

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

24.8.2017

Tetrakloorietyleeni**HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO****Yksilöinti ja ominaisuudet**

<i>CAS No:</i>	127-18-4
<i>Indeksi No:</i>	602-028-00-4
<i>EINECS No:</i>	204-825-9
<i>Kaava:</i>	$\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$
<i>Synonyymit:</i>	tetrakloorieteeni, perkloorietyleeni, 1,1,2,2-tetrakloorietyleeni, PER, PCE, etyleenitetrakloridi
<i>Molekyylipaino:</i>	165,83
<i>Sulamispiste:</i>	-22 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	121 °C (101,3 kPa)
<i>Tiheys:</i>	1,62 g/cm ³ (20 °C, 101,3 kPa) 1,6 g/cm ³ (25 °C, 101,3 kPa)
<i>Suhteellinen höyryn tiheys:</i>	5,8
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 6,89 mg/m ³ (25 °C, 101,3 kPa) 1 ppm = 6,78 mg/m ³ (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m ³ = 0,145 ppm (25 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m ³ = 0,147 ppm (20 °C, 101,3 kPa)
<i>Log K_{ow} (n-oktanolivesi jakaantumis-kerroin):</i>	3,4 (20 °C)
<i>Höyrynpaine:</i>	1,9 kPa (20 °C) 2,5 kPa (25 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	1,0 ppm (6,78 mg/m ³)

Tetrakloorietyleeni on huoneenlämpötilassa väritön neste, jolla on eetterimäinen haju. Sen liukoisuus veteen on huono (150 mg/l 25 °C:ssa), mutta se liukenee hyvin mm. bentseeniin, dietyylieetteriin, etanoliin ja kloroformiin. (NEG 2003, SCOEL 2009, STM 2000, TTL 2011, US EPA 2012)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Carc. 2, Aquatic Chronic 2

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H351, H411

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta <http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

(EU 2008)

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Tetrakloorietyleeni on tärkeä liuotin ja välituote kemikaalien synteeseissä (SCOEL 2009). Tetrakloorietyleeniä käytetään vaatteiden, kankaiden ja turkisten kemiallisen pesun lisäksi jonkin verran esimerkiksi muoviteollisuudessa pesu- ja puhdistusaineena. Tekstiilien kemiallista pesua tekevät pesulat, tekstiilitehtaat ja nahka-alan yritykset. Hyvänä rasvaliuottimena sitä käytetään myös jonkin verran rasvanpoistossa metalliteollisuudessa ja liuottimena lääketeollisuudessa. Tetrakloorietyleenille altistutaan pääasiassa tekstiilien kemiallisessa pesussa, jossa lyhytaikaisia korkeita pitoisuuksia voi olla pesukoneiden avauksen, laitevikojen ja huoltotöiden yhteydessä. Altistumista on tapahtunut jonkin verran myös metalliteollisuudessa rasvanpoistossa sekä ongelmajätteiden käsittelyssä. Tetrakloorietyleenin käyttö on vähentynyt merkittävästi 1970-luvun puolivälistä lähtien. (Aitio ym. 1995, Gold ym. 2008, Lyng ym. 2006, Lyng ym. 2011, TTL 2005, WHO 2006)

Tetrakloorietyleeniä, kuten muitakin halogenoituja hiilivetyjä, on pieniä määriä kaikkialla ympäristössämme. Kemiallisten pesuloiden välittömässä läheisyydessä asuminen tai oleskelu saattaa altistaa pienelle määrälle tetrakloorietyleeniä. Myös kemiallisesti pestyt tekstiilit saattavat sisältää liuotinjäämiä, joille voi altistua lyhytaikaisesti etenkin sisätiloissa (Aitio ym. 1995, Lauwers ym. Hoet 2001, TTL 2011, US EPA 2012).

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan tetrakloorietyleeniä ei valmistettu Suomessa vuosina 2012–2015. Sen maahantuontimäärä oli 64,3 tonnia vuonna 2012, 38,0 tonnia vuonna 2013, 36,2 tonnia vuonna 2014 ja 37,1 tonnia vuonna 2015. Tetrakloorietyleeniä sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2015 yhteensä 22 kpl käyttötarkoituksella puhdistus- ja pesuaineet, liuottimet, muut kemikaalit, liima- ja sideaineet.

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan tetrakloorietyleenistä tehdyissä työhygieenisissä ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2004–2007 mittausten keskiarvopitoisuus oli 2,5 ppm (17 mg/m³) ja mediaanipitoisuus 0,4 ppm (3 mg/m³) (TTL 2010). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 15 ppm (102 mg/m³). Mittauksia tehtiin yhteensä 27 kpl. Tetrakloorietyleenin ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2008–2011 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,53 ppm (3,6 mg/m³) ja mediaanipitoisuus 0,001 ppm (0,01 mg/m³). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 4,7 ppm (32 mg/m³). Mittauksia tehtiin yhteensä 32 kpl. Tetrakloorietyleenin ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2012–2015 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,002 ppm (0,017 mg/m³) ja mediaanipitoisuus 0,0007 ppm (0,005 mg/m³). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 0,022 ppm (0,15 mg/m³). Mittauksia tehtiin yhteensä 16 kpl. (TTL 2016)

Työterveyslaitoksella analysoiduissa muissa ilmapitoisuusnäytteissä (mm. toimisto- ja sisätiloista) vuosina 2008–2015 mittausten keskiarvopitoisuus oli 6,7 ppm (45,6 mg/m³)

ja mediaanipitoisuus 0,003 ppm (0,018 mg/m³). Korkein mitattu ilmapitoisuus oli 313 ppm (2130 mg/m³). Mittauksia tehtiin yhteensä 142 kpl. Voimassa oleva 8 h HTP-arvo (10 ppm) ylittyi 15 näytteessä. (TTL 2016)

Tetrakloorietyleenin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) annettu 138 mg/m³. Arvo perustuu hengitysteitse altistuttaessa toistuvan altistumisen aiheuttamiin systeemisiin vaikutuksiin. Akuutissa altistumisessa hengitysteitse DNEL-arvoksi on määritetty 275 mg/m³. Kriittinen vaikutus akuutissa altistumisessa on hermostomyrkyllisyys. Työntekijöille on lisäksi annettu ihoaltistumisen DNEL 39,4 mg/kg/päivä toistuvassa altistumisessa. Akuutin ihoaltistumisen DNEL-arvoa ei ole asetettu. (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Aineenvaihdunta

Tetrakloorietyleeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti suun kautta annettuna (Schumann ym. 1980). Höyrystynyt tetrakloorietyleeni imeytyy hyvin hengitysteitse, mutta vain vähän ihon kautta (Kezic ym. 2000, Riihimäki ja Pfaffli 1978). Hengitysteitse imeytyminen lisääntyy altistumisajan ja fyysisen rasituksen kasvaessa (Lauwerys ja Hoet 2001, Monster ym. 1979, SCOEL 2009). Nestemäisenä yhdiste imeytyy ihon läpi, mutta hitaammin kuin useat muut klooratut hiilivedyt (Lauwerys ja Hoet 2001, Tsuruta 1977). (TTL 2011). On kuitenkin arvioitu, että tetrakloorietyleeni voi imeytyä merkittävästi ihon läpi etenkin nestemäisenä ja tetrakloorietyleenin rasvaliuotusominaisuuden johdosta ihon läpäisevyys kasvaa ihokosketuksessa (NEG 2003, SCOEL 2009). Täten ihoimeytyminen voi olla merkittävä elimistön kemikaalikuorman kannalta.

Valtaosa (60–100 %) elimistöön joutuneesta tetrakloorietyleenistä poistuu muuttumattomana keuhkojen kautta (Pegg ym. 1979, Monster ym. 1979) - määrä riippuu altistumisreitistä. Päämetaboliareitti on sytokromi P450 -entsyymien katalysoima hapettumisreaktio trikloorietikkahapoksi, joka saattaa osittain pelkistyä trikloorietanoliksi (ATSDR 2014, IARC 2014, SCOEL 2009). Trikloorietikkahappo on pääasiallinen tetrakloorietyleenin aineenvaihduntatuote 1–3 % osuudella hengitysteitse imeytyneestä annoksesta. Vähäisessä määrin tetrakloorietyleeni metaboloituu glutationi-S-transferaasin katalysoimassa glutationin konjugaatiossa S-1,2,2-trikloorivinyyliglutationiksi ja edelleen S-1,2,2-trikloorivinyylikysteiniiksi, josta lopulta muodostuu virtsan mukana erittyvä tuote, N-asetyyli-S-1,2,2-trikloorivinyylikysteini (SCOEL 2009, IARC 2014, WHO 2006). Eläinkokeissa tetrakloorietyleenin metaboliiteiksi on tunnistettu myös oksaalihappo ja etyleeniglykoli. Tetrakloorietyleenin metabolia näyttää kyllästyvän ihmisessä kun altistuspitoisuudet ovat luokkaa 100 ppm (Ikeda ym. 1972, Ohtsuki ym. 1983).

Suurin osa hengitetystä tetrakloorietyleenistä poistuu nopeasti ulohengitysilman mukana. Rasvakudokseen varastoitunut osuus poistuu elimistöstä hitaasti. Tetrakloorietyleenin poistuminen elimistöstä on kolmivaiheinen. Kemikaalin puoliintumisaikaksi veressä on arvioitu: 1-vaiheen t_{1/2}= 12–16 tuntia, 2-vaiheen t_{1/2}= 30–40 tuntia ja 3-vaihe t_{1/2}= 55–65 tuntia. Päivittäin toistuvassa altistumisessa tetrakloorietyleeni kertyy merkittävästi elimistöön. Erittymisen puoliintumisaikaksi lyhytaikaisessa altistumisessa on raportoitu 3–6 vuorokautta ja pitkäaikaisessa altistumisessa 6–8 vuorokautta. Liuottimen poistumisnopeus riippuu mm. kehon rasvapitoisuudesta (Aitio ym. 1995, Lauwerys ja Hoet 2001, Monster ym. 1979, US EPA 2012).

Tetrakloorietyleenin toksikokinetiikasta on julkaistu lukuisia fysiologiaan pohjautuvia matemaattisia mallinnuksia (PBPK-mallinnus) (ATSDR 2014, Chiu ja Ginsberg 2011, US EPA 2012).

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Onnettomuuksien yhteydessä tetrakloorietyleenille tapaturmaisesti altistuneilla (altistumisen taso ei ole tiedossa) todettiin keskushermoston lamaantumista, huimausta, väsymystä, päänsärkyä, koordinaatiokyvyn laskua, tajuttomuutta, narkoosia, maksavaurioita ja jopa kuolemia. Altistuminen yli 200 ppm pitoisuudelle tetrakloorietyleeniä on aiheuttanut väsymystä, päihtymyksen tuntemusta, huimausta, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, unettomuutta, ärtyisyyttä, silmien ärsytystä ja maksan vajaatoimintaa. Tetrakloorietyleenikaasulle altistuneet (3 min) palomiehet kokivat lievää päänsärkyä ja heidän koordinaatiokykynsä heikkeni. Maksantoiminnan muutoksia esiintyi kahden kuukauden ajan onnettomuuden jälkeen (Meckler ja Phelps 1966, Hake ja Stewart 1977, Saland 1967, NEG 2003). Altistuminen suun kautta 70–90 mg/kg:n tetrakloorietyleeniannokselle on johtanut keskushermosto-oireisiin ja jopa kuolemaan. Akuutti näköhermotulehdus todettiin kemiallisen pesulan työntekijällä vastapestyjen tekstiilien käsittelyn jälkeen (Onofrj ym. 1999). Suun kautta saatuna 75 g tetrakloorietyleeniä aiheutti munuaisten vajaatoiminnan, joka korjaantui dialyysillä (Choi ym. 2003).

Silmä-, hengitystie- ja ihovaikutukset

Tetrakloorietyleeni on ihoa ärsyttävää. Silmien ärsytystä on kuvattu altistuttaessa 75–216 ppm:n pitoisuuksille tetrakloorietyleenihöyryä. Lievää nenä-ärsytystä on koettu, kun on altistuttu 214 ppm/2h sekä 99 ppm/7h. Hengitysteiden (nenäkäytävien) ärsytystä on havaittu tetrakloorietyleenille altistuneilla työntekijöillä pitoisuuksissa 232–385 ppm rasvanpoistossa sekä vapaaehtoisilla alle 2 tunnin altistumisessa pitoisuudessa 216 ppm (ATSDR 2014). Tetrakloorietyleenille altistuminen voi pahentaa astmaoireita.

