

## Diasetyyli

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	431-03-8
<i>EINECS No:</i>	207-069-8
<i>Kaava:</i>	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
<i>Synonyymit:</i>	2,3-butaanidioni, butaani-2,3-dioni, dime- tyylogloksaali, 2,3-diketobutaani, 2,3- dioksobutaani
<i>Molekyylipaino:</i>	86,09
<i>Sulamispiste:</i>	-2,4 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	88 °C
<i>Tiheys:</i>	0,99 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
<i>Höyrynpaine:</i>	7,6 kPa
<i>Vesiliukoisuus:</i>	200 g/l
<i>Log P<sub>ow</sub> (n-oktanoli/vesi jakaantu- miskerroin):</i>	-1,34
<i>Leimahduspiste:</i>	6 °C
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 3,58 mg/m <sup>3</sup> (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,279 ppm

Diasetyyli on huoneenlämmössä keltavihreä liuos. Sillä on voimakas voin aromi.

#### Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit:  
Ei luokitusta.

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

(EU 2008)

#### Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Diasetyyliä esiintyy laakerinlehdissä, kasviöljyissä, oluessa, voissa, viinietikassa ja muissa elintarvikkeissa. Sitä muodostuu oluen ja viinin valmistuksessa sekä kahvia paahdettaessa. Myös tupakansavu sisältää diasetyyliä. Asetaldehydi metaboloituu ni-  
säkkäissä diasetyyliksi.

Teollisesti syntetisoitua diasetyyliä käytetään keinotekoisena makuaineena esimerkiksi useissa elintarvikkeissa, joihin halutaan voini tai kerman kaltainen aromi. Elintarvikkeisiin lisätään tällöin yleensä pieniä diasetyylimääriä sisältävää aromivalmistetta, joka suurimmaksi osaksi koostuu kantaja-aineista. Työperäistä altistumista diasetyylille ei silloin käytännössä tapahdu.

Työntekijöiden altistumista voi lähinnä esiintyä tilanteissa, joissa käsitellään neste-mäistä diasetyyliä. Korkeita diasetyyliyipitoisuuksia on havaittu erityisesti mikropopcor-neja valmistavissa laitoksissa, joissa diasetyyliä on käytetty voini aromina. (SCOEL 2014). Suomalaisessa elintarviketeollisuudessa ei käytetä diasetyyliä mikropopcornei-hin.

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan diasetyyliä ei val-mistettu Suomessa vuonna 2014. Sen maahantuontimäärä oli 2,2 tonnia, käyttötarkoi-tuksella lääkkeet ja niiden raaka-aineet.

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan diasetyyliä on vuosina 2004–2015 määritetty vain kahdelta työpaikalta (puuteollisuus ja ravintola) otetuista näyt-teistä. (TTL 2015).

## Aineenvaihdunta

Kirjallisuudesta ei löydy tarkempaa tietoa diasetyylin imeytymisestä tai aineenvaihdun-nasta ihmisillä. Imeytymisen osalta tärkein reitti on hengitysteitse, altistuttaessa kaasu-maiselle diasetyylille. Todennäköisesti myös ihon läpi imeytyy merkittäviä määriä dia-setyyliä. Arviota on tehty CDC (Centers of Disease Control) ihon läpäisevyyslaskurilla joka perustuu diasetyylin molekyyli-painoon, konsentraatioon vedessä sekä laskuvaki-oon. Kolme arviota imeytymisestä on tehty vaihdellen 0,014–0,173 mg/h/cm<sup>2</sup>, vastaten 28–340 mg/h 2000 cm<sup>2</sup> altistunutta pinta-alaa kohden (SCOEL 2014).

