

Hydratsiini ja sen suolat

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	302-01-2
<i>Indeksi No:</i>	007-008-00-3
<i>EINECS No:</i>	206-114-9
<i>Kaava:</i>	H ₂ N-NH ₂
<i>Synonyymit:</i>	Diamidi, diamini
<i>Molekyylipaino:</i>	32,05
<i>Sulamispiste:</i>	1,4-2 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	113,5 °C (1013 hPa)
<i>Tiheys:</i>	1,0083 g/cm ³ (20 °C)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 1,332 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,751 ppm
<i>Leimahduspiste:</i>	52 °C
<i>Höyrynpaine:</i>	21 hPa (EC, IPCS)
<i>Hajukynnys:</i>	4 ppm

Hydratsiini on huoneenlämmössä (20 °C) väritön öljymäinen, sumuava ja hygroskooppinen neste, jolla on ammoniakkin kaltainen pistävä haju. Se on helposti syttyvä, palava ja pelkistävä aine, joka reagoi kiivaasti hapettavien aineiden kanssa ja syövyttää mm. lasia kumia ja korkkia. Se voi syttyä jo huoneenlämpötilassa joutuessaan kosketuksiin happojen, metallien, metallioksidien ja huokoisten materiaalien kanssa. Hydratsiini liukenee hyvin veteen (1000 g/L) ja lyhytketjuisiin alkoholeihin (mm. metanoli, etanoli, propanoli), mutta on niukkaliukoinen eetteriin ja kloroformiin. (EC 2000, IPCS 2009, NTP 2011, SCOEL 2010, TTL 2011)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Flam. Liq. 3, Carc. 1B, Acute Tox. 3*, Skin Corr. 1B, Skin Sens. 1, Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H226, H350, H331, H311, H301, H314, H317,

H400, H410.
 Direktiivin 67/548/ETY mukaisen merkinnät:
 Varoitusmerkit: T, N
 R-lauseet: R45-10-23/24/25-34-43-50/53
 (EY 2008)

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Hydratsiinia ja sen vesiliuoksia käytetään Suomessa mm. hapen poistoon, korroosion estoaineena voimalaitosten höyry-vesikierroissa ja kaukolämpövedessä, lääketeollisuudessa, metallien pinnoituksessa, valokuvien kehitteissä, piirilevyjen kylpyliuoksissa ja laboratorioissa. Ulkomailla hydratsiinia käytetään myös mm. vaahdotusaineena polymeerien valmistuksessa sekä tekstiilivärien, torjunta-aineiden ja räjähdysaineiden valmistuksessa, metallien pinnoituksessa, rakettien polttoaineena ja ydinpolttoaineen käsittelyssä. (IARC 1999, NTP 2011, SCOEL 2010, TTL 2011)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan hydratsiinin maahantuonti Suomeen v. 2011 oli 60,9 tonnia. Sitä sisältäviä tuotteita oli rekisterissä 17 kpl ja niitä käytettiin pintakäsittelyaineena, korroosion estäjänä, lääkkeiden raaka-aineena, prosessin säätäjänä ja kattilaveden käsittelyssä.

Työterveyslaitoksen julkaiseman ASA-rekisterin mukaan hydratsiinille ja sen alkyylijohdannaisille altistuneita Suomessa v.2010 oli 184 henkilöä (Saalo ym. 2012). Rekisteriin ilmoitetut suurimmat ammattiryhmät olivat: laborantit ym. 89, kemistit 43, voimalaitosten koneenhoitajat 14, maatalous- ja teollisuuskoneasentajat ja korjaajat 9, maa- ja metsätalouden erityisasiantuntijat 5 sekä koneenasettajat ja koneistajat 5 henkilöä. Työterveyslaitoksen toimesta työpaikoilla tehtyjä ilmapitoisuusmittauksia oli vuosina 2001–2012 yhteensä 14 kpl, joista 13 kpl jäi alle määritysrajan (0,001 – 0,007 mg/m³). Yhdessä mittauksessa työilman pitoisuus oli 0,13 mg/m³ (= 0,1 ppm) (TTL 2012a).

Hydratsiini lisättiin vuonna 2011 Euroopan kemikaaliviraston (ECHA) ylläpitämään erityistä huolta aiheuttavien aineiden ehdokasluetteloon karsinogeenisuutensa takia (<http://echa.europa.eu/fi/candidate-list-table>). Hydratsiinille ei ole REACH-rekisteröinnissä annettu pitkäaikaisen altistumisen DNEL- tai DMEL-arvoa. Akuutin altistumisen DNEL-arvoksi on määritetty 0,133 mg/m³, hengitysteiden ärsytysvaikutukseen perustuen (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Aineenvaihdunta

Hydratsiinin aineenvaihdunnasta ihmisessä ei ole julkaistua tutkimustietoa (SCOEL 2010). Eläinkokeiden perusteella hydratsiini imeytyy nopeasti verenkiertoon hengitysteitse, suun kautta ja ihon välityksellä. Sen höyryt eivät merkittävästi imeydy ihon läpi. Hydratsiini jakaantuu elimistöön tasaisesti eikä sen ole havaittu kertyvän mihinkään tiettyihin elimiin (ACGIH 2012, ATSDR 1997).