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Hermostovaikutukset

Hermosto on tärkeä kohde-elin, kun altistutaan tetrakloorietyleenille hengitysteitse. Akuuteissa (53 min–7 h) altistumisissa (100–2000 ppm) on havaittu palautuvia mielialan ja käyttäytymisen muutoksia, koordinaation huonontumista ja anesteettisia vaikutuksia (ATSDR 2014). Muutoksia aivosähkökäyrässä ja koordinaatiokyvyssä on mitattu 100 ppm:n altistuksessa (7,5 h/pv, 5 pv/viikko) (Hake ja Stewart 1977). Näköjärjestelmän häiriöitä havaittiin altistettaessa miespuolisia vapaaehtoisia tetrakloorietyleenille pitoisuudessa 50 ppm (4 h/pv, 4 pv) (Altmann ym. 1990). Suorituskyvyn alenemista havaittiin valppaus- ja silmä-käsikoordinaatiotesteissä 50 ppm:ssa (Altmann ym. 1992). NOAEL oli 10 ppm.

Kemiallisten pesuloiden työntekijöillä on raportoitu lisääntyneitä subjektiivisia oireita (mm. huimaus ja unohtelu), altistumistasoilla 20 ppm (keskiarvo) altistumisajan ollessa 1–120 kuukautta (Cai ym. 1991). Toisessa tutkimuksessa psykologiset testit ja kyselyt

osoittivat heikentynyttä havaintokykyä, tarkkaavaisuutta ja älyllistä toimintaa kemiallisten pesuloiden työntekijöillä, joiden altistumistasot olivat 12–54 ppm (Seeber 1989). Altistumisaika työntekijöillä oli keskimäärin 11–12 vuotta. Merkittävästi alentuneet reaktioajat valppautta ja stressiä mittaavissa testituloksissa on havaittu tetrakloorietyleenille altistuneilla naisilla, kun altistumisajat olivat keskimäärin 10 vuotta ja altistumistasojen mediaani 15 ppm (Ferroni ym. 1992). Tutkimuksessa, jossa oli 14 kemiallisen pesulan lähistöllä asuvaa henkilöä (keskimääräinen altistumisaika 10,6 vuotta, vaihteluväli 1–30 vuotta) ja 23 verrokkia, havaittiin ryhmien välillä eroja tarkkaavaisuudessa, reagointiajassa ja visuaalisessa muistissa. Tetrakloorietyleenin mediaanipitoisuus asuntojen sisäilmassa oli 0,2 ppm (1,36 mg/m³). Testien antamaksi NOAEL-arvoksi neurologisille vaikutuksille arvioitiin 0,2 ppm (Altmann ym. 1995).

Tetrakloorietyleenillä voi olla vaikutusta värien erottamiskykyyn, kontrastiherkkyyteen ja visuaalisiin toimintoihin (Cavalleri ym. 1994, Echeverria ym. 1995, Gobba ym. 1998, Schreiber ym. 2002, Storm ym. 2011). Työntekijöillä, jotka altistuivat tetrakloorietyleenille pitoisuustasolla 0,4–30 ppm, havaittiin alentunutta värien erotuskykyä (lähinnä sini-kelta skaalalla), joka lisääntyi vuosien kuluessa. Tulosten käytännön merkitys on kuitenkin epäselvä.

Tetrakloorietyleenille altistuminen on yhdistetty myös kohonneeseen riskiin sairastua Parkinsonin tautiin (Goldman ym. 2012).

Kirjallisuuskatsauksen mukaan tetrakloorietyleenin kriittinen vaikutus on hermostomyrkyllisyys, joka ilmenee pitkäaikaisessa altistumisessa monin tavoin jo matalissa pitoisuuksissa (Guyton ym. 2014).

Maksa- ja munuaistoksisuus

Kemiallisissa pesuloissa työskentelevillä on havaittu, että pitkäaikainen altistuminen tetrakloorietyleenille lisäsi maksan peruskudosuutoksia: (18/27 (67 %) altistuneet ja 10/26 (39 %) altistumattomat ($p < 0,05$)) (Brodkin ym. 1995). Työssä mitattu 8 tunnin keskiarvotettu tetrakloorietyleenin ilmapitoisuus oli 16 ppm.

Kemiallisissa pesuloissa työskentelevillä (keskimäärin 14 vuotta, arvioitu altistumistaso 10 ppm) havaittiin virtsassa kohonnut lysosotyyymiaktiivisuus sekä kohonneet β -glukuronidaasipitoisuudet, mikä viittaa lievään munuaistiehytvaikutukseen (Franchini ym. 1983). Keskimäärin pitoisuudella 14 ppm kymmenen vuoden ajan altistuneilla työntekijöillä havaittiin lähes kaikki mitatut varhaisen munuaisvaikutuksen markkerit kohonneiksi (Mutti ym. 1992). Retinolia sitovan proteiinin virtsapitoisuuden kohoamista havaittiin tetrakloorietyleenille altistuneilla pesulatyöntekijöillä, kun keskimääräinen altistumispitoisuus oli 1,2 ppm (vaihteluväli 0,15–32,6 ppm) (Verplanke ym. 1999). Sen sijaan muutoksia ei tapahtunut muiden mitattujen munuaistiehytvaurion markkereiden (N-asetyyli- β -D-glukosaminidaasi, β -galaktosidaasi ja alaniini-aminopeptidaasi) pitoisuuksissa.

Pitkäaikaisessa altistumisessa tetrakloorietyleenille on monessa eri tutkimuksessa saatu maksa- ja munuaistoksisuudelle NOAEL/LOAEL-pitoisuuksia tasolla 10–20 ppm (ATSDR 2014).

Karsinogeenisuus

Näyttö tetrakloorietyleenin yhteydestä syöpään työperäisesti altistuneilla ihmisillä on rajallista (IARC 2014, SCOEL 2009, WHO 2006). Osassa tutkimuksista on havaittu

kuivapesulatyöntekijöillä suurentunut riski mm. keuhko-, munuais-, virtsarakko-, ruokatorvi- ja kohdunkaulasyöpään sekä non-Hodgkinin lymfoomaan. Koska laaja-alainen tetrakloorietyleenin käyttö kuivapesuloissa alkoi vasta 1960-luvulla, ei kuitenkaan voi poissulkea tätä ennen käytössä olleiden altisteiden vaikutusta havaittujen syöpien syntyyn. Tetrakloorietyleenille altistumisen aiheuttamasta syöpäriskistä on julkaistu 2000-luvulla useita arvioita (Blair ym. 2003, Calvert ym. 2011, Christensen ym. 2013, Guyton ym. 2014, Lynge ym. 2006, Mattei ym. 2014, Mattei ym. 2016, Pukkala ym. 2009, Ruder ym. 2001, Seldén ja Ahlborg Jr 2011, Vizcaya ym. 2013, Vlaanderen ym. 2014).

