

Akryyliamidi

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	79-06-1
<i>Indeksi No:</i>	616-003-00-0
<i>EINECS No:</i>	201-173-7
<i>Kaava:</i>	CH ₂ =CH-CONH ₂
<i>Synonyymit:</i>	2-propeeniamidi propeenihappoamidi akryylihappoamidi vinyyliamidi
<i>Molekyylipaino:</i>	71,09
<i>Sulamispiste:</i>	84,5 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	125 °C (3,3 kPa) 192,6 °C (101,3 kPa)
<i>Tiheys:</i>	1,127 g/cm ³ (25 °C)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 2,95 mg/m ³ (20 °C) 1 mg/m ³ = 0,339 ppm 1 ppm = 2,907 mg/m ³ (25 °C) 1 mg/m ³ = 0,344 ppm
<i>Leimahduspiste:</i>	-
<i>Höyrynpaine:</i>	0,9 Pa (25 °C)

Akryyliamidi on huoneenlämmössä (20 °C) hitaasti sublimoituva, valkoinen, kiteinen kiinteä aine. Sulamispistettään korkeammassa lämpötilassa se voi polymerisoitua nopeasti lämpöä vapauttaen (kiivas eksoterminen reaktio). Akryyliamidi liukenee hyvin veteen (2155 g/L 30 °C:ssa), metanoliin (1555 g/L), etanoliin (862 g/L) ja asetoniin (631 g/L). (ECB 2002, SCOEL 2011)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Carc 1B, Muta 1B, Repr 2, Acute Tox 3*, STOT RE 1, Acute Tox 4*, Eye Irrit 2, Skin Irrit 2, Skin Sens 1.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H350, H340, H361f***, H301, H372**, H332, H312, H319, H315, H317.

Direktiivin 67/548/ETY mukaiset merkinnät: Varoitusmerkit: T R-lauseet: R45-46-20/21-25-36/38-43-48/23/24/25-62 (EY 2008)
--

Esiintyminen ja käyttö

Euroopan unionissa käytetystä akryyliamidista arviolta 99,9 % käytetään polyakryyliamidien valmistukseen. Akryyliamidista valmistetaan myös polyakryyliamidigeeljä, joita käytetään sairaaloissa, yliopistoissa ja tutkimuslaitoksissa nukleinihappojen erottamisessa. Lisäksi sitä on käytetty rakennusteollisuudessa saumaus- ja tiivistyslaasteissa. Akryyliamia sisältäviä injektointilaasteja käytetään mm. viemäriputkistojen tiivistämisessä ja tunnelien rakentamisessa. EU:n alueella käytettävien polyakryyliamidien tulee sisältää < 0,1 % w/w akryyliamidimonomeeria, jotta ne voidaan luokitella akryyliamidin suhteen vaarattomiksi. (ECB 2002, SCOEL 2011)

Akryyliamidista valmistetaan vesiliukoisia polymeerejä, joita käytetään esimerkiksi paperin valmistuksessa apuaineina, jätevesien ja talousveden käsittelyssä saostuksen apuaineina, raakaöljyn tuotantoprosesseissa, väriaineissa ja liimoissa. Akryyliamidimonomeeriä käytetään rakennusteollisuudessa laastin ja maan stabilointiaineiden tuotannossa. Suomessa akryyliamidista valmistettuja polyakryyliamideja käytetään muun muassa apuaineena hienojakoisten kiinteiden aineiden erotuksessa jäte- ja talousvesistä sekä paperin valmistuksessa retentio- ja suotautumisapuaineina. (TTL 2011)

Akryyliamia on löydetty monista ruoka- ja nautintoaineista (perunalastut, paistetut perunat, leipä, kala, olut, kahvi, tupakka ym.). Sitä syntyy ruokaa valmistettaessa kuumentamalla yli 120 °C:ssa (grillaaminen, leivonta, paahtaminen, paistaminen ja uppoaistaminen). (DFG 2009, EFSA 2011, JECFA 2011)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan akryyliamidin maahantuonti Suomeen v.2011 oli 3692,1 tonnia ja valmistus 0,001 tonnia. Akryyliamia ja sitä sisältäviä tuotteita oli rekisterissä 17 kpl ja niitä käytettiin mm. laboratoriokemikaalina ja polymeroinnin raaka-aineena.

Akryyliamidin ilmapitoisuuksia laboratorioissa polyakryyliamidigeelin valmistuksessa on monitoroitu ulkomaisessa tutkimuksessa (Pantusa ym. 2002). Akryyliamidin keskiarvopitoisuudet hetkellisessä altistumisessa (15 min) olivat 0,0072 mg/m³ (kiteinen) ja 0,0058 mg/m³ (liuos) sekä vastaavasti työvuoron mittaisessa altistumisessa (8 tuntia) 0,0128 mg/m³ ja 0,0042 mg/m³.