In vivo- ja *in vitro*-kokeet osoittavat että hydratsiinin aineenvaihdunta tapahtuu useaa aineenvaihduntatietä sekä entsymaattisesti että ei-entsymaattisesti. Hydratsiinin on

havaittu muodostavan reaktiivisia radikaaliväliuotteita (mm. hydratsiiniradikaalin ($\cdot\text{NHNH}_2$), diatseenin ($\text{HN}=\text{NH}$) esiasteen hydratsiinin hapettumisreaktiossa), jotka voivat olla osallisena sen haitallisten terveysvaikutusten syntyyn. (ATSDR 1997, CERI 2007)

Rotilla hydratsiinin aineenvaihduntaa tutkittiin injektoimalla niiden ihon alle 0,31 mmol/kg annos hydratsiinisulfaattia (≈ 10 mg/kg hydratsiinia) (Kaneo ym. 1984). Korkeimmat hydratsiinipitoisuudet mitattiin kudoksista 0,5 tunnin kuluttua annostelusta ja sen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli maksassa 3,3 tuntia, munuaisissa 2,7 tuntia, keuhkoissa 3,0 tuntia ja plasmassa 2,3 tuntia. Eniten hydratsiinia ja sen aineenvaihduntatuotetta asetyylihydratsiinia todettiin munuaisissa. Pääosa hydratsiinista poistui kudoksista 8 tunnin kuluessa. Virtsaan erittyi 48 tunnin kuluessa 30 % hydratsiiniannoksesta. Hydratsiininä erittyi 24 %, asetyylihydratsiininä 3 % ja diasetyylihydratsiininä 3 %. Kokeessa havaittiin myös, että asetyylihydratsiini voi hajota takaisin hydratsiiniksi, joten asetyloituminen on hydratsiinilla käänteinen aineenvaihduntareitti.

Rottia altistettaessa hengitysteitse tunnin ajan 10, 60 tai 500 ppm hydratsiinipitoisuudelle havaittiin, että hydratsiinista suurempi osuus erittyi mono- ja diasetyylihydratsiininä kuin vapaana hydratsiininä 24 tunnin sisällä altistumisen päättymisestä. Suhteellisesti eniten hydratsiinia ja sen aineenvaihduntatuotteita erittyi virtsaan 500 ppm altistuksen seurauksena, noin 30 % hydratsiiniannoksesta. Tutkijat arvioivat 500 ppm hengitystiealtistumisen vastaavan suonensisäistä hydratsiiniannosta 9,8 mg/kg (Llewellyn ym. 1986).

Suun kautta hydratsiinia annosteltaessa, annoksina 3, 9, 27 ja 81 mg/kg, tutkittiin sen jakaantumista elimistöön. Hydratsiinin pitoisuus plasmassa ja maksassa kasvoi lineaarisesti 27 mg/kg annokseen saakka jääden oletettua matalammaksi 81 mg/kg annoksella. Hydratsiinin pitoisuus plasmassa ja maksassa oli yhtä suuri 3 ja 9 mg/kg annoksilla, mutta suuremmilla annoksilla pitoisuus plasmassa oli korkeampi. Hydratsiinipitoisuuksien plasma:maksa-suhde 24 tuntia annostelusta oli 4,4 annostasolla 60 mg/kg ja 5,7 annostasolla 80 mg/kg. Hydratsiiniannosta nostettaessa, hydratsiinin saanto virtsassa laski 38 %:sta 17 %:iin ja asetyylihydratsiinin saanto laski 5 %:sta 1 %:iin. (IARC 1999, Preece ym. 1992, SCOEL 2010)

In vitro-kokeissa rotan maksan mikrosomaalisten entsyymien todettiin katalysoivan hydratsiinin aineenvaihduntaa. Aineenvaihdunta vähentyi hapen tai NADPH-koentsyymien puutteessa ja lisääntyi NADH- ja NADPH-koentsyymien yhteisvaikutuksesta. Hydratsiinin metabolia oli ihmisen maksamikrosomeissa 20–70 % matalampi kuin rotalla. (Jenner ja Timbrell 1995)

Eläinkokeissa hydratsiinin on myös havaittu hapettuvan elimistössä typpikaasuksi, joka vapautuu hengitysilman mukana. Reaktiossa 2-oksoglutaarihapon kanssa hydratsiinin on todettu muodostavan 1, 4, 5, 6-tetrahydro-6-okso-3-pyridatsiinikarboksyylihappoa (THOPC). Muita virtsasta todettuja hydratsiinin aineenvaihduntatuotteita ovat mm. palorypälehappohydratsoni (pyruvaattihydratsoni), ammoniakki ja urea (ATSDR 1997, CERI 2007, Preece ym. 1991, Sanins ym. 1992). Molekyylimallinnuksen perusteella THOPC ja pyruvaattihydratsoni ovat hydratsiinin metaboliiteista reaktiivisimpia (Huq 2006).

