

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

12.12.2017

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

<i>CAS No:</i>	10102-43-9
<i>Indeksi No:</i>	-
<i>EINECS No:</i>	233-271-0
<i>Kaava:</i>	NO
<i>Synonyymit:</i>	Typpimonoksidi
<i>Molekyylipaino:</i>	30,01
<i>Sulamispiste:</i>	-163,6 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	-151,8 °C (101,3 kPa)
<i>Suhteellinen höyryn tiheys:</i>	1,04 (ilma = 1)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 1,25 mg/m ³ (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m ³ = 0,8 ppm
<i>Log K_{ow} (n-oktanoli/vesi jakaantumiskerroin):</i>	0,1
<i>Höyrynpaine:</i>	≈ 3466 kPa (26 000 torr, 20 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	-

Typpioksidi on väritön ja hajuton kaasu, joka on veteen niukkaliukoinen. Ilmassa se hapettuu typpidioksidiksi. Hapettumisnopeus kasvaa typpioksidin pitoisuuden kasvaessa. Huoneenlämmössä typpioksidin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) hapettumiselle typpioksidiksi 10 ppm:n ilmapitoisuudessa on 7 tuntia ja 100 ppm:n pitoisuudessa 40 minuuttia (Engström 2008). Typpioksidi reagoi erittäin nopeasti otsonin kanssa hapettuen typpidioksidiksi. (ACGIH 2015, DFG 2010, SCOEL 2014, Thiemann ym. 2000, TTL 2005, WHO 1997, 2005)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka-, kategoria-, ja vaaralausekkeet: Ei yhdenmukaistettua luokitusta.

Direktiivin 67/548/ETY mukaiset merkinnät: Ei merkintöjä.

Varoitusmerkit: Ei merkintöjä.

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

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Typpioksidia syntyy ilmassa olevasta tpestä ja hapestä erilaisissa palamisprosesseissa. Työperäisessä altistumisessa typpioksidia ja typpidioksidia esiintyy yleensä samanlaisesti typpioksidin pitoisuuden ollessa korkeampi. Typpioksidin muodostuminen suhteessa typpidioksidiin lisääntyy lämpötilan noustessa. Muodostuneen typpioksidin jäähtyessä typpidioksidin suhteellinen osuus kasvaa. Merkittävästi typpioksidia voi syntyä öljytuotteiden palamisessa bensiini- ja dieselpolttoaineissa sekä lämpövoimaloissa. Työperäistä altistumista voi tapahtua myös mm. hitsauksessa, poltto- ja plasmaleikkauksessa, kaivostyössä ja tunnelityömailla sekä räjäytystöissä näissä suljetuissa tiloissa. Dieselpolttoaineet voivat olla huomattava altistumlähde kaivos- ja tunnelityössä sekä autolauttojen lastauksessa. Typpioksidille voi altistua myös typpihappoa sekä nitraatti- ja nitriittiliuoksia käsiteltäessä mm. metallien peittauksessa. Typpioksidia syntyy myös säilörehun biologisen hajoamisen seurauksena. Typpioksidia käytetään pääasiassa typpihapon ja ammoniumnitraattipohjaisten lannoitteiden valmistuksessa. Lisäksi sitä käytetään nitrausreaktioissa ja lääketieteessä verisuonten laajentajana vastasyntyneiden hengitysvaikeuksien ja akuutin hengitysvajauksen hoitoon (mm. ARDS, COPD) typpioksidikaasuna sekä verisuonten laajentajana mm. nitroglyseriinistä vapautumalla. Hitsaus- ja polttoleikkaustyössä on Suomessa arvioitu altistuvan tyypin oksideille noin 10 000 työntekijää ja kaivostyössä työskentelevistä 2500 työntekijästä noin kolmasosa. (DFG 2010, Engström 2008, SCOEL 2014, TTL 2005)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan typpioksidia valmistettiin Suomessa vuonna 2011 2 tonnia, vuonna 2012 1,1 tonnia ja vuonna 2013 0,9 tonnia. Sen maahantuontimäärä oli vuonna 2011 9,9 tonnia; 2012–2013 ei rekisteröity maahantuontia. Typpioksidia sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2013 yhteensä 3 kappaletta.