Genotoksisuus

Tetrakloorietyleenille altistuneilla työntekijöillä ei ole todettu tilastollisesti merkitseviä genotoksisia vaikutuksia kromosomipoikkeavuuden, sisarkromatidivaihdosten tai oksidatiivisen stressin biomarkerien tutkimuksissa (IARC 2014).

Lisääntymismyrkyllisyys

Raskaana olevilla kuivapesulatyöntekijöillä on havaittu lisääntynyt riski saada keskenmenoja (Hemminki ym. 1980, Lindbohm ym. 1984, Kyyrönen ym. 1989, Doyle ym. 1997). Joissain tutkimuksissa tetrakloorietyleenille altistumisen on esitetty vaikuttavan kuukautiskiertymään (Zielhuis ym. 1989). Sen sijaan ei ole näyttöä tetrakloorietyleenille altistumisen ja synnynnäisten epämuodostumien yhteydestä, eikä isän altistuminen näytä lisäävän keskenmenojen määrää (Taskinen ym. 1989). Myöskään selvää yhteyttä miehen fertiilitettiin ei ole osoitettu (Eskenazi ym. 1991). Tetrakloorietyleeni erittyy äidin maitoon. Yhdessä tutkimuksessa havaittiin rintaruokituilla lapsilla, joiden äiti on altistunut tetrakloorietyleenille, keltaisuutta ja hepatomegaliaa (Bagnell ja Ellenberger 1977). Viitteitä altistuneiden työntekijöiden lasten kohonneesta riskistä sairastua skitsofreniaan on esitetty (Perrin ym. 2007).

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

Yhdysvalloissa on tehty monivaiheinen selvitys tetrakloorietyleenin saastuttaman juomaveden lisääntymismyrkyllisyydestä. Selvityksessä ei ole havaittu altistumisen vaikuttaneen raskauden kestoon tai syntymäpainoon (Aschengrau ym. 2008, Aschengrau ym. 2009). Viitteitä lisääntyneestä taipumuksesta nuoruusajan riskikäyttäytymiseen ja mielenterveyshäiriöihin on raportoitu varhaisiän altistumisesta (Aschengrau ym. 2011, Aschengrau ym. 2012, Aschengrau ym. 2016). Toisaalta vaikutuksia oppimiseen ei ole todettu (Janulewicz ym. 2012, Janulewicz ym. 2008). Varhaisiän altistuminen tetrakloorietyleenille on yhdistetty näön kontrastiherkkyiden ja värien erotuskyvyn heikentymiseen aikuisiässä (Getz ym. 2012).

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

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

LC₅₀-arvot neljän tunnin altistuksen aikana ovat olleet hiirille 5200 ppm ja rotille 4000 ppm (ACGIH 2015).

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

Rotilla akuutti altistuminen tetrakloorietyleenille on aiheuttanut häiriöitä visuaalisiin toimintoihin VEP-tutkimuksessa (visuaalinen herätevastetutkimus) (Boyes ym. 2009, Mattsson ym. 1998). Lisäksi vaikutuksia on havaittu EEG-tutkimuksissa 6 tunnin altistumisessa 800 ppm:ssä (Mattsson ym. 1998).

Altistettaessa rottia hengitysteitse 0, 500, 1000 tai 1500 ppm:ssä tetrakloorietyleeniä 60 minuutin ajan on signaalidetektioestissä havaittu reaktioajan hidastumista annosvasteisesti (Oshiro ym. 2008). Kognitiivisen suorituskyvyn häiriintymistä on todettu myös muissa tutkimuksissa (Guyton ym. 2014).

Tetrakloorietyleenin on todettu häiritsevän Ca²⁺-ionikanavien toimintaa hermosoluissa, joka saattaa vaikuttaa akuuttien hermostohaittojen syntymiseen (Bale ym. 2011, Shafer ym. 2005).

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

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Subkroonisessa hengitystiealtistuskokeessa 0, 50, 200 tai 800 ppm:n tetrakloorietyleenipitoisuudessa (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) mitattiin rotilla muutoksia VEP-tutkimuksessa pitoisuudessa 800 ppm (Mattsson ym. 1998). NOAEL-pitoisuus oli 200 ppm.

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

Vaikka tietyt tetrakloorietyleenin metaboliitit (*S*-(1,2,2-trikloorivinyyli)-L-kysteiini, *N*-acetyl-*S*-(1,2,2-trikloorivinyyli)-L-kysteiini, ja tetrakloorietyleenioksidi) ovat olleet mutageenisia Amesin testissä, itse tetrakloorietyleeni on ollut pääasiassa negatiivinen sekä *in vitro* että *in vivo* genotoksisuustesteissä (IARC 2014, WHO 2006). Tetrakloorietyleenin mutageenisten metaboliittien merkitys eläinkokeissa havaittujen syöpien synnyssä on epäselvää.

Tetrakloorietyleenin syöpävaikutuksista koe-eläimissä on selkeätä näyttöä (IARC 2014). Se aiheutti leukemiaa inhalaatioaltistuksessa rotilla sekä munuaissyöpiä urosrotille. Hiirillä se aiheutti maksatumoreita sekä inhalaatio- että suun kautta tapahtuvassa altistuksessa (WHO 2006, IARC 2014).

Kahden sukupolven lisääntymismyrkyllisyyskoe ei osoittanut tetrakloorietyleenin vaikuttavan rottien hedelmällisyyteen (WHO 2006). Kehitysmyrkyllisyyskokeissa rottia altistettaessa 0, 65, 250 tai 600 ppm:ssä tetrakloorietyleeniä (6 tuntia/ pv, 7 pv/viikko) raskauspäivinä 6 -19 todettiin emoilta lieviä haittavaikutuksia 600 ppm:ssä (NOAEL 250 ppm) (Carney ym. 2006). Kehitystoksisuutta havaittiin etenkin alentuneena sikiön ja istukan painona sekä 250 että 600 ppm:ssä (NOAEL 65 ppm).

Tetrakloorietyleenin luokittelua ja riskinarviointia

SCOEL:in arvio perustuu pääasiassa NEG-DECOSin dokumenttiin, jossa tetrakloorietyleenin kriittisimpinä vaikutuksina ovat keskushermostohaitat (NOAEL 20 ppm) (NEG 2003, SCOEL 2009).