Laskennallis-fysiologisessa mallissa verrattiin diasetyylin imeytymistä ja kudonskon-sentraatiota ihmisten ja rottien hengitysteissä. Rotilla imeytyminen oli 78 % pitoisuu-della 5 ppm ja 62 % pitoisuudella 22 ppm joten diasetyylin imeytyminen oli suhteelli-sesti suurempaa pienellä altistuksella. Elimistön sisäinen aineenvaihdunta on merkit-tävä tekijä imeytymismäärän kontrolloinnissa, koska aineenvaihduntareittien täyttymi-nen johti kohonneeseen imeytymiseen distaalisisistä hengitysteistä. Rotilla 1 ppm pitoi-suudessa alle 2 % sisään hengitetystä diasetyylistä kulkee pienten keuhkoputkien kautta. Arvion mukaan ihmisellä lepotilassa 8 % menee pienten keuhkoputkien läpi. Kevyen kuormituksen aikana määrä nousee 24 %:iin. Keuhkokudoksen diasetyyliyipoi-suuden arvellaan ihmisillä olevan 1 ppm pitoisuudessa suurempi kuin rotilla. (Gloede et al. 2011)

Diasetyylin (pitoisuus 100 ppm) ja voihapon (30 ppm) vuorovaikutusta tutkittiin rottien ylähengitysteissä. Diasetyyli metaboloituu diasetyylyireduktaasin avulla jonka estäjä voihappo on. Pelkän diasetyylin imeytyminen oli 36 %, mutta yhdessä voihapon kanssa se pieneni 31 %:iin. Ylähengitysteiden aineenvaihdunnan esto voi edistää kulkeutu-mista alahengitysteihin ja siellä voi silloin esiintyviä myrkyllisiä vaikutuksia (Morris ja Hubbs 2009).

Radioaktiivisesti leimatulla diasetyylillä tehdyssä kokeessa (RTI 1997) tutkittiin rotilla diasetyylin poistumista elimistöstä. Ensimmäisen 24 tunnin aikana virtsaan, ulosteisiin ja ulohengitysilmaan kulkeutui 86–87% kokonaismäärästä.

## **Terveysvaikutukset**

SCOEL (2014), DFG (2015) ja ACGIH (2015) dokumenteissa on laajasti kuvattu diasetyylin terveysvaikutuksia. Tässä muistiossa referoidaan ainoastaan tärkeimpiä tutkimustuloksia.

## **Ihmisiä koskevat tiedot**

### **Akuutit vaikutukset**

Suurille ilmapitoisuuksille altistuminen voi aiheuttaa keskushermostolamaa (IPCS 2007). Hendrick (2008) mukaan terve 36-vuotias tupakoimaton mies altistui yhden päivän aikana useita tunteja kuumennetulle diasetyyliseokselle. Työpäivän viimeisinä tunteina silmät punoittivat ja rähmivät. Hän sai kortisonia ja antihistamiinia ja oireet lievittyivät muutamassa päivässä. Yhdeksän kuukautta altistumisesta tehdyt testi viittasivat pienien ilmateiden sairauteen. (Hendrick 2008).

Popcorn-tehtaan työntekijöillä raportoitiin silmien, ihon ja nenän ärsytysoireita. (Kanwal 2003, Kanwal ja Martin 2003, NTP 2007). Mitatut ilmapitoisuudet kahdessa tehtaassa olivat 1,1 ppm ja 98 ppm (Kanwal ja Martin 2003).

29 vapaaehtoiselle koehenkilölle tehdyssä 48 tunnin lapputestissä, jossa altisteena oli 2 % diasetyyliä vaseliinissa, ei nähty ihon ärsytystä eikä herkistymistä (NTP 2007).

### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Altistuminen voiaromina käytetylle diasetyylihöyrylle on aiheuttanut erilaisia hengitystieoireita. Useat työntekijät ovat saaneet myös vakavampi sairauksia kuten *bronchiolitis obliterans*:ia (popcornkeuhko), joka tunnetaan myös nimellä konstriktioiva bronkioliitti, jolla tarkoitetaan pysyvää pienten keuhkoputkien ahtautta, jossa ilmateitä ahtauttaa limakalvon alle muodostunut sidekudos keuhkorakkuloiden seinämissä. Lääketieteessä tunnetaan vastaavia tapauksia mm. kloorista ja typpioksidista, mutta nämä ovat yleensä liittyneet äkillisiin päästöihin. Diasetyylille altistuneiden ei ole voitu todeta joutuneen alttiiksi tällaisille äkillisille, korkeille pitoisuuksille. (Akpinar-Elci et al. 2004, Kreiss et al. 2002, 2007, van Rooy et al. 2007, 2009).