Tuberkuloosilääke isoniatsidi muodostaa elimistössä hydratsiinia, joten sitä käyttävien potilaiden verestä voidaan todeta kohonnut hydratsiinipitoisuus (ATSDR 1997). Gee-

niperimältään matalan N-asetyyli transferaasientsyymin (NAT1, NAT2) aktiivisuuden omaavilla ihmisillä (ns. hitaat asetyloijat) hydratsiinia saattaa myös kertyä verenkiertoon (Blair ym. 1985, CERI 2007, Koizumi ym. 1998, Norppa 2001).

Hydratsiinin vaikutusta lukuisiin elimistön aineenvaihduntatuotteisiin monitoroitiin rotilla tehdyssä tutkimuksessa (Bando ym. 2011). Huomattavimmat muutokset havaittiin glutationin aineenvaihdunnassa. Muutoksia todettiin myös mm. energiantuoton ja aminohappojen aineenvaihdunnassa.

Terveysvaikutukset

Hydratsiini on hengityselimiä ja ihoa ärsyttävä. Sen on todettu aiheuttavan kosketusihottumaa ja ihon herkistymistä sekä hengitysteiden, maksan, munuaisten ja verisolujen vaurioita. Eläinkokeissa hydratsiini on osoittautunut genotoksiseksi ja karsinogeeniseksi aineeksi. Hydratsiinin aiheuttamia myrkytysoireita ovat mm. oksentelu, lihaspapina, kouristukset, tuntehäiriöt, levottomuus, uneliaisuus ja painon aleneminen. (ATSDR 1997, CERI 2007, Choudhary ja Hansen 1998, SCOEL 2010)

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutin myrkytyksen syntyminen hengitysteitse altistuttaessa on epätodennäköistä hydratsiinin pistävän hajun ja matalan hajukynnyksen johdosta. Hydratsiinin höyrylle altistuminen on aiheuttanut muutaman tunnin viiveellä pahoinvointia ja oksentelua sekä hengitysteiden, silmien ja ihon ärsytystä. Nieltä nestemäinen hydratsiini on johtanut mm. pitkäkestoiseen oksenteluun ja keskushermoston lamaantumisen aiheutuviin oireisiin. (Reid 1965, SCOEL 2010)

Vakava myrkytys todettiin työntekijällä, joka käsitteli hydratsiinin hydraattia yhtenä päivänä viikossa kuuden kuukauden ajan. Hydratsiinin ilmapitoisuutta ei tiedetä, mutta simuloituna sen arveltiin olevan $0,071 \text{ mg/m}^3$. Ihon kautta altistuminen oli myös todennäköistä. Altistumistilanteiden jälkeisinä oireina esiintyi mm. silmän sidekalvon tulehdusta, vapinaa ja uneliaisuutta. Viimeisen altistumiskerran jälkeen esiintyi oksentelua, ripulia ja kuumeen nousu. Kuusi päivää myöhemmin potilaalla diagnosoitiin mm. sidekalvon ja suun tulehdusta, sydämen rytmihäiriöitä, ylävatsakipua ja turvotusta, ihon keltaisuutta, maksan arkuus, sekavuus ja vähävirtsaisuus. Keuhkoissa havaittiin nestekertymää ja varjostumaa. Työntekijä menehtyi 21 päivää viimeisen altistumisen päättymisestä. (SCOEL 2010, Sotaniemi ym. 1971)

Hydratsiinin aineenvaihdunnasta johtuvan ammoniakkipitoisuuden liiallisen kasvun elimistössä (veri, selkäydinneste) on arvioitu aiheuttavan keskushermoston myrkytysoireita (mm. kouristukset). Hydratsiinin on epäilty häiritsevän myös B₆-vitamiinin aineenvaihduntaa aivoissa, etenkin myrkytystapauksissa. (Zelnick ym. 2003)

Lievän maksatoksisuuden oireita todettiin kiinalaisella lentokoneteknikolla, joka altistui hengitysteitse lyhytaikaisesti hydratsiinin 70 % vesiliuokselle. Kliinisissä tutkimuksissa viisi tuntia altistumisesta havaittiin lievästi kohonneita veren ALAT- ja ASAT-pitoisuuksia. Seurantatutkimukset osoittivat maksaentsyymien pitoisuuksien kasvaneen altistumista seuraavien 4-6 päivän ajan ja palautuneen normaalitasolle 28 päivän kuluttua. (Kao ym. 2007)

Saksalaisen höyryvoimalan entisellä työntekijällä todettiin moninkertainen basalioma, joka yhdistettiin altistumiseen hydratsiinille. Työntekijän hydratsiinialtistus oli kestänyt yli 10 vuotta ja ensimmäinen basalioma ilmaantui neljän vuoden kuluttua altistumisen alkamisesta. Tämän jälkeen diagnosoitiin uusia kasvaimia sekä kasvojen että käsien alueella. Lisäksi työntekijän entisellä työtoverilla todettiin moninkertainen basalioma (Aigner ym. 2010). Hydratsiinin aiheuttamasta kohonneesta ihosyöpäriskistä on julkaistu myös toinen epäily (Helmers ym. 2004).