SCOEL on lähinnä työntekijöiden usean vuoden mittaisessa tetrakloorietyleenialtistumisessa raportoidun NOAEC-pitoisuuden sekä kokeellisten tutkimusten pohjalta suositellut työperäistä 8 tunnin keskiarvotettua (Time weighted average, TWA) raja-arvopitoisuutta 20 ppm (138 mg/m³) (SCOEL 2009). Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoksi (STEL) SCOEL on esittänyt pitoisuutta 40 ppm (275 mg/m³). (SCOEL 2009). SCOEL:in ehdottamat arvot vahvistettiin vuonna 2017 työperäisen altistumisen viite-rajaksi (EU 2017).

SCOEL on asettanut tetrakloorietyleenin karsinogeenisuusluokkaan D (kynnysarvon omaava ei-genotoksinen karsinogeeni) (Bolt ja Huici-Montagud 2008, SCOEL 2009).

Saksalaisen MAK-komission arvion mukaan tetrakloorietyleenin kriittisiä vaikutuksia ovat hermosto-, maksa- ja munuaisvaikutukset, sekä koe-eläintutkimuksissa havaittu karsinogeenisuus. MAK:n raja-arvo perustuu ihmisillä havaittuihin hermostovaikutuksiin, ja raja-arvoksi asetettiin 10 ppm. Tässä pitoisuudessa ei myöskään ole odotettavissa maksa- tai munuaisvaikutuksia tai ärsyttävyyttä. Lyhytaikaisen altistumisen (15 min) raja-arvon osalta päädyttiin kaksinkertaiseen pitoisuuteen, eli 20 ppm. (DFG 2017)

ACGIH on asettanut Tetrakloorietyleenille työilman raja-arvon 25 ppm (170 mg/m³) (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), jolla pyritään minimoimaan keskushermostoon liittyviä oireita sekä silmien ärsytystä (ACGIH 2016). Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoksi on asetettu 100 ppm (685 mg/m³), jolla pyritään suojaamaan anestesiariiskiltä. Raja-arvo on ollut voimassa vuodesta 1993.

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (IARC) on luokitellut tetrakloorietyleenin todennäköisesti ihmisessä syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 2A) perustuen riittävään eläinkoenäyttöön (sufficient evidence in experimental animals), kun taas näyttö ihmisillä on arvioitu rajalliseksi (limited evidence in humans). Ihmisillä on havaittu viitteitä tetrakloorietyleenille altistumisen yhteydestä virtsarakon syöpään (IARC 2014).

WHO on arvioinut lineaarista mallia käyttäen tetrakloorietyleenin syöpäriskin jatkuvassa altistumisessa perustuen maksasyöpien syntyyn hiirillä (WHO 2006). Tämän arvion mukaan jatkuva elinikäinen altistuminen ilmapitoisuudelle 0,2 mg/m³ aiheuttaisi elinikäisen syöpäriskin 0,4-1 x 10⁻³. Tämän eläinkokeisiin perustuvan arvion (johon tosin liittyy paljon epävarmuuksia) mukaan tetrakloorietyleeni olisi siis erittäin voimakas karsinogeeni.

HTP-arvon perusteet

Tetrakloorietyleenin työilmaraja-arvoa asetettaessa keskeisenä ovat sen keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset, joita on todettu sekä ihmisillä että eläinkokeissa. Myös tetrakloorietyleenin aiheuttamat maksa- ja munuaisvaikutukset ovat merkittävät.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että tetrakloorietyleenin akuutteja hermostollisia haittavaikutuksia voidaan ehkäistä asettamalla sen lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 20 ppm (140 mg/m³). Voimassa olevaan 8 tunnin HTP-arvoon 10 ppm (70 mg/m³) ei esitetä muutoksia. Ihoimeytymisen johdosta esitetään asetettavaksi 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	2016	10	70	-	-	
Ruotsi	2017	10	70	25	170	
Tanska	2017	10	70	20	140	
Norja	2016	6	40	-	-	Iho
Alankomaat	2017	-	138	-	250	
Belgia	2017	25	172	100	695	
Iso-Britannia	2017	50	345	100	689	
Puola	2017	-	85	-	170	
Ranska	2017	20	138	40	275	
Saksa (BAuA/AGS)	2017	20	138	40	276	
Saksa (DFG)	2017	10	69	20	138	Iho
Sveitsi	2017	50	345	100	690	
EU (IOELV)	2017	20	138	40	275	Iho
Kiina	2017	-	200	-	-	
USA (ACGIH)	2016	25	170	100	685	
USA (OSHA)	2017	100	-	200	-	
Ehdotus, Suomi	2017	10	70	20	140	Iho

(ACGIH 2016, Arbeidstilsynet 2016; EU 2017, IFA 2017, STM 2016, SER 2017)

* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2017).