Myös erittäin vakavia, keuhkonsiirtoon tai kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu (Egilman ym. 2007, Akpinar-Elci ym. 2004, Parmet ja von Essen 2002).

Myös muita hengitysteiden sairauksia kuten astma, krooninen keuhkohtauma-tauti (COPD), allerginen keuhkotulehdus ja keuhkokuume on yhdistetty altistumiseen voiaromivalmisteille, mutta tieteellinen näyttö ei ole yhtä selvä kuin *bronchiolitis obliterans*:in kohdalla (Kreiss ja Hubbs 2010).

Viimeisen kymmenen vuoden aikana on julkaistu useita epidemiologisia tutkimuksia, joissa on pyritty selvittämään diasetyylialtistumisen osuutta tehdastyöntekijöiden hengitystieoireisiin. SCOEL (2014) ja DFG (2015) referoivat yksityiskohtaisesti näitä tutkimuksia. Kreiss ym. (2002) raportissa analysoitiin 135 työntekijän joukkoa, ja siinä esiintyviä hengitystieoireita sekä muutoksia keuhkofunktiossa. Näiden tietojen pohjalta oli mahdollista johtaa diasetyylin kumulatiivisen altistumisen NOAEC-arvoksi 0,65

ppm-vuotta (SCOEL 2014). Lockey ym. (2009) 725 työntekijää käsittäneessä selvityksessä nähtiin yhteys diasetyylialtistumisen ja keuhkojen sekuntikapasiteetin (FEV<sub>1</sub>) laskun välillä ainoastaan kumulatiivisen altistumisen ollessa yli 0,8 ppm-vuotta.

### **Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus**

Diasetyylin aiheuttamia genotoksisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia ihmisillä ei ole tiedossa.

## **Eläinkokeiden havainnot**

### **Akuutit vaikutukset**

Altistettaessa rottia neljä tuntia diasetyylihöyrylle pitoisuuksilla 2250, 5200 ja 23900 ppm kaikki eläimet kuolivat kahdella korkeimmalla altistumistasolla (BASF 1993). LC50-arvon arvioidaan olevan 2250–5200 ppm. Altistuminen 23900 ppm pitoisuudelle aiheutti atelektaasia, keuhkoödeemaa, keuhkoputkien turvotusta sekä nesteen kertymistä keuhkopussiin. Mikroskooppiset löydökset keskimmaisella ja korkealla annoksella olivat runsasverisyyttä keuhkoissa, kohtalainen emfyseema, sentrilobulaarinen liikakasvu, hepatosyyttien rappeutuminen sekä kuolio munuaisten tubuluksissa.

Hubbs ym. (2002) tutkimuksessa rottia altistettiin kuusi tuntia kuumennetulle voiaromille ja tutkittiin vuorokausi altistuksen jälkeen. Diasetyylin pitoisuuksilla 285–371 ppm havaittiin laajoja hengitysteiden vaurioita lähinnä pääkeuhkoputkissa. Keuhkorakuloissa ei havaittu vaikutusta. Pitoisuuksilla 203–371 ppm havaittiin nuhaa.