Hydratsiinin aiheuttamasta allergisesta kosketushottumasta on julkaistu lukuisia tutkimuksia. Saksalaiseen yhteenvetoraporttiin on kerätty usealla eri toimialalla todettuja ihon herkistymistapauksia. (DFG 1999)

Hydratsiinia valmistavan tehtaan työntekijöiden syöpäkuolleisuutta selvitettiin englantilaisessa kohorttitutkimuksessa. Työntekijöiden altistumista työilman hydratsiinille arvioitiin kahdella tasolla: korkea altistuminen (1-10 ppm) ja kohtalainen/matala altistuminen (< 1 ppm). Tutkimuksessa ei todettu tilastollisesti merkittävää syöpäkuolleisuuden kasvua. Keuhkosyöpäriskiä ei kuitenkaan voitu täysin poissulkea. (Morris ym. 1995)

Rakettimoottorien testausta ja polttoaineen käsittelyä suorittaneen henkilöstön syöpäkuolleisuutta seurattiin yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa. Tutkijat arvioivat pääasiassa hydratsiinipolttoaineista (sisältää hydratsiinia, 1-metyylihydratsiinia ja 1,1-dimetyylihydratsiinia) aiheutuneen kemikaalialtistuksen kasvattavan keuhkosyöpäkuolleisuutta altistumattomiin työntekijöihin verrattuna. Hydratsiinin ja keuhkosyövän kausaalinen yhteys on kuitenkin epävarma, sillä työntekijät altistuivat jossain määrin myös muille syöpävaarallisille aineille. (Ritz ym. 1999)

Laajennettu epidemiologinen tutkimus hydratsiinipolttoaineille altistuneista työntekijöistä vahvisti aiempaa arviota hydratsiinin ja keuhkosyövän annosta vastaavasta yhteydestä. Sekä keuhkosyövän ilmaantuminen että keuhkosyöpäkuolleisuus lisääntyivät hydratsiiniannoksen kasvaessa. Tutkimuksessa havaittiin myös annosta vastaava suolistosyöpäriskin lisääntyminen. Tutkijat toteavat, että syöpäkuolleisuuden seurannan lisäksi myös syöpätapausten ilmaantuvuuden seuraaminen kohorttitutkimuksissa voi kehittää altistumisen aiheuttamien terveyshaittojen arviointia (Ritz ym. 2006). Edellä mainittua rakettimoottorien tutkimuslaitosta käsittelevässä erillisessä seurantatutkimuksessa ei todettu tilastollisesti merkittävää syöpäkuolleisuuden kasvua. Keuhkosyöpään menehtyneitä oli kuitenkin lukumääräisesti hieman oletettua enemmän, joten syöpäriskiä ei voitu kokonaan poissulkea (Boice ym. 2006).

Eläinkokeiden havainnot

Hydratsiinin aiheuttaman akuutin altistumisen LD₅₀-arvo rotalla suun kautta annettuna on noin 60 mg/kg, hydratsiinihydraatilla 129 mg/kg, hydratsiinidikloridilla 128 mg/kg ja hydratsiinisulfaatilla 601 mg/kg. Neljän tunnin hengitystiealtistuksen LC₅₀-arvoksi on määritetty 105 – 747 mg/m³ (80 – 570 ppm) 14 päivän seuranta-aikana. (Jakobsen ja Jensen 1985)

Pitkäkestoisessa hengitystiealtistuskokeessa rottia altistettiin 0,05, 0,25, 1 ja 5 ppm:n hydratsiinipitoisuudelle (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) vuoden ajan (MacEwen ym. 1981, Vernot ym. 1985). Samassa kokeessa hydratsiinille altistettiin myös hamstereita (0,25–

5 ppm), hiiriä (0,05–1 ppm) ja koiria (0,25–1 ppm). Patologisissa tutkimuksissa huomattiin hengityselimien (nenäontelo, kurkunpää, henkitorvi, keuhkot) eriasteisia tulehduksellisia muutoksia urosrotilla hydratsiinipitoisuudessa 0,05 ppm (LOAEL) ja naarasrotilla 1 ppm pitoisuudesta lähtien. Nenäontelon kasvaimia todettiin sekä uros- että naarasrotilla tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,05$ tai $p < 0,01$) 1 ja 5 ppm hydratsiinipitoisuudessa. Hamsterien useissa eri elimissä todettiin kroonista rappeutumaa 0,25 ppm hydratsiinialtistumisessa ja nenän kasvaimia ilmaantui tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,01$) 5 ppm altistumistasolla.