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2016): 2016 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0114CD. Cincinnati, USA.
- Aitio, A., Luotamo, M., Kiilunen, M., (toim.) (1995): Kemikaalialtistumisen biomonitoointi, Työterveyslaitos, Helsinki, 270-273.
- Altmann, L., Bottger, A., Wiegand, H. (1990): Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 62(7), 493-499.
- Altmann, L., Wiegand, H., Böttger, A., Elstermeier, F., Winneke, G. (1992): Neurobehavioural and Neurophysiological Outcomes of Acute Repeated Perchloroethylene Exposure. *Applied Psychology* 41(3), 269-279.
- Altmann, L., Neuhann, H.F., Kramer, U., Witten, J., Jermann, E. (1995): Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. *Environ Res* 69(2), 83-89.
- Arbeidstilsynet (2016): Forskrift om tiltaks- og grenseverdier. Forskrift, best.nr. 704. <http://www.arbeidstilsynet.no/binfil/download2.php?tid=237714>
- Aschengrau, A., Weinberg, J., Rogers, S., Gallagher, L., Winter, M., Vieira, V., Webster, T., Ozonoff, D. (2008): Prenatal Exposure to Tetrachloroethylene-contaminated Drinking Water and the Risk of Adverse Birth Outcomes. *Environ Health Perspect* 116.
- Aschengrau, A., Weinberg, J., Gallagher, L., Winter, M., Vieira, V., Webster, T., Ozonoff, D. (2009): Prenatal Exposure to Tetrachloroethylene-contaminated Drinking Water and the Risk of Pregnancy Loss. *Water Qual Expo Health* 1.
- Aschengrau, A., Weinberg, J.M., Janulewicz, P.A., Romano, M.E., Gallagher, L.G., Winter, M.R., Martin, B.R., Vieira, V.M., Webster, T.F., White, R.F., Ozonoff, D.M. (2011): Affinity for risky behaviors following prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water: a retrospective cohort study. *Environmental Health* 10(1), 102.
- Aschengrau, A., Weinberg, J.M., Janulewicz, P.A., Romano, M.E., Gallagher, L.G., Winter, M.R., Martin, B.R., Vieira, V.M., Webster, T.F., White, R.F., Ozonoff, D.M. (2012): Occurrence of mental illness following prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water: a retrospective cohort study. *Environmental Health* 11(1), 2.
- Aschengrau, A., Janulewicz, P.A., White, R.F., Vieira, V.M., Gallagher, L.G., Getz, K.D., Webster, T.F., Ozonoff, D.M. (2016): Long-term Neurotoxic Effects of Early-life Exposure to Tetrachloroethylene-contaminated Drinking Water. *Annals of Global Health* 82(1), 169-179.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2014): Toxicological profile for Tetrachloroethylene (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. .
- Bagnell, P.C., Ellenberger, H.A. (1977): Obstructive jaundice due to a chlorinated hydrocarbon in breast milk. *Canadian Medical Association Journal* 117(9), 1047.
- Bale, A.S., Barone Jr, S., Scott, C.S., Cooper, G.S. (2011): A review of potential neurotoxic mechanisms among three chlorinated organic solvents. *Toxicology and Applied Pharmacology* 255(1), 113-126.
- Blair, A., Petralia, S.A., Stewart, P.A. (2003): Extended Mortality Follow-up of a Cohort of Dry Cleaners. *Annals of Epidemiology* 13(1), 50-56.
- 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. *Arch Toxicol* 82(1), 61-64.
- Borghoff, S.J., Short, B.G., Swenberg, J.A. (1990): Biochemical Mechanisms and Pathobiology of α 2u-Globulin Nephropathy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 30(1), 349-367.
- Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M., Savrin, J.E. (1995): Public Drinking Water Contamination and Birth Outcomes. *American Journal of Epidemiology* 141(9), 850-862.
- Boyes, W.K., Bercegeay, M., Oshiro, W.M., Krantz, Q.T., Kenyon, E.M., Bushnell, P.J., Benignus, V.A. (2009): Acute perchloroethylene exposure alters rat visual-evoked potentials in relation to brain concentrations. *Toxicol Sci* 108(1), 159-172.
- Brodin, C.A., Daniell, W., Checkoway, H., Echeverria, D., Johnson, J., Wang, K., Sohaey, R., Green, D., Redlich, C., Gretch, D. (1995): Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine* 52(10), 679-685.
- Buben, J.A., O'Flaherty, E.J. (1985): Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: A dose-effect study. *Toxicology and Applied Pharmacology* 78(1), 105-122.
- Cai, S.-X., Huang, M.-Y., Chen, Z., Liu, Y.-T., Jin, C., Watanabe, T., Nakatauka, H., Seiji, K., Inoui, O., Ikeda, M. (1991): Subjective Symptom Increase Among Dry-Cleaning Workers Exposed to Tetrachloroethylene Vapor. *INDUSTRIAL HEALTH* 29(3), 111-121.
- Calvert, G., Ruder, A., Petersen, M. (2011): Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occupational and environmental medicine* 68(10), 709.
- Carney, E.W., Thorsrud, B.A., Dugard, P.H., Zabloutny, C.L. (2006): Developmental toxicity studies in CrI:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology* 77(5), 405-412.

- Cavalleri, A., Gobba, F., Paltrinieri, M., Fantuzzi, G., Righi, E., Aggazzotti, G. (1994): Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neuroscience Letters* 179(1–2), 162-166.
- Chiu, W.A., Ginsberg, G.L. (2011): Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 253(3), 203-234.
- Choi, Y.H., Kim, N., Seo, Y.S., Choi, S.J., Yang, J.O., Lee, E.-Y., Hong, S.Y., Lee, H.S. (2003): ARF requiring hemodialysis after accidental perchloroethylene ingestion. *American Journal of Kidney Diseases* 41(3), e11.11-e11.15.
- Christensen, K.Y., Vizcaya, D., Richardson, H., Lavoue, J., Aronson, K., Siemiatycki, J. (2013): Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *J Occup Environ Med* 55(2), 198-208.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2016): List of MAK and BAT Values 2016. Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. 2016 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- DFG (2017): Tetrachloroethylene / 1,1,2,2-tetrachlorethene. The MAK collection for occupational health and safety. Deutsche Forschungsgemeinschaft
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb12718d0063/pdf>
- Doyle, P., Roman, E., Beral, V., Brookes, M. (1997): Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine* 54(12), 848-853.
- Echeverria, D., White, R.F., Sampaio, C. (1995): A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med* 37(6), 667-680.
- Eskenazi, B., Wyrobek, A.J., Fenster, L., Katz, D.F., Sadler, M., Lee, J., Hudes, M., Rempel, D.M. (1991): A study of the effect of perchloroethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *American journal of industrial medicine* 20(5), 575-591.
- EU, Euroopan unioni (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.
- EU, Euroopan Unioni (2017). Komission direktiivi (EU) 2017/164, annettu 31 päivänä tammikuuta 2017, työperäisen altistumisen viiteraja-arvojen neljännen luettelon laatimisesta neuvoston direktiivin 98/24/EY nojalla ja komission direktiivien 91/322/ETY, 2000/39/EY ja 2009/161/EY muuttamisesta.
- Ferroni, C., Selis, L., Mutti, A., Folli, D., Bergamaschi, E., Franchini, I. (1992): Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology* 13(1), 243-247.
- Franchini, I., Cavatorta, A., Falzoi, M., Lucertini, S., Mutti, A. (1983): Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 52(1), 1-9.
- Getz, K.D., Janulewicz, P.A., Rowe, S., Weinberg, J.M., Winter, M.R., Martin, B.R., Vieira, V.M., White, R.F., Aschengrau, A. (2012): Prenatal and early childhood exposure to tetrachloroethylene and adult vision. *Environ Health Perspect* 120(9), 1327-1332.
- Gobba, F., Righi, E., Fantuzzi, G., Predieri, G., Cavazzuti, L., Aggazzotti, G. (1998): Two-Year Evolution of Perchloroethylene-Induced Color-Vision Loss. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 53(3), 196-198.
- Gold, L.S., De Roos, A.J., Waters, M., Stewart, P. (2008): Systematic literature review of uses and levels of occupational exposure to tetrachloroethylene. *J Occup Environ Hyg* 5(12), 807-839.
- Goldberg, M.E., Johnson, H.E., Pozzani And, U.C., Smyth, H.F. (1964): Effect of Repeated Inhalation of Vapors of Industrial Solvents on Animal Behavior I. Evaluation of Nine Solvent Vapors on Pole-Climb Performance in Rats. *American Industrial Hygiene Association Journal* 25(4), 369-375.
- Goldman, S.M., Quinlan, P.J., Ross, G.W., Marras, C., Meng, C., Bhudhikanok, G.S., Comyns, K., Korell, M., Chade, A.R., Kasten, M., Priestley, B., Chou, K.L., Fernandez, H.H., Cambi, F., Langston, J.W., Tanner, C.M. (2012): Solvent exposures and parkinson disease risk in twins. *Annals of Neurology* 71(6), 776-784.
- Goldsworthy, T.L., Lyght, O., Burnett, V.L., Popp, J.A. (1988): Potential role of α -2 μ -globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene, and pentachloroethane. *Toxicology and Applied Pharmacology* 96(2), 367-379.
- Guyton, K.Z., Hogan KA, Scott CS, Cooper GS, Bale AS, Kopylev L, Barone S Jr, Makris SL, Glenn B, Subramaniam RP, Gwinn MR, Dzubow RC, Chiu WA. (2014): Human health effects of tetrachloroethylene: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect* 122:325–334.
- Hake, C.L., Stewart, R.D. (1977): Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact. *Environmental Health Perspectives* 21, 231-238.
- Hayes, J.R., Condie, L.W., Borzelleca, J.F. (1986): The Subchronic Toxicity of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) Administered in the Drinking Water of Rats. *Toxicological Sciences* 7(1), 119-125.
- Hemminki, K., Niemi, M.L., Saloniemi, I., Vainio, H., Hemminki, E. (1980): Spontaneous abortions by occupation and social class in Finland. *Int J Epidemiol* 9(2), 149-153.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2014): Trichloroethylene, tetrachloroethylene and some other chlorinated agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 106. World Health Organization.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2017): GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>

