liukoisuutta lisäävä glukuronihappo-, glutationi- tai sulfaattitähde. Joskus hapetusreaktion välituotteena syntyy hyvin reaktiivisia yhdisteitä, kuten epoksideja, radikaaleja, aldehydeja, hääkää, muurahaihappoa tai syaanivetyä. Välituotteiden luonteen ja määrän ratkaisee kanta-aine, mikä selittää osan huomattavista eroista eri yhdisteiden toksisuuden välillä.

Esimerkiksi rikkaruohontorjunta-aine parakvatin myrkyllisyys perustuu voimakkaasti lisääntyneeseen happiradikaalien muodostumiseen, kun taas sen läheisen rakenneanalogin dikvatin myrkyllisyys on huomattavasti vähäisempi ja perustuu toisenlaiseseen vaikutusmekanismiin.

Elimistön kyky hapettaa vieraita aineita lisääntyy tyypillisesti toistuvassa tai jatkuvassa altistumisessa, ja tämä johtaa yhtäältä aineiden puoliintumisaikojen lyhenemiseen ja siten elimistössä olevan ainemäärän pienenemiseen mutta toisaalta myös reaktiivisen välituotteen esiintymistodennäköisyyden lisääntymiseen. Reaktiiviset välituotteet voivat reagoida solun makromolekyylien kanssa (proteiini, DNA, RNA) ja johtaa siten epäspesifiseen soluvaurioon esimerkiksi keuhkoissa, munuaisissa, aivoissa tai luuytimessä. Maksassa hapettava entsyymijärjestelmä on tehokkain, mutta silti muut kuin alkoholiperäiset maksavauriot ovat nykyään harvinaisia. Hapetusreaktioita tapahtuu useimmissa elimissä, vaikka niiden aktiivisuus on yleensä heikompi kuin maksassa ja vaikka ne esimerkiksi keuhkoissa ja aivoissa saattavat rajoittua vain muutama solutyyppeihin.

Elimistössä pysyville yhdisteille on tyypillistä haitan paheneminen kertyvän annoksen funktiona, mikä poikkeaa edellä kuvatuista mekanismeista. Esimerkiksi lyijy aiheuttaa toksisia hermostohaittoja vasta saavutettuaan kudoksessa tietyn kynnyspitoisuuden. Sama ilmiö on havaittu myös muista metalleista ja pysyvistä orgaanisista aineista (polyhalogenoidut bifenyylit, DDT, lindaani, dioksiinit ym.). On kuitenkin huomattava, että haitallisen aineen pitoisuus eri elimissä saattaa olla huomattavan erilainen eikä esimerkiksi pitoisuus veressä ole välttämättä suorassa suhteessa pitoisuuteen kohde-elimessä.

Edellisestä poikkeava vaikutustapa on annoksesta suoraan riippuvainen vaikutuksen kertyminen, joka tietyn kynnyksen ylittyään ilmenee haitallisena vasteena. Esimerkki tästä on organofosfaattien aiheuttama koliinesteriinin estyminen: vaikka itse organofosfaatti ei kerry elimistöön, sen aiheuttama entsyymien estovaikutus on pysyvä eikä korjaannu ennen uuden entsyymien synteesiä. Organofosfaattien myrkyvaikutuksia alkaa ilmetä, kun veren koliinesteriiniaktiivisuus on 50–60 % altistumista edeltäneistä arvoista.

Altistumisaika ja vaikutuksen kehittymisen nopeus, jotka määräytyvät altistumisen suuruudesta ja altisteen ominaisuuksista, ovat käytännössä tärkeitä seikkoja, kun pitää päätellä, onko työssä haittaa altistumisesta kemialliselle aineelle tai fysikaaliselle energialle. Toksisen vaikutustavan tunteminen ei siis vielä riitä, vaan sen lisäksi on tunnettava altisteen annos-vaikutussuhde. Ihmipopulaatio on lisäksi biologisilta ominaisuuksiltaan varsin heterogeeninen, ja siksi on otettava huomioon myös annos-vastesuhde. Annos-vastesuhde kuvaa eroja altistuneiden yksilöiden reaktioissa altisteele, kun taas annos-vaikutussuhde kuvaa vaikutuksen voimakkuutta yksilöidessä järjestelmässä (esimerkiksi yksittäisessä elimessä).