Työperäinen altistuminen

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan typpioksidista tehdyissä työhygieenisissä ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2004–2007 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,50 ppm (0,62 mg/m³) ja mediaanipitoisuus 0,40 ppm (0,50 mg/m³). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 1,7 ppm (2,1 mg/m³). Mittauksia tehtiin yhteensä 74 kpl. Typpioksidin ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2008–2011 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,53 ppm ja mediaanipitoisuus 0,15 ppm. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 3,2 ppm. Mittauksia tehtiin yhteensä 46 kpl. Typpioksidin ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2012–2014 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,84 ppm ja mediaanipitoisuus 0,40 ppm. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 2,9 ppm. Mittauksia tehtiin yhteensä 25 kpl. Tässä muistiossa ehdotettu HTP-arvo (2 ppm) ylittyi vuosina 2004–2014 kuudessa tapauksessa. Näistä näytteistä kolme oli elintarviketeollisuudesta, kaksi kaivosalalta ja yksi metallien jalostuksesta. (TTL 2017).

Teollisuuden ilmoittamien tietojen mukaan typpioksidin keskimääräiset pitoisuudet ovat Suomessa eräissä kaivosalan yrityksissä olleet noin 5–6 ppm.

Saksassa vilkasliikenteisten teiden varsilta mitatut typpioksidin ilmapitoisuudet laskivat 0,12 ppm:stä (v. 1990) 0,06 ppm:ään (v. 2005) (DFG 2010).

Yhdysvalloissa vuosina 1998–2001 toteutetussa laajassa dieselpakokaasualtistumista kaivosympäristöissä selvittäneessä hankkeessa maanalaista kaivostyötä tekevien työn-

tekijöiden keskimääräinen altistumistaso typpioksidille oli 0,2–1,5 ppm ja maan pinnalla tapahtuvassa työssä altistumistaso oli 0,02–0,1 ppm (Coble ym. 2010). Aikaisemmissa tutkimuksissa maanalaisissa kaivoksissa on raportoitu keskimääräisiä altistumistasoja 0,7–15 ppm NO (Pronk ym. 2009). Tunnelityömailla työskentelevien altistumistasoiksi on raportoitu noin 2,6 ppm NO (Ulfvarson ym. 1991). Maanpäällisillä rakennustyömailla keskimääräiset altistumistasot ovat olleet luokkaa 0,2 ppm NO (Pronk ym. 2009).

Aineenvaihdunta

Typpioksidi toimii viestinviejä molekyylinä erilaisissa kudoksissa (mm. aivoissa ja verisuonistossa) diffusoitumalla nopeasti solujen välillä. Typpioksidia syntyy elimistössä sisäsyntyisesti NO syntaasin katalysoimana L-arginiini -aminohaposta ja kineettisen mallinnuksen mukaan sen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) solukossa on 0,5–5 sekuntia. Nopean diffuusion johdosta lyhyellä puoliintumisajalla ei ole suurta merkitystä typpioksidin vaikutukselle (Wood ja Garthwaite 1994). Vesiliuoksessa 1 μM typpioksidin puoliintumisaika hapettumiselle typpidioksidiksi on n. 10 minuuttia ja 100 μM typpioksidin 6 sekuntia. (Beckman ja Koppenol 1996, Higenbottam 1993)

Elimistössä muodostuvaa typpioksidia voidaan havaita ihmisen hengitysteistä ja uloshengitysilmaasta. Ylä- ja alahengitysteissä syntyy pieniä määriä typpioksidia. Tupakoivilla ihmisillä uloshengitysilman typpioksidipitoisuus on matalampi kuin tupakoimattomilla (Troncy ym. 1997b). Terveiltä ihmisiltä on mitattu 0,008–0,02 ppm:n typpioksidipitoisuuksia (Gustafsson ym. 1991, Heutelbeck ym. 2007). Uloshengitysilman typpipitoisuutta on käytetty kroonisen ja allergisen hengitystietulehduksen merkkiaineena. Kohonnutta hengitysilman typpioksidipitoisuutta on mitattu mm. astmatikoilta (DFG 2010).

