

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

12.12.2017

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

<i>CAS No:</i>	10102-44-0
<i>Indeksi No:</i>	007-002-00-0
<i>EINECS No:</i>	233-272-6
<i>Kaava:</i>	NO ₂
<i>Synonyymit:</i>	typpiperoksidi
<i>Molekyylipaino:</i>	46,01
<i>Sulamispiste:</i>	-11,2 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	21,2 °C (101,3 kPa)
<i>Tiheys:</i>	1,45 g/cm ³ (20 °C, 101,3 kPa)
<i>Suhteellinen höyryn tiheys:</i>	1,59 (ilma = 1)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 1,91 mg/m ³ (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m ³ = 0,524 ppm
<i>Log K_{ow} (n-oktanoli/vesi jakaantumis-kerroin):</i>	-0,58
<i>Höyrynpaine:</i>	96 kPa (20 °C) 52 kPa (80 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	0,1 – 0,4 ppm

Typpidioksidi on eri lämpötiloissa joko väritön kiinteä aine, keltainen neste tai punaruskea kaasu, jolla on pistävän ärsyttävä tuoksu. Se esiintyy tasapainotilassa dimeerinsä dityppitetroksidin N₂O₄ kanssa. Tasapainotilassa koostumus on lämpötilasta riippuvainen; 25 °C:ssa typpidioksidin osuus on 25 % koostumuksesta, korkeammissa lämpötiloissa (n. 100 °C) kaasu on lähes kokonaan typpidioksidina. Laimeana seoksena esimerkiksi ilmassa typpidioksidin osuus on suurempi. Typpidioksidi alkaa hajota typpioksidiksi ja hapeksi yli 150 °C lämpötilassa ja se on hajonnut kokonaan noin 650 °C:ssa. Typpidioksidi on syövyttävä ja vahva hapetin. Se liukenee hitaasti veteen muodostaen typpihapoketta ja typpihappoa. (DFG 2005, SCOEL 2014a, Thiemann ym. 2000, WHO 1997)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Press. Gas, Ox. Gas 1, Acute Tox. 2*, Skin Corr. 1B
 CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H270, H330, H314
 Erityinen pitoisuusraja: STOT SE 3, H335: $C \geq 0,5 \%$

Direktiivin 67/548/ETY mukaiset merkinnät:

Varoitusmerkit: T+

R-lauseet: R26-34

Konsentraatorajat: T+; R26: $C \geq 10 \%$

T; R23: $1 \% \leq C < 10 \%$.

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

(EU 2008)

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Typpidioksidia syntyy ilmassa olevasta tyypestä ja hapesta erilaisissa palamisprosesseissa sekä typpioksidin hapettuessa typpidioksidiksi. Typpidioksidille ja typpioksidille altistutaan aina jossain määrin samanaikaisesti. Typpidioksidin valmistus lopputuotteena käytettäväksi on vähäistä. Sitä käytetään runsaasti Euroopan unionissa kemiallisena välituotteena, etenkin typpihapon ja lannoitteiden valmistuksessa. Merkittävästi typpidioksidia voi syntyä öljytuotteiden palamisessa bensiini- ja dieselpolttoaineissa sekä lämpövoimaloissa. Liikenteessä korkeimpia typpidioksidin pitoisuuksia esiintyy yleensä aamun ja iltapäivän ruuhkaliikenteessä. Työperäistä altistumista voi tapahtua myös mm. hitsauksessa, poltto- ja plasmaleikkauksessa, kaivostyössä ja tunnelityömailla sekä räjäytystöissä näissä suljetuissa tiloissa. Dieselpolttoaineet voivat olla huomattava altistumislähde kaivos- ja tunnelityössä sekä autolauttojen lastauksessa. Typen oksideille voi altistua myös typpihappoa sekä nitraatti- ja nitriittiliuoksia käsiteltäessä mm. metallien peittauksessa ja maataloudessa viljasiloissa. Typpidioksidia syntyy myös teollisuuden prosesseissa, jäähalleissa jäänhoitokoneiden tuottamana ja tupakanpoltossa. Hitsaus- ja polttoleikkaustyössä on Suomessa arvioitu altistuvan typen oksideille noin 10 000 työntekijää ja kaivostyössä työskentelevistä 2500 työntekijästä noin kolmasosa. (DFG 2005, Engström 2008, Leikauf ja Prows 2001, SCOEL 2014a, TTL 2005)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan typpidioksidia ei valmistettu Suomessa vuonna 2010–2013. Sen maahantuontimäärä oli vuonna 2010 1,2 tonnia, vuonna 2011 0,1 tonnia ja vuosina 2012–2013 ei maahantuontia. Typpidioksidia sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2015 yhteensä 2 kpl käyttötarkoituksella laboratoriokemikaali.

Työperäinen altistuminen

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan typpidioksidista tehdyissä työhygieenisissä ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2004–2007 mittauksen keskiarvopitoisuus oli 0,53 ppm ($1,0 \text{ mg/m}^3$) ja mediaanipitoisuus 0,10 ppm ($0,19 \text{ mg/m}^3$). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 20 ppm (38 mg/m^3). Mittauksia tehtiin yhteensä 131 kpl. Tässä muistiossa ehdotettu HTP-arvo (0,5 ppm) ylittyi vuosina 2004–2007 kymmenessä

tapauksessa. Näistä näytteistä kuusi oli konepaja-/metalliteollisuudesta, kaksi kaivosalalta ja kaksi koneiden ja laitteiden valmistuksesta.

Typpidioksidin ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2008–2011 mittausten keskiarvopitoisuus oli 1,18 ppm ja mediaanipitoisuus 0,18 ppm. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 59,7 ppm. Mittauksia tehtiin yhteensä 67 kpl. Määritysraja vuosina 2004–2011 vaihteli välillä 0,01–3,3 ppm. Typpidioksidin ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2012–2014 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,15 ppm ja mediaanipitoisuus 0,10 ppm. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 0,60 ppm. Mittauksia tehtiin yhteensä 37 kpl. Määritysraja vuodesta 2012 lähtien oli pääsääntöisesti 0,01–0,1 ppm. Ajanjaksolla 2008–2014 pitoisuus 0,5 ppm ylittyi kymmenen kertaa. Näistä näytteistä kuusi oli kaivosalalta, kaksi oli elintarviketeollisuudesta, yksi maanpuolustuksesta/puolustusvoimista ja yksi värien ja pigmenttien valmistuksesta. (TTL 2017).

Teollisuuden ilmoittamien tietojen mukaan typpidioksidin keskimääräiset pitoisuudet ovat Suomessa eräissä kaivosalan yrityksissä olleet noin 0,6–1 ppm. Räjähdyksen jälkeen on mitattu korkeampia pitoisuuksia. Myös lannoiteteollisuudessa esiintyy altistumista typpidioksidille, jolloin keskimääräiset pitoisuudet voivat olla yli 0,5 ppm.

Yhdysvalloissa vuosina 1998–2001 toteutetussa laajassa dieselpakokaasualtistumista kaivosympäristöissä selvittäneessä hankkeessa maanalaista kaivostyötä tekevien työntekijöiden keskimääräinen altistumistaso typpidioksidille oli 0,1–0,6 ppm maanalaisessa kaivostyössä ja 0,01–0,06 ppm maan pinnalla (Coble ym. 2010). Aikaisemmissa tutkimuksissa maanalaisissa kaivoksissa raportoidut keskimääräiset altistumistasot ovat olleet 0,2–5,5 ppm NO₂ (Pronk ym. 2009).

Ruotsissa ja Norjassa vuosina 1996–2004 toteutetuissa tutkimuksissa tunnelityömailla työskentelevien altistumistasot olivat 0,2–0,9 ppm NO₂ (Ulfvarson ym. 1991; Bakke ym. 2001; Lewne ym. 2007). Norjassa vuonna 2010–2011 toteutetussa tutkimuksessa keskimääräiset altistumistasot olivat matalampia; 0,09 ppm NO₂ (Bakke ym. 2014). Maanpäällisillä rakennustyömailla keskimääräiset altistumistasot ovat olleet luokkaa 0,02–0,3 ppm NO₂ (Pronk ym. 2009). Lewne ym. (2007) tutkimuksessa raportoitii lisäksi bussi-, rekka- ja taksinkuljettajien sekä rakennustyömaan dieselkoneiden kuljettajien keskimääräisiksi altistumistasoiksi 0,02–0,03 ppm NO₂. Bussi- ja rekkahallien mekaanikkojen altistumistaso oli noin 0,05 ppm NO₂.