Aiemmassa hengitystiealtistuskokeessa koe-eläimiä oli altistettu joko jaksottaisesti 1 ja 5 ppm:n hydratsiinipitoisuudelle (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) tai yhtäjaksoisesti 0,2 ja 1 ppm:n hydratsiinipitoisuudelle (24 tuntia/vrk) kuuden kuukauden ajan (Haun ja Kinkead 1973, MacEwen ym. 1974, SCOEL 2010). Koirien ja rottien kehon paino alentui 1 ja 5 ppm:n hydratsiinialtistuksessa. Hiirillä, koirilla ja apinoilla todettiin maksan rasvoittumista 6 kk:n kestoisessa yhtäjaksoisessa 0,2–1 ppm hydratsiinialtistuksessa. Tutkittaessa altistumisen pitkäaikaisvaikutuksia hiirillä vuosi altistuskokeen päättymisen jälkeen, havaittiin keuhkosityövän ilmaantuvuuden kasvaneen kaikilla altistustasoilla kontrolliryhmään verrattuna.

Hydratsiini on osoittautunut genotoksiseksi monissa *in vitro*- ja *in vivo*- geenimutaatiokokeissa (mm. takaisinmutaatiokoe bakteerisoluisissa, UDS-testi hiiren maksasoluissa, sisarkromatidin vaihtokoe hamsterisoluisissa, mikrotumatesti, DNA:n korjautumistesti, kromosomipoikkeavuudesta hamsterisoluisissa). Hiirten keuhkoissa ja maksassa hydratsiini on aiheuttanut DNA-juosteen katkoksia. *In vitro*-kokeissa hydratsiini on indusoinut DNA-adduktien syntyä. Hamsterien, hiirien ja rottien maksan DNA:ssa se on aiheuttanut guaniinin metyloitumista N7-metyylyguaniiniksi ja O6-metyylyguaniiniksi. (CERI 2007, IARC 1999, SCOEL 2010)

Hydratsiinille altistumisen on arvioitu aiheuttavan DNA:n metyloitumista reagoituaan ensin elimistön endogeenisen formaldehydin kanssa. Esitetyn mekanismin mukaan hydratsiinin ja formaldehydin välisessä reaktiossa muodostuva formaldehydi-hydratsoni-väliaine hapettuu maksassa diatsometaaniksi, joka aiheuttaa DNA:n metyloitumista. (Bosan ym. 1986, Bosan ja Shank 1983, Lambert ja Shank 1988, Quintero-Ruiz ym. 1981)

DNA:n metyloitumista maksassa on tutkittu annostelemalla rotalle suun kautta 0,01–10 mg hydratsiinia/kg (van Delft ym. 1997). Eristetystä maksan DNA:sta tehdyissä mittauksissa havaittiin hydratsiiniannosta vastaavaa guaniinin metyloitumista N7-metyylyguaniiniksi hydratsiiniannoksilla 0,1–10 mg/kg. Tämän ohella annosta vastaavaa O6-metyylyguaniini-pitoisuuden kasvua mitattiin hydratsiiniannoksilla 0,2–10 mg/kg. Tutkijoiden mukaan tulokset olivat yhtäpitäviä aiemmin esitetyn DNA:n metyloitumiseen johtavan mekanismin kanssa.

Hamstereilla toteutetussa altistuskokeessa hydratsiinin sulfaattia annettiin juomavedessä 170, 340 ja 510 mg/l kahden vuoden ajan (hydratsiiniannos 4,6, 8,3 ja 10,3 mg/kg) (Bosan ym. 1987). Hamsterien eri elimistä (maksat, munuaiset, keuhkot) tehdyistä kudospatologisista tutkimuksista sekä N7-metyylyguaniinia että O6-metyylyguaniinia oli helposti havaittavissa 6 kuukauden kuluttua altistumisen alkamisesta. Maksan syöpäkasvaimia todettiin 78 altistumisviikon jälkeen suurimmalle hydratsiinipitoisuudelle altistuneilla koe-eläimillä. Maksasyöpätapausten ilmaantuvuus kokeen aikana oli hydratsiiniannosta vastaava: 32 % altistuneista koe-eläimistä kor-

keimmassa altistumispuoisuudessa ja 12 % keskimmaisessa ryhmässä.

Hydratsiinin luokituksesta ja riskinarvioinnista

IARC on todennut hydratsiinin eläinkokeissa syöpää aiheuttavaksi ja tältä pohjalta luokitellut sen mahdollisesti ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 2B) (IARC 1999). SCOEL on luokitellut hydratsiinin luokkaan B (genotoksinen karsinogeeni, jolle terveysperusteista kynnyspuoisuutta ei nykytiedolla voi asettaa) (Bolt ja Huici-Montagud 2008, SCOEL 2010). Euroopan Unioni on luokitellut hydratsiinin syöpää aiheuttavaksi aineeksi (Carc. 1B; H350) (EY 2008).

Pitkäkestoisessa altistuskokeessa matalin havaittu haitallinen puoisuus (LOAEL) rottien hengityselimissä oli 0,05 ppm (MacEwen ym. 1981, Vernot ym. 1985).

Rottien koko eliniän kestäneen altistuskokeen perusteella on esitetty korkein päivittäinen siedettävä hydratsiiniannos 0,6 mg/kg juomavedestä saatuna (10 mg/L), jossa karsinogeenisia vaikutuksia ei ole todettu. Hydratsiinin indusoimaa DNA:n metyloitumista on kuitenkin havaittu jo hydratsiinin kerta-annoksella 0,1 mg/kg. (SCOEL 2010, Steinhoff ja Mohr 1988, van Delft ym. 1997)

Japanilaisessa riskinarviointiraportissa (CERI 2007) on arvioitu rottien toistuvan annoksen hengitystiealtistumisessa hydratsiinin LOAEL-puoisuudeksi 0,05 ppm (0,066 mg/m³) ja suun kautta saatuna 0,13 mg/kg/päivä. Raportissa on viitattu yhdysvaltalaiseen riskinarviointiin (EPA 2002), jossa sekä juomavedestä että hengitysteitse saatavalle hydratsiinille on laskettu elinikäinen syöpäriski. Riskinarvion mukaan juomavedestä saatavalle hydratsiinille elinikäinen syöpäriski on 10⁻⁶ puoisuudessa 0,01 µg/L ja 10⁻⁵ puoisuudessa 0,1 µg/L. EPA:n riskinarvion mukaan hengitystiealtistumiselle elinikäinen syöpäriski, perustuen koe-eläimillä havaittuihin nenäontelosyöpiin, on 10⁻⁶ puoisuudessa 0,0002 µg/m³ (0,00000015 ppm), 10⁻⁵ puoisuudessa 0,002 µg/m³ (0,0000015 ppm) ja 10⁻⁴ puoisuudessa 0,02 µg/m³ (0,000015 ppm) jatkuvassa altistumisessa. (CERI 2007, EPA 2002).

ACGIH on asettanut hydratsiinille työperäiselle altistumiselle raja-arvon 0,01 ppm (TLV-TWA). Suositus pohjautuu rotilla havaittuun nenäontelon syöpäkasvainten ilmaantuvuuteen 0,05 ppm hydratsiinipuoisuudessa ja metyylihydratsiini-altistumisessa havaittuihin ärsytysvaikutuksiin hiirillä ja rotilla 0,02 ppm puoisuudessa (ACGIH 2012, Vernot ym. 1985).

HTP-arvon perusteet

Hydratsiinin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen epäilty syöpävaarallisuus, genotoksisuus, hengityselin- ja ihoärsytys sekä eläinkokeissa todetut keuhkojen ja nenäontelon kasvaimet. Kynnysarvoja ei ole pystytty arvioimaan.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että hydratsiinin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen HTP-arvoksi 0,01 ppm. Hengityselimiä koskevien ärsytyshaittojen estämiseksi esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 0,05 ppm. Koska hydratsiini imeytyy myös ihon läpi, ehdotetaan säilytettäväksi myös huomautus "iho".

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2012	0,1	0,13	0,3	0,4	hydratsiini ja sen suolat iho
Ruotsi	2012	-				
Tanska	2012	0,01	0,013	0,02	0,026	
Belgia	2012	0,01	0,013			
Iso-Britannia	2012	0,02	0,03	0,1	0,13	
Alankomaat	2012	-				
Ranska	2012	0,1	0,1			
Saksa (AGS)	2012	-				
Saksa (DFG)	2012	-				
EU (SCOEL)	2010	-				
Japani	2010	0,1	0,13			hydratsiini ja hydratsi- inihydraatti
USA ACGIH	2012	0,01	0,013			Skin
USA - NI- OSH	2012	-	-	0,03	0,04	ceiling limit value (120 min)
Ehdotus, Suomi	2013	0,01	0,013	0,05	0,07	iho

(ACGIH 2012, IFA 2012, JSOH 2010, STM 2012)