Työterveyslaitoksen julkaiseman ASA-rekisterin mukaan akryyliamidille altistuneita työntekijöitä oli Suomessa v.2010 yhteensä 823 henkilöä (Saalo ym. 2012). Suurimmat ammattiryhmät olivat: laborantit 183 henkilöä, kemistit 175, biologit/kasvitieteilijät/eläintieteilijät ym. 175, farmakologit/patologit ym. 144, kemianteollisuuden prosessinhoitajat 63, sekä yliopisto- ja korkeakouluopettajat 23 henkilöä. Työpaikoilla tehdyissä työilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2001-2011 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,010 mg/m³ ja mediaanipitoisuus oli 0,001 mg/m³. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 0,065 mg/m³. Mittauksia tehtiin yhteensä 41 kpl, joista 28 kpl jäi alle määräysrajan (0,001-0,003 mg/m³). (TTL 2012)

Aineenvaihdunta

Akryyliamidi (AA) imeytyy elimistöön hengitysteitse, ihon välityksellä ja suun kautta saatuna. (DFG 1992, 2009, EPA 2010, SCOEL 2011) Ihon kautta imeytyminen voi olla merkittävää (Fennell ym. 2006, Dotson ym. 2011). Polyakryyliamidin ei ole havaittu imeytyvän ihon läpi (DFG 2009). Vesiliukoisena aineena akryyliamidi jakautuu nopeasti elimistöön. Sen on havaittu kerääntyvän veren punasoluihin, muttei merkittävästi eri elimiin (DFG 2009, EPA 2010). Akryyliamidin epäillään leviävän istukan kautta myös sikiön verenkiertoon, sillä sen hemoglobiiniaddukteja on havaittu sekä äidin että sikiön verenkierrosta (Schettgen ym. 2004a).

Rotan elimistössä pääasiallinen aineenvaihduntatietie on akryyliamidin konjugoituminen glutationiin. Hiirellä akryyliamidin aineenvaihdunta tapahtuu pääasiassa hapetustietä glysidamidiksi ja sen konjugaateiksi. (Sumner ym. 2003). Akryyliamidin aineenvaihdunta ihmisen elimistössä on paremmin vertailtavissa rotan kuin hiiren aineenvaihduntaan (Boettcher ym. 2006, EPA 2010).

Ihmisen elimistöön imeydyttyään akryyliamidi pääasiallisesti konjugoituu glutationin kanssa muodostaen merkaptuurihappometaboliittia N-asetyyli-S-(2-karbamyylietyyli)kysteiini (AAMA) sekä sen S-oksidia. Ihmisessä pienempi osuus imeytyneestä akryyliamidista hapettuu CYP2E1-entsyymin katalysoimana glysidamidiksi ja edelleen epoksidihydrolaasin välityksellä glyseramidiksi. Glysidamidi voi myös konjugoitua glutationin kanssa muodostaen N-asetyyli-S-(2-karbamyyli-2-hydroksietyyli)kysteiiniä (GAMA) ja N-asetyyli-S-(1-karbamyyli-2-hydroksietyyli)kysteiiniä (iso-GAMA). (Boettcher ja Angerer 2005, Boettcher ym. 2006, DFG 2009, EPA 2010, Fennell ym. 2006, Hartmann ym. 2008, 2009, Huang ym. 2011, Kopp ja Dekant 2009, SCOEL 2012, Settels ym. 2008, Shipp ym. 2006). Sekä akryyliamidi että siitä syntyvä glysidamidi muodostavat elimistössä hemoglobiini- ja proteiiniaddukteja (Bergmark ym. 1993). Tupakoinnin on todettu nostavan veren hemoglobiiniadduktien pitoisuuden noin 3-4-kertaiseksi (Schettgen ym. 2004b, SCOEL 2012). Sitoutuessaan hemoglobiinin N-terminaaliin akryyliamidi muodostaa adduktin N-(2-karbamyylietyyli)valiini (AAVal) ja glysidamidi adduktin N-(2-karbamyyli-2-hydroksietyyli)valiini (GAVal). Adduktit säilyvät veren punasoluissa viikkoja, jopa punasolujen elinajan verran (so. 120 päivää), joten adduktien mittaaminen verestä soveltuu altistumisen biomarkeriksi (Fennell ym. 2005, EPA 2010, SCOEL 2011, 2012, Shipp ym. 2006). Akryyliamidin syöpävaarallisuuden ja genotoksisuuden arvioidaan aiheutuvan ensisijaisesti sen aineenvaihduntatuotteen glysidamidin sitoutumisesta elimistön DNA:han ja proteiineihin (DFG 2009, EPA 2010, IARC 1994, SCOEL 2012).

Akryyliamidin toksikokinetiikkaa tutkittaessa tupakoimattomat koehenkilöt nauttivat 0,94 g akryyliamidia ruoan mukana (Fuhr ym. 2006). Virtsaan erittyi 72 tunnin kuluessa yhteensä noin 60 % nautitusta annoksesta akryyliamidina ja sen aineenvaihduntatuotteina. Akryyliamidina erittyi 4,4 % sekä aineenvaihduntatuotteena AAMA 50 % ja GAMA 5,9 % nautitusta annoksesta. Akryyliamidin puoliintumisajaksi ($t_{1/2}$) mitattiin noin 2,4 tuntia. Tutkimuksessa arvioitiin, että ihmisen elimistössä syntyy syöpävaaran kannalta haitallisimpana aineenvaihduntatuotteena pidettyä glysidamidia kaksi kertaluokkaa vähemmän kuin rotissa ja neljä kertaa vähemmän kuin hiirissä.