Aineenvaihdunta

Ihmisen hengitysteitse saamasta typpidioksidista elimistöön imeytyi 80–90 % normaalisti hengitettäessä, ja 91–92 % maksimaalisessa hengitystiheydessä (Wagner 1970). Astmaatikoilla imeytyminen oli hieman vähäisempää (72 % ja 87 %) (Bauer ym. 1986). Koe-eläimillä on todettu matalampaa typpidioksidin imeytymistä (apinoilla 50–60 %) typpidioksidin levittäytyessä ylähengitysteiden kautta keuhkoihin. Sekä ylähengitysteissä että keuhkoissa typpidioksidista syntyy typpihapoketta ja typpihappoa. Imeydyttyään elimistöön typpidioksidi ja sen aineenvaihduntatuotteet voivat jäädä keuhkoihin pitkittyneeksi ajaksi poistuen hitaasti altistumisen päätyttyä. Keuhkoista aineenvaihduntatuotteet leviävät verenkiertoon ja virtsaan (Goldstein ym. 1977, SCOEL 2014a). Huonon vesiliukoisuuden johdosta pääosa typpidioksidista päätyy alahengitysteihin ja keuhkoihin, joten pääosa aineenvaihduntatuotteina syntyvistä hapoista ja niiden nitriitti- ja nitraattisuoloista muodostuu keuhkoissa aiheuttaen ärsyttävän ja syövyttävän vaikutuksen (ACGIH 2015, DFG 2005, Saul ja Archer 1983, SCOEL 2014a).

Vahvana hapettimena typpidioksidi hapettaa solukalvon lipidejä (lipidiperoksidaatio) ja proteiineja aiheuttaen soluvaurioita (HCN 2004, Leikauf ja Prows 2001). Typpidioksidiradikaali voi reagoida elimistön biomolekyylien kanssa muodostaen mm. 3-nitrotyrosiinia, alkyylinitriittejä, reaktiivisia alkyyliradikaaleja ja muita reaktiotuotteita (Kirsch ym. 2002). Typpidioksidiradikaalin aikaansaamassa radikaaliketjureaktiossa alkyyliradikaalit voivat hapettua peroksyyliradikaaleiksi johtaen lipidiperoksidaatioon. Keuhkoissa tapahtuva lipidiperoksidaatio vapauttaa etaania uloshengitysilmaan.

Hiiriä altistettaessa 40 ppm:ssä typpidioksidia 1–2 tunnin ajan veren nitriittipitoisuus nousi maksimitasolle 10 minuutin ja veren nitraattipitoisuus 30 minuutin kuluttua altistumisen alkamisesta, pysyen samalla tasolla altistumisen päättymiseen saakka (Oda ym. 1981). Nitraattipitoisuus oli noin 10 kertaa nitriittipitoisuutta korkeampi. Tunnin mittaisen altistumisen päätyttyä nitriitin pitoisuus laski nopeasti puoliintumisajan ($t_{1/2}$) ollessa useita minutteja. Nitraatin puoliintumisaika oli noin tunti.

Hiiriä altistettaessa 1,2–8,8 ppm:ssä typpioksidia 24 tunnin ajan todettiin virtsan nitraattipitoisuuden kasvavan lineaarisesti ilman typpioksidipitoisuuden kasvaessa (Saul ja Archer 1983). Kohonnutta nitraattipitoisuutta havaittiin virtsassa kolmen päivän ajan altistumisen päättymisestä.

Eläinkokeiden perusteella arvioidaan, että myös ihmisillä typpidioksidi poistuu pääasiassa virtsaan nitraattina (HCN 2004).

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Lyhytaikaisesta typpidioksidille altistumisesta on lukuisia tutkimuksia.

Vanhemman tutkimuksen mukaan vapaaehtoisten koehenkilöiden hengitettyä typpidioksidia 10 ppm:n pitoisuudessa kahden ja kuuden tunnin ajan veren methemoglobiinitaso pysyi normaalina. Kahden tunnin altistuminen 20 ppm:n pitoisuudessa nosti methemoglobiinitasoa 1 % (Henschler ja Lutge 1963).

Lyhytaikaisen matalan typpidioksidi-altistumisen on havaittu vaikuttavan keuhkojen toimintaan sekä terveillä koehenkilöillä että astmaattikoilla (Bylin ym. 1985, Bylin ym. 1988). Koehenkilöitä altistettaessa 0,25–0,5 ppm:ssä typpidioksidia 20–30 minuutin ajan neljänä eri päivänä mitattiin vähäisiä muutoksia keuhkojen toimintaa mittaavissa parametreissa. Terveiden koehenkilöiden ja astmaattikoiden altistuessa 0,5 ppm:ssä typpidioksidia kahden tunnin ajan, vain astmaattikoilla ilmeni lieviä oireita (Kulle 1982). Merkittäviä vaikutuksia keuhkojen toimintaan ei havaittu. Askorbiinihapon (C-vitamiinin) nauttimisen on todettu ehkäisevän typpidioksidin aiheuttamia hengitystievaikutuksia (Mohsenin 1987).

Terveillä koehenkilöillä mitattiin lisääntyneitä hengitysteiden reaktiivisuutta kolmen tunnin mittaisessa typpidioksidi-altistumisessa 1,5 ppm:n pitoisuudessa (Frampton ym. 1991). Typpidioksidin immunologisia vaikutuksia hengitysteissä tutkittiin altistamalla koehenkilöitä 20 minuutin ajan 1,5 ppm:ssä kahden päivän välein, yhteensä kuusi kertaa (Sandström ym. 1992). Altistumisen jälkeen bronkoalveolaarisesta huuhtelunesteestä (BALF) havaittiin lymfosyyttisolujen lukumäärän vähentyneen merkittävästi.

Muutamassa kirjallisuuskatsauksessa todetaan, että typpidioksidille altistuminen yli 1 ppm:n pitoisuudessa on terveillä koehenkilöillä vaikuttanut keuhkojen toimintaan tai hengitystievasteeseen (Bylin 1993, Folinsbee 1992). Astmaatikoilla vähäisistä vaikutuksista keuhkojen toimintaan on raportoitu typpidioksidipitoisuuksilla 0,2 – 0,3 ppm.

Koehenkilöiden altistuminen 2 ppm:ssä typpidioksidia neljän tunnin ajan, ajoittaisessa kevyessä rasituksessa, neljänä peräkkäisenä päivänä, aiheutti keskeytymättömän tulehdusreaktion hengitysteissä (Blomberg ym. 1999). Muutokset keuhkojen toimintaparametreissa sekä hengitysteiden antioksidanttipitoisuuksissa hävisivät kokeen aikana. Toisessa tutkimuksessa koehenkilöillä toteutettiin yksittäinen typpidioksidialtistuminen 2 ppm:ssä neljän tunnin ajan, ajoittaisessa rasituksessa (Devlin ym. 1999). Keuhkohuuhtelunesteeseen sisältämien neutrofiilien (tulehdusmarkkerien) osuus kasvoi ja alveolimakrofagien sekä lymfosyyttien osuus säilyi muuttumattomana altistuksen jälkeen. Makrofagien kyky fagosytoosiin sekä antimikrobiaalisen superoksidin tuotanto olivat alentuneet.

Keuhkohuuhtelunesteeseen sisältämien neutrofiilien osuus kasvoi ja lymfosyyttien osuus vähentyi koehenkilöitä altistettaessa 2 ppm:ssä typpidioksidia neljän tunnin ajan kolmena peräkkäisenä päivänä (Solomon ym. 2000). Verikokeissa ei todettu muutoksia veren solujakaumassa. Johtopäätöksenä typpidioksidille altistumisen katsottiin aiheuttavan keuhkoputkien tulehtumista.