- *aineenvaihduntareaktiot*

- *detoksikaatio*

- *myrkylliset välituotteet*

- *aineen kertyminen*

- *haitan kertyminen*

- *annos-vaikutussuhde*

- *annos-vastesuhde*

## Altistumisen seuranta ja haittojen torjunta

- *kemikaalidirektiivit*

Euroopan Unionissa on tavoitteena harmonisoida jäsenmaiden kemikaaleja koskevat säädökset, jotta niistä ei toisaalta muodostu kaupan esteitä eivätkä ne toisaalta aiheuta kansalaisille terveydellistä haittaa. Kemikaalilainsäädännön kehitys Euroopassa on alkanut sopimuksella luokitus- ja merkintäkriteereistä aineille (v. 1967) ja valmisteille (v. 1988). Sitä on seurannut käytössä olevien ja uusien aineiden ilmoitusmenettely (v. 1979) ja 1990-luvulla on asetettu velvoite kemiallisten yhdisteiden aiheuttamien riskien arvioinnin aloittamisesta jäsenmaissa. Käytössä olevilla aineilla tarkoitetaan kemikaaleja, jotka olivat markkinoilla ennen vuotta 1981 (noin 100 000 yhdistettä) ja muut ovat uusia aineita, joita luetteloidaan vuosittain runsaat 2 000. Unionissa kemikaalien valvonta jaetaan käyttö- ja olosuhdevalvontaan sekä tuotevalvontaan, mikä jakaantuu edelleen ensivalvontaan ja markkinavalvontaan. EU:n keskeiset kemikaalidirektiivit ovat

ainedirektiivi (67/548/EEC)  
seosdirektiivi (88/379/EEC)  
rajoitusdirektiivi (76/769/EEC)

- *testaus*

EU:n markkinoille tulevilta uusilta aineilta edellytetään pelkätään akuutin toksisuuden testejä, jos yhdisteen vuosittainen käyttömäärä on alle 100 kg. Jos taas määrä ylittää 1 000 kg vuodessa, edellytetään täydellistä toksisuuden selvittämistä, mikä tarkoittaa seuraavia testejä:

- akuutti toksisuus yhdellä (kaasut: hengitysteitse) tai kahdella (muut yhdisteet) kolmesta mahdollisesta altistustavasta: hengitysteitse, suun kautta tai iholle.
- ihoärsytys
- silmän ärsytys
- ihon herkistyminen
- toistuva altistustesti (tavallisesti 28 päivän kesto)
- mutageenisuus: Ames-testi ja *in vitro* -kromosomi-aberraatiotesti
- toksikokineettinen selvitys

- *riskin arviointi*

Työtoksikologian kannalta tärkeää on ollut kemiallisten yhdisteiden ja niiden käytön riskin arvioinnin aloittaminen koko EU:ssa. Kaikkien uusien erityiskäyttöön otettavien yhdisteiden toksisuus tutkitaan (biosidit ym.). Käytössä jo olevien aineiden joukosta valitaan osa tarkempiin tutkimuksiin. Työtoksikologiaan liittyy työympäristön haitalliseksi tunnettujen pitoisuuksien arviointi, jota tehdään EU:n lisäksi myös kansallisella tasolla. EU:n kemikaalilainsäädännön kansallinen transponointi käsittää seuraavat säädösten:

**Kemikaalilaki**

valtuudet, menettely, yleisvelvoitteet, tehtävät

**Asetukset**

pääasiallinen sisältö

**Valtioneuvoston päätökset**

kiellot ja rajoitukset

**Ministeriöiden päätökset**

lähinnä tekniset liitteet

Kansalliseen hallintomenettelyyn kuuluu esim. suojauskemikaalien (biosidien) ennakkohyväksyntä, kemikaalien vähittäismyynnin valvonta ja kemikaalien rekisteröinti.