Toisessa tutkimuksessa koehenkilöt saivat akryyliamidia joko suun kautta (0,5-3,0 mg/kg) tai iholle (3,0 mg/kg) annosteltuna. Suun kautta saatuna aine imeytyi elimistöön ja eliminoitui nopeasti, $t_{1/2}$ oli 3,1–3,5 tuntia. Akryyliamidina ja sen aineenvaihduntatuotteina virtsaan erittyi 24 tunnin kuluessa 40–50 % nautitusta annoksesta. Ihon kautta imeytyminen oli huomattavasti vähäisempää. Koehenkilöiden virtsaan eritty-

neistä metaboliatuotteista noin 86 % oli akryyliamidin ja glutationin konjugaatiotuotteita (AAMA ja sen S-oksidi). Virtsasssa todettiin myös glysidamia, glyseramia ja GAMA:a. Suun kautta annosteltuna havaittiin lineaarinen annos-vastesuhde akryyliamidin ja hemoglobiiniadduktien AAVal sekä GAVal kesken. (Fennell ym. 2005, 2006)

Terveysvaikutukset

Akryyliamidin terveysvaikutuksia koskevia tutkimuksia on julkaistu runsaasti ja uusia tuloksia julkaistaan vuosittain. Akryyliamidin on havaittu aiheuttavan erilaisia keskushermoston ja ääreishermoston häiriöitä sekä ihmisillä että koe-eläimillä. Se on ihmisten ja koe-eläinten ihoa herkistävä. Eläinkokeissa akryyliamidi on osoittautunut uros-hiirien ja -rottien sukusoluille mutageeniseksi, karsinogeeniseksi ja lisääntymistoksiseksi aineeksi. (ATSDR 2009, Baxter ym. 2010, DFG 2010, EPA 2010, SCOEL 2011)

Akryyliamidin aiheuttamien terveyshaittojen syntyyn johtavia vaikutusmekanismeja on tarkemmin käsitelty mm. toksikologisissa yhteenvedoissa (ATSDR 2009, DFG 2009, EPA 2011, Shipp ym. 2006).

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutissa ja pitkäaikaisessa altistumisessa akryyliamidille on ilmentynyt mm. lihasheikkoutta, vapinaa, runsasta hikoilua, pistelyä ja tunnottomuutta raajoissa, koordinaation heikentymistä, puhekyvyn häiriintymistä, silmävärvettä, hidastunutta hermostollista reagointia, alentunutta lihasmassaa ja -voimaa. Esiintyneet oireet ovat osoitus akryyliamidin hermostomyrkyllisyydestä. Lyhytaikaisen altistumisen jälkeen oireet yleensä poistuivat 2-4 kuukauden kuluessa. Diagnoosina on raportoitu mm. ääreishermostosairautta (peripheral neuropathy) ja viivästyvää aksonisairautta (delayed axonopathy). Pitkäaikaisessa altistumisessa on mainittu myös aksonaalinen neuropatia (axonal neuropathy). (DFG 2009, SCOEL 2011)

Hermostovaikutukset

Akryyliamia ja sen polymeeriä tuottavan tehtaan 71 työntekijälle tehtiin kattavia klinisiä kokeita kiinalaisessa tutkimuksessa (He ym. 1989). Työntekijät olivat altistuneet akryyliamidille 1-18 kuukautta. Työilman akryyliamidipitoisuus oli polymerisaatioprosessin aikana korkeimmillaan 5,5-9 mg/m³ ja ihon kautta altistuminen todettiin myös merkittäväksi. Koetulosten ja oireiden pohjalta katsottiin kolmen henkilön saaneen vakavan myrkytyksen (polyneuropatia) ja kaikkiaan 52 henkilöllä todettiin eriasteisia merkkejä myrkytyksestä. Työntekijöillä havaittiin mm. lihasheikkoutta, tunnottomuutta raajoissa, ihon kesimistä, refleksien heikentymistä ja muita hermo-lihassähkötoiminnan muutoksia (elektro-neuromyografia).

Polyakryyliamia valmistavan tehtaan 71 työntekijästä viidellä todettiin perifeeraalista neuropatiaa eteläafrikkalaisessa tutkimuksessa. Haitallisten hermostovaikutusten vallitsevuus oli korkeampi > 0,3 mg/m³ akryyliamidipitoisuudelle altistuneessa ryhmässä verrattuna < 0,3 mg/m³ pitoisuudelle altistuneisiin (ECB 2002, Myers ja Macun 1991, SCOEL 2011). Saman tehtaan jatkotutkimuksessa havaittiin jälleen neuropatiaan viittaavien oireiden korkeampi vallitsevuus > 0,3 mg/m³ pitoisuudelle altistuneilla. Tutkimuksissa akryyliamidin ilmapitoisuudet työntekijöiden työtehtävän mukaan olivat 0,02-

2,39 mg/m³ (ka. 0,16 mg/m³). (Bachmann ym. 1992, ECB 2002, SCOEL 2011)

Värinätesteissä todettiin akryyliamidille altistuneilla työntekijöillä (altistumisaika 0,5-8 vuotta, ilmapitoisuus 0,20-1,58 mg/m³) tilastollisesti merkitsevä kynnystason kasvu vertailuryhmään verrattuna (Deng ym. 1993). Tuloksen arvioidaan olevan varhainen osoitus akryyliamidin ääreishermostohaitoista.

Akryyliamidin hemoglobiiniadduktien pitoisuuden ja neurologisten haittojen välillä havaittiin yhteneväisyys tehdastyöläisillä, jotka olivat altistuneet akryyliamidille 0,1-11,5 vuotta (ka. 3 vuotta) (ATSDR 2009, Calleman ym. 1994, EPA 2010). Biologisten näytteiden ottoaikaan akryyliamidin ilmapitoisuus oli \approx 0,6 mg/m³, muutama kuukausi aiemmin 1-3,3 mg/m³.