Tutkittaessa typpidioksidin vaikutuksia hengitysteihin, verenkuvaan ja viruspuolustukseen koehenkilöitä altistettiin 0,6 ja 1,5 ppm pitoisuudessa kolmen tunnin ajan ajoittaisessa fyysisessä rasituksessa (Frampton ym. 2002). Spirometriakokeissa ei havaittu vaikutuksia keuhkojen toimintaan. Keuhkohuuhtelunesteissä (bronkiaalinen, alveolaarinen) mitattiin tulehdusta indikoivien lymfosyyttien lukumäärän lisääntymistä molemmilla altistumistasoilla. Miehillä muutos oli suurempi kuin naisilla. Verestä mitattiin annosvasteisesti hematokriittiarvon, hemoglobiinin ja punasolujen määrän alenemaa. Tutkijat viittaavat toisessa tutkimuksessa aiemmin havaittuun vastaavaan tulokseen typpidioksidipitoisuuksissa 1 ja 2 ppm (Posin ym. 1978). Veren eri lymfosyyttien lukumäärä väheni molemmilla sukupuolilla, mutta eri lymfosyyttipopulaatioiden suhteelliset osuudet toisiinsa verrattuna olivat erilaisia sukupuolten välillä. Hengitysteistä eristetyt solubiopsianäytteet eivät in vitro – kokeissa osoittautuneet alttiiksi influenssa- tai RS-virustartunnalle. Typpidioksidille altistuneen epiteelisolukon havaittiin kuitenkin vapauttavan laktaattidehydrogenaasia virusaltistuksen jälkeen. Täten tutkijat arvioivat, että typpidioksidin aiheuttamat vauriot hengityselinten epiteelisolukossa voivat lisätä alttiutta virusten aiheuttamille hengitystieinfektioille.

Epidemiologisten ja kliinisten tutkimusten kirjallisuuskatsauksessa arvioitiin typpidioksidin terveysvaikutuksia lyhytaikaisessa altistumisessa (Hesterberg ym. 2009). Katsauksen mukaan haitallisia terveysvaikutuksia ei ole todettavissa korkeintaan tunnin mittaisessa alle 0,2 ppm:n typpidioksidipitoisuudessa (korkein haitaton vaikutustaso, NOAEL). Tutkijoiden mukaan terveysperusteisen ohjearvon asettaminen 0,2–0,6 ppm:n tasolle huomioi myös alttiin väestön (mm. astmaatikat).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Tyypidioksidin osuutta dieselmoottorien pakokaasuille altistuneiden suolakaivostyöntekijöiden (n = 259) hengitystievaikutuksiin arvioitiin epidemiologisessa tutkimuksessa (Gamble ym. 1983). Työilman tyypidioksidin keskiarvopitoisuudet eri kaivoksissa olivat välillä 0,2–2,5 ppm. Kaikki kaivokset yhteen lukien työntekijät altistuivat tyypidioksidin keskiarvopitoisuudessa 1,3 ppm. Tyypidioksidialtistumisella ei havaittu olevan yhteyttä hengitystieoireisiin.

Hiilikaivostyöntekijöiden (n = 560) altistumista typen oksideille mitattiin neljän vuoden ajan vuosina 1974–1979 (Robertson ym. 1984). Työilman typen oksidien keskiarvopitoisuudet eri hiilikaivoksissa olivat tyypidioksidille 0,02–0,08 ppm ja typpioksidille 0,11–1,23 ppm kyseisellä ajanjaksolla. Typen oksideille altistumisen ei havaittu aiheuttavan haitallisia hengitystievaikutuksia.

Dieselpolttoainetta käyttävien linja-autojen varikolla työskentelevien työntekijöiden hengityselinsairauksia selvitettiin epidemiologisissa tutkimuksissa (Gamble ym. 1987a, Gamble ym. 1987b). Työntekijöiltä (n = 232) työvuoron aikana mitatut tyypidioksidin keskiarvotetut ilmapitoisuudet olivat 0,13–0,56 ppm, huippupitoisuuksien ylittäessä 1 ppm. Akuuttien hengitystieoireiden vallitsevuus oli oletettua korkeampi altistuttaessa yli 0,3 ppm:ssä tyypidioksidia (Gamble ym. 1987a). Alveolipölylle altistumisen samanaikaista vaikutusta oireiden syntyyn ei voi poissulkea. Lievä yhteys todettiin oireiden yleisyyden ja keuhkojen toimintakyvyn alentumisen välillä. Varikkotyöntekijöillä (n = 283) dieselpakokaasujen kroonisia vaikutuksia arvioitaessa haitallisten hengitystieoireiden vallitsevuus ja keuhkojen toimintakyvyn heikentyminen oli oletettua korkeampaa (Gamble ym. 1987b). Keuhkojen toimintakyvyn heikentyminen oli yhteydessä altistumisen keston.

Norjalaisessa tutkimuksessa selvitettiin tunnelinrakennustyöntekijöillä (n = 651) työilman epäpuhtauksien vaikutusta keuhkojen toiminnan alentumiseen vuosina 1989–2002 (Bakke ym. 2004). Keuhkojen toiminnan spirometrinen seurantajakso oli keskimäärin kuusi vuotta. Tilastollisessa analyysissä FEV₁ -arvon alenema oli melko vahvasti yhteydessä kumulatiiviseen altistumiseen alveolijakeen pölylle ja α-kvartsille, mutta vahvin yhteys oli tyypidioksidialtistumiseen. Keskimääräiset ilman tyypidioksidipitoisuudet tunnelityössä olivat 0,02–0,8 ppm, korkeimmin altistuneilla työntekijäryhmillä 0,5–0,8 ppm.

Suolakaivostyöntekijöiden (n = 286) seka-altistumisen työilman epäpuhtauksille on todettu aiheuttavan immunologisia muutoksia (Backé ym. 2004). Yhteisaltistuminen pölyn hengittyvälle ja alveolijakeelle, alkuainehiilelle (dieselpakokaasu) ja tyypidioksidille korreloi merkitsevästi (p < 0,05) lukuisien valkosolupopulaatioiden lukumäärän muutoksen kanssa. Tyypidioksidin keskimääräinen pitoisuus työilmassa oli 0,42 ppm. Yksittäisen altisteen vaikutusta muutoksiin ei voinut arvioida.

Rautakaivostyöntekijöiden (n = 22) seka-altistuminen työilman epäpuhtauksille on osoittanut aiheuttavan pitkäkestoista hengitysteiden tulehtumista (Ädelroth ym. 2006). Työntekijöiden seka-altistuminen hengittyvälle pölylle, alkuainehiilelle ja tyypidioksidille johti hengitysteissä tulehdusmarkkerien lukumäärän merkittävään lisääntymiseen kontrolliryhmään verrattuna. Tyypidioksidin keskimääräinen pitoisuus työilmassa oli 0,16 ppm. Yksittäisen altisteen vaikutusta muutoksiin ei arvioitu.

Saksalaisessa pitkittäistutkimuksessa selvitettiin kahden suolakaivoksen työntekijöiden (n = 290, kaivos A; n = 278, kaivos B) seka-altistumista työilman epäpuhtauksille (Dah-

mann ym. 2007, Lotz ym. 2008). Kaivosilman typpioksidin, typpidioksidin, hiilimonoksidin, alkuainehiilen (dieselpakokaasut), hengittyvän pölyn ja pölyn alveolijakeen pitoisuudet mitattiin kahdella eri mittausjaksolla 5 vuoden välein (kaivos A v. 1995–2000; kaivos B v. 1997–2003). Eri työtehtävissä suoritettujen mittaustulosten perusteella todettiin, että hengitystievaikutuksia koskevia annos-vaste – arvioita ei voi tehdä yksittäisille komponenteille, vaan ainoastaan työilman komponenttien yhteisvaikutuksille. Keuhkojen toimintakykyä mittaavista parametreista todettiin 5-vuotijaksolla laskennallisesti merkittävänä muutoksena FEV₁ – arvon (uloshengityksen sekuntikapasiteetin) keskimääräinen alenema -18 ml/vuosi (kaivos A) ja -10 ml/vuosi (kaivos B). Yksittäiset työilman komponenttien pitoisuudet tällä ajanjaksolla olivat hengittyvä pöly 12,6 mg/m³; pölyn alveolijae 2,4 mg/m³; dieselpakokaasut 0,09 mg/m³; typpidioksidi 0,4 ppm; ja typpioksidi 1,7 ppm (kaivos A), sekä hengittyvä pöly 7,1 mg/m³; pölyn alveolijae 0,8 mg/m³; dieselpakokaasut 0,09 mg/m³; typpidioksidi 0,5 ppm, ja typpioksidi 1,4 ppm (kaivos B). Johtopäätöksenä tutkijat arvioivat, että seka-altistuminen näille komponenteille saattaa aiheuttaa keuhkojen toimintakyvyn heikkenemistä pitkäaikaisessa altistumisessa.