- Ikeda, M., Ohtsuji, H., Imamura, T., Komoike, Y. (1972): Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *British Journal of Industrial Medicine* 29(3), 328-333.
- Janulewicz, P.A., White, R.F., Winter, M.R., Weinberg, J.M., Gallagher, L.E., Vieira, V., Webster, T.F., Aschengrau, A. (2008): Risk of learning and behavioral disorders following prenatal and early postnatal exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water. *Neurotoxicology and Teratology* 30(3), 175-185.
- Janulewicz, P.A., White, R.F., Martin, B.M., Winter, M.R., Weinberg, J.M., Vieira, V., Aschengrau, A. (2012): Adult neuropsychological performance following prenatal and early postnatal exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water. *Neurotoxicology and Teratology* 34(3), 350-359.
- Kezic, S., Monster, A.C., Kruse, J., Verberk, M.M. (2000): Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 73(6), 415-422.
- Kjellstrand, P., Holmquist, B., Kanje, M., Aim, P., Romare, S., Jonsson, I., Månsson, L., Bjerkemo, M. (1984): Perchloroethylene: Effects on Body and Organ Weights and Plasma Butyrylcholinesterase Activity in Mice. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 54(5), 414-424.
- Kylin, B., Reichard, H., Sümegi, I., Yllner, S. (1963): Hepatotoxicity of Inhaled Trichloroethylene, Tetrachloroethylene and Chloroform. Single Exposure. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 20(1), 16-26.
- Kylin, B., Sümegi, I., Yllner, S. (1965): Hepatotoxicity of Inhaled Trichloroethylene and Tetrachloroethylene. Long-term Exposure. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 22(4), 379-385.
- Kyyrönen, P., Taskinen, H., Lindbohm, M.L., Hemminki, K., Heinonen, O.P. (1989): Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *Journal of Epidemiology and Community Health* 43(4), 346-351.
- Lauwerys, R.R., Hoet, P. (2001): *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring*, third edition, 350-360.
- Lindbohm, M.L., Hemminki, K., Kyyrönen, P. (1984): Parental occupational exposure and spontaneous abortions in Finland. *Am J Epidemiol* 120(3), 370-378.
- Lynge, E., Andersen, A., Rylander, L., Tinnerberg, H., Lindbohm, M.L., Pukkala, E., Romundstad, P., Jensen, P., Clausen, L.B., Johansen, K. (2006): Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect* 114(2), 213-219.
- Lynge, E., Tinnerberg, H., Rylander, L., Romundstad, P., Johansen, K., Lindbohm, M.L., Heikkilä, P., Westberg, H., Clausen, L.B., Piombino, A., Thorsted, B.L. (2011): Exposure to tetrachloroethylene in dry cleaning shops in the Nordic countries. *Ann Occup Hyg* 55(4), 387-396.
- Mattei, F., Guida, F., Matrat, M., Cenee, S., Cyr, D., Sanchez, M., Radoi, L., Menvielle, G., Jellouli, F., Carton, M., Bara, S., Marrer, E., Luce, D., Stucker, I. (2014): Exposure to chlorinated solvents and lung cancer: results of the ICARE study. *Occup Environ Med* 71(10), 681-689.
- Mattei, F., Liverani, S., Guida, F., Matrat, M., Cenee, S., Azizi, L., Menvielle, G., Sanchez, M., Pilorget, C., Lapotre-Ledoux, B., Luce, D., Richardson, S., Stucker, I. (2016): Multidimensional analysis of the effect of occupational exposure to organic solvents on lung cancer risk: the ICARE study. *Occup Environ Med* 73(6), 368-377.
- Mattsson, J.L., Albee, R.R., Yano, B.L., Bradley, G.J., Spencer, P.J. (1998): Neurotoxicologic Examination of Rats Exposed to 1,1,2,2-Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) Vapor for 13 Weeks. *Neurotoxicology and Teratology* 20(1), 83-98.
- Meckler, L.C., Phelps, D.K. (1966): Liver disease secondary to tetrachloroethylene exposure: A case report. *JAMA* 197(8), 662-663.
- Monster, A.C., Boersma, G., Steenweg, H. (1979): Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 42(3), 303-309.
- Mutti, A., Alinovi, R., Bergamaschi, E., Biagini, C., Cavazzini, S., Franchini, I., Lauwerys, R.R., Bernard, A.M., Roels, H., Gelpi, E., Roselló, J., Ramis, I., Price, R.G., Taylor, S.A., De Broe, M., Nuyts, G.D., Stolte, H., Fels, L.M., Herbort, C. (1992): Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *The Lancet* 340(8813), 189-193.
- NEG, Nordic Expert Group (2003): *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards* 133. Tetrachloroethylene (per). Karel de Raat. nr 2003:14. Arbete och Hälsa. ISBN 91-7045-695-x ISSN 0346-7821.
- NTP (1986): *NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 311, 1-197.
- Ohtsuki, T., Sato, K., Koizumi, A., Kumai, M., Ikeda, M. (1983): Limited capacity of humans to metabolize tetrachloroethylene. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 51(4), 381-390.
- Onofrij, M., Thomas, A., Paci, C., D'Andreamatteo, G., Toma, L., Rotilio, D. (1999): Optic Neuritis with Residual Tunnel Vision in Perchloroethylene Toxicity. *European Neurology* 41(1), 51-53.
- Oshiro, W.M., Krantz, Q.T., Bushnell, P.J. (2008): Characterization of the effects of inhaled perchloroethylene on sustained attention in rats performing a visual signal detection task. *Neurotoxicology and Teratology* 30(3), 167-174.
- Pegg, D.G., Zempel, J.A., Braun, W.H., Watanabe, P.G. (1979): Disposition of tetrachloro(14C)ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 51(3), 465-474.