Neurologisten haittojen ja akryyliamidin Hb-adduktien pitoisuuden välillä todettiin yhteys myös ruotsalaisen tunnelityömaan työntekijöillä (EPA 2010, Hagmar ym. 2001). Tutkimustulosten pohjalta arvioitiin haitattomaksi Hb-adduktipitoisuudeksi 0,51 nmol/g globiinia (NOAEL). Työperäinen akryyliamidialtistuminen kesti n. 2 kuukautta. Muutaman yksittäisen mittauksen pohjalta akryyliamidin keskimääräiseksi ilmapitoisuudeksi arvioitiin 0,15 mg/m³. Ihoaltistumisen johdosta työntekijöillä todettiin myös erityyppistä ihottumaa (kosketusihottuma, ärsytysihottuma). Ääreishermoston häiriöt poistuivat muutamaa työntekijää lukuun ottamatta 18 kuukauden kuluessa altistumisen päättymisestä. Työntekijät altistuivat samanaikaisesti myös N-metyyliakryyliamidille, joten sen vaikutusta tulosten tulkintaan ei voi poissulkea.

Lieviä merkkejä pitkäkestoista hermostollisista vaikutuksista on voitu havaita retrospektiivisissä tutkimuksissa tunnelityömaan työntekijöistä. Tutkimuksissa raportoitiin vaikutuksista mm. näköhermoon sekä ala- että yläraajojen hermostoon. Tutkimukset toteutettiin 4 kuukautta - 10 vuotta akryyliamidi- ja N-metyyliakryyliamidialtistumisen päätyttyä. (Goffeng ym. 2008a, 2008b, 2011, Kjuus ym. 2004, SCOEL 2011)

Karsinogeenisuus

Lukuisia epidemiologisia tutkimuksia akryyliamidin syöpävaarallisuudesta on julkaistu vuosien mittaan. Merkittävimmät tutkimukset 1980-luvulta 2000-luvulle käsittelevät joko työperäistä tai ravintoperäistä altistumista koskevaa epidemiologiaa. (DFG 2009, EPA 2010, SCOEL 2011)

Vanhemmista epidemiologisista kohorttitutkimuksista kerätty kooste ei osoittanut yhteyttä akryyliamidin ja syövän välillä (Shipp ym. 2006). Raportissa mainitaan kuitenkin eräässä tutkimuksessa havaittu kohonnut kuolleisuus haimasyöpään akryyliamidin altistumistasolla $>0,3$ mg/m³/vuosi, mutta puutteellisen tupakointitiedon johdosta havaintoa ei pidetä merkittävänä.

Aiempiä tutkimuksia täydentävässä seurannassa kolmen yhdysvaltalaisen ja yhden hollantilaisen tehtaan työntekijöillä ei todettu akryyliamidin aiheuttaneen lisääntyntä syöpäkuolleisuutta (Marsh ym. 2007, SCOEL 2011). Keskimääräinen altistumistaso työpaikoilla oli 0,007-0,115 mg/m³ ja kumulatiivinen altistuminen matalaa lyhyehköistä työjaksoista johtuen. Tutkimus ei vahvistanut lisääntyntä haimasyöpäriskiä.

Akryyliamidin valmistus- ja polymerointityötä tehneiden työntekijöiden kuolleisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkittävää syöpäkuolleisuuden kasvua (Swaen ym. 2007). Haimasyöpäkuolleisuus oli kuitenkin hieman tilastollisesti

arvioitua suurempi. Akryyliamidin ilmapitoisuus oli n. 0,02-0,25 mg/m³ työtehtävästä ja ajanjaksosta riippuen.

Epidemiologisten julkaisujen kokoomatutkimuksessa tehtiin yhteenveto sekä ravinto- että työperäisen akryyliamidialtistumisen aiheuttamasta syöpäriskistä (Pelucchi ym. 2011). Raportin mukaan akryyliamidin ei ole todettu aiheuttavan väestössä lisääntyttä syöpäkuolleisuutta, mutta munuaissyöpäriskiä ei voi täysin poissulkea. Tutkijat toteavat kuitenkin, että epidemiologiset tutkimukset ovat epäherkkiä toteamaan vähäistä syöpäriskin lisääntymistä mm. tutkimusten virhealttiuden johdosta.

Ihovaikutukset

Akryyliamidi on ihoa ärsyttävä ja aiheuttaa herkistymistä (DECOS 2006, DFG 2009, EU 2002, SCOEL 2011). Sen on raportoitu aiheuttavan iho-oireita kiteisenä, vesiliuoksessaan ja polyakryyliamidigeelinä. Ihovaikutuksina on todettu mm. punoitusta, erityyppistä ihottumaa, haavaumia ja ihon kesimistä erityisesti käsissä.

Eläinkokeiden havainnot

Suun kautta annetun akryylimididin LD₅₀-arvo rotalla on n. 150-200 mg/kg akuutissa altistumisessa (ATSDR 2009, DFG 2009, SCOEL 2011). Hengitysteitse rottia akryyliamidipölylle (15,6 mg/m³, 6 tuntia) altistettaessa on raportoitu 4/7 rotan kuolleen vuorokauden kuluessa (ATSDR 2009).

Hermostovaikutukset

Hermostovaikutuksia selvittäneessä, 93 päivää kestäneessä, tutkimuksessa rotille annosteltiin juomavedessä akryyliamidia 0, 0,05, 0,2, 1, 5 tai 20 mg/kg/päivä (Burek ym. 1980, DFG 2009, SCOEL 2011). Elektronimikroskooppisessa seurannassa havaittiin vähäisiä hermovaurion merkkejä annoksella 1 mg/kg/päivä. Pienin haitaton akryyliamidiannos oli 0,2 mg/kg/päivä (NOAEL).