Kahden hiilikaivoksen työntekijöiden (n = 1369) altistumista typen oksideille, hiilimonoksidille ja pölylle arvioitiin kohorttitutkimuksessa seurantajaksolla 1974–1998 (Dahmann ym. 2009, Morfeld ym. 2010). Mittausten mukaan kaivosten työilman keskimääräiset pitoisuudet olivat 0,58 ppm typpioksidia ja 0,007 ppm typpidioksidia. Yksittäisillä työntekijäryhmillä saatiin v. 2007 mittauksissa korkeampia pitoisuuksia; dieselkojeiden kuljettajilla 1,35 ppm typpioksidia ja 0,21 ppm typpidioksidia, dieseljunan kuljettajilla 1,35 ppm typpioksidia ja 0,52 ppm typpidioksidia sekä räjäytysspesialisteilla 0,84 ppm typpioksidia ja 0,014 ppm typpidioksidia. Lisäksi hiilikaivospölyn alveolijakeen keskimääräinen pitoisuus oli 1,89 mg/m³, josta kvartsin osuus 0,067 mg/m³. Altistumisen terveysvaikutuksia arvioitiin keuhkojen toimintakykymittauksilla. Yksittäisten tekijöiden osuutta keuhkojen toimintakykyä osoittavien parametrien muutoksiin arvioitiin tilastollisella mallinnuksella (GEE-mallinnus). Tulosten mukaan typpioksidille ja typpidioksidille altistuminen ei osoittanut merkittäviä haitallisia vaikutuksia keuhkojen toimintakykyyn.

Kirjallisuuskatsaus epidemiologisista ja kokeellisista tutkimuksista vuosilta 2002–2006 arvioi typpidioksidin terveysvaikutuksia lyhyt- ja pitkäaikaisessa ympäristöaltistumisessa (Latzka ym. 2009). Katsauksen mukaan on olemassa rajallisesti todisteita haitallisista terveysvaikutuksista tunnin mittaisessa altistumisessa alle 0,11 ppm:n (0,2 mg/m³) keskimääräisessä typpidioksidipitoisuudessa. Katsauksen mukaan on olemassa myös kohtalaisia todisteita haitallisista terveysvaikutuksista jatkuvassa altistumisessa alle 0,02 ppm:n (0,04 mg/m³) vuosittaisessa keskimääräisessä typpidioksidipitoisuudessa. Katsauksessa todettuja pitoisuustasojen vaikutusta ei ole mahdollista arvioida työperäisen altistumisen kannalta etenkin pitkäaikaisessa altistumisessa.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Typpidioksidin aiheuttamia genotoksisia tai karsinogeenisia vaikutuksia ihmisillä ei ole tiedossa (DFG 2005, 2010, HCN 2004, SCOEL 2014a). Synnyttävien naisten sekä sikiöiden verenkierrosta on mitattu kohonnutta methemoglobiinipitoisuutta ympäristön ilman typen oksideille sekä juomaveden ja ruoan nitraatille altistumisen jälkeen (DFG 2005, SCOEL 2014a). Kohonnut methemoglobiinipitoisuus oli yhteydessä glutationipitoisuuden laskuun ja kasvaneeseen lipidiperoksidaatioon merkkinä oksidatiivisesta stressistä. Kasvanut lipidiperoksidaatio oli vahvasti yhteydessä mm. ennenaikaisiin synnytyksiin. Typpidioksidialtistumisen osuutta haittoihin ei kuitenkaan voi arvioida, sillä

nitraatit ja nitriitit ovat veren methemoglobiinin muodostumisen pääasialliset aiheuttajat. Arvioitaessa eri ilmansaasteiden osuutta sikiön kehitysvaurioihin tyypidioksidilla ei havaittu annosvasteista yhteyttä kehitysmyrkyllisyyteen (Ritz ym. 2002).

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

Hengitysteitse altistettaessa, tyypidioksidin LC₅₀-pitoisuudeksi rotalla on ilmoitettu 201 ppm 15 minuutin altistumisessa ja 115 ppm tunnin altistumisessa (Carson ym. 1962). Kaneilla LC₅₀-pitoisuudeksi 15 minuutin altistumisessa on saatu 315 ppm ja koiralla 50 % LC₅₀-pitoisuudesta tunnin altistumisessa oli 53 ppm. LC₅₀-pitoisuudeksi on eri rotta-lajikkeille ilmoitettu 16 tunnin altistumisessa 39–56 ppm, hiirilajikkeille 33–67 ppm, hamsterille 22–28 ppm ja marsulle 50–62 ppm (Sagai ja Ichinose 1987).

Rottia altistettaessa 5 ppm:ssä tyypidioksidia 3 tunnin ajan on havaittu immuunivasteen ja tulehdusmarkkerien lisääntymistä hengitysteissä (Gilmour ym. 1996). Hengitysteiden pintasolukon lieviä vaurioita osoittavan proteiinimäärän kasvua todettiin rottia altistettaessa 18 ppm:ssä tyypidioksidia 12 tunnin ajan (McElroy ym. 1997). Marsujen altistuminen 18 ppm:ssä tyypidioksidia 4 tunnin ajan aiheutti akuutin keuhkoputkentulehduksen kaltaisia tulehdusvasteita hengitysteissä (Papi ym. 1999). In vitro -kokeessa rotan keuhkokuuhtelunesteestä mitattiin tyypidioksidiannosta vastaavaa proteiinien hapettumista 4 tunnin altistumisessa 0, 5, 13, 26 ja 48 ppm:n pitoisuudessa (Ben-Jebria ym. 1998). Askorbiinihapon antioksidatiivisen vaikutuksen todettiin merkittävästi hidastavan hapettumista.

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Lukuisat koe-eläintutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikainen altistuminen 5 ppm:n tyypidioksidipitoisuudelle voi aiheuttaa keuhkolaajentuman (emfyseema) (SCOEL 2014a).

Typen oksidien vaikutusta koirien keuhkoihin tutkittiin 68 kuukauden mittaisessa altistuksessa (16 tuntia/ päivä), jossa hengitysilman tyypidioksidipitoisuus oli 0,63 ppm (1,21 mg/m³) ja typpioksidipitoisuus oli 0,25 ppm (0,31 mg/m³) (Hyde ym. 1978). Altistuskokeen jälkeen koirat saivat hengittää puhdasta ilmaa kolmen vuoden ajan kunnes ne lakkautettiin ja niiden keuhkojen kudospatologia tutkittiin. Tyypidioksidille altistuneiden koirien keuhkoissa todettiin keuhkorakkuloiden (alveolien) ilmatilan laajentumaa, keuhkorakkuloiden seinämien vaurioitumista, keuhkojen solukon liikakasvua (bronchiolar cell hyperplasia) ja alveolihuokosten kasvua, jotka olivat keuhkolaajentumaan viittaavia muutoksia.

Keskipitkän jatkuvan (24 t/vrk) altistumisen vaikutuksia rottien keuhkokudokseen tutkittiin 0, 0,4, 1,2 ja 4 ppm:n tyypidioksidipitoisuudessa 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 viikon mittaisessa kokeessa (Ichinose ja Sagai 1982). Kudoksen antioksidatiivisten entsyymien aktiivisuus kasvoi ensimmäisten 4 viikon aikana, mutta pienentyi seuraavan 12 viikon aikana osoittaen kudoksia suojaavan vaikutuksen heikentymistä. Solukalvojen hapettumista (lipidiperoksidaatio) indikoivien markkerien pitoisuudet kasvoivat ensimmäisten 2–4 viikon aikana ja pysyivät kohonneina kokeen aikana. Tilastollisesti merkitseviä vaikutuksia havaittiin 1,2 ja 4 ppm:n tyypidioksidipitoisuudesta lähtien. SCOEL on arvioinut, että tutkimuksessa todettu korkein haitaton pitoisuus (NOAEC) 0,4 ppm vastaa 8 tunnin päivittäisessä altistumisessa pitoisuutta 1,2 ppm (SCOEL 2014a).