Hubbs ym. (2008) tutkivat myös akuuttia myrkyllisyyttä puhtaalla diasetyylihöyryllä rotilla pitoisuuteen 365 ppm asti (aikapainotettu keskiarvo, TWA), joko kuuden tunnin jatkuvalla altistuksella tai neljällä lyhyellä voimakkaalla altistuksella. Erillinen koe-ryhmä sai hengitettynä yhden pulssin noin 1800 ppm diasetyyliä (92,9 ppm, 6 tuntia TWA). Altistuminen diasetyylille johti epiteelin kuolioon ja tulehdukseen nenän, kurkunpään, henkitorven ja keuhkoputkien alueella. Keuhkoputkissa ilmeni vaikutuksia 294,6 ppm suuremmilla pitoisuuksilla. Henkitorven ja kurkunpään vaikutuksia ilmeni pitoisuuksilla 224 ppm tai yli. Tekijät päättelivät, että vaikutukseton annostaso (NOAEC) hengitettynä oli alle 92,9 ppm (Hubbs ym. 2008).

Vaikutuksia nenään tutkittiin rotilla diasetyylin pitoisuudella 240 ppm kuuden tunnin altistumisen jälkeen. Diasetyyli aiheutti nekrotisoivan nuhan ja vaurioita henkitorveen (Hubbs ym.2012).

Diasetyylin akuutin oraali-altistumisen LD50-arvoksi rotilla on raportoitu 3000–3400 mg/kg (Colley ym 1969). NTP:n raportin mukaan LD50-arvot olisivat 1580 mg/kg rotilla, 250 mg/kg hiirellä ja 990 mg/kg marsulla. Ihon LD50 on yli 5000 mg/kg kanilla (NTP 2007).

Kaneilla diasetyylin on todettu aiheuttavan vakavaa iho- ja silmä-ärsytystä.(NTP 2007)

Hiirillä tehdyssä diasetyylin ärsyttävyyttä tutkivassa kokeessa (2 tunnin altistus) ärsytys oli konsentraatioriippuvaista ja ärsytti kaikkia hengitysteiden osia. Myöhemmin alkoi ilmanvirtauksen pienentyminen sekä keuhkoärsytys. NOAEC oli jokaiselle vaikutukselle yli 100 ppm ja kirjoittajat arvioivat ärsytyskynnyksen tulevan ihmisillä yli 20 ppm

pitoisuuksissa. Kirjoittajat raportoivat myös että toistuva altistuminen korkealle diasetyylipitoisuudelle vähensi ärsytyksen varoitussignaaleita hiirissä arvelen, että ärsytysvaikutukset voivat olla erityisen salakavalia (Larsen et al. 2009).

Diasetyylillä ennustettiin olevan mahdollisia herkistäviä ominaisuuksia hiirillä (Anderson ym. 2007), joskaan biologisesti merkitsevää veren kokonais-IgE tason nousua ei diasetyylillä todettu.

### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Altistettaessa hiiriä 400 ja 200 ppm pitoisuuksille kuusi tuntia päivässä viitenä peräkkäisenä päivänä nähtiin muutamien kuolemantapauksien lisäksi vakavia histologisia muutoksia hengitysteissä. Altistuksen ollessa 100, 200 tai 400 ppm, 1 h/päivä kahden tai neljän viikon ajan, kuolemia ei esiintynyt. Peribronkiaalista inflammaatiota nähtiin myös näissä pitoisuuksissa, muuta muutoin vaikutukset olivat lievempiä. (Morgan ym. 2008).

Morgan ym. (2008) altistivat myös hiiriä pidempiä aikoja, 6 tai 12 viikkoa pitoisuuden ollessa 25, 50 tai 100 ppm. Tällöin ei esiintynyt kuolemantapauksia. Peribronkiaalista tulehdusta nähtiin 50 ppm ja 100 ppm pitoisuuksissa, vaikutusten ollessa lievempiä 50 ppm:ssä. Tällaisten tulehdusvaikutusten osalta NOAEC:iksi saatiin 25 ppm. Siinä pitoisuudessa nähtiin kuitenkin nenässä lievää metaplasiaa ja tulehdusta. Morgan ym. (2008) totesivat, että eläinkokeissa tehdyt havainnot ovat samankaltaisia kuin ihmisissä nähdyssä *bronchiolitis obliterans*:issa

### **Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus**

Hiirillä tehdyssä kokeessa, jossa annokset olivat 500 mg/kg asti, ei havaittu diasetyylillä olevan genotoksisia vaikutuksia (NTP 2007).

