

28.5.2015

Kupari ja sen epäorgaaniset yhdisteet

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	7440-50-8
<i>EINECS No:</i>	231-159-6
<i>Kaava:</i>	Cu
<i>Molekyylipaino:</i>	63,55
<i>Sulamispiste:</i>	1083 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	2595 °C (101,3 kPa)
<i>Tiheys:</i>	8,94 g/cm ³ (20 °C)

Kupari on huoneenlämmössä kiinteä, punertavan värinen metalli. Cu(0) on erittäin stabiili, mutta liukenee esimerkiksi rikkihappoon ja typpihappoon. Kupariyhdisteiden yleisin hapetusluku on +2. Kuparisuolat, joiden hapetusluku on +1, ovat kemiallisesti epästabiileja ja hapettuvat helposti.

Kuparimetalli, kuparikarbonaatti, kuparioksidi ja kuparihydroksidi ovat käytännössä veteen liukenemattomia. Kuparisulfaatti, kuparinitraatti, kuparikloridi ja kupariasetaatti ovat sini-vihreän värisiä ja hyvin veteen liukenevia.

Luokitus ja merkinnät:

Kupari ei ole luokiteltu CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaan.

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

Kupari(II)kloridi, CuCl₂, CAS No. 1344-67-8 ja 7447-39-4

CLP-Luokitus (EY 1272/2008, Annex VI): Ei luokitusta

Kupari(II)nitraatti, Cu(NO₃)₂, CAS No. 3251-23-8

CLP-Luokitus (EY 1272/2008, Annex VI): Ei luokitusta

Kupari(II)oksidi, CuO, CAS No. 1317-38-0

CLP-Luokitus (EY 1272/2008, Annex VI): Ei luokitusta tällä hetkellä. Euroopan kemikaaliviraston riskinarviointikomitea on ehdottanut seuraava luokitusta, joka todennäköisesti lisätään Annex VI:iin seuraavan päivityksen yhteydessä: Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1.

Kupari(I)oksidi, Cu₂O, CAS No. 1317-39-1

CLP-Luokitus (EY 1272/2008, Annex VI): Acute Tox 4, Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1. Euroopan kemikaaliviraston riskinarviointikomitea on ehdottanut seuraava luokitusta, joka todennäköisesti lisätään Annex VI:iin seuraavan päivityksen yhteydessä: Acute Tox. 4, Eye Dam. 1, Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1.

Kupari(II)sulfaatti, CuSO₄, CAS No. 7758-98-7

CLP-Luokitus (EY 1272/2008, Annex VI): Acute Tox 4, Skin Irrit 2, Eye Irrit 2, Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1.

Kupari(II)sulfatti pentahydraatti, CuSO₄x 5 H₂O, CAS No. 7758-99-8

CLP-Luokitus (EY 1272/2008, Annex VI): Ei luokitusta tällä hetkellä. Euroopan kemikaaliviraston riskinarviointikomitea on ehdottanut seuraava luokitusta, joka todennäköisesti lisätään Annex VI:iin seuraavan päivityksen yhteydessä: Acute Tox. 4, Eye Dam. 1, Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1.

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Maaperässä, vedessä, ilmassa, kasveissa ja eläimissä esiintyy luonnollisesti kuparia. Kuparia rikastetaan maaperästä ja sillä on laaja käyttö mm. elektroniikassa, vesiputkissa, ruoanlaittovälineissä, rakennusteollisuudessa sekä väriaineiden ja puunkyllästysaineiden valmistuksessa. Kupariyhdisteitä käytetään myös eläinrehun lisäaineena sekä erilaisissa torjunta-aineissa (ATSDR 2004, WHO 1998).

Kuparia esiintyy monissa proteiineissa ja entsyymeissä, jotka ovat tärkeitä esimerkiksi soluhengityksen, solujen välisen kudoksen synteessä ja raudan metaboliassa sekä geenitranskriptiossa (WHO 1998).

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan metallisen kuparin valmistusmäärä Suomessa vuonna 2013 oli 5800 tonnia ja maahantuonti 4100 tonnia. Rekisteriin ilmoitettujen tietojen mukaan kuparia käytettiin pääasiassa kemiallisena välituotteena ja metallien jatkojalostukseen. Muita käyttötarkoituksia olivat maalit, lakat ja vernissat (25 tuotetta), voiteluaineet ja lisäaineet (17 tuotetta), hitsaus ja juottoaineet (16 tuotetta), muut kemikaalit (12 tuotetta).

Kuparisulfaattia valmistettiin Suomessa vuonna 2013 8800 tonnia, josta suurin osa koostui metallien jatkojalostuksen välituotteista. Maahantuontimäärä oli 1500 tonnia. Maahantuonnin osalta suurin volyyymi liittyi tekniseen kuparisulfaattiin, jonka käyttötarkoituksia olivat esimerkiksi lannoitteet ja pintakäsittely. Muita kemikaalituoterekisteriin ilmoitettuja käyttötarkoituksia olivat mm. desinfiointiaineet ja yleiset biosidivalmisteet (9 kpl), muut kemikaalit (5 kpl), laboratorioskemikaalit, prosessin säätäjät, voiteluaineet ja lisäaineet, flotaatioaineet, sähköiset galvanointiaineet, ja korroosionestäjät. Kuparisulfaatti pentahydraatin valmistusmäärä Suomessa vuonna 2013 oli 2,4 tonnia ja maahantuontimäärä 12,2 tonnia. Ilmoitettuja käyttötarkoituksia olivat mm. pintakäsittelyaineet (8 kpl), muut kemikaalit (7 kpl), desinfiointiaineet ja yleiset biosidivalmisteet (6 kpl), lannoitteet (5 kpl), laboratorioskemikaalit (4 kpl), maalit, lakat ja vernissat (4 kpl), säilytysaineet (3 kpl), biosidivalmisteet (2 kpl).