Pitkäaikaistutkimuksessa rottia altistettiin jatkuvassa (24 t/vrk) altistumisessa 0, 0,04, 0,4 ja 4 ppm:n tyypidioksidipitoisuudessa 9, 18 ja 27 kuukauden mittaisessa kokeessa (Sagai ym. 1984, Sagai ja Ichinose 1987, Kubota ym. 1987). Keuhkokudoksen antioksidatiivisten entsyymien aktiivisuus osoitti vähentymistä 4 ppm:n tyypidioksidipitoisuudessa sekä 9 kuukauden että 18 kuukauden altistumisessa ja 0,4 ppm:n pitoisuudessa 18 kuukauden altistumisessa. Solukalvojen hapettumista (lipidiperoksidaatio) indikoivien markkerien pitoisuudet kasvoivat annosvasteisesti 0,04, 0,4 ja 4 ppm:n tyypidioksidipitoisuudessa 9, 18 ja 27 kuukauden altistumisessa. Tutkijat arvioivat, että altistumisen alkuvaiheessa tapahtuva entsyymiaktiivisuuden kasvu suojaaa soluja tyypidioksidin aiheuttamalta hapettumiselta ja suojausvaikutus häviää altistumisen jatkuessa (Sagai ym. 1984, Sagai ja Ichinose 1987). Altistuminen 4 ppm:n tyypidioksidipitoisuudelle 9 kuukauden ajan aiheutti keuhkoputkien epiteelisolukon liikakasvua, joka vahvistui pidemmissä altistumisissa, johtaen fibroosiin 27 kuukauden mittaisessa altistumisessa. Vähäisiä epiteelisolukon muutoksia oli havaittavissa altistuttaessa 0,4 ppm:n tyypidioksidipitoisuudelle 18 kuukauden ajan. Muutokset olivat selkeämmin todettavissa 27 kuukauden altistumisen jälkeen (Kubota ym. 1987). SCOEL on arvioinut tutkimusten NOAEC-pitoisuudeksi 0,04 ppm ja matalimmaksi haitalliseksi pitoisuudeksi (LOAEC) 0,4 ppm, jotka kahdeksan tunnin päivittäisessä altistumisessa vastaisivat pitoisuuksia 0,12 ppm ja 1,2 ppm (SCOEL 2014a).

Subakuutissa altistuskokeessa rottia (n = 18) altistettiin 0, 0,5, 5 ja 20 ppm:ssä tyypidioksidia 6 tuntia/pv viiden päivän ajan (BASF 2006a). Kudopatologisia muutoksia todettiin keuhkoissa, keuhkoputkissa ja henkitorvessa 5 ja 20 ppm:n tyypidioksidipitoisuudessa. Keuhkohuuhteesta havaittiin lisäksi 20 ppm:n pitoisuudessa mm. keuhkopöhöä, solukuolemaa keuhkoputkissa ja valkosolujen määrän kasvua. Tutkimuksen LOAEC oli 5 ppm. Subakuuttia koetta seuranneessa subkroonisessa kokeessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 0,1, 0,5 ja 1 ppm:ssä tyypidioksidia (6 tuntia/ pv, 5 pv/vk) 13 viikon ajan (BASF 2006b). Analysoidut pitoisuudet olivat 0,008, 0,25, 0,82 ja 2,15 ppm. Altistumisen jälkeen suoritetuissa kudopatologisissa tutkimuksissa ja keuhkohuuhteen määrityksissä ei havaittu tyypidioksidista aiheutuvia haitallisia vaikutuksia edes korkeimmalla pitoisuudella 2,15 ppm. Tutkimuksissa esiintyi epätarkkuutta tyypidioksidipitoisuuden kalibroinnissa.

Tutkittaessa tyypidioksidin immunologisia vaikutuksia keuhkoissa, rottia ja niiden poikasia altistettiin 0,2, 0,5 ja 2,0 ppm:n tyypidioksidipitoisuudessa 24 tuntia/ vrk (Kumae ja Arakawa 2006). Poikasia altistettiin viiden viikon ikäisistä eteenpäin ja vaikutuksia mitattiin sekä 8 että 12 viikon ikäisinä. Muutoksia keuhkohuuhteen valkosolupopulaatioissa havaittiin 0,5 ja 2,0 ppm:n tyypidioksidialtistumisessa 12 viikon ikäisillä poikasilla.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Hiiriä altistettiin 0,1–10 ppm:n tyypidioksidipitoisuudessa kuuden tunnin ajan kromosomipoikkeavuustestissä (Gooch ym. 1977). Tyypidioksidin indusoimia kromosomipoikkeavuuksia ei havaittu veren valkosoluissa tai sukusoluissa. In vivo –mutaatiokokeessa rottia altistettiin 8 – 27 ppm:ssä tyypidioksidia kolmen tunnin ajan (Isomura ym. 1984). Keuhkosolukosta mitattiin lisääntyntä mutaatiotaajuutta 15–27 ppm:n pitoisuudessa ja kromosomipoikkeavuuden kasvua 8–27 ppm:n pitoisuudessa. SCOEL:in mukaan kokeellisen asetelman johdosta tulokset eivät ole riittävän vakuuttava todiste genotoksisuudesta in vivo (SCOEL 2014a).

Tyypidioksidi on osoittanut mutageenisuutta kromosomipoikkeavuustestissä nisäkäs-soluissa in vitro (Tsuda ym. 1981). Kromosomipoikkeavuudet lisääntyivät annosvasteisesti tyypidioksidin pitoisuudessa 5–100 ppm 10 minuutin altistuksessa. Tyypidioksidi oli mutageeninen myös in vitro -kokeessa bakteerisolulla (Biggart ja Rinehart 1987) ja sen on todettu indusoivan DNA-katkosten syntyä nisäkäs-soluissa annosvasteisesti 0–500 ppm:ssä 5–30 minuutin altistumisessa in vitro (Gorsdorf ym. 1990). Matalin haitallinen pitoisuustaso (LOAEC) oli 10 ppm 20 minuutin altistumisessa ($p < 0,01$).

Johtopäätökset typen oksidien genotoksisuustutkimuksista ovat epäselviä ja erilaisia reaktiomekanismeja genotoksisuudelle on esitetty (Victorin 1993, Victorin 1994). Epävarmuutta tuo mm. typen oksidien suorat ja epäsuorat (aineenvaihduntatuotteiden) vaikutukset. Sen aineenvaihduntatuotteista nitriitti on osoittanut genotoksisia ominaisuuksia. Nitriitti voi muodostaa elimistössä nitrosoamiineja, joista osa on todettu karsinogeenisiksi (IARC 2010). Karsinogeenisiä nitrosoamiineja on havaittu muodostuvan tyypidioksidille hengitysteitse altistumisen jälkeen (Victorin 1994). Tyypidioksidi on osoittanut vahvempaa genotoksisuutta kuin typpioksidi.

Päteviä tutkimuksia tyypidioksidin karsinogeenisista vaikutuksista ei ole saatavissa (SCOEL 2014a). Vaillinaisten tutkimusten mukaan tyypidioksidin karsinogeenisyydestä ei ole todisteita. Initiaatio-promootio -kokeessa rotilla tyypidioksidin on havaittu edistävän kasvainten syntyä 4 ppm:n pitoisuudessa 17 kuukauden mittaisessa jatkuvassa altistumisessa (Ichinose ym. 1991).

Päteviä tutkimuksia tyypidioksidin lisääntymistoksisuudesta ei ole tiedossa.

Typpidioksidin riskinarviointia

SCOEL:in arvion mukaan typpidioksidin ensisijaisia kohde-elimiä ovat alahengitystiet ja keuhkot. Sen aiheuttama kriittinen vaikutus matalissa pitoisuuksissa on haitallinen vaikutus keuhkojen toimintaan (SCOEL 2014a).