Diasetyylialtistuminen johti heikosti positiivisiin tuloksiin *Salmonella*-testesissä ja positiivisiin tuloksiin *E.colilla* sekä hamsterin munasarjan soluilla (CHO) tehdyissä genotoksiuustesteissä (SCOEL 2014).

Eläinkokeita pitkäaikaiselle altistumiselle ei ole tehty. 24 viikon tutkimuksessa jossa hiirille annettiin 1,7 tai 8,4 g /kg diasetyyliä intraperitoneaali-injektiona näytti keuhko-kasvaimia ilmaantuvan enemmän kuin kontrolliryhmän eläimillä, mutta toistetussa tutkimuksessa ilmaantuvuudessa ei altistuneilla ollut eroa altistumattomiin (Stoner et al. 1973).

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Sikiönkehitystä on tutkittu hamstreilla, hiirillä ja rotilla vastaten 16,74, 345 ja 1600 mg/kg/päivä. Ei havaittu vaikutuksia kuolleisuuteen, painoon, lisääntymisparametreihin tai makroskooppisiin epämuodostumiin (WHO 1999).

## Diasetyylin riskinarviointia

SCOEL:in arvion mukaan diasetyylin ensisijaisia kohde-elimä ovat hengitystiet ja keuhkot. Pahimmassa tapauksessa altistuminen voi johtaa hengenvaaralliseen tautiin (*bronchiolitis obliterans* – popcornikeuhko). Ehdottaessaan työhygieenistä raja-arvoa SCOEL (2014) otti lähtökohdaksi Kreiss ym. (2002) tutkimuksesta johdetun kumulatiivisen altistumisen NOAEC-arvion 0,65 ppm-vuotta, josta laskettiin koko työuraa kattavaksi NOAEC:iksi 0,05 ppm. Huomioiden mahdolliset erityisherät ryhmät, SCOEL päätyi ehdottamaan kahdeksan tunnin työhygieeniseksi raja-arvoksi pitoisuutta 0,02 ppm (0,07 mg/m<sup>3</sup>). Koska hetkelliset korkeat diasetyyli-pitoisuudet voivat aiheuttaa vaurioita hengitysteissä ehdotti SCOEL lyhyen altistumisen arvoksi pitoisuutta 0,10 ppm (0,36 mg/m<sup>3</sup>).

SCOEL arvioi, että ihohuomautukselle ei ole tarvetta, vaikka diasetyyli saattaakin imeytyä ihon kautta, koska kaikki havaitut vaikutukset ovat olleet hengitystiealtistumisen seurauksena paikallisia vaikutuksia.

Suosittellessaan työhygieenistä raja-arvoa Saksaan, MAK-komissio käytti pääosin samoja perusteluita kuin SCOEL (DFG 2015) päätyessään pitkäaikaisen altistumisen arvoon 0,02 ppm. Kreiss ym. (2002) tutkimuksen lisäksi MAK-komissio perusteli arvoaan nojautumalla myös Lockey ym. (2009) tutkimukseen, joiden mukaan keuhkofunktio muutoksia (sekuntikapasiteetin muutoksia) ei ole odotettavissa kumulatiivisen altistumisen ollessa 0,8 ppm-vuotta. Arvoa 0,02 ppm ehdotettiin myös lyhytaikaisen altistumisen (15 minuuttia) arvoksi, koska haluttiin suojata työntekijöitä piikkipitoisuuksilta, joilla saattaa olla merkitystä palautumattomien vaikutusten kehittämisessä.

ACGIH (2015) on kahdeksan tunnin raja-arvoksi asettanut 0,01 ppm, ja lyhytaikaisen altistumisen arvoksi 0,02 ppm. Myös ACGIH pohjasi arvonsa Lockey ym. (2009) raporttiin, huomioiden myös kaikki muut relevantit julkaisut. Lyhytaikaisen altistumisen osalta ACGIH totesi, että ei voi poissulkea, etteikö hetkellisillä korkeilla pitoisuuksilla voi olla merkitystä kroonisten vaikutusten kehittämisessä (Kanwal ym. 2006). Tämän takia annettiin myös lyhytaikaisen altistumisen raja-arvo.