Kupari(I)oksidia ei valmistettu Suomessa vuonna 2013. Maahantuontimäärä oli 30 tonnia. Pääasiassa ainetta käytettiin antifouling-maaleissa (25 tuotetta). Muita käyttötarkoituksia olivat lannoitteet ja hitsaus- ja juottoaineet.

Kupari(II)oksidin maahantuontimäärä oli 1,6 tonnia vuonna 2013, käyttötarkoituksina adsorbentit ja adsorbentit (8 kpl), väriaineet (4 kpl), prosessin säätäjät (3 kpl), muut kemikaalit (2 kpl), maalit, lakat ja vernissat (1 kpl), sekä voiteluaineet ja lisäaineet (1 kpl). Ainetta ei valmistettu Suomessa.

Kupari(II)kloridia valmistettiin Suomessa 0,1 tonnia ja maahantuontimäärä oli 3 tonnia. Ainetta käytettiin pintakäsittelyaineissa (3 kpl), välituotteissa (1 kpl), ja laboratorioke-mikaaleissa (1 kpl).

Kuparinitraatin käyttö Suomessa on pienimuotoista (valmistus 0,17 tonnia ja maahantuonti 0,19 tonnia vuonna 2013). Käyttötarkoituksia olivat puhdistus- ja pesuaineet (2 kpl), säilytysaineet (2 kpl), biosidivalmisteet (2 kpl), desinfiointiaineet ja yleiset biosidivalmisteet (1 kpl) ja lannoitteet (1 kpl).

Kuparin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) annettu 1 mg/m^3 (akuutin tai toistuvan altistumisen aiheuttamat paikalliset vaikutukset hengitysteitse altistuttaessa) (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Työperäinen altistuminen

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin (TTL 2015) tietojen mukaan vuosina 2012–2014 työpaikoilta kerättyjen ilmanäytteiden kuparipitoisuuksien keskiarvo oli $0,028 \text{ mg/m}^3$ (n=342), mediaani $0,0049 \text{ mg/m}^3$ ja mitattu maksimipitoisuus $1,20 \text{ mg/m}^3$. HTP-arvo (1 mg/m^3) ylittyi kerran. 22 näytettä edustivat selkeästi alveolijaetta. Näiden joukossa oli yksi kuparihuurujen ja – pölyjen HTP-arvon ($0,1 \text{ mg/m}^3$) ylittävä pitoisuus. Vuosina 2008–2011 Työterveyslaitoksella analysoitujen ilmanäytteiden kuparipitoisuuden keskiarvo oli $0,76 \text{ mg/m}^3$ (n=294). Mediaani oli $0,0012 \text{ mg/m}^3$ ja mitattu maksimipitoisuus oli niinkin korkea kuin 210 mg/m^3 . HTP-arvo (1 mg/m^3) ylittyi kolmessa näytteessä. Näytteet edustavat pääosin hengittyvän fraktion ilmapitoisuuksia. Vain muutama yksittäinen näyte kuvasi altistumista kuparihuuruille. Kyseisten näytteiden kuparipitoisuudet jäivät alle kuparihuurujen ja – pölyjen HTP-arvon ($0,1 \text{ mg/m}^3$).

Työterveyslaitoksen vuosina 2004–2007 analysoimien näytteiden (n=153) keskimääräinen kuparipitoisuus oli $0,12 \text{ mg/m}^3$, mediaani oli $0,01 \text{ mg/m}^3$ ja maksimipitoisuus $8,2 \text{ mg/m}^3$.

Kuparin jalostuksessa alveolijakeen kuparipitoisuudet ovat teollisuuden antamien tietojen mukaan pääsääntöisesti olleet alle $0,02 \text{ mg/m}^3$.

Aineenvaihdunta

Kuparin imeytyminen erilaisista kupariyhdisteistä vaihtelee suuresti. Päivittäiseksi saantitarpeeksi kuparipuutoksen välttämiseksi on arvioitu 1–3 mg/päivä suun kautta saatuna. Imeytyminen ruoansulatuskanavasta on noin 20–60 %. Imeytynyt kupari kulkeutuu veren mukana pääasiassa maksaan, sekä pienemmissä määrin munuaisiin. Kupari poistuu elimistöstä pääosin ulosteissa. Pieniä määriä kuparia poistuu lisäksi elimistöstä virtsassa. (ATSDR 2004, WHO 1998, 2002).

Kirjallisuudesta ei ole löytynyt kvantitatiivista tietoa kuparin imeytymisestä hengitysteitse altistuttaessa (Ellingsen ym. 2015).