Suomessa terveydelle vaarallisten aineiden käyttöä valvotaan kemikaalilain (744/89) ja siihen liittyvien säädösten, määräysten ja ohjeiden avulla. Kemikaalilaki on kemikaaleja koskeva yleislaki, jossa säädetään mm. vaarallisten kemikaalien luokituksesta, pakkaamisesta ja merkitsemisestä, vaarallisten kemikaalien käyttöturvallisuustiedotteesta ja terveydelle vaarallisen kemikaalin teollisesta käsittelystä ja varastoinnista. Kauppa- ja teollisuusministeriön päätöksessä (713/93) annetaan tarkemmat ohjeet vaarallisten kemikaalien teollisesta käsittelystä ja varastoinnista annetun asetuksen (674/93) soveltamisesta. Sosiaali- ja terveysministeriö (työsuojeluosasto) arvioi tarvittaessa kemikaalien käsittelyn edellyttämiä työsuojelutoimenpiteitä ja tekee niistä päätökset (laki työsuojelunvalvonnasta ja muutoksenhausta työsuojeluasioissa 145/93) sekä antaa määräyksiä käyttöturvallisuustiedotteista ja vaarallisia kemikaaleja koskevasta tiedonantovelvollisuudesta.

Kunnan kemikaalivalvontaviranomainen valvoo yleensä kemikaalien käyttöä paikallistasolla ja käsittelee terveydelle ja ympäristölle vaarallisten kemikaalien vähäistä teollista käsittelyä ja varastointia koskevat ilmoitukset. Terveyskeskusten työterveyslääkärit joutuvat myös työnsä puolesta arvioimaan kemiallisten aineiden työpaikoilla aiheuttamia riskejä. Tällöin toksikologian osaamisesta on merkittävää hyötyä. Kemikaalilain perusteella annetussa sosiaali- ja terveysministeriön päätöksessä (636/94) kemikaalien luokitteluperusteista ja merkintöjen tekemisestä luokitellaan aineet terveysvaikutusten perusteella kolmeen ryhmään: erittäin myrkyllisiin, myrkyllisiin ja haitallisiin aineisiin. Luokitteluperusteena käytetään mm. aineen välitöntä myrkyllisyyttä ( $LD_{50}$ - ja  $LC_{50}$ -arvot), syövyttävyyttä, ärsyttävyyttä, yleistä herkistävyyttä sekä kykyä aiheuttaa syöpäsairauden vaaraa. Sosiaali- ja terveysministeriön päätöksessä (164/98) vaarallisten aineiden luettelosta käy ilmi yksittäisten aineiden vaarallisuus, merkinnät, luokitus, indeksi- ja CAS-numerot. Syöpää aiheuttavista, perimää vaurioittavista ja lisääntymiselle vaarallisista aineista ja niiden käyttöä koskevista kielloista ja rajoituksista on erillinen valtioneuvoston päätös (858/98).

Kemikaalien käytön yleisenä tavoitteena on, että terveydelle huomattavan vaaralliset aineet korvataan vähemmän haitallisilla aineilla