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2012): 2012 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0111CD. Cincinnati, USA.
- Aigner, B.A., Darsow, U., Grosber, M., Ring, J., Plötz, S.G. (2010): Multiple Basal Cell Carcinomas after Long-Term Exposure to Hydrazine: Case Report and Review of the Literature. *Dermatology* 221(4), 300-302.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1997): Toxicological profile for Hydrazines. U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp100.pdf>
- Bando, K., Kunitatsu, T., Sakai, J., Kimura, J., Funabashi, H., Seki, T., Bamba, T., Fukusaki, E. (2011): GC-MS-based metabolomics reveals mechanism of action for hydrazine induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Applied Toxicology* 31(6), 524-535.
- Blair, I.A., Mansilla Tinoco, R., Brodie, M.J., Clare, R.A., Dollery, C.T., Timbrell, J.A., Beever, I.A. (1985): Plasma Hydrazine Concentrations in Man after Isoniazid and Hydralazine Administration. *Human & experimental toxicology* 4(2), 195-202.
- Boice, J.D., Jr., Marano, D.E., Cohen, S.S., Mumma, M.T., Blot, W.J., Brill, A.B., Fryzek, J.P., Henderson, B.E., McLaughlin, J.K. (2006): Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 48(10), 1070-1092.
- Bolt, H.M., Huici-Montagud, A. (2008): Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Archives of toxicology* 82(1), 61-64.
- Bosan, W.S., Lambert, C.E., Shank, R.C. (1986): The role of formaldehyde in hydrazine-induced methylation of liver DNA guanine. *Carcinogenesis* 7(3), 413-418.
- Bosan, W.S., Shank, R.C. (1983): Methylation of liver DNA guanine in hamsters given hydrazine. *Toxicology and Applied Pharmacology* 70(2), 324-334.
- CERI, Chemicals Evaluation and Research Institute (2007): Hazard assessment report: Hydrazine Cas No. 302-01-2. Tokyo, Japan. http://www.sub.cerij.or.jp/ceri_en/hazard_assessment_report/pdf/en_302_01_2.pdf
- Choudhary, G., Hansen, H. (1998): Human health perspective on environmental exposure to hydrazines: a review. *Chemosphere* 37(5), 801-843.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1999): The MAK Collection for Occupational Health and Safety; Hydrazine, hydrazine hydrate and hydrazine salts. MAK Value Documentation, 1999. Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb30201e0013/pdf>
- EC, European Commission (2000): IUCLID Dataset: Hydrazine. European Chemicals Bureau. http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/IUCLID/data_sheets/302012.pdf
- EPA, U. S. Environmental Protection Agency (2002): Hydrazine/ hydrazine sulfate (CASRN 301-01-2). Integrated Risk Information System (IRIS), päivitetty 9.8.2012.
- EY, Euroopan yhteisö (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI. .
- Haun, C.C., Kinkead, E.R. (1973). Chronic inhalation toxicity of hydrazine. Proceedings of the 4th annual conference on environmental toxicology. AMRL-TR-73-125. s. 351-363.
- Helmers, S., Ruland, R.T., Jacob, L.N. (2004): Epithelioid Sarcoma of the Thumb Associated with Hydrazine Fuel Exposure: A Case Report. *Military Medicine* 169(1), 41-44.
- Huq, F. (2006): Molecular modelling analysis of the metabolism of hydrazine. *Journal of pharmacology and toxicology* 1(5), 485-489.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999): IARC Monographs on the Evaluation

of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. 991-1013.

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71.pdf>

- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2012): GESTIS-International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). .
http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform_gw.aspx
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2009): International Chemical Safety Card (ICSC 0281): Hydratsiini (suomennos 2011, TTL).
<http://kappa.ttl.fi/kemikaalikortit/kpdf/nfin0281.pdf>
- Jakobsen, B.J., Jensen, A.A., (1985): Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation : 56. Hydrazin och hydrazinsalter. <http://hdl.handle.net/2077/4061>
- Jenner, A.M., Timbrell, J.A. (1995): In vitro microsomal metabolism of hydrazine. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 25(6), 599-609.
- JSOH, The Japan Society for Occupational Health (2010): Recommendation of occupational exposure limits (2010-2011). *Journal of Occupational Health* 52, 308-324.
<http://joh.sanei.or.jp/oel/oel2010.pdf>
- Kaneo, Y., Iguchi, S., Kubo, H., Iwagiri, N., Matsuyama, K. (1984): Tissue distribution of hydrazine and its metabolites in rats. *Journal of pharmacobio-dynamics* 7(8), 556-562.
- Kao, Y.H., Chong, C.H., Ng, W.T., Lim, D. (2007): Hydrazine inhalation hepatotoxicity. *Occupational medicine* 57(7), 535-537.
- Koizumi, A.M.D.P., Nomiyama, T.M.D.P., Tsukada, M.P., Wada, Y.M.D.P., Omae, K.M.D.P., Tanaka, S.P., Miyauchi, H.B., Imamiya, S.B., Sakurai, H.M.D.P. (1998): Evidence on N-Acetyltransferase Allele-Associated Metabolism of Hydrazine in Japanese Workers. *Journal of Occupational & Environmental Medicine* 40(3), 217-222.
- Lambert, C.E., Shank, R.C. (1988): Role of formaldehyde hydrazone and catalase in hydrazine-induced methylation of DNA guanine. *Carcinogenesis* 9(1), 65-70.
- Llewellyn, B.M., Keller, W.C., Olson, C.T., (1986): Urinary Metabolites of Hydrazine in Male Fischer 344 Rats Following Inhalation or Intravenous Exposure. HARRY G ARMSTRONG AEROSPACE MEDICAL RESEARCH LAB WRIGHT-PATTERSON AFB OH.
<http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?Location=U2&doc=GetTRDoc.pdf&AD=ADA170743>
- MacEwen, J.D., McConnell, E.E., Back, K.C. (1974). The effects of 6-month chronic low level inhalation exposures to hydrazine on animals. *Proceedings of the 5th annual conference on environmental toxicology. AMRL-TR-74-125. s. 225-238.*
- MacEwen, J.D., Vernet, E.H., Haun, C.C., Kinkead, L.R., Hall, A., (1981): Chronic inhalation toxicity of hydrazine: oncogenic effects. AIR FORCE AEROSPACE MEDICAL RESEARCH LABORATORY, AEROSPACE MEDICAL DIVISION, AIR FORCE SYSTEMS COMMAND, WRIGHT-PATTERSON AIR FORCE BASE, OHIO 45433. AFAMRL-TR-81-56.
- Morris, J., Densem, J.W., Wald, N.J., Doll, R. (1995): Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Occupational and Environmental Medicine* 52(1), 43-45.
- Norppa, H. (2001): Genetic polymorphisms and chromosome damage. *International journal of hygiene and environmental health* 204(1), 31-38.
- NTP, National Toxicology Program (2011): Report on Carcinogens, Twelfth edition 2011. Hydrazine and Hydrazine Sulfate. U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service. 234-236.
http://www.google.fi/books?hl=fi&lr=&id=raW5FLj408QC&oi=fnd&pg=PA1&dq=hydrazine++NTP&ots=5vT9Zf47SK&sig=6ZpO8iPs5i2y7IOY7ruq5WkIXn8&redir_esc=y#v=onepage&q=hydrazine%20%20NTP&f=false
- Preece, N.E., Ghatineh, S., Timbrell, J.A. (1992): Studies on the disposition and metabolism of hydrazine in rats in vivo. *Human & experimental toxicology* 11(2), 121-127.