Väestön kuparipitoisuudet plasmassa vaihtelevat suuresti. Useiden tutkimusten perusteella voidaan arvioida että plasman normaalipitoisuus on noin 70–130 µg/dl. Myös seerumin kuparipitoisuuksissa nähdään suurta vaihtelua, pitoisuuksien ollessa yleensä noin 30–200 µg/dl. (Ellingsen ym. 2015, SCOEL 2014). Työperäisen altistumisen (ilmapitoisuus ≤1 mg/m³) ja seerumin kuparipitoisuuksien välillä ei ole havaittu selkeätä annos-vastesuhdetta (Finelli ym 1981, Kossowska ym 2010, SCOEL 2014). Pitkäaikainen kuparialtistuminen saattaa johtaa kohonneisiin kuparipitoisuuksiin kynsissä ja hiuksissa. Työperäisen altistumisen vaikutuksista kynsien tai hiusten kuparipitoisuuksiin ei kuitenkaan ole tietoa (SCOEL 2014). Ei ole tietoa työperäisen kuparialtistumisen mahdollisesta korrelaatiosta virtsan kuparipitoisuuteen. Altistumattomilla henkilöillä virtsan kuparipitoisuuksissa on suuria henkilökohtaisia eroja. (SCOEL 2014)

Terveysvaikutukset

Tarkempia kuvauksia kuparin haittavaikutuksista on esitetty useassa laajassa dokumentissa (ATSDR 2004, DFG 2006, EU 2007, DFG 2014, SCOEL 2014, Ellingsen ym. 2015). Tässä dokumentissa esitetään yhteenveto tärkeimmistä tutkimustiedoista.

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Kuparihuurujen (kuparioksidi) ja hienojakoisen pölyn hengittämistä on perinteisesti yhdistetty ns. ”metallikuumeeseen”. Akuutin altistumisen oireina on esiintynyt kurkun punoitusta, yskimistä, hengenahdistusta, kuumetta, vilunväreitä, ja pahoinvointia. Oireet ilmenevät yleensä muutamassa tunnissa, ja voivat kestää 24–28 tuntia (ATSDR 2004, DFG 2006). Kuparin yhteyttä oireiluun ei kuitenkaan ole pystytty todistamaan, mm. altistumisdatan puutteen takia (Borak ym. 2000). Esimerkiksi messinkiteollisuudessa on havaittu metallikuumeoireita, mutta työntekijöiden altistuttaessa samanaikaisesti sinkille, jonka tiedetään aiheuttavan ko. oireita, ei pystytty osoittamaan kuparialtistumisen vaikutusta oireiluun (Jayawardana 2004). ACGIH:n (2014) saamien tietojen mukaan altistuminen 0.4 mg/m³ tai alhaisemmille kuparipitoisuuksille hitsauksessa tai metallinjalostuksessa ei ole aiheuttanut oireilua.

Yhden tapausraportin mukaan 2-vuotiaalla tytöllä esiintyi hengitysvaikeuksia muutama tunti sen jälkeen kun hän oli vahingossa hengittänyt kuparimetallipölyä. Kolmen päivän kuluessa diagnosoitiin äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä, sekä hemolyyttista anemiamia, ja maksan ja munuaisten vajaatoimintaa (Donoso ym 2007).

Suurille kuparipitoisuuksille altistuminen suun kautta voi johtaa pahoinvointiin, vatsakipuun, oksenteluun, metallinmakuun suussa, närästyksen, sekä pahemmissa tapauksissa uneliaisuuteen, hemolyyttiseen anemiaan, maksa- ja munuaisvaurioihin, koomaan tai kuolemaan. (ATSDR 2004, WHO 1998). Altistettaessa koehenkilöitä kuparisulfatille vesiliuoksessa kerta-annoksena havaittiin että alhaisin annos, jolla oireita (pahoinvointia) nähtiin, oli 0,011-0,017 mg Cu/kg (LOAEL). Annoksella 0,0057–0,011 mg Cu/kg ei havaittu oireita (NOAEL) (Araya ym 2001, 2003a, Olivares ym 2001).

Ärsyttävyys

Ihon altistuminen kuparisuoloille voi aiheuttaa kutinaa ja punoitusta. Silmäältistumisen seurauksena voi esiintyä sidekalvon ärsytystä tai haavautumista sekä näön sameutumista (WHO 2002).

Työperäinen altistuminen 111–464 mg/m³ pitoisuudelle kuparimetallipölyä aiheutti työntekijöille ylähengitystieoireita (Suciu ym 1981). Muitakin raportteja hengitystieärsytyksestä on julkaistu, mutta niissä ei ole tietoa altistumispitoisuuksista (SCOEL 2014). Altistumistasolla 0,12–0,36 mg/m³ ei havaittu ärsytystä Gleasonin (1968) raportin mukaan.

Herkistävyys

Walton ym. (1983a, b) raporttien mukaan kuparin aiheuttamaa herkistymistä havaittiin kosketushottumapotilailla, jotka olivat altistuneet kuparipölylle tai – huuruille työperäisesti, ainoastaan testeissä joissa kuparisulfaattipitoisuus oli korkea (5 %). Yleensä herkistymisepäilyissä kyseessä on ollut epäspesifiset ihoreaktiot, tai nikkelin ristiallergiaa (DFG 2006).

Kirjallisuudesta on löytynyt vain yksi tapauselostus hengitystieherkistäväyydestä. Neljän tunnin kuparisulfaattiprovokaation (1 mg/m³) seuraukseen havaittiin yhdellä galvanointiteollisuuden työntekijällä uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV₁) 30 % alenema (Cirla 1985).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Kuparin kiillotusta alumiinioksidihioima-aineella tehneillä työntekijöillä havaittiin metallikuumeen tyyppisiä oireita, sisältäen mm. kuumotusta, vilunväreitä ja päänsärkyä (Gleason 1968). Altistumispitoisuus oli 0,12 mg Cu/m³, mutta raportin mukaan työntekijät saattoivat välillä altistua 2–3 kertaa korkeammille pitoisuuksille. Altistuneiden/oireilevien lukumäärä jäi epäselväksi. Oireet hävisivät kun rakennukseen asennettiin ilmanvaihtojärjestelmä, jonka ansioista työilman kuparipitoisuudet pienenevät 0,008 mg Cu/m³:iin.