• *valvonta Suomessa*• *valvonta kunnassa*• *yrietysten velvollisuudet*

## Myrkytyksistä ja toksisten vaikutusten ehkäisystä

### o *velvollisuus tietää*

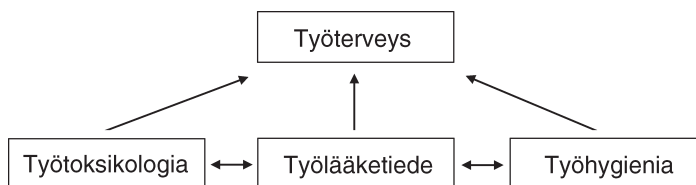
tai että tuotantoprosessi, jossa vaarallisia aineita käytetään tai syntyy, koteloidaan niin, että altistumista ei tapahdu. Kemikaalin valmistaja ja maahantuojat ovat velvollisia selvittämään valmistamansa tai maahan tuomansa kemikaalin ominaisuudet ja laatimaan kemikaalista tai tuotteesta käyttöturvallisuustiedotteen. Sen on sisällettävä tuorein tieto aineiden toksikologiasta, ja tiedot on uusittava, kun uudet tutkimustulokset sitä edellyttävät. Käyttöturvallisuustiedote pitää antaa tuotteen mukana työpaikalle, jossa työnantaja on velvollinen huolehtimaan siitä, että tuotteen käsittelyssä noudatetaan riittävää huolellisuutta ja varovaisuutta terveys- ja ympäristöhaittojen torjumiseksi.

Yritysten velvollisuudella kemikaalien turvallisesta käsittelystä ja työntekijöiden terveyden seurannasta on erittäin tärkeä merkitys työperäisten sairauksien torjunnassa, sillä todetuista sairaustapauksista ja toksikologisesta tutkimuksesta on vielä mutkikas ja hidas tie lainsäädännön muuttamiseen.

Asbestin aiheuttamat keuhkosairaudet todettiin jo 1800-luvun lopussa varsin pian asbestin laajamittaisemman käytön alettua. Englantilainen lääkäri Murray tutki asbestipotilaita ja julkaisi havaintojaan lääketieteellisissä lehdissä. Hän oli kuitenkin sitä mieltä, että huoleen ei ollut syytä: kun kerran terveyshaitat tunnettiin, niin uusia sairastumisia ei enää pitänyt syntyä. Murray ei valitettavasti tiennyt asbestin altistumisen ja vaikutusten manifestoitumisen välisen latenssijän pituutta (jopa 30 vuotta). Asbestin käyttöä on rajoitettu monilla säädöksillä 1980-luvulla. Euroopan Unioni kielsi asbestin käytön kesällä 1999. Asbestin aiheuttamien keuhkosityöpien määräksi arvioidaan teollisuusmaissa 20 000 vuodessa ja mesoteliomien määräksi 10 000. Kehitysmaissa luvut ovat vähintään yhtä suuria. Työperäisten sairauksien rekisteriin Suomessa ilmoitettiin vuonna 1998 yhteensä 589 asbestin aiheuttamaa sairautta: 97 syöpää, 118 asbestoosia, 354 keuhkopussin kiinnikkeitä ja paksuntumia ja 20 muuta sairautta. Sairauksien määrä kasvaa vielä useiden vuosien ajan, vaikka tiukentunutta lainsäädäntöä alettaisiin noudattaa välittömästi.

### o *työterveyshuolto*

Työterveyshuoltolain perusteella yrityksillä on velvollisuus huolehtia työntekijöidensä työterveyshuollosta ostamalla palvelut esim. terveyskeskuksesta tai palkkaamalla työterveyshenkilöstö itse. Työterveyshuollon tavoitteena on tarjota asiantuntijatietoaan työolojen kehittämiseen torjuttaessa työperäisiä sairauksia. Tällaista apua yritykset tarvitsevat erityisesti tehdessään valtioneuvoston päätöksen



Kuva 77-1. Työtoksikologian sijoittuminen työterveyden osa-alueena.

(920/92) edellyttämää kemikaaleille altistumisen selvitystä ja sen aiheuttaman terveystarvian arviointia. Päätöksen mukaan kemikaaleille altistumisen arviointi voidaan tehdä aistinvaraisesti työpaikkaselvityksen yhteydessä, työhygieenisillä mittauksilla tai biomonitoroinnilla.

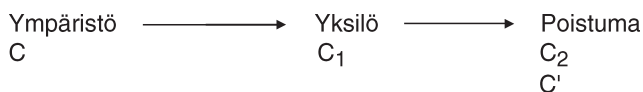
Kuvassa 77-2 on selvitetty, miten eri kemiallisille yhdisteille altistumisen arviointiin tarkoitetut menetelmät liittyvät toisiinsa ja niistä saadut tulokset auttavat riskin arvioinnissa. Kaikkien näiden menetelmien soveltamisessa tarvitaan ainakin jossakin muodossa toksikologian tietoja. Aistinvaraisessa arvioinnissa pyritään lähinnä tunnistamaan tilanteet, joissa altistuminen on vähäistä, ja joissa altistumista ei tunneta ja tarvitaan lisäselvityksiä.

Varsinaisilla työhygieenisillä mittauksilla on keskeinen osa myös työtoksikologiassa ja työlääketieteessä, sillä edustaa altistumistaso annosta. Työympäristön valvonnassa käytetään useimmiten työilman epäpuhtauksien mittaamista, sillä ohjearvot, haitalliseksi tunnetut pitoisuudet, on asetettu juuri hengitettävän ilman pitoisuuksille. Myös puhtaasti eettisistä syistä on oikein valvoa työolosuhteita ilmasta tehtävillä mittauksilla eikä käyttää ihmistä näytteen kerääjänä. Työilmassa esiintyvät kaasumaiset yhdisteet, aerosolit ja pölyt kerätään suodattimeen, adsorbentteihin ja erilaisiin liuoksiin. Niiden analytiikassa käytetään gravimetrisiä, atomiabsorptiospektrometrisiä ja kromatografisia menetelmiä. Teollisuusyrityksessä käytetään tuotannossa useita prosesseja, erilaista teknologiaa ja apuvälineitä. Työntekijöiden toimintatavat vaihtelevat ja olosuhteet ovat erilaisia eri yksiköissä. Myös altistumisen torjuntaan käytettävät keinot eroavat suuresti, esim. yleisilmanvaihdon ja kohdeimurien suhteen. Kun työntekijät lisäksi joutuvat ainakin jossakin määrin liikkumaan työssään, on työhygieeninen mittaus taitoa vaativa tehtävä.

Työilman epäpuhtauksille on eri maissa päätetty kansalliset ohjearvot. Suomessa työhygieenisten mittausten tuloksia verrataan sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön asettamiin ns. haitalliseksi tunnettuihin pitoisuuksiin (HTP-arvot 1998. Turvallisuustiedote 25. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, Tampere 1998). Nämä ohjearvot on laadittu siten,

- *työhygieeniset mittaukset*

- *työhygieeniset raja-arvot*



Työhygieeninen tutkimus	Biologinen altistumismittaus	Poistuman mittaus
Verrataan ns. turvallisuusraja-arvoon	a) kuorman (C <sub>1</sub> ) mittaus: veren lyijy, veren trikloorietyleneihiusten As b) vasteen mittaus: CO-Hb, ALA-dehydrataasin aktiivisuus	a) muuttumaton aine C <sub>2</sub> , esim. uloshengitysilman tolueni b) metaboliitin mittaus (C'), esim. mantelihappostyreenialtistumisessa

Kuva 77-2. Teoreettinen altistumestimall.



että useimmat työntekijät voivat säilyttävät terveytensä altistuessaan ohjearvon ilmoittamille pitoisuuksille 8 tuntia päivässä, 5 päivää viikossa, koko työkänsä ajan. Määritelmän mukaisesti nämä pitoisuudet eivät siis suojaa kaikkia herkempiä työntekijöitä sairastumisilta. Suuri osa HTP-arvoista perustuu yhdisteen ärsytysominaisuuteen, mutta arvojen asettamiseen vaikuttaa myös yhdisteen muu toksisuus (neurotoksisuus, karsinogeenisuus ym.). HTP-arvojen asettamisessa käytetään toksikologisen tiedon lisäksi aina myös muita yhteiskunnan kannalta hyväksyttäviä teknis-taloudellisia tekijöitä.

- *biomonitorointi*

Biomonitoroinnilla tarkoitetaan elimistön kemikaalikuorman tai viimeaikaisen altistumisen sekä altistumiseen liittyvän terveystarvian arviointia ja seuranta biologisesta (tavallisimmin veri- tai virtsa-) näytteestä tehdyllä analyysillä. Biomonitorointi täydentää siten työhygienisiä mittauksia. Biologisesta näytteestä voidaan mitata joko yhdistettä, jolle altistutaan (esim. styreeni), tai sen aineenvaihduntatuotetta (esim. mantelihappo). Toinen mahdollisuus on mitata altisteen aiheuttamaa vaikutusta, esim. koliiniesteraasiaktiivisuuden muutosta orgaanisille fosforiyhdisteille altistuttaessa. Biomonitorointimenetelmien kehittämisessä työtoksikologiassa on merkittävä osuus, sillä analyttisen osaamisen lisäksi tarvitaan monipuolista kineetiikan tuntemusta. Näytteenottoaika määräytyy yhdisteen kineettisten ominaisuuksien mukaisesti ja voi olla aamulla, iltapäivällä tai vaikka työviikon loppupuolella.

Suurimmat virheet biomonitoroinnin rutiinotoiminnassa aiheutuvat siitä, ettei noudateta tutkimuksissa optimaaliseksi osoittautunutta näytteenottoajankohtaan. Biomonitoroinnissa näytteet kerää aina ihminen, joten näytteen keräykseen liittyy aina eettisiä valintoja. Kuitenkin biomonitorointi soveltuu hyvin erityisesti tutkittaessa kemikaaleja, joilla on taipumus kertyä elimistöön tai joiden aiheuttamat vaikutukset kertyvät. Tällöin terveystarvian on vaikea arvioida työhygienisellä mittauksella, mutta elimistöön joutuneen kuorman arviointi biologisesta näytteestä voi olla valaisevaa. Vaikka kemikaalin pitoisuus työpaikan ilmassa vaihtelee nopeastikin, pitoisuuden muutokset elimistössä ovat hitaita. Näennäisesti samanlaisissa altistumistilanteissa eri työntekijöiden elimistöön imeytyy huomattavastikin toisistaan poikkeavia määriä kemikaaleja. Tähän vaikuttavat ainakin epäpuhtauksien ajallinen ja paikallinen vaihtelu, hiukkasjakoisten partikkelien kokojakauman ja liukoisuusominaisuuksien vaihtelu, ero työskentelytavoissa, työn yksilöllinen fyysinen rasitus (paino, hengitysvolyymi yms.) sekä kemikaalien imeytyminen hengitysteitse, ihon läpi ja ruoansulatuskanavasta.

- *ohjearvot*

Biomonitorointimenetelmiä on käytössä Suomessa metalleille (15 yhdistettä tai -ryhmää), liuotinaineille (20), torjunta-aineille (10) ja muille (20). Kaikkine toksikologisine tutkimuksineen yhden menetelmän kehittämiseen kuluu kaksi henkilötyövuotta. Biomonitoroinnissa saatuja tuloksia verrataan ohjearvoihin, joista osa on valtioneuvoston asettamia ehdottomia raja-arvoja (esim. veren lyijylle) ja osa sosiaali- ja terveysministeriön asettamia (esim. fenolille al-

tistumisessa virtsan 2-tiatiatsolidiini-4-karboksyylihappo). Näiden lisäksi Työterveyslaitoksella on käytössä ns. toimenpiderajat, joista osa on terveysterveysteisia, osa ekstrapoloitu vastaavasta työilman HTP-arvosta ja osa perustuu ns. hyvissä työolosuhteissa todettuihin arvoihin. Erityisryhmiä kuten raskaana olevia koskevat toimenpiderajat ovat huomattavasti matalammat kuin muita koskevat.

Taulukossa 77-5 on esimerkkejä altisteista, joille on käytössä biomonitorointimenetelmä. Useille työperäisille kemiallisille altisteille on laadittu viitearvot sekä altistuneita että altistumattomia varten, koska monet altisteet ovat niin yleisiä elinympäristössä, että kaikilla on niitä elimistössään ainakin pieniä määriä. On selvää, että käytännön työterveyshuoltoon kaivattaisiin huomattavasti lisää biomonitorointimenetelmiä.