**HTP-arvon perusteet**

Diasetyylin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen keuhko- ja hengitystievaikutukset.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että diasetyylin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen 8 tunnin HTP-arvoksi 0,02 ppm (0,07 mg/m<sup>3</sup>). Vaikutuksia voivat ilmetä lyhyenkin altistumisajan jälkeen, minkä takia esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 0,10 ppm (0,36 mg/m<sup>3</sup>).

### 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 <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Suomi	2014	-	-	-	-	
Ruotsi	2012	-	-	-	-	
Norja	2013	-	-	-	-	
Tanska	2012	-	-	-	-	
Belgia	2015	-	-	-	-	
Iso-Britannia	2015	-	-	-	-	
Ranska	2015	-	-	-	-	
Saksa (AGS)	2015	0,02	0,071	0,02	0,071	
Saksa (DFG)	2015	0,02	0,071	0,02	0,071	
Sveitsi	2015	-	-	-	-	
EU (SCOEL)	2014	0,02	0,07	0,10	0,36	
USA (ACGIH)	2015	0,01	0,04	0,02	0,07	
Ehdotus, Suomi	2016	0,02	0,07	0,10	0,36	

(ACGIH 2015, IFA 2015, STM 2014)

\* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2015).

\*\* Ei tietoa



## Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2015). 2015 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0113CD. Cincinnati, USA.
- Akpinar-Elci M, Travis WD ym. (2004). Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur J Respir J* 24:298-302.
- Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, Christiani DC (2015). Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect* DOI:10.1289/ehp.1510185
- Anderson SE, Wells JR ym. (2007). Evaluation of the contact and respiratory sensitization potential of volatile organic compounds generated by simulated indoor air chemistry. *Toxicol Sci* 97:355-363.
- BASF (1993). Study on the acute inhalation toxicity LC50 of diacetyl FCC as a vapour in rats. Project No. 1310247/927010. Siteerattu julkaisussa SCOEL (2014).
- Colley J, Gaynt LF ym. (1969). Acute and short-term toxicity of diacetyl in rats. *Food Cosmet Toxicol* 7:571-582.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2015): Diacetyl [MAK Value Documentation, 2015]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb43103d0058/pdf>
- Egilman D, Milloux C, Valentin C (2007). Popcorn-worker lung caused by corporate and regulatory negligence: an avoidable tragedy. In *J Occup Environ Health* 13:85-98.
- EY, Euroopan yhteisö (2008). Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI. .
- Gloede E, Cichocki JA ym. (2011). A validated hybrid computational fluid dynamics-physiologically based pharmacokinetic model for respiratory tract vapor absorption in the human and rat and its application to inhalation dosimetry of diacetyl. *Toxicol Sci* 123:231-246.
- Hendrick DJ (2008). "Popcorn worker's lung" in Britain in a man making potato crisp flavouring. *Thorax* 63:267-268.
- Hubbs AF, Battelli LA ym. (2002). Necrosis of nasal and airway epithelium in rats inhaling vapors of artificial butter flavouring. *Toxicol Appl Pharmacol* 185: 128-135.
- Hubbs AF, Cumpston AM ym. (2012). Respiratory and olfactory cytotoxicity of inhaled 2,3-pentanedione in Sprague-Dawley rats. *Am J Pathol* 181:829-844.
- Hubbs AF, Goldsmith WT ym. (2008). Respiratory toxicologic pathology of inhaled diacetyl in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol* 36:330-344.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2015): GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). [http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform\\_gw.aspx](http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform_gw.aspx)
- IPCS, International Programme for Chemical Safety (2007). 2,3-Butanedione. International Chemical Safety Cards, ICSC:1168.
- Kanwal R (2003). Letter regarding findings from February 2002. Health Hazard Evaluation (HHE) at plant dated May, 13, 2003. HETA 2002-0089. <http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2002-0089-letter.pdf>
- Kanwal R ja Martin SB Jr (2003). Letter regarding findings from August 2001. Health Hazard Evaluation (HHE) at plant dated July 2, 2003. HETA 2001-0517. <http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2001-0517-letter.pdf>
- Kanwal R, Kullman G ym. (2006). Evaluation of flavorings-related lung disease risk at six microwave popcorn plants. *J Occup Environ Med* 48: 149-157.
- Kreiss K, Goma A ym. (2002). Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *New Engl J Med* 347:330-338.
- Kreiss K (2007). Flavoring-related bronchiolitis obliterans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7:162-167.
- Kreiss K ja Hubbs A (2010). Letter to the Editor: RE: Galbraith D and Weill D (2009). Popcorn lung and bronchiolitis obliterans: a critical appraisal. *Int Arch Occup Environ Health* 83:467-469.
- Larsen ST, Alarie Y ym. (2009). Acute airway effects of diacetyl in mice. *Inhal Toxicol* 21: 1123-1128.
- Lockey JE, Hilbert TJ ym. (2009). Airway obstruction related to diacetyl exposure at microwave popcorn production facilities. *Eur Respir J* 34: 63-71.
- Morris JB ja Hubbs AF (2009). Inhalation dosimetry of diacetyl and butyric acid, two components of butter flavoring vapors. *Toxicol Sci* 108: 169-180.
- Morgan DL, Flake GP ym. (2008). Respiratory toxicity of diacetyl in C57BL/6 mice. *Toxicol Sci* 108: 173-183.
- NTP, National Toxicology Program (2007). Chemical review document for artificial butter flavoring and constituents. Diacetyl (CAS No. 431-03-8) and acetoin (CAS No. 513-86-0). Supporting nomination for toxicological evaluation by the National Toxicology Program, January 2007. Prepared for National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, US Department of Health and Human Services Research Triangle Park, NC. [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem\\_background/exsumpdf/artificial\\_butter\\_flavoring.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/artificial_butter_flavoring.pdf)
- Parmet AJ ja von Essen S (2002). Rapidly progressive, fixed airway obstructive disease in popcorn workers: a new occupational pulmonary illness? *J Occup Environ Med* 44: 216-218.