Suciu ym. (1981) tutkimuksessa tutkittiin noin 100 työntekijää, jotka olivat pitkäaikaisesti altistuneet 111–464 mg/m³ kuparipitoisuuksille. Korkeimmilla altistumispitoisuuksilla havaittiin hengitystieoireita, ruoansulatusvaivoja, hermosto-oireita, verenkierron oireita, impotenssia ja maksan suurentumista. Tutkimuksessa ei ollut altistumattomien kontrolliryhmää.

Lievää anemiaa, maksan suurentumista ja keuhkoputkentulehdusta esiintyi työntekijöillä, jotka altistuivat 0,64–1,05 mg/m³ kuparipölypitoisuuksille (Finelli ym. 1981). Työpaikalla altistuttiin samanaikaisesti myös raudalle, lyijylle ja kadmiumille.

Messinkityöntekijöillä havaittiin painon alenemaa, huonoa makua suussa, ja särkyä kroonisen altistumisen seurauksena. Altistumispitoisuuksia ei raportoitu, mutta samanaikaisesti altistuttiin sinkille (Jayawardana 2004).

Saastunutta, kuparia sisältävää, juomavettä toistuvasti nauttineilla henkilöillä on esiintynyt vatsaoireita (vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia) (ATSDR 2004, DFG 2006). Vapaaehtoisten testihenkilöiden nauttiessa kuparia sisältävää juomavettä

useampana päivänä, alkoivat ensimmäiset vatsaoireet pitoisuudessa 3–4 mg kuparia/litra vettä (0,073–0,092 mg Cu/kg/päivä) (LOAEL). Pitoisuudessa 1–2 mg/l (0,027–0,042 mg Cu/kg/päivä) ei havaittu vatsaoireita (NOAEL). (Araya ym 2003b, Pizarro ym 1999).

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Kuparin genotoksisista vaikutuksista ihmisillä ei ole tietoa.

Epidemiologisissa tutkimuksissa raportoidun tiedon mukaan kuparille työperäisesti altistuneilla, erityisesti kuparisulatoissa, on esiintynyt lisääntynyt syöpäkuolleisuus. Altistumistiedon sekä sekoittavien tekijöiden (mm. tupakointi, samanaikainen altistuminen arseenille) tietojen puuttuessa, tällaisten tutkimusten pohjalta ei ole mahdollista vetää johtopäätöksiä kuparialtistumisen yhteydestä työperäiseen syöpään (ATSDR 2004, DFG 2006, SCOEL 2014).

Lisääntymistoksisuus

Suciu ym. (1981) tutkimuksessa raportoitiin impotenssia työntekijöillä, jotka olivat pitkäaikaisesti altistuneet 111–464 mg/m³ kuparipitoisuuksille työpaikalla. Oireita esiintyi erityisesti ylipainosta ja korkeasta verenpaineesta kärsivillä henkilöillä.

Istukaan asetettua kuparikierukkaa käytetään yleisesti ehkäisymenetelmänä.

Suun kautta otetun kuparin mahdollisesta lisääntymismyrkyllisyydestä ei ole tietoa.

Eläinkokeiden havainnot

Akuutti myrkyllisyys

Kupari(II)oksidin LC₅₀-arvo kanilla on > 1303 mg/m³ hengitysteitse altistuttaessa (WHO 1998).

Eri kuparisuolojen LD₅₀-arvot suun kautta altistuttaessa ovat 18–857 mg Cu/kg. Vesiliukoiset kupariyhdisteet ovat yleensä myrkyllisempiä kuin niukkaliukoiset. Ihon kautta altistuttaessa LD₅₀-arvoja on raportoitu kuparioksisulfaatille (LD₅₀ > 1124 mg Cu/kg rotassa) ja kuparihydroksidille (LD₅₀ > 2058 mg Cu/kg kanissa). (SCOEL 2014)

Drummond ym. (1986) tutkimuksessa selvitettiin kuparisulfaattiaerosolin kerta-annoksen (1,2 ja 3,3 mg Cu/m³, 3 h) aiheuttamia histologisia muutoksia sekä värekarvojen liikettä henkitorvessa hamstereissa ja CD1 hiirissä. Hamstereissa havaittiin vaikutuksia korkeimmalla annoksella, mutta hiirissä ei nähty muutoksia. Artikkelin mukaan CD1 hiiret eivät kuitenkaan sovellu tämän tyyppiseen tutkimukseen koska myös altistumattomissa hiirissä nähtiin vaurioita henkitorven epiteelissä.

Hamstereita altistettiin kuparisulfaatille pitoisuuksilla 0,13–27 mg/m³ neljä tuntia. Pitoisuuksilla ≥ 1,2 mg/m³ havaittiin makrofageilla alentunut endosytoosikapasiteetti kun henkitorveen annettiin kolloidaalista kultaa (Skornik ja Brain 1983). Vaikutus kesti 24 tuntia.