Rottia altistettaessa juomaveden akryyliamidille 0, 0,5, 2 tai 5 mg/kg/päivä 10 viikon ajan ilmaantui hermostollisia oireita annoksella 0,5 mg/kg/päivä (LOAEL/NOAEL). (EPA 2010, DFG 2009, Tyl ym. 2000)

Kahdessa pitkäkestoisessa tutkimuksessa rottien juomaveden akryyliamidiannostus oli 0, 0,01, 0,1, 0,5 tai 2 mg/kg/päivä (Johnson ym. 1986) ja 0, 0,1, 0,5, 1, 2 tai 3 mg/kg/päivä (Friedman ym. 1995) kahden vuoden ajan. Ääreishermoston degeneratiivisia muutoksia havaittiin annostasolla 2 mg/kg/päivä (LOAEL). Haitaton akryyliamidiannos oli 0,5 mg/kg/päivä (NOAEL). (EPA 2010, SCOEL 2011)

Karsinogeenisuus

Pitkäkestoisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin sekä uros- että naarasrotilla tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,05$) syöpäkasvainten ilmaantuminen akryyliamidiannoksella 2,0 mg/kg/päivä (Johnson ym. 1986). Urosrotilla todettiin kilpirauhasen, kivespussin ja lisämunuaisen kasvaimia. Naarasrotilla todettiin matorauhasen, keskushermoston, kilpirauhasen, suun alueen, kohdun ja sukuelimen kasvaimia. Kivespussin kasvaimia ilmaantui tilastollisesti merkitsevästi myös annoksella 0,5 mg/kg/päivä. Lisäksi havaittiin myös kivespussin kasvaimia annoksella 0,1 mg/kg/päivä. (DFG

2009, EPA 2010, SCOEL 2011)

Toisessa kroonisten vaikutusten tutkimuksessa todettiin urosrotilla kilpirauhasen ja kivespussin kasvaimien tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$) ilmaantuminen akryyliamidiannoksella 2,0 mg/kg/päivä (Friedman ym. 1995). Haitaton annostaso oli 0,5 mg/kg/päivä (NOAEL). Naarasrotilla todettiin maitorauhasen adenoomien/adenokarsinoomien tilastollisesti merkitsevä ilmaantuminen akryyliamidiannoksella 1,0 mg/kg/päivä ja kilpirauhasessa (thyroid adenoma/adenocarcinoma) annoksella 3,0 mg/kg/päivä. (DFG 2009, EPA 2010, SCOEL 2011)

Genotoksisuus ja lisääntymistoksisuus

Akryyliamidi aiheuttaa nisäkkäiden soluissa kromosomipoikkeavuuksia. Genotoksisia vaikutuksia on havaittu mm. mikrotumatesteissä, komeettatesteissä kilpirauhassoluissa, sisarkromatidin vaihtokokeissa nisäkässoluissa, geenimutaatiotesteissä nisäkässoluissa ja urosten sukusoluissa, periytyvyystesteissä (heritable translocation), letaalmutaatiotesteissä nisäkässoluissa ja DNA:n korjautumistesteissä (UDS-testi). (ATSDR 2009, DFG 2009, EPA 2010, SCOEL 2011)

Hiiressä tehdyssä kokeessa akryyliamidi indusoi mikrotumien syntyä lineaarisella annos-vastesuhteella, tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,05$) yli 4,0 mg/kg/päivä annoksella. DNA- ja Hb-adduktien synty viittaa siihen että genotoksisuudella olisi kynnysarvo annostasolla 1-2 mg/kg/päivä (SCOEL 2011, Zeiger ym. 2009).

Akryyliamidi on selvästi osoittautunut uroshiirien sukusoluille mutaatioita aiheuttavaksi (Favor ja Shelby 2005). Sen on havaittu heikentävän sekä uroshiirien että rottien lisääntymiskykyä. Rotalla kahden sukupolven mittaisessa lisääntymiskokeessa ilmeni haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen 5 mg/kg/päivä annostasolla. Haitaton annostaso oli 2 mg/kg/päivä (NOAEL) (SCOEL 2011, Tyl ym. 2000). Kehitystoksisuudelle ja emon elimistöön kohdistuville haitoille on rotalla arvioitu haitattomaksi annokseksi noin 5 mg/kg/päivä (NOAEL) (Wise ym. 1995).

Akryyliamidin luokituksesta ja riskinarvioinnista

IARC on todennut akryyliamidin eläinkokeissa syöpää aiheuttavaksi ja siltä pohjalta luokitellut sen todennäköisesti ihmisellä syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 2A) (IARC 1994). SCOEL on luokitellut akryyliamidin ryhmään B (genotoksinen karsinogeeni, jolle terveysperusteista kynnyspitoisuutta ei nykytiedolla voi asettaa) (SCOEL 2011, Bolt ja Huici-Montagud 2008). Euroopan Unionin luokituksen mukaan akryyliamidi mm. saattaa aiheuttaa syöpää (Carc. 1B; H350), saattaa aiheuttaa perimävaurioita (Muta 1B; H340), ja sen epäillään heikentävän hedelmällisyyttä (Repr 2; H361f).

Yhdysvalloissa ACGIH:n asettaman TLV-arvon perusteena ovat keskushermostovai-
kutukset, syöpävaarallisuus ja kosketushottuma (ACGIH 2012).

Akryyliamidin neurologisille haittavaikutuksille ihmisessä on esitetty sen Hb-adduktien pitoisuudelle NOAEL-arvo 0,51 nmol/g globiinia, jonka arvioitiin vastaa-
van ilman akryyliamidipitoisuutta 0,15 mg/m³ (Hagmar ym. 2001).