Koko ajan kehitetään myös ns. biomarkkereita kemikaalien elimistössä aiheuttamien varhaisten vaikutusten toteamiseen. Tällaisia ovat lähinnä solun rakenteessa tai biokemiassa tapahtuvat muutokset, kromosomiaberraatiot, sisarkromatidivaihdokset ja mikrotumat lymfosyyteissä.

Käsitteet annos-vaikutus- ja annos-vastesuhde ovat tärkeitä työtoksikologisessa tutkimuksessa. Työssä altistumista, joka on sinänsä väistämätön tapahtuma, voikin tapahtua, kunhan se ei aiheuta merkittävää haittaa useimpien ihmisten terveydelle. Todennäköisesti vaarattoman altistumistason selvittämiseksi annos-vaikutus- ja annos-vastesuhteilla on tärkeä merkitys. Hyväksyttäviä olosuhteita kuvaamaan onkin Suomessa ja useimmissa muissa teollistuneissa maissa määritetty suurelle yhdistejoukolle ja erilaisille työolosuhteille työympäristöhallinnon antamissa suosituksissa tai määräyksissä edellä mainitut haitalliseksi tunnetut pitoisuudet, HTP-arvot. Nykyinen työympäristöolainsäädäntömme vaatii myös altistuneiden työnteekijöiden terveyden seurantaa. Tästä toiminnasta huolehtivat työterveyshuolto-organisaatiot vahvistettujen ohjeiden mukaisesti. Tässä toiminnassa voidaan käyttää paitsi imeytyneen annoksen selvittelyä altistumismittausten ja biomonitoroinnin (virtsa- tai verinäytteiden) avulla (kuva 77-2, taulukko 77-5), myös terveyden tilan seurantaa kliinisissä lääkitarkastuksissa.

On tärkeää pitää mielessä, että useimmilla biomonitoroinnin tuloksilla ei ole varsinaisen kliiniskemiallisen kokeen diagnostista merkitystä työhön liittyvän sairauden osoittamiseksi. Ne ovat kuitenkin hyvin tärkeitä altistumisen toteamiseksi ja sen suuruuden arvioimiseksi. Yksilöllisten herkkyyserojen takia myös aina sallituissa rajoissa pysynyt kemikaalikuormitus (elimistöön joutunut ainemäärä) (taulukko 77-5) on silti voinut aiheuttaa sairaustilan, vaikka sairauden syntyyn ovat saattaneet vaikuttaa muutkin syyt, kuten yksilön omat biologiset ominaisuudet ja ympäristön haittaa vahvistavat syyt.

Monen yhdisteen samanaikainen vaikutus työolosuhteissa saattaa olla haitallisempaa kuin aineiden yhteenlaskettu vaikutus. Työhygieeninen altistumisarvio perustuu summavaikutukseen, vaikka sekä

### o *toimenpiderajat*

### • *biomarkkerit*

### • *työperäisen sairauden osoittaminen*

### • *yhteisvaikutukset*

## Myrkytyksistä ja toksisten vaikutusten ehkäisystä

Taulukko 77-5. Eräiden työperäisten altisteiden biomonitorointimenetelmiä.