SCOEL:in raja-arvoesitys pohjautuu pitkälti saksalaisten hiilikaivostyöntekijöiden altistumisesta tehtyyn pitkäaikaistutkimukseen, jossa työilman yksittäisten komponenttien vaikutus keuhkojen toimintaan on erotettu toisistaan GEE -mallia (General Estimation Equation) käyttäen (Dahmann ym. 2009, Morfeld ym. 2010). Tässä tutkimuksessa haitallisia vaikutuksia keuhkojen toimintaan ei todettu typpidioksidipitoisuudessa 0,5 ppm (NOAEC). Lisätietona raja-arvoesityksessä on käytetty saksalaisten suolakaiivostyöntekijöiden altistumisesta tehtyä pitkäaikaistutkimusta, jossa ei kuitenkaan ollut mahdollista arvioida yksittäisen altisteen vaikutusta keuhkojen toimintaan (Dahmann ym. 2007, Lotz ym. 2008). Tarkastelemalla kyseisiä tutkimuksia yhdessä aiemmin kehitetyn ”työpaikan altistumisprofiili” –menetelmän (Arbeitsplatzexpositionsprofile, AEP) kanssa, arvioitiin altistumisprofiilin tyypin oksideille olevan yhtäläinen sekä hiili- että suolakaiivostyöntekijöillä (Dahmann ja Monz 2000, SCOEL 2014b). Raja-arvoesityksen katsotaan myös olevan sopusoinnussa aiemman brittiläisen hiilikaivostutkimuksen kanssa (Robertson ym. 1984).

Koe-eläintutkimuksissa toistuvassa altistumisessa todettujen typpidioksidin haitattomien pitoisuustasojen ei katsota poikkeavan ihmisillä todetusta NOAEC-pitoisuudesta 0,5 ppm (SCOEL 2014a).

Lyhytaikaisessa altistumisessa SCOEL arvioi LOAEC-pitoisuudeksi 1,5 ppm paikallisille hengitystievaikutuksille (SCOEL 2014a). Joissakin tutkimuksista havaitut vaikutukset tätä matalammilla pitoisuuksilla ovat vaihtelevia ja ristiriitaisia, joten niitä ei katsota riittävän merkittäviksi.

SCOEL on NOAEC-pitoisuuden pohjalta esittänyt typpidioksidille työperäistä 8 tunnin keskiarvotettua (Time weighted average, TWA) raja-arvopitoisuutta 0,5 ppm (0,955 mg/m³). Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoksi (STEL) SCOEL on esittänyt turvamarginaalia käyttäen pitoisuutta 1,0 ppm (1,91 mg/m³). Typpidioksidin ihoimeytyminen ei ole olemassa olevan tiedon mukaan ole merkittävää, joten ”iho”-huomautusta ei ole pidetty tarpeellisena (DFG 2010, SCOEL 2013, 2014a).

Saksalainen DFG on arvioissaan pääosin käynyt läpi samoja taustadokumentteja kuin SCOEL (DFG 2005, 2010). DFG on perustanut raja-arvosuosituksensa (MAK-arvo 0,5 ppm sekä lyhyt- että pitkäaikaiselle altistumiselle) koe-eläintutkimukseen (BASF 2006a, b), mutta totesi että myös epidemiologisisten tutkimusten sekä koehenkilöillä tehtyjen tutkimusten tulokset ovat linjassa raja-arvon kanssa.

ACGIH on asettanut v. 2012 typpidioksidille työilman raja-arvon 0,2 ppm (0,38 mg/m³) (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), perustuen vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittuihin hengityselinten ärsytysvaikutuksiin (ACGIH 2015). Raja-arvo on asetettu suojaamaan sekä astmaatikkoja että terveitä työntekijöitä haitallisilta hengitystievaikutuksilta.

Alankomaissa DECOS on ehdottanut v. 2004 typpidioksidille työilman raja-arvoa 0,4 mg/m³ (≈ 0,2 ppm) (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), perustuen koe-eläintutkimuksissa saatuihin tuloksiin (HCN 2004). Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoksi (STEL)

ehdotettiin typpidioksidipitoisuutta $1,0 \text{ mg/m}^3$ ($\approx 0,5 \text{ ppm}$) ihmisillä tehtyjen altistumiskokeiden tulosten perusteella.

HTP-arvon perusteet

Typpidioksidin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisenä ovat sen keuhkoihin kohdistuvat haitalliset vaikutukset. Ihmisten pitkäaikaista altistumista koskevat tutkimukset ovat useimmiten peräisin työympäristöistä, joissa altistutaan useille altisteille samanaikaisesti. Näin ollen typpidioksidin vaikutuksettoman altistumistason identifiointi ei ole yksiselitteistä.

SCOEL:in ehdottama 8 tunnin arvo 0,5 ppm ja 15 min. arvo 1 ppm vahvistettiin vuonna 2017 EU:n työperäisen altistumisen viiteraja-arvoksi (EU 2017). Maanalaiselle kaivostoiminnalle ja tunneloinnille, jossa näiden pitoisuuksien alittaminen voi teknisesti olla haasteellista, annettiin direktiivissä siirtymäaika 21.8.2023 asti, johon saakka voidaan soveltaa 1.2.2017 voimassa olevia kansallisia raja-arvoja.

Tämän hetkisen tietämyksen perusteella ja viiteraja-arvodirektiivi (EU 2017) huomioiden Työturvallisuussäännöksiä valmistelevalle neuvottelukunta katsoo, että typpidioksidin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen 8 tunnin HTP-arvoksi 0,5 ppm (0,96 mg/m³) koskien kaikkia toimialoja lukuun ottamatta maanalaista kaivostoimintaa ja tunnelointia, joille sovelletaan aiempaa HTP-arvoa 1 ppm (1,9 mg/m³). Akuuttien hengitystiehaittojen ehkäisemiseksi esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 1 ppm (1,9 mg/m³) koskien muita toimialoja paitsi kaivostoimintaa ja tunnelointia, joille sovelletaan aiempaa HTP-arvoa 2 ppm (3,8 mg/m³). HTP-arvoa esittäessään neuvottelukunta on toksikologisen ja epidemiologisen tiedon lisäksi huomionnut suomalaisilta työpaikoilta mitatut altistuspitoisuudet sekä uusien HTP-arvojen saavutettavuuteen liittyvät teknistaloudelliset näkökulmat.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2016	1	1,9	2	3,8	-
Ruotsi	2017	2	4	5 *	10 *	* kattoarvo
Tanska	2017	2	4	2	4	-
Alankomaat	2017	-	0,4	-	1	-
Belgia	2017	3	5,7	5	9,5	-
Iso-Britannia	2017	3 ¹	5,7 ¹	5	9,6	¹ UK Advisory Committee remark
Puola	2017	-	0,7	-	1,5	-
Ranska	2017	-	-	3	6	-
Saksa (AGS)	2017	0,5	0,95	1	1,9	
Saksa (DFG)	2017	0,5	0,95	0,5	0,95	-
Sveitsi	2017	3	6	3	6	-
EU (IOELV)	2017	0,5 ²	0,96 ²	1 ²	1,91 ²	
Kiina	2017	-	5	-	10	-
USA (ACGIH)	2017	0,2	0,38	-	-	-
USA (NIOSH)	2017	-	-	1	1,8	-
USA (OSHA)	2017	-	-	5	9	-
Ehdotus, Suomi	2017	0,5	0,96	1	1,9	
		1	1,9	2	3,8	Poikkeus koskien maanalaista kaivos- ja tunnelityötä

¹ UK Advisory Committee remark (health may not be adequately protected).

² Maanalaisessa kaivostoiminnassa ja tunneloinnissa siirtymäkausi, joka päättyy viimeistään 21.8.2023 ja jona voidaan soveltaa 1.2.2017 voimassa olleita kansallisia arvoja

(ACGIH 2016, IFA 2017, STM 2016, SER 2015, SCOEL 2014)

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

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2016): 2016 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0114CD. Cincinnati, USA.
- Backé, E., Lotz, G., Tittelbach, U., Plitzko, S., Gierke, E., Schneider, W. (2004): Immunological biomarkers in salt miners exposed to salt dust, diesel exhaust and nitrogen oxides. *Int Arch Occup Environ Health* 77(5), 319-327.
- Bakke B, Stewart P, Ulvestad B, Eduard W. (2001) Dust and gas exposure in tunnel construction work. *AIHAJ*; 62 457-65.
- Bakke, B., Ulvestad, B., Stewart, P., Eduard, W. (2004): Cumulative exposure to dust and gases as determinants of lung function decline in tunnel construction workers. *Occup Environ Med* 61(3), 262-269.
- Bakke B, Ulvestad B, Thomassen Y, Woldbaek T, Ellingsen DG. (2014) Characterization of Occupational Exposure to Air Contaminants in Modern Tunnelling Operations. *Ann Occup Hyg*; 58 818-29.
- BASF (2006a): NO₂ – Subacute 5-day range finding inhalation study in male Wistar rats – gas exposure. Project No. 99I0375/03027, BASF AG Ludwigshafen, unpublished report. (Yhteenveto dokumenteissa: DFG 2010, SCOEL 2014).
- BASF (2006b): Nitrogen dioxide – Subchronic 90-day inhalation study in Wistar rats – gas exposure. Project No. 99I0375/03055, BASF AG Ludwigshafen, unpublished report. (Yhteenveto dokumenteissa: DFG 2010, SCOEL 2014).
- Bauer, M.A., Utell, M.J., Morrow, P.E., Speers, D.M., Gibb, F.R. (1986): Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 134(6), 1203-1208.
- Ben-Jebria, A., Satchithanandam, L., Gusic, R.J., Gervais, T.R., Ultman, J.S. (1998): Kinetics of protein depletion in rat bronchoalveolar lavage fluid following in vitro exposure to nitrogen dioxide. *Environ Toxicol Pharmacol* 6(3), 177-185.
- Biggart, N.W., Rinehart, R.R. (1987): Comparison between aqueous-phase and gas-phase exposure protocols for determining the mutagenic potential of nitrogen dioxide and the gas fraction of welding fumes. *Mut Res/Gen Toxicol* 188(3), 175-184.
- Blomberg, A., Krishna, M.T., Helleday, R., Soderberg, M., Ledin, M.C., Kelly, F.J., Frew, A.J., Holgate, S.T., Sandstrom, T. (1999): Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 159(2), 536-543.
- Bylin, G., Lindvall, T., Rehn, T., Sundin, B. (1985): Effects of short-term exposure to ambient nitrogen dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. *Eur J Respir Dis* 66(3), 205-217.
- Bylin, G., Hedenstierna, G., Lindvall, T., Sundin, B. (1988): Ambient nitrogen dioxide concentrations increase bronchial responsiveness in subjects with mild asthma. *Eur Respir J* 1(7), 606-612.
- Bylin, G. (1993): Health risk evaluation of nitrogen oxide. Controlled studies on humans. *Scand J Work Environ Health* 19 Suppl 2, 37-43.
- Carson, T.R., Rosenholtz, M.S., Wilinski, F.T., Weeks, M.H. (1962): The Responses of Animals Inhaling Nitrogen Dioxide For Single, Short-term Exposures. *American Industrial Hygiene Association Journal* 23(6), 457-462.
- Coble JB, Stewart PA, Vermeulen R, Yereb D, Stanevich R, Blair A, Silverman DT, Attfield M. (2010) The Diesel Exhaust in Miners Study: II. Exposure Monitoring Surveys and Development of Exposure Groups. *Ann Occup Hyg* 54 747-61.
- Dahmann, D., Monz, C. (2000): Arbeitsplatzexpositionsprofile (AEP). *Gefahrstoffe-Reinhalt. der Luft* 60, 397-401.
- Dahmann, D., Monz, C., Sönksen, H. (2007): Exposure assessment in German potash mining. *Int Arch Occup Environ Health* 81(1), 95-107.
- Dahmann, D., Morfeld, P., Monz, C., Noll, B., Gast, F. (2009): Exposure assessment for nitrogen oxides and carbon monoxide in German hard coal mining. *Int Arch Occup Environ Health* 82(10), 1267-1279.
- Devlin, R.B., Horstman, D.P., Gerrity, T.R., Becker, S., Madden, M.C., Biscardi, F., Hatch, G.E., Koren, H.S. (1999): Inflammatory response in humans exposed to 2.0 ppm nitrogen dioxide. *Inhal Toxicol* 11(2), 89-109.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2005): Nitrogen dioxide [MAK Value Documentation, 2005]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb1010244e0021>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2010): Nitrogen dioxide [MAK Value Documentation, 2010]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb1010244e4914>
- Engström, B. (2008): Typen oksidit. Kirjassa: Työhygienia. Toimittajat, Starck J., Kalliokoski P., Kangas J., Pääkkönen R., Rantanen S., Riihimäki V., Karhula A-L., Työterveyslaitos: 199 - 202.
- EU, Euroopan unioni (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.
- EU, Euroopan Unioni (2017). Komission direktiivi (EU) 2017/164, annettu 31 päivänä tammikuuta 2017, työperäisen altistumisen viiteraja-arvojen neljännen luettelon laatimisesta neuvoston direktiivin 98/24/EY nojalla ja komission direktiivien 91/322/ETY, 2000/39/EY ja 2009/161/EY muuttamisesta.
- Folinsbee, L.J. (1992): Does nitrogen dioxide exposure increase airways responsiveness? *Toxicol Ind Health* 8(5), 273-283.
- Frampton, M.W., Morrow, P.E., Cox, C., Gibb, F.R., Speers, D.M., Utell, M.J. (1991): Effects of Nitrogen Dioxide Exposure on Pulmonary function and Airway Reactivity in Normal Humans. *Am Rev Resp Dis* 143(3), 522-527.
- Frampton, M.W., Boscia, J., Roberts, N.J., Jr., Azadniv, M., Torres, A., Cox, C., Morrow, P.E., Nichols, J., Chalupa, D., Frasier, L.M., Gibb, F.R., Speers, D.M., Tsai, Y., Utell, M.J. (2002): Nitrogen dioxide exposure: effects on airway and blood cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282(1), L155-165.
- Gamble, J., Jones, W., Hudak, J. (1983): An epidemiological study of salt miners in diesel and nondiesel mines. *Am J Ind Med* 4(3), 435-458.

- Gamble, J., Jones, W., Minshall, S. (1987a): Epidemiological-environmental study of diesel bus garage workers: Acute effects of NO₂ and respirable particulate on the respiratory system. *Environ Res* 42(1), 201-214.
- Gamble, J., Jones, W., Minshall, S. (1987b): Epidemiological-environmental study of diesel bus garage workers: chronic effects of diesel exhaust on the respiratory system. *Environ Res* 44(1), 6-17.
- Gilmour, M.I., Park, P., Selgrade, M.K. (1996): Increased Immune and Inflammatory Responses to Dust Mite Antigen in Rats Exposed to 5 ppm NO₂. *Toxicol Sci* 31(1), 65-70.
- Goldstein, E., Peek, N.F., Parks, N.J., Hines, H.H., Steffey, E.P., Tarkington, B. (1977): Fate and distribution of inhaled nitrogen dioxide in rhesus monkeys. *Am Rev Respir Dis* 115(3), 403-412.
- Gooch, P.C., Luippold, H.E., Creasia, D.A., Brewen, J.G. (1977): Observations on mouse chromosomes following nitrogen dioxide inhalation. *Mutation Research/Fundam Molecul Mech Mutagenesis* 48(1), 117-119.
- Gorsdorf, S., Appel, K.E., Engholm, C., Obe, G. (1990): Nitrogen dioxide induces DNA single-strand breaks in cultured Chinese hamster cells. *Carcinogenesis* 11(1), 37-41.
- HCN, Health Council of the Netherlands. (2004): Nitrogen dioxide; Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/01OSH. ISBN 90-5549-511-5.
- Henschler, D., Lutge, W. (1963): Methämoglobinbildung durch einatmung niederer konzentrationen nitroser gas. *Internationales Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene* 20(4), 362-370. Siteerattu dokumentissa SCOEL 2014a.
- Hesterberg, T.W., Bunn, W.B., McClellan, R.O., Hamade, A.K., Long, C.M., Valberg, P.A. (2009): Critical review of the human data on short-term nitrogen dioxide (NO₂) exposures: evidence for NO₂ no-effect levels. *Crit Rev Toxicol* 39(9), 743-781.
- Hyde, D., Orthoefer, J., Dungworth, D., Tyler, W., Carter, R., Lum, H. (1978): Morphometric and Morphologic Evaluation of Pulmonary Lesions in Beagle Dogs Chronically Exposed to High Ambient Levels of Air Pollutants. *Lab Invest* 38:455-469.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2010): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 94. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. Lyon, France.
- Ichinose, T., Sagai, M. (1982): Studies on biochemical effects of nitrogen dioxide. III. Changes of the antioxidative protective systems in rat lungs and of lipid peroxidation by chronic exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 66(1), 1-8.
- Ichinose, T., Fujii, K., Sagai, M. (1991): Experimental studies on tumor promotion by nitrogen dioxide. *Toxicology* 67(2), 211-225.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2017): GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- Isomura, K., Chikahira, M., Teranishi, K., Hamada, K. (1984): Induction of mutations and chromosome aberrations in lung cells following in vivo exposure of rats to nitrogen oxides. *Mutat Res/Gen Toxicol* 136(2), 119-125.
- Kirsch, M., Korth, H.G., Sustmann, R., de Groot, H. (2002): The pathobiochemistry of nitrogen dioxide. *Biol Chem* 383(3-4), 389-399.
- Kubota, K., Murakami, M., Takenaka, S., Kawai, K., Kyono, H. (1987): Effects of long-term nitrogen dioxide exposure on rat lung: morphological observations. *Environ Health Perspect* 73, 157-169.
- Kulle, T.J. (1982): Effects of nitrogen dioxide on pulmonary function in normal healthy humans and subjects with asthma and chronic bronchitis. In Book: Air pollution by nitrogen oxides. Edited by Schneider, T., Grant, L. *Stud Environ Sci* 21:477-486. Elsevier scientific publishing company.
- Kumae, T., Arakawa, H. (2006): Comparison of effects of in vivo nitrogen dioxide exposure starting from different periods on alveolar macrophage activity, assessed by a chemiluminescence technique in Brown-Norway rats. *Luminescence* 21(4), 226-232.
- Latza, U., Gerdes, S., Baur, X. (2009): Effects of nitrogen dioxide on human health: systematic review of experimental and epidemiological studies conducted between 2002 and 2006. *Int J Hyg Environ Health* 212(3), 271-287.
- Leikauf, G.D., Prows, D.R. (2001): Inorganic Compounds of Carbon, Nitrogen, and Oxygen. *Patty's Toxicology*, John Wiley & Sons, Inc.
- Lewne M, Plato N, Gustavsson P. (2007) Exposure to particles, elemental carbon and nitrogen dioxide in workers exposed to motor exhaust. *Ann Occup Hyg* 51 693-701.
- Lotz, G., Plitzko, S., Gierke, E., Tittelbach, U., Kersten, N., Schneider, W.D. (2008): Dose-response relationships between occupational exposure to potash, diesel exhaust and nitrogen oxides and lung function: cross-sectional and longitudinal study in two salt mines. *Int Arch Occup Environ Health* 81(8), 1003-1019.
- McElroy, M.C., Pittet, J.-F., Allen, L., Wiener-Kronish, J.P., Dobbs, L.G. (1997): Biochemical detection of type I cell damage after nitrogen dioxide-induced lung injury in rats. *Am J Physiol - Lung Cellular and Molecular Physiology* 273(6), L1228-L1234.
- Mohsenin, V. (1987): Effect of vitamin C on NO₂-induced airway hyperresponsiveness in normal subjects. A randomized double-blind experiment. *Am Rev Respir Dis* 136(6), 1408-1411.
- Morfeld, P., Noll, B., Büchte, S.F., Derwall, R., Schenk, V., Bicker, H.J., Lenaerts, H., Schrader, N., Dahmann, D. (2010): Effect of dust exposure and nitrogen oxides on lung function parameters of German coalminers: a longitudinal study applying GEE regression 1974-1998. *Int Arch Occup Environ Health* 83(4), 357-371.
- Oda, H., Tsubone, H., Suzuki, A., Ichinose, T., Kubota, K. (1981): Alterations of nitrite and nitrate concentrations in the blood of mice exposed to nitrogen dioxide. *Environ Res* 25(2), 294-301.
- Papi, A., Amadesi, S., Chitano, P., Boschetto, P., Ciaccia, A., Geppetti, P., Fabbri, L.M., Mapp, C.E. (1999): Bronchopulmonary inflammation and airway smooth muscle hyperresponsiveness induced by nitrogen dioxide in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 374(2), 241-247.

- Posin, C., Clarks, K., Jones, M., Patterson, J., Buckley, R., Hackney, J. (1978): Nitrogen dioxide inhalation and human blood biochemistry. *Arch Environ Health* 33:318-324.
- Pronk A, Coble J, Stewart PA. (2009) Occupational exposure to diesel engine exhaust: A literature review. *J Expos Sci Env Epidemiol* 19 443-57.
- Ritz, B., Yu, F., Fruin, S., Chapa, G., Shaw, G.M., Harris, J.A. (2002): Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 155(1), 17-25.
- Robertson, A., Dodgson, J., Collings, P., Seaton, A. (1984): Exposure to oxides of nitrogen: respiratory symptoms and lung function in British coalminers. *Br J Ind Med* 41(2), 214-219.
- Sagai, M., Ichinose, T., Kubota, K. (1984): Studies on the biochemical effects of nitrogen dioxide. IV. Relation between the change of lipid peroxidation and the antioxidative protective system in rat lungs upon life span exposure to low levels of NO₂. *Toxicol Appl Pharmacol* 73(3), 444-456.
- Sagai, M., Ichinose, T. (1987): Lipid peroxidation and antioxidative protection mechanism in rat lungs upon acute and chronic exposure to nitrogen dioxide. *Environ Health Perspect* 73, 179-189.
- Sandström, T., Ledin, M.C., Thomasson, L., Helleday, R., Stjernberg, N. (1992): Reductions in lymphocyte subpopulations after repeated exposure to 1.5 ppm nitrogen dioxide. *Br J Ind Med* 49(12), 850-854.
- Saul, R.L., Archer, M.C. (1983): Nitrate formation in rats exposed to nitrogen dioxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 67(2), 284-291.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2013): Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Key Documentation (version 7) June 2013. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=4526&langId=en>
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2014a): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nitrogen Dioxide. SCOEL/SUM/53 June 2014. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=12431&langId=en>
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2014b): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nitrogen Monoxide. SCOEL/SUM/89 June 2014. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=12432&langId=en>
- SER, The Social and Economic Council of the Netherlands (2015): OEL database. <http://www.ser.nl/en/grenswaarden/stikstofdioxide.aspx> , <http://www.ser.nl/en/grenswaarden/stikstofmonoxide.aspx>
- Solomon, C., Christian, D.L., Chen, L.L., Welch, B.S., Kleinman, M.T., Dunham, E., Erle, D.J., Balmes, J.R. (2000): Effect of serial-day exposure to nitrogen dioxide on airway and blood leukocytes and lymphocyte subsets. *Eur Respir J* 15(5), 922-928.
- STM, Sosiaali- ja terveysministeriö (2016): HTP-arvot 2014. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2016:8 <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/79109>
- Thiemann, M., Scheibler, E., Wiegand, K.W. (2000): Nitric Acid, Nitrous Acid, and Nitrogen Oxides. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Tsuda, H., Kushi, A., Yoshida, D., Goto, F. (1981): Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges induced by gaseous nitrogen dioxide in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 89(4), 303-309.
- TTL, Työterveyslaitos (2005): Kemikaalit ja työ, Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Kaasumaisia yhdisteitä: Typen oksidit, s. 144. Työterveyslaitos, Helsinki. <http://urn.fi/URN:ISBN:951-802-636-X> (pdf)
- TTL, Työterveyslaitos (2017): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. <https://www.ttl.fi/rekisterit/tyohygieenisten-altistumismittausten-rekisteri/>
- Ulfvarsson U, Alexandersson R, Dahlqvist M, Ekholm U, Bergstrom B. (1991) Pulmonary function in workers exposed to diesel exhausts: the effect of control measures. *Am J Ind Med*; 19 283-9.
- Wagner, H.-M. (1970): [Absorption of NO and NO₂ in mik- and mak- concentrations during inhalation.] *Staub Reinhalt Luft*, 30: 380-381. (in German). Siteerattu dokumenteissa: DFG 2005, WHO 1997.
- WHO, World Health Organization (1997): Environmental Health Criteria 188. Nitrogen Oxides (Second Edition). The International Programme on Chemical Safety (IPCS).
- Victorin, K. (1993): Health risk evaluation of nitrogen oxides. 7. Genotoxicity. *Scand J Work Environ Health* 19(2), 50-56.
- Victorin, K. (1994): Review of the genotoxicity of nitrogen oxides. *Mutat Res* 317(1), 43-55.
- Ädelroth, E., Hedlund, U., Blomberg, A., Helleday, R., Ledin, M.-C., Levin, J.O., Pourazar, J., Sandström, T., Järholm, B. (2006): Airway inflammation in iron ore miners exposed to dust and diesel exhaust. *European Respiratory Journal* 27(4), 714-719.