Työilman akryyliamidipitoisuuden ja Hb-adduktien pitoisuuden välillä todettiin hyvä

korrelaatio ($r=0,72$, $n=46$) tutkittaessa akryyliamidille ja sen polymeerille altistuvia työntekijöitä (Jones ym. 2006). Tulosten pohjalta todettiin ilman akryyliamidipitoisuuden $0,3 \text{ mg/m}^3$ vastaavan Hb-adduktien pitoisuutta $1,55 \text{ nmol/g}$ globiinia. Tutkimuksessa esitetään korrelaatioon pohjautuvat laskentamallit akryyliamidin Hb-adduktipitoisuudelle kun altistuminen on tapahtunut joko ainoastaan hengitysteitse tai hengitystie- ja ihoaltistumisena.

Saksan BAuA on arvioinut edellä mainittujen tutkimusten perusteella, että akryyliamidin Hb-adduktipitoisuus $0,51 \text{ nmol/g}$ globiinia vastaa hengitysteitse altistuttaessa ilmapitoisuutta $0,15 \text{ mg/m}^3$ ja sekä hengitysteitse että ihon kautta altistuttaessa ilmapitoisuutta $0,1 \text{ mg/m}^3$. Eläinkokeet huomioiden akryyliamidin arvioidaan aiheuttavan pitkäaikaisessa altistumisessa syöpävaarallisuusriskin $4:10\ 000$ pitoisuudessa $0,07 \text{ mg/m}^3$ ja $4:100\ 000$ pitoisuudessa $0,007 \text{ mg/m}^3$ (BAuA 2010). Riskin arvio on johdettu laskennallisesti benchmark dose -annos (BMD) asettamalla. Laskennassa on käytetty eläinkokeissa todettua annos-vastesuhdetta akryyliamidiannoksen ja kilpirauhasen sekä matorauhasen syöpätapausten välillä (Friedman ym. 1995, Johnson ym. 1986). Lineaarista riskinarviointia käyttäen on syöpäriskiä $1/10000$ vastaava akryyliamidipitoisuus $0,018 \text{ mg/m}^3$ ja riskiä $1/100\ 000$ vastaava pitoisuus $0,0018 \text{ mg/m}^3$.

Hollannin DECOS on johtanut terveystieteellisen työperäisen syöpäriskin, jonka mukaan työilman akryyliamidipitoisuus $0,16 \text{ mg/m}^3$ vastaa 4 ylimääräistä syöpäkuolemaa:1000 altistunutta ja pitoisuus $0,0016 \text{ mg/m}^3$ vastaa 4 ylimääräistä syöpäkuolemaa:100 000 altistunutta (DECOS 2006). Komitea perustaa syöpäriskin arvioinnin akryyliamidin genotoksisiin vaikutuksiin. Arvio pohjautuu eläinkokeissa todettuun kivespussin kasvainten tilastollisesti merkittävään lisääntymiseen akryyliamidiannoksella $0,5 \text{ mg/kg/päivä}$ (LOAEL) (Johnson ym. 1986). Lineaarisen riskinarvioinnin mukaan on syöpäriskiä $1:1000$ vastaava akryyliamidipitoisuus $0,04 \text{ mg/m}^3$ ja riskiä $1:100\ 000$ vastaava pitoisuus $0,0004 \text{ mg/m}^3$ (Baxter ym. 2010).

SCOEL on esittänyt akryyliamidin Hb-addukteilille (AAVal) biologista ohjearvoa 80 pmol/g globiinia tupakoimattomille työntekijöille (SCOEL 2012). Yllä mainitun tutkimuksen (Jones ym. 2006) laskentamallia käyttäen, biologista arvoa 80 pmol/g globiinia vastaava työilman akryyliamidipitoisuus on $0,011 \text{ mg/m}^3$.

HTP-arvon perusteet

Akryyliamidin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen epäilty syöpää aiheuttava vaikutus, genotoksisuus ja hermostovaikutukset, sekä eläinkokeissa todetut kilpirauhasen, kivespussin ja mitorauhasen kasvaimet.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että akryyliamidin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen HTP-arvoksi $0,03 \text{ mg/m}^3$. Akryyliamidin ihovaikutusten ja helpon ihoimeytymisen johdosta esitetään raja-arvon yhteyteen huomautusta "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		0,3		0,9	iho
Ruotsi	2012		0,03			
Tanska	2012		0,03			
Englanti	2012		0,3			
Hollanti	2012		0,16			
Saksa (AGS)	2012		0,07			acceptable cancer risk
Saksa (DFG)	2012		-			
EU (SCOEL)	2010		-			
Japani	2010		0,1			Skin
Kanada			0,03			
USA - ACGIH	2012	0,01	0,03			Skin
USA - NIOSH	2012		0,03			
USA - OSHA	2011		0,3			
Ehdotus, Suomi	2012		0,03			iho

(IFA 2012, ACGIH 2012)