Altistava aine	Näyte	Määrittäminen	Suositeltu enimmäispitoisuus (µmol/l)	
			Altistumattomat	Altistuneet
Arseeni*	Virtsa	Epäorgaaninen arseeni (U-As-i)	< 0,03	0,07
Bentseeni*	Veri	Bentseeni (B-Bent)	0,005	0,02 (aamu) 0,2 (ilta)
Elohopea	Virtsa	Elohopea (U-Hg)	< 0,050	0,250
2-Etoksietanoli	Virtsa	Etoksietikkahappo (U-Eoac)	100 (µmol/mol kreat.)	–
Fenoli**	Virtsa	Fenoli (U-Fen)	200	3 200
Heksaani	Virtsa	2,5-heksaanidioni (U-HD)	1	5
Hiilimonoksidi (häkä)	Veri	Hiilimonoksidi (B-Hb-CO)	< 1,5 %	5,0 %
Kadmium*	Veri Virtsa	Kadmium (B-Cd) Kadmium (U-Cd)	0,01-0,035 0,005-0,01	0,05 0,05
Kloorifenolit	Virtsa	Kloorifenolit (U-CP)	0,5	2,0
Kromi*	Virtsa	Kromi (U-Cr)	< 0,01	0,1–0,6
Ksyleeni	Virtsa	Metyylihippuurihappo (U-MeHippA)	200	10 000
Lyijy**	Veri	Lyijy (B-Pb) Protoporfyrini (B-PPorf)	0,3 50 (µmol/mol hemiä)	2,4 150
Manebi, manko- tsebi	Virtsa	Etyleenitiourea (U-etu)	1 (mmol/mol kreat.)	
Nikkeli*	Virtsa	Nikkeli (U-Ni)	0,06	1,30
Styreeni	Virtsa	Mantelihappo ja fenyyliglyoksylihappo (U-MAPGA)	200	1 200
Tetrakloori- etyleeni	Veri	Tetrakloorietyleeni (B-PerkIet)	0,1	6,0
Tolueeni**	Veri	Tolueeni (B-Tolu)	0,05	1,0
1,1,1-Tri- kloorietaani	Veri	1,1,1-trikloori- etaani (B-TCETA)	< 0,1	2,0
Trikloori- etyleeni	Virtsa	Trikloorietikka- happo (U-TCA)	< 50	360

\* Altiste kuuluu sosiaali- ja terveysministeriön vahvistamaan listaan syöpäsairauden vaaraa aiheuttavista aineista (STMp 858/98).

\*\* Toimenpideraja joko valtioneuvoston tai sosiaali- ja terveysministeriön päätöksessä

ihmisillä että koe-eläimillä tehdyt tutkimukset antavat hyvän syyn olettaa, että todellisuudessa monet vaikutukset potensioituvat. Esi-merkiksi ksyleenille altistumisen ja samanaikaisen etanoliannoksen yhteisvaikutus on suurempi kuin jommankumman yksinään. Hyvin

tunnettu on tupakansavun potensoiva vaikutus asbestin aiheuttamaan keuhkosityöpärisiin tai samantyyppinen radonin ja tupakansavun yhteisvaikutus. Erilaisia yhteisvaikutuksia, sekä potensoivia että antagonistisia, on todennäköisesti runsaasti teollisuuskemikaalien kesken sekä niiden ja lääkkeiden välillä, mutta näiden luotettava tutkiminen ja koe-eläintulosten soveltaminen työntekijöihin ja työolosuhteisiin on mutkikasta. Myös pölyjen ja kaasujen yhteisvaikutukset imeytymisvaiheessa ja kemikaalien yhteisvaikutukset kohde-elimissä kemikaalien välillä sekä fysikaalisen energian (esim. lämpö tai ionisoiva säteily ja magneettikentät) ja kemikaalien yhteisvaikutukset ovat mahdollisia. Samanaikaisen altistumisen melulle ja suurille liuotainepitoisuuksille on osoitettu vaurioittavan kuulohermoa enemmän kuin näiden erillisten vaikutusten perusteella on oletettu tapahtuvan.

Käytännön työtoksikologiassa työympäristön kemikaalien analysointi yhdistyy kemikaalin biologisen kuorman (elimistössä olevan ainemäärän), vaikutuksien ja riskien arviointiin. Työperäisten sairauksien torjunnassa onnistutaan parhaiten, jos otetaan huomioon jo teollisuuslaitoksen suunnittelussa monet jo tiedetyt tosiseikat kemikaalien toksikologiasta. Myös työterveyshuollon toiminnalla ja viranomaisvalvonnalla on tärkeä merkitys parempien työolosuhteiden kehittämisessä ja terveyden säilyttämisessä.

- *työperäisten riskien vähentäminen*

*Jyrki Liesivuori ja Heikki Savolainen*