- Preece, N.E., Nicholson, J.K., Timbrell, J.A. (1991): Identification of novel hydrazine metabolites by ¹⁵N-NMR. *Biochemical Pharmacology* 41(9), 1319-1324.
- Quintero-Ruiz, A., Paz-Neri, L.L., Villa-Treviño, S. (1981): Indirect Alkylation of CBA Mouse Liver DNA and RNA by Hydrazine In Vivo. A Possible Mechanism of Action as a Carcinogen. *Journal of the National Cancer Institute* 67(3), 613-618.
- Reid, F.J. (1965): Hydrazine poisoning. *British Medical Journal* 2(5472), 1246.
- Ritz, B., Morgenstern, H., Froines, J., Moncau, J. (1999): Chemical exposures of rocket-engine test-stand personnel and cancer mortality in a cohort of aerospace workers. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 41(10), 903-910.
- Ritz, B., Zhao, Y., Krishnadasan, A., Kennedy, N., Morgenstern, H. (2006): Estimated effects of hydrazine exposure on cancer incidence and mortality in aerospace workers. *Epidemiology* 17(2), 154-161.
- Saalo, A., Soosaar, A., Länsimäki, E., Kauppinen, T. (toim.) (2012): ASA 2010, Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa. Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA_2010.pdf
- Sanins, S.M., Timbrell, J.A., Elcombe, C., Nicholson, J.K. (1992): Proton NMR spectroscopic studies on the metabolism and biochemical effects of hydrazine in vivo. *Archives of toxicology* 66(7), 489-495.
- SCOEL, The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2010): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for hydrazine, SCOEL/SUM/164. European Commission. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6516&langId=en>
- Sotaniemi, E., Hirvonen, J., Isomäki, H., Takkunen, J., Kaila, J. (1971): Hydrazine toxicity in the human. Report of a fatal case. *Annals of clinical research* 3(1), 30-33.
- Steinhoff, D., Mohr, U. (1988): The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Experimental Pathology* 33(3), 133-143.
- STM, Sosiaali- ja terveysministeriö (2012): HTP-arvot 2012. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki <http://www.stm.fi/julkaisut/nayta/-/julkaisu/1796805>
- TTL, Työterveyslaitos (2011): OVA-ohje: Hydratsiini. Työterveyslaitos, Helsinki. <http://www.ttl.fi/ova/hydratsi.pdf>
- TTL, Työterveyslaitos (2012a): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- van Delft, J.H.M., Steenwinkel, M.-J.S.T., de Groot, A.J.L., van Zeeland, A.A., Eberle-Adamkiewicz, G., Rajewsky, M.F., Thomale, J., Baan, R.A. (1997): Determination of N7- and O6-methylguanine in Rat Liver DNA after Oral Exposure to Hydrazine by Use of Immunochemical and Electrochemical Detection Methods. *Toxicological Sciences* 35(1), 131-137.
- Vernot, E.H., MacEwen, J.D., Bruner, R.H., Haun, C.C., Kinkead, E.R., Prentice, D.E., Hall, A., Schmidt, R.E., Eason, R.L., Hubbard, G.B., Young, J.T. (1985): Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundamental and Applied Toxicology* 5(6, Part 1), 1050-1064.
- Zelnick, S.D., Mattie, D.R., Stepaniak, P.C. (2003): Occupational exposure to hydrazines: treatment of acute central nervous system toxicity. *Aviation, space, and environmental medicine* 74(12), 1285-1291.