Viitteet

- ACGIH (2012): 2012 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0111CD, Cincinnati, USA.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2009): Draft Toxicological profile for Acrylamide. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Atlanta, USA.
<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp203.pdf>
- Bachmann, M., Myers, J.E., Bezuidenhout, B.N. (1992): Acrylamide monomer and peripheral neuropathy in chemical workers. *Am J Ind Med* 21, 217-222.
- BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2010): Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Acrylamid in BekGS 910. AGS, BAuA, Saksa. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/910/910-acrylamid.pdf?blob=publicationFile&v=1>
- Baxter, P.J., Aw, T-C., Cockcroft, A., Durrington, P., Harrington, J.M. (toim.) 2010: *Hunter's Diseases of Occupations*, Tenth edition, 350-352.
- Bergmark, E., Calleman, C.J., He, F.S., Costa, L.G. (1993): Determination of Hemoglobin Adducts in Humans Occupationally Exposed to Acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 120, 45-54.
- Boettcher, M.I., Angerer, J. (2005): Determination of the major mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine by LC-ESI-MS/MS. *J Chromatogr B* 824, 283-294.
- Boettcher, M.I., Bolt, H.M., Drexler, H., Angerer, J. (2006): Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. *Arch Toxicol* 80, 55-61.
- 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, 61-64.
- Burek, J.D., Albee, R.R., Beyer, J.E., Bell, T.J., Carreon, R.M., Morden, D.C., Wade, C.E., Hermann, E.A., Gorzinski, S.J. (1980): Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J Environ Pathol Toxicol* 4(5-6), 157-182.
- Calleman, C.J., Wu, Y., He, F., Tian, G., Bergmark, E., Zhang, S., Deng, H., Wang, Y., Crofton, K.M., Fennell, T., Costa, L.G. (1994): Relationship between Biomarkers of Exposure and Neurological Effects in a Group of Workers Exposed to Acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 126(2), 361-371.
- DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards (2006): Acrylamide; Health-based calculated occupational cancer risk values. The Hague: Health Council of the Netherlands.
<http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/06@05OSH.pdf>
- Deng, H., He, F., Zhang, S., Calleman, C.J., Costa, L.G. (1993): Quantitative measurements of vibration threshold in healthy adults and acrylamide workers. *Int Arch Occup Environ Health* 65, 53-56.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1992): The MAK Collection for Occupational Health and Safety; Acrylamide, MAK Value Documentation, 1992.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2009): The MAK Collection for Occupational Health and Safety; Acrylamide, MAK Value Documentation, 2009. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb7906e0025/pdf>
- Dotson, G.S., Chen, C-P., Gadagbui, B., Maier, A., Ahlers, H.W., Lentz, T.J. (2011): The evolution of skin notations for occupational risk assessment: A new NIOSH strategy. *Reg Toxicol Pharmacol* 61, 53-62.
- ECB, European Chemicals Bureau (2002): European Union Risk Assessment Report. Acrylamide, Volume 24, Luxembourg. http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/acrylamidereport011.pdf
- EFSA, European Food Safety Authority (2011): Results on acrylamide levels in food from monitoring years 2007-2009. *EFSA Journal* 9(4), 2133.
- EPA, Environmental Protection Agency (2010): Toxicological review of Acrylamide. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0286tr.pdf>
- EY, Euroopan yhteisö (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI.
- Favor, J., Shelby, M.D. (2005): Transmitted mutational events induced in mouse germ cells following acrylamide or glycidamide exposure. *Mutat Res* 580, 21-30.
- Fennell, T.R., Sumner, S.C.J., Snyder, R.W., Burgess, J., Spicer, R., Bridson, W.E., Friedman, M.A. (2005): Metabolism and Hemoglobin Adduct Formation of Acrylamide in Humans. *Toxicol Sci* 85, 447-459.
- Fennell, T.R., Sumner, S.C.J., Snyder, R.W., Burgess, J., Friedman, M.A. (2006): Kinetics of Elimination of Urinary Metabolites of Acrylamide in Humans. *Toxicol Sci* 93(2), 256-267.
- Friedman, M.A., Dulak, L.H., Stedham, M.A. (1995): A Lifetime Oncogenicity Study in Rats with Acrylamide. *Toxicol Sci* 27(1), 95-105.
- Fuhr, U., Boettcher, M.I., Kinzig-Schippers, M., Weyer, A., Jetter, A., Lazar, A., Taubert, D., Tomalik-Scharte, D., Pournara, P., Jakob, V., Harlfinger, S., Klaassen, T., Berkessel, A., Angerer, J., Sörgel, F., Schömig, E. (2006): Toxicokinetics of Acrylamide in Humans after Ingestion of a Defined Dose in a Test Meal to Improve Risk Assessment for Acrylamide Carcinogenicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15, 266-271.