Chen ym. (1991) altistivat marsuja 1 tunnin ajan kupari(II)oksidihiuksille (1,3 mg Cu/m³, partikkelikoko <0,1 µm). Tunnin kuluttua altistumisjakson päätyttyä eläimillä havaittiin hengitystilavuuden pienenemistä.

Ärsyttävyyys

Kuparisuolat voivat aiheuttaa ihon ja silmien ärsytysreaktioita (DFG 2006, WHO 2002). Kuparikloridilla on myös havaittu ihoa syövyttäviä ominaisuuksia (Basketter ym. 1999).

Herkistävyys

Marsuilla kuparisulfaatti pentahydraatilla tehdyissä herkistävyyskokeissa saatiin ristiriitaisia tuloksia (Boman ym. 1979, Karlberg ym. 1983, Ikarashi ym. 1992). Kuparikloridilla havaittiin voimakasta lymfosyyttien lisääntymistä, mutta samalla myös paikallista nekroosia (Basketter ym. 1999).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Neljän viikon toistuvan altistumisen inhalaatiokokeessa rottia altistettiin kupari(I)oksidille pitoisuuksina 0,17, 0,35, 0,7 tai 1,7 mg Cu/m³ kuusi tuntia päivässä, viitenä päivänä viikossa (ICA 2010, DFG 2014, SCOEL 2014). Altistumisjaksoa seurasi 13 viikon palautumisjakso. Altistumisjakson päättyessä havaittiin merkittävä neutrofiilien lisääntyminen veressä eläimillä, joita oli altistettu 0,35 mg Cu/m³ tai sitä korkeammille pitoisuuksille. Tämä vaikutus johtunee keuhkotulehduksesta. Kaikilla annostasoilla havaittiin laktaattidehydrogenaasin (LDH) ja kokonaisproteiinin pitoisuuksien kasvua keuhkokuuhtelunesteessä neljän viikon altistumisen seurauksena. Pitoisuudessa 1,7 mg/m³ tällaisia vaikutuksia oli havaittavissa myös jo 1, 2, tai 3 viikon altistuksen jälkeen. Neljän viikon altistumisen päättyessä keuhkokuuhtelunesteen kokonaissolumäärä oli lisääntynyt merkittävästi $\geq 0,7$ mg/m³ altistuspitoisuuksissa. Solut koostuivat lähinnä alveolaarisista makrofageista. Lisäksi havaittiin keuhkokuuhtelunesteessä pienempiä määriä lymfosyyttejä, neutrofiileja, ja/tai epiteelisoluja. Altistumistasoilla 0,7 ja 1,7 mg/m³ imusolmukkeet olivat suurentuneet. Keuhkojen absoluuttiset ja suhteelliset painot lisääntyivät merkittävästi $\geq 0,35$ mg Cu/m³ pitoisuuksille altistuneilla rotilla.

Altistumisjakson lopussa nähtiin histopatologisia muutoksia keuhkoissa, imusolmukkeissa ja nenässä. Keuhkoissa esiintyi annos-vastesuhteista akuuttia tulehdusta ja lisäksi havaittiin imusolmukkeiden hyperplasiaa altistumis- ja palautumisjaksoilla $\geq 0,35$ mg Cu/m³. Nenävaikutuksia tutkittiin vain viidessä naaraassa ja viidessä uroksessa/altistumistaso. Kolmella urosrotalla nähtiin lievää subakuuttia tulehdusta nenässä 1,7 mg/m³ pitoisuudessa, ja yhdessä uroksessa 0,17 mg/m³ pitoisuudessa. Naarailta ei nähty tällaisia vaikutuksia. Histopatologiset muutokset olivat palautuvia, eikä enää havaittavissa 13 viikon palautumisjakson päättyessä.

Tutkimuksen perusteella alhaisin rotissa vaikutuksia aiheuttava pitoisuus oli 0,17 mg Cu/m³ (LOAEC). Tämän arvon pohjalta DFG (2014) ja SCOEL (2014) laskivat mallintamismenetelmää käyttäen, että pitoisuus, jossa ihmisellä ei esiinny vastaavia haittavaikutuksia (human equivalent concentration; HEC) on 0,012 mg Cu/m³ (NOAEC_{HEC}).

Drummond ym. (1986) tutkimuksessa hiiriä ja hamstereita altistettiin kolme tuntia päivässä, viiden päivän ajan 0,12 mg Cu/m³ kuparisulfaatille tai kymmenen päivää 0,13 mg Cu/m³ kuparisulfaattipitoisuudelle. Eläimille annettiin lisäksi *Streptococcus* bakteereja hengitysteitse, jonka jälkeen tutkittiin kuparialtistumisen mahdollista vaikutusta immuunipuolustukseen. Viiden päivän kuparialtistus aiheutti lievää alveolaaristen makrofagien bakterisidisen aktiviteetin laskua naarashiirillä. Ei havaittu vaikutuksia hiirien

kuolleisuuteen. Kymmen päivän altistumisen seurauksena bakterisidinen toiminta oli merkittävästi alentunut sekä naarailla että uroksilla. Tämän altistumisjakson seurauksena nähtiin lisäksi 28 % korkeampi kuolleisuus kuin altistumattomilla hiirillä. Kuparialtistumisella ei ollut vaikutusta hamstereiden hengitysteiden epiteeliin eikä värekarvojen liikkeisiin.