- Perrin, M.C., Opler, M.G., Harlap, S., Harkavy-Friedman, J., Kleinhaus, K., Nahon, D., Fennig, S., Susser, E.S., Malaspina, D. (2007): Tetrachloroethylene exposure and risk of schizophrenia: Offspring of dry cleaners in a population birth cohort, preliminary findings. *Schizophrenia Research* 90(1-3), 251-254.
- Pukkala, E., Martinsen, J.I., Lynge, E., Gunnarsdottir, H.K., Sparen, P., Tryggvadottir, L., Weiderpass, E., Kjaerheim, K. (2009): Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 48(5), 646-790.
- Riihimäki, V., Pfäffli, P. (1978): Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 4(1), 73-85.
- Ruder, A.M., Ward, E.M., Brown, D.P. (2001): Mortality in dry-cleaning workers: an update. *Am J Ind Med* 39.
- Saland, G. (1967): Accidental exposure to perchloroethylene. *N Y State J Med* 67(17):2359-61.
- Savolainen, H., Pfäffli, P., Tengén, M., Vainio, H. (1977): Biochemical and Behavioural Effects of Inhalation Exposure to Tetrachloroethylene and Dichlormethane. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 36(6), 941.
- Schreiber, J.S., Hudnell, H.K., Geller, A.M., House, D.E., Aldous, K.M., Force, M.S., Langguth, K., Prohonic, E.J., Parker, J.C. (2002): Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environmental Health Perspectives* 110(7), 655-664.
- Schumann, A.M., Quast, J.F., Watanabe, P.G. (1980): The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 55(2), 207-219.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2009): Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene). SCOEL/SUM/133. June 2009.
- Seeber, A. (1989): Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicology and Teratology* 11(6), 579-583.
- Seldén, A.I., Ahlborg Jr, G. (2011): Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health* 84, 435-443.
- SER, The Social and Economic Council of the Netherlands (2016): OEL database. <http://www.ser.nl/en/grenswaarden/tetrachloorethyleen.aspx>
- Shafer, T.J., Bushnell, P.J., Benignus, V.A., Woodward, J.J. (2005): Perturbation of voltage-sensitive Ca²⁺ channel function by volatile organic solvents. *J Pharmacol Exp Ther* 315(3), 1109-1118.
- Sonnenfeld, N., Hertz-Picciotto, I., Kaye, W.E. (2001): Tetrachloroethylene in Drinking Water and Birth Outcomes at the US Marine Corps Base at Camp Lejeune, North Carolina. *American Journal of Epidemiology* 154(10), 902-908.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2000): Tetrakloorietyleeni. Esitys tetrakloorietyleenin HTP-arvoksi. HTP-arvojen perustelumuistioita ennen vuotta 2009. Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta. <http://www.tyosuojelu.fi/documents/14660/302703/HTP+Perustelumuistioita+2002-2009/7d98ac2b-256c-4837-b4f0-51cb8d355f01>
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2016): HTP-arvot 2016. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2016:8 <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/79109> Storm, J.E., Mazor, K.A., Aldous, K.M., Blount, B.C., Brodie, S.E., Serle, J.B. (2011): Visual Contrast Sensitivity in Children Exposed to Tetrachloroethylene. *Archives of Environmental & Occupational Health* 66(3), 166-177.
- Taskinen, H., Anttila, A., Lindbohm, M.-L., Sallmén, M., Hemminki, K. (1989): Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 345-352.
- Tsuruta, H. (1977): Percutaneous absorption of organic solvents. 2) A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. *Industrial Health* 15(3-4), 131-139.
- TTL, Työterveyslaitos (2005): Kemikaalit ja työ, Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Eräitä syöpää aiheuttavia ja lisääntymiselle vaarallisia kemikaaleja: Karsinogeenisiksi epäillyt klooratut hiilivetyliuottimet s. 193-196. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2010): Työympäristön kemikaalien altistumismittaukset 2004-2007. Työympäristötutkimuksen raportisarja, 47. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2011): Tetrakloorietyleeni (tetrakloorietyleeni). Työterveyslaitoksen perustelumuistio tetrakloorietyleenin biologisen altistumisindikaattorin toimenpideraja-arvolle. <https://www.ttl.fi/wp-content/uploads/2016/11/Tetrakloorietyleeni.pdf>
- TTL, Työterveyslaitos (2016): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. <https://www.ttl.fi/rekisteri/tyohygieenisten-altistumismittausten-rekisteri/>
- US EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2012): Toxicological review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0106tr.pdf
- Verplanke, A.J., Leummens, M.H., Herber, R.F. (1999): Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *J Occup Environ Med* 41.
- WHO, World Health Organization (2006): Tetrachloroethene. Concise International Chemical Assessment Document 68. World Health Organization, Geneva, 2006. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad68.htm>

- Vizcaya, D., Christensen, K.Y., Lavoue, J., Siemiatycki, J. (2013): Risk of lung cancer associated with six types of chlorinated solvents: results from two case-control studies in Montreal, Canada. *Occup Environ Med* 70(2), 81-85.
- Vlaanderen, J., Straif, K., Ruder, A., Blair, A., Hansen, J., Lynge, E., Charbotel, B., Loomis, D., Kauppinen, T., Kyyronen, P. (2014): Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environmental Health Perspectives (Online)* 122(7), 661-666.
- Zielhuis, G., Gijzen, R., van der Gulden, J. (1989): Menstrual disorders among dry-cleaning workers. *Scand J Work Environ Health* 15(3), 238.