- Goffeng, L.O., Kjuus, H., Heier, M.S., Alvestrand, M., Ulvestad, B., Skaug, V. (2008a): Colour vision and light sensitivity in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicology* 29, 31-39.
- Goffeng, L.O., Heier, M.S., Kjuus, H., Sjöholm, H., Sørensen, K.A., Skaug, V. (2008b): Nerve conduction, visual evoked responses and electroretinography in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicol Teratol* 30, 186-194.
- Goffeng, L.O., Alvestrand, M., Ulvestad, B., Sørensen, K.A., Skaug, V., Kjuus, H. (2011): Self-reported symptoms and neuropsychological function among tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand J Work Environ Health* 37(2), 136-146.
- Hagmar, L., Törnqvist, M., Nordander, C., Rosen, I., Bruze, M., Kautiainen, A., Magnusson, A-L., Malmberg, B., Aprea, P., Granath, F., Axmon, A. (2001): Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scand J Work Environ Health* 27(4), 219-226.
- Hartmann, E.C., Boettcher, M.I., Schettgen, T., Fromme, H., Drexler, H., Angerer, J. (2008): Hemoglobin Adducts and Mercapturic Acid Excretion of Acrylamide and Glycidamide in One Study Population. *J Agric Food Chem* 56(15), 6061-6068.
- Hartmann, E.C., Boettcher, M.I., Bolt, H.M., Drexler, H., Angerer, J. (2009): N-Acetyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-L-cysteine (iso-GAMA) a further product of human metabolism of acrylamide: comparison with the simultaneously excreted other mercapturic acids. *Arch Toxicol* 83, 731-734.
- He, F., Zhang, S., Wang, H., Li, G., Zhang, Z., Li, F., Dong, X., Hu, F. (1989): Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 15(2), 125-129.
- Huang, Y-F., Wu, K-Y., Liou, S-H., Uang, S-N., Chen, C-C., Shih, W-C., Lee, S-C., Huang, C-C.J., Chen, M-L. (2011): Biological monitoring for occupational acrylamide exposure from acrylamide production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 84, 303-313.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1994): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 60, Some Industrial Chemicals, 389-433.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2012): GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs).
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2011): Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO food additives series: 63. FAO JECFA monographs 8.
- Johnson, K.A., Gorzinski, S.J., Bodner, K.M., Campbell, R.A., Wolf, C.H., Friedman, M.A., Mast, R.W. (1986): Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 85(2), 154-168.
- Jones, K., Garfitt, S., Emms, V., Warren, N., Cocker, J., Farmer, P. (2006): Correlation of haemoglobin-acrylamide adducts with airborne exposure: An occupational survey. *Toxicol Lett* 162, 174-180.
- Kjuus, H., Goffeng, L.O., Heier, M.S., Sjöholm, H., Øvrebø, S., Skaug, V., Paulsson, B., Törnqvist, M., Brudal, S. (2004): Effects on the peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand J Work Environ Health* 30(1), 21-29.
- Kopp, E.K., Dekant, W. (2009): Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans following single oral administration of low doses. *Toxicol Appl Pharmacol* 235, 135-142.
- Marsh, G.M., Youk, A.O., Buchanich, J.M., Kant, I.J., Swaen, G. (2007): Mortality Patterns Among Workers Exposed to Acrylamide: Updated Follow Up. *J Occup Environ Med* 49(1), 82-95.
- Myers, J.E., Macun, I. (1991): Acrylamide neuropathy in a South African factory: An epidemiologic investigation. *Am J Ind Med* 19, 487-493.
- Pantusa, V.P., Stock, T.H., Morandi, M.T., Harrist, R.B., Afshar, M. (2002): Inhalation Exposures to Acrylamide in Biomedical Laboratories. *AIHA Journal* 63(4), 468-473.
- Saalo, A., Soosaar, A., Länsimäki, E., Kauppinen, T. (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
- Schettgen, T., Kütting, B., Hornig, M., Beckmann, M.W., Weiss, T., Drexler, H., Angerer, J. (2004a): Trans-placental exposure of neonates to acrylamide - a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 77, 213-216.
- Schettgen, T., Rossbach, B., Kütting, B., Letzel, S., Drexler, H., Angerer, J. (2004b): Determination of haemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide in smoking and non-smoking persons of the general population. *Int J Hyg Environ Health* 207, 531-539.
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2011): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acrylamide. SCOEL/SUM/139. European Commission.
<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=7421&langId=en>
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2012): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for the biological guidance value for acrylamide. Annex to SCOEL/SUM/139.
- Settels, E., Bernauer, U., Palavinkas, R., Klaffke, H.S., Gundert-Remy, U., Appel, K.E. (2008): Human CYP2E1 mediates the formation of glycidamide from acrylamide. *Arch Toxicol* 82, 717-727.
- Shipp, A., Lawrence, G., Gentry, R., McDonald, T., Bartow, H., Bounds, J., Macdonald, N., Clewell H., Allen, B.,

- Landingham, C.V. (2006): Acrylamide: Review of Toxicity Data and Dose-Response Analyses for Cancer and Noncancer Effects. *Crit Rev Toxicol* 36, 481-608.
- Sumner, S.C.J., Williams, C.C., Snyder, R.W., Krol, W.J., Asgharian, B., Fennell, T.R. (2003): Acrylamide: A Comparison of Metabolism and Hemoglobin Adducts in Rodents following Dermal, Intraperitoneal, Oral, or Inhalation Exposure. *Toxicol Sci* 75, 260-270.
- Swaen, G.M.H., Haidar, S., Burns, C.J., Bodner, K., Parsons, T., Collins, J.J., Baase, C. (2007): Mortality study update of acrylamide workers. *Occup Environ Med* 64, 396-401.
- TTL, Työterveyslaitos (2011): OVA-ohje: Akryyliamidi. Työterveyslaitos, Helsinki <http://www.ttl.fi/ova/akryamid.pdf>
- TTL, Työterveyslaitos (2012): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- Tyl, R.W., Friedman, M.A., Losco, P.E., Fisher, L.C., Johnson, K.A., Strother, D.E., Wolf, C.H. (2000): Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. *Reprod Toxicol* 14, 385-401.
- Wise, L.D., Gordon, L.R., Soper, K.A., Duchai, D.M., Morrissey, R.E. (1995): Developmental Neurotoxicity Evaluation of Acrylamide in Sprague-Dawley Rats. *Neurotoxicol Teratol* 17(2), 189-198.
- Zeiger, E., Recio, L., Fennell, T.R., Haseman, J.K., Snyder, R.W., Friedman, M. (2009): Investigation of the Low-Dose Response in the In Vivo Induction of Micronuclei and Adducts by Acrylamide. *Toxicol Sci* 107(1), 247-257.