Kanien altistaminen kupari(II)kloridille (0,6 mg Cu/m³, viisi päivää viikossa, kuusi tuntia päivässä, 4–6 viikon ajan) ei aiheuttanut muutoksia keuhkotoimintaan. Sen sijaan nähtiin vaurioita keuhkomakrofagien membraanissa (Johansson ym. 1983, 1984, Lundborg ja Camner 1984).

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Kupariyhdisteet eivät pääosin ole osoittaneet mutageenisuutta bakteeri- ja hiivates-teissä. Sen sijaan erilaisilla solulinjoilla tehdyissä mutageenisuuskokeissa useat kupariyhdisteet ovat aiheuttaneet positiivisia tuloksia. (ATSDR 2004, SCOEL 2014, WHO 1998).

Kuparisulfaatti pentahydraatin vatsaontelon sisäisesti pistetty (intraperitoneaalinen) kerta-annos (1,1–6,6 mg Cu/kg) aiheutti kromosomipoikkeamia hiirissä. Korkeimmalla annoksella nähtiin myös kromosomikatkoksia (Agarwal ym. 1990).

Kuparisulfaatille (1,3–5 mg Cu/kg) intraperitoneaalisesti altistuneilla hiirillä havaittiin kromosomipoikkeamia sekä ryhmässä, joka oli altistunut kerta-annokselle, että ryhmässä jolle oli annettu viisi päivittäistä annosta. Myös suun kautta tai ihon alle injektoitu 5,1 mg Cu/kg kerta-annos aiheutti merkittäviä kromosomaalisia poikkeamia. Kahdena peräkkäisenä päivänä vatsaonteloon annetun injektion (1,3–5 mg Cu/kg) seurauksena havaittiin myös mikrotumien esiintymisen lisääntyminen. Kaikilla annostasoilla havaittiin myös sytotoksisuutta, eikä tutkimuksessa ollut mukana positiivista kontrollia, mikä hankaloittaa tulosten merkitsevyyden tulkintaa. (Bhunja ja Pati 1987)

Kuparin tai kupariyhdisteiden karsinogeenisuuskokeita ei ole julkaistu.

Kolmetoista viikkoa kestäneissä tutkimuksissa kuparisulfaatin ei havaittu aiheuttavan vaikutuksia sukupuolielimiin, siittiöiden laatuun, tai estruskiertoon annostasolla ≤ 140 mg Cu/kg (NTP 1993, Hébert ym 1993). Kahden sukupolven tutkimuksissa ei myöskään todettu lisääntymismyrkyllisiä vaikutuksia (kuparisulfaatti pentahydraatti, annoksilla 23,6–43,8 mg Cu/kg/päivä, ja kuparisulfaatti, annoksilla ≤ 213 mg Cu/kg/päivä) (DFG 2006, SCOEL 2014).

Suun kautta kuparisulfaatille (1,3–1,6 mg Cu/kg/päivä) altistuneiden hiirien poikasten syntymänjälkeiset painot ja elinten painot olivat alhaisempia kuin kontrolliryhmillä vain jos altistumista jatkettiin myös läpi imettämisyksikön (Kasama ja Tanaka 1988). Sikiötoksisuutta ja -kuolleisuutta havaittiin altistettaessa hiiriemoja > 60 mg Cu/kg/päivä kupariasetaatille tai kuparisulfaatille suun kautta (Haddad ym. 1991, Lecyck 1980). Pitoisuudeksi, jossa kuparihydroksidilla ei esiintynyt kehitysmyrkyllisiä vaikutuksia kaneissa, tunnistettiin 9 mg Cu/kg/päivä (NOAEL). Emotoksisuuden NOAEL oli 6 mg Cu/kg/päivä.

Kuparin riskinarviointia

SCOEL suosittelee ilman työhygieeniseksi raja-arvoksi hienojakoisen kuparin keuhkoissa ja imusolmukkeissa aiheuttamien tulehdusvaikutushavaintojen pohjalta pitoisuutta $0,01 \text{ mg/m}^3$ (8 h, alveolijae) (SCOEL 2014). Samaa raja-arvoa suosittelee myös saksalainen MAK-komissio (DFG 2014). Työhygieenisen raja-arvon tarkoituksena on tässä tapauksessa suojata työntekijöitä pitkäaikaisen kuparialtistumisen seurauksena esiintyviltä paikallisilta hengitystievaikutuksilta. Arvo on johdettu tutkimustiedosta, jonka mukaan toistuva altistuminen kupari(I)oksidille aiheutti tulehdusreaktioita hiirien keuhkoissa $0,17 \text{ mg/m}^3$ ja sitä korkeammissa pitoisuuksissa. Laskennallisesti SCOEL ja MAK arvioivat, että tämän pohjalta voidaan olettaa, että pitoisuudessa $0,012 \text{ mg Cu/m}^3$ ei esiinny haittavaikutuksia työntekijöiden altistuttaessa kupariyhdisteille pitkäaikaisesti. SCOEL:in ja MAK-komission arvioinneissa todettiin myös, että metallikuummeeseen viittaavia oireita on raportoitu $0,12\text{--}0,36 \text{ mg/m}^3$ kuparipitoisuuksille altistuneilla työntekijöillä. Oireet katosivat altistumispitoisuuksien laskiessa tasolle $0,008 \text{ mg Cu/m}^3$.

Hengittyvän kuparipölyn osalta SCOEL (2014) ja MAK-komissio (DFG 2014) totesivat, ettei ole olemassa sellaista annos-vastetietoa, jonka pohjalta työhygieenistä raja-arvoa voitaisiin asettaa. Eläinkokeiden perusteella on olemassa yksittäisiä havaintoja paikallisista nenävaikutuksista, mutta niiden perusteella ei ole mahdollista asettaa raja-arvoa. Huomioimalla elintarvikepuolella (SFC 2003) tehdyt arviot päivittäisestä maksimaalisesta kupariannoksesta (aikuisilla 5 mg/päivä) ja olettamalla että 30–40 % kuparista imeytyy suun kautta otettuna, ja että 100 % imeytyy hengitysteitse altistuttaessa, saatiin hengittyvän jakeen hyväksyttäväksi pitoisuudeksi $0,03\text{--}0,04 \text{ mg/m}^3$ (8 h päivässä, viitenä päivänä viikossa) (SCOEL 2014, DFG 2014). SCOEL ja MAK eivät kuitenkaan ehdottaneet erillistä raja-arvoa hengittyvälle jakeelle. Myöskään lyhyen altistumisen (15 min) raja-arvoa ei ehdotettu, koska akuutin ärsyttävyyysvaikutuksen osalta ei ole olemassa riittävää annos-vastetietoa.

HTP-arvon perusteet

Kuparin ja sen yhdisteiden työilmaraja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat niiden hienojakoisen pölyn tai huuруjen aiheuttamat paikalliset keuhkovaikutukset.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että kuparin ja sen yhdisteiden haittoja voidaan vähentää asettamalla HTP-arvoksi $0,02 \text{ mg Cu/m}^3$ (8h, alveolijae).

Joillakin aloilla tai tietyissä työvaiheissa voi edellä esitettyä HTP-arvoa alittava työilman pitoisuus olla vaikeasti saavutettavissa. Sellaisissa tapauksissa on syytä kiinnittää erityistä huomiota riskinhallintakeinojen parantamiseen sekä tarvittaessa henkilösuojainten oikeanlaiseen käyttöön.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	8 h mg/m ³	15 min mg/m ³	Huomautukset
Suomi	2014	1		
Suomi	2014	0,1		alveolijae; huuрут ja hienojakoinen pöly
Ruotsi	2012	1		
Ruotsi	2012	0,2		alveolijae
Norja	2014	1		
Norja	2014	0,1		huurut
Tanska	2012	1	2	
Tanska	2012	0,1	0,2	alveolijae; huuрут
Alankomaat	2015	0,1		hengittyvä jae
Belgia	2015	1		
Belgia	2015	0,2		alveolijae; huuрут
Iso-Britannia	2015	1	2	
Iso-Britannia	2015	0,2		alveolijae; huuрут
Latvia	2015	0,5	1	hengittyvä jae
Ranska	2015	1	2	
Ranska	2015	0,2		alveolijae; huuрут
Saksa (DFG)	2014	0,01	0,02	alveolijae
Sveitsi	2014	0,1	0,2	hengittyvä jae
EU (SCOEL)	2014	0,01		alveolijae
USA (ACGIH)	2014	1		
USA (ACGIH)	2014	0,2		huurut
USA (OSHA)	2015	1		
USA (OSHA)	2015	0,1		alveolijae; huuрут
Ehdotus, Suomi	2016	0,02		alveolijae

(ACGIH 2013, IFA 2014, STM 2014)

* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2014).

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2014). 2014 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0113CD. Cincinnati, USA.
- Agarwal K, Sharma A, Talukder G (1990). Clastogenic effects of copper sulphate on the bone marrow chromosomes of mice in vivo. *Mutat Res* 243: 1-6.
- Araya M, McGoldrock MC, Klevay LM ym. (2001). Determination of an acute no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for copper in water. *Regul Toxicol Pharmacol* 34: 137-148.
- Araya M, Chen B, Klevay LM ym. (2003a). Confirmation of an acute no-observed-adverse-effect level and low-observed-adverse-effect level for copper in bottled drinking water in a multi-site international study. *Regul Toxicol Pharmacol* 38: 389-399.
- Araya M, Olivares M, Pizarro F ym. (2003b). Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing copper exposure. *Am J Clin Nutr* 7: 646-650.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2004). Toxicological profile for copper (update). US Department of Health and Human Services. Public Health Service.
- Basketter DA, Lea LJ, Cooper KJ ym. (1999). Identification of metal allergens in the local lymph node assay. *Am J Contact Dermatitis* 5: 207-212.
- Bhunya SP, Pati PC (1987). Genotoxicity of an inorganic pesticide, copper sulphate in mouse in vivo test system. *Cytologia* 52: 801-808. Referoitu DFG 2006.
- Boman A, Wahlberg JE, Hagekthorn G (1979). Sensitizing potential of beryllium, copper and molybdenum compounds studied by the guinea maximization method. *Contact Dermatitis* 5: 332-333.
- Borak J, Cohen H, Hethmon TA (2000). Copper exposure and metal fume fever: lack of evidence for a causal relationship. *AIHAJ* 61: 832-836.
- Chen LC, Peoples SM, Amdur MO (1991). Pulmonary effects of sulfur oxides on the surface of copper oxide aerosol. *AIHAJ* 52: 187-191.
- Cirla AM (1985). Asthma induced by occupational exposure to metal salts. *Folia Allergol Immunol Clin* 32: 21-28. Referoitu DGF 2006.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014). Kupfer und seine anorganischen Verbindungen. MAK, 57. Lieferung.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb744050d0057/pdf>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2006). Copper and its inorganic compounds. MAK, The MAK-Collection Part I: MAK Value Documentations, Vol. 22. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb744050e0022/pdf>
- Donoso A, Cruces P, Camacho J ym. (2007). Acute respiratory distress syndrome resulting from inhalation of powdered copper. *Clin Toxicol* 45: 714-716.
- Drummond JG, Aranyi C, Schiff LJ ym. (1986). Comparative study of various methods used for determining health effects of inhaled sulfates. *Environ Res* 41: 514-528.
- Ellingsen DG, Birk Möller L, Aaseth J (2015). Copper. Kirjassa: Handbook on the toxicology of metals. Volume II. Specific metals. Ed. Nordberg ym. Academic Press. 4. painos.
- EU, European Union (2007). European Union Risk Assessment Report. Copper, copper II sulphate pentahydrate, copper(I)oxide, copper(II)oxide, dicopper chloride trihydroxide. Voluntary risk assessment. European Copper Institute.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/vrar_effects_en.rtf
- EY, Euroopan yhteisö (2008). Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI. .
- Finelli VN, Boscolo P, Salimei E ym (1981). Anemia in men occupationally exposed to low levels of copper. In: International conference on heavy metals in the environment, Amsterdam September 1981. Vol 3, 475-478. CEP Consultants Ltd, Edinburgh, UK. Referoitu SCOEL 2014.

- Gleason RP (1968). Exposure to copper dust. *AIHAJ* 29: 461-462.
- Haddad DS, Al-Alousi LA, Kantarjian AH (1991). The effect of copper loading on pregnant rats and their offspring. *Fuct Dev Morphol* 1: 17-22. Referoitu SCOEL 2014.
- Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS ym. (1993). Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 21: 461-475.
- ICA, International Copper Association, Inc., REACH Copper Consortium, European Union Antifouling Copper Task Force (2010). A four-week inhalation toxicity study of cuprous oxide in Sprague Dawley rats with a time course evaluation and a 13-week recovery evaluation. Study number WIL-708003. Referoitu DFG 2014, SCOEL 2014.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2014): GESTIS-International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform_gw.aspx
- Ikarashi Y, Tsuchiya T, Nakamura A (1992). Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine lymph node assay. *Toxicol Lett* 61: 53-61.
- Jayawardana PL (2004). Non-specific occupational health conditions among brass workers at Gadaladeniya, Sri Lanka. *Ceylon Med J* 49: 122-1274. Referoitu SCOEL 2014.
- Johansson A, Camner P, Jarstrand C, Wiernik A (1983). Rabbit alveolar macrophages after inhalation of soluble cadmium, cobalt, and copper: a comparison with the effects of soluble nickel. *Environ Res* 31: 340-354.
- Johansson A, Curstedt T, Roberston B, Camner P (1984). Lung morphology and phospholipids after experimental inhalation of soluble cadmium, copper, and cobalt. *Environ res* 34: 295-309.
- Karlberg AT, Boman A, Wahlberg JE (1983). Copper – a rare sensitizer. *Contact Dermatitis* 9: 134-139.
- Kasama T, Tanaka H (1988). Effects of copper administration on fetal and neonatal mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 34: 595-605. Referoitu WHO 1998.
- Kossowska B, Dudka I, Bugla-Ploskońska G ym. (2010). Proteomic analysis of serum of workers occupationally exposed to arsenic, cadmium, and lead for biomarker research: a preliminary study. *Sci Total Environ* 408: 5317-5324.
- Lecyk M (1980). Toxicity of CuSO₄ in mice embryonic development. *Zool Pol* 28: 101-105. Referoitu WHO 1998.
- Lundborg M, Camner P (1984). Lysozyme levels in rabbit lung after inhalation of nickel, cadmium, cobalt, and copper chlorides. *Environ Res* 34: 335-342.
- NTP, National Toxicology Program (1993). Toxicity studies of cupric sulfate administered in drinking water and feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicity Report Series 29. US Department of Health and Human Services. Public Health Service.
- Olivares M, Araya M, Pizarro F, Uauy R (2001). Nausea threshold in apparently healthy individuals who drank fluids containing graded concentrations of copper. *Regul Toxicol Pharmacol* 33: 271-275.
- Pizarro F, Olivares M, Uauy R ym. (1999). Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. *Environ Health Perspect* 107: 117-121.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2014): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cadmium and its inorganic compounds. SCOEL/SUM/171 March 2014. <http://ec.europa.eu/social/keyDocuments.jsp?type=0&policyArea=0&subCategory=0&country=0&year=0&advSearchKey=scoel&mode=advancedSubmit&langId=fi>
- Skornik WA, Brain JD (1983). Relative toxicity of inhaled metal sulfate salts for pulmonary macrophages. *Am Rev Respir Dis* 128: 297-303.
- Suciu I, Prodan L, Lazar V ym. (1981). Research on copper poisoning. *Med Lav* 3: 190-197. Referoitu SCOEL 2014.
- TTL, Työterveyslaitos (2015): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki.

http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_ altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx

Walton S (1983a). Investigation into patch testing with copper sulphate. Contact dermatitis 9: 89-90.

Walton S (1983b). Patch testing with copper sulphate. Contact dermatitis 9:337.

WHO, World Health Organization (1998). Environmental Health Criteria 200. Copper. IPCS, International Programme on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.

WHO, World Health Organization (2002). Poisons information monograph G002. Copper and copper salts. IPCS, International Programme on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.

<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pimg002.htm>