- RTI, Research Triangle Institute (1997). Final report on disposition and excretion of [14C]2,3-butadiene in male rats following oral administration. RTI Study No. 64U-6855. Report from RTI to National Institute of Environmental Sciences, Research Triangle Park, NC. Siteerattu julkaisussa SCOEL (2014).
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2014): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for diacetyl. June 2014.  
<http://ec.europa.eu/social/keyDocuments.jsp?type=0&policyArea=0&subCategory=0&country=0&year=0&adySearchKey=scoel&mode=advancedSubmit&langId=fi>
- Stoner GD, Shimkin MB ym. (1973). Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in Strain A mice. *Cancer Res* 33: 3069-3085.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2014): HTP-arvot 2014. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisu 2014:2.  
[http://www.stm.fi/c/document\\_library/get\\_file?folderId=9882186&name=DLFE-30018.pdf](http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=9882186&name=DLFE-30018.pdf)
- TTL, Työterveyslaitos (2015): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki.  
[http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten\\_altistumismittausten\\_rekisteri/Sivut/default.aspx](http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx)
- van Rooy FG, Rooyackers JM ym. (2007). Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavourings. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 498-504.
- van Rooy FG, Smit LAM ym. (2009). A cross-sectional study of lung function and respiratory symptoms among chemical workers producing diacetyl for food flavourings. *Occup Environ Med* 66: 105-110.
- WHO, World Health Organization (1999). FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives; WHO Food Additives Series 42: Safety evaluation of aliphatic acyclic and alicyclic alpha-diketones and related alpha-hydroxyketones. IPCS, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva.