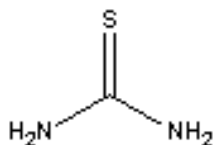


10.12.2001

TIOUREA**Ehdotus HTP -arvoksi****Yksilöinti ja ominaisuudet**

CAS No: 62-56-6

EEC No: 612-082-00-0

EINECS No: 200-543-5

Kaava: $\text{NH}_2\text{-CS-NH}_2$

Synonyymit: Tiovirtsa-aine

Tiokarbamidi

Molekyylipaino: 76,1

Muuntokerroin: 1 ppm = 3,15 mg/m³1 mg/m³ = 0,316 ppm

Tiheys: 1,41

Sulamispiste: 176-178 °C

Tiourea on valkoinen, kiteinen jauhe. Se liukenee veteen, ja jonkin verran myös etanoliin.

Varoitusmerkit: Xn, N

Luokitus: Carc. Cat. 3;R40;Repr. Cat. 3;R63;Xn;R22;n;R51-53

R-lauseet: 22-40-51/53-63

S-lauseet: (2-)36/37-61

Esiintyminen ja käyttö

Tioureaa on käytetty mm. katalyyttinä, ja synteeseissä, sekä metallien jalostuksessa ja antioksidanttina valoherkkien paperien valmistuksessa. Metallienpuhdistusaineet voivat sisältää tioureaa. Aiemmin sitä on käytetty myös kilpirauhasen liikatoiminnan hoitoon.

Työilmäpitoisuudet saksalaisilla työpaikoilla ovat vuosina 1988-91 olleet keskimäärin 0,085 mg/m³ (vaihteluväli 0-0,32 mg/m³).

ASA- rekisteriin oli vuonna 1997 ilmoitettu 104 tiourealle työssään altistunutta. Yleisimmät ammatit olivat laboratoriotyöntekijät, kemistit, yliopiston opettajat ja pintakäsittelijät.

Aineenvaihdunta

Tiourea imeytyy mahasuolikanavasta täydellisesti. Suun kautta annettuna sen maksimi-pitoisuus veressä todetaan jo 30 minuutin kuluttua. Tällöin se voidaan löytää myös virtsassa.

Kokeellisesti 4 % imeytyi liuoksesta, mutta vain 0,1 % kiinteästä aineesta, joka oli levitetty iholle.

Tiourea jakautuu nopeasti eri kudoksiin. Se rikastuu kilpirauhaseen, ja kohonneita pitoisuuksia havaitaan myös suurten verisuonten seinissä, lisämunuaiskuoressa, ja rintarauhaskudoksessa, samoin maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa. Se läpäisee istukan ja rikastuu myös sikiön kilpirauhaseen. Veren punasolut ja keuhkojen proteiinit sitovat tehokkaasti tioureaa.

Tiourean puoliintumisajaksi veressä on kokeellisesti saatu 3,3 tuntia.

Tiourea erittyy pääasiallisesti munuaisten kautta. 98 % erittyi rotilla 2 vuorokauden kuluessa munuaisten kautta, pääasiallisesti muuttumattomana, ja 6 % epäorgaanisena sulfaattina ja toiset 6 % eetterisulfaattina. Koehenkilöillä havaittiin suoneen annetusta tioureasta poistuneen virtsan kautta noin kolmasosa 24 tunnin aikana, ja muutama prosentti seuraavan vuorokauden aikana.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Ihmisiin koskevat vaikutukset perustuvat suurelta osin havaintoihin tiourean käytöstä lääkkeenä kilpirauhasen liikatoimintaan. Kilpirauhasvaikutuksia esiintyy päivittäisellä annoksella 25-70 mg, muttei annoksella 10-15 mg. Suuremmilla annoksilla havaittiin sivuvaikutuksina mm. kuumeilua, mahasuolikanavan vaivoja, ihottumaa ja veren kuvan muutoksia.

Tioureaan venäläisellä tuotantolaitoksella esiintyi työntekijöillä kilpirauhasen vajaatoimintaa. Työilmapitoisuudeksi mitattiin 0,6-12 mg/m³, ja altistusaika oli 9,5 ± 1 vuotta. Kilpirauhashormonien T4 ja T3 pitoisuudet olivat altistuneilla merkitsevästi alentuneet verrokkeihin nähden (T4: 78,0 vs.109 nmol/l; T3 1,2 vs 3,8 nmol/l). Altistuneista 45 työntekijästä 17:llä havaittiin kilpirauhasen liikakasvua (Talakin ja muut, 1985).

Englantilaisessa tekstiilitehtaassa, jossa käytettiin tioureaa ja resorsinolia, havaittiin työntekijöillä lisääntynyt kilpirauhasen vajaatoiminnan esiintyvyys (Roberts ja muut, 1990). Tioureaan ilmapitoisuus oli vain noin 5 mg/m³ ja resorsinolin 20 mg/m³. Annosvastesuhdetta ei havaittu, ja koska resorsinolikin voi vaikuttaa kilpirauhasen toimintaa estävästi, on johtopäätösten teko tutkimuksesta rajoittunut.

Tiourea voi tapauselostusten perusteella aiheuttaa allergista kosketusihottumaa (Dooms-Goossens ja muut, 1987; Dooms-Goossens ja muut, 1988; Geier ja Fuchs, 1993; Pasche-Koo ja Grosshans, 1991; Torres ja muut, 1992) .

Tapauselostuksen mukaan tiourea saattoi aiheuttaa hopean-kiilloitusaineen käsittelijälle maksatulehduksen (Warholm, 1999).

Eläinkokeiden havainnot

Kokeellisesti tiourea estää kilpirauhasen toimintaa. Toissijaisena vaikutuksena voi esiintyä aivolisäkkeen kasvua sekä munasarjojen, kohdun ja eturauhasen surkastumista, samoin kuin kilpirauhaskasvaimia syöpä mukaan lukien. Myös vertamuodostaviin elimiin kohdistuneita myrkkyyvaikutuksia on raportoitu.

Altistettaessa tiineitä rottia raskauden ensimmäisenä 14 päivänä juomavedelle, jossa oli 0,2 % tioureaa, havaittiin sikiöillä luuston ja hermoston epämuodostumia sekä verenvuotoa (Kern ja muut, 1980).

Ehdotus HTP-arvoksi

Tioureaan HTP-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen vaikutukset kilpirauhasen ja lisääntymisterveyteen. Lääkkeellisen käytön perusteella tiedetään vaikutuksia kilpirauhasen olevan päivittäisellä 25-70 mg:n

annoksella, mikä vastaa 2,5-7 mg/m³ työilmapitoisuutta. Päiväannokset 10-15 mg, vastaten hengitysilman tioureapitoisuutta 1-1,5 mg/m³, eivät aiheuttaneet kilpirauhasvaikutuksia. Työntekijöillä, jotka altistuivat keskimäärin 9,5 vuoden ajan pitoisuuksille 0,6-12 mg/m³ (keskeisillä työalueilla pitoisuuksille 3,9 mg/m³), esiintyi kilpirauhasen vajaatoimintaa.

Ekstrapoloiden koko työelämän kestäväksi altistukseksi työperäisiä haittoja voidaan estää asettamalla HTP-arvoksi 0,5 mg/m³ kahdeksan tunnin altistuksessa.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta ehdottaa, että tioureaan pitkäaikaisen altistuksen HTP-arvoksi vahvistettaisiin 0,5 mg/m³ 8 tunnin vertailuajalla.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman epäpuhtauden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika						Huomautus
		8 h		15 min		Hetkellinen		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2000	-	-	-	-	-	-	-
Ruotsi	2000	-	-	-	-	-	-	-
Norja	2001	-	-	-	-	-	-	-
Tanska	2000	-	-	-	-	-	-	-
Hollanti	2000	-	0,5	-	-	-	-	iho
Saksa, MAK	2000	-	-	-	-	-	-	-
Englanti, OES	2001	-	-	-	-	-	-	-
ACGIH	2001	-	-	-	-	-	-	-
EU	2000	-	-	-	-	-	-	-
Ehdotus, Suomi	2002	-	0,5	-	-	-	-	-

Viitteet

**Dooms-Goossens, A., Chrispeels, M., De Veylder, H., ja muut (1987):
Contact and Photocontact Sensitivity Problems Associated with Thiourea**

and Its Derivatives: A Review of the Literature and Case Reports, *Br J Dermatol* 116, 573-579.

Dooms-Goossens, A., Debusschere, K., Morren, M., ja muut (1988): Silver Polish: Another Source of Contact Dermatitis Reactions to Thiourea, *Contact Dermatitis* 19, 133-135.

Geier, J. ja Fuchs, T. (1993): Contact Allergy to 4-N,N-Dimethylaminobenzene Diazonium Chloride and thiourea in Diazo Copy Paper, *Contact Dermatitis* 28, 304-305.

Kern, M., Tatar-Kiss, Z., Kertai, P., ja muut (1980): Teratogenic Effects of 2'-Thiourea in the Rat, *Acta Morphol. Acad Sci Hung* 28, 259-267.

Pasche-Koo, F. ja Grosshans, E. (1991): Eczema de Contact a la Thiouree, *Nouv Dermatol* 10, 694-696.

Roberts, F., Wright, A. ja O'Hagan, S. (1990): Hypothyroidism in Textile Workers, *J Soc Occup Med* 40, 153-156.

Talakin, Y., Kolomoiskya, M., Melekhin, V., ja muut (1985): Functional Status of the Thyroid Gland of Workers Employed in Thiourea Manufacture , *Gig Tr Prof Zabol* 9, 50-51.

Torres, V., Campos Lopes, J., Lobo,L., ja muut (1992): Occupational Contact Dermatitis to Thiourea and Dimethylthiourea from Diazo Copy Paper, *Am J Contact Dermatitis* 3,37-39.

Warholm, M. (1999): Consensus Report for Thiourea, In: Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XX, *Arbete och Hälsa* 1999:26, 97-109.

**HTLM-päivitys 18.2.2002
Antti Zitting**