Altistuttaessa 0,32–4,88 ppm:lle typpioksidia siitä imeytyi elimistöön 85–92 % normaalisti hengitettäessä. Fyysisen harjoituksen yhteydessä imeytyi 91–93 % typpioksidista. (WHO 1997)

Tutkittaessa typpioksidin kinetiikkaa, kuusi koehenkilöä hengitti sitä kolme tuntia 100 ppm pitoisuudessa. Uloshengityksessä poistuneen typpioksidin pitoisuus oli 36 ppm, joten elimistöön arvioitiin imeytyvän 64 % typpioksidiannoksesta. Typpioksidin imeytymisnopeudeksi laskettiin 0,49 ml minuutissa eli 0,61 mg/min. Täten kumulatiivinen altistumisannos kolmen tunnin altistumisessa oli 109,8 mg. (Young ym. 1996)

Rottia altistettaessa hengitysteitse 138 ppm, 270 ppm ja 880 ppm:ssä typpioksidia, siitä imeytyi vastaavasti 90 %, 60 % ja 20 %. Imeytyneen osuuden pienenemisen arvioitiin johtuvan altistumisen aiheuttamasta hengityksen hidastumisesta (WHO 1997).

Typpioksidin kohde-elimenä ovat keuhkot. Typpidioksidin verrattuna suurempi osa hengitetystä typpioksidista päätyy keuhkoihin sen pienemmän vesiliukoisuuden johdosta. Keuhkoista verenkiertoon imeytynyt typpioksidi sitoutuu hemoglobiiniin nitrosyylihemoglobiiniksi (NOHb) ja hapettuu nopeasti nitriitiksi ja nitraatiksi muodostaen methemoglobiinia (metHb). Methemoglobiinia on veressä aina enemmän kuin NOHb:a (DFG 2010, WHO 1997). Typpioksidin fysikokemialliset ominaisuudet johtavat yleensä sen nopeaan poistumisen keuhkoista aiheuttamatta systeemisiä vaikutuksia. Sen imeytymistä elimistöön säätelee pääasiassa sitoutuminen veren hemoglobiiniin, jolloin suurella typpioksidiannoksella systeemisiä haittavaikutuksia voi ilmaantua (Kelm

1999). Hiirillä veren NOHb-pitoisuus on saavuttanut maksimitason (0,13 % kokonais-hemoglobiinista) 20 minuutin kuluttua typpioksidialtistumisen (10,6 ppm) alkamisesta (Oda ym. 1975). Tämän jälkeen NOHb-pitoisuus pysyi vakiotasolla altistumisen kestäessä yhteensä tunnin ajan ja altistumisen päätyttyä pitoisuus puoliintui 10 minuutissa. Annos-vaste – suhde NOHb:n muodostumisessa havaittiin typpioksidipitoisuudessa 2,6 - 10,6 ppm.

Pääosa typpioksidista poistuu virtsaan nitraattina. Osa nitraatista muuntuu mahalaukussa ja suussa nitriitiksi poistuen elimistöstä typpikaasuna. Lisäksi osa nitraatista pelkistyy suolistossa nitriitin kautta ammoniakiksi, joka imeytyy suolenseinämän läpi elimistöön metaboloituen virtsa-aineeksi (urea) ja erittyen virtsaan. Pääosa hengitetystä typpioksidista poistuu aineenvaihduntatuotteina elimistöstä 48 tunnin kuluessa. (Yoshida ja Kasama 1987)

Aikuisilla hengitysteitse elimistöön imeytyneestä typpioksidista yli 70 % erittyy nitraattina virtsaan. (DFG 2010, SCOEL 2014)

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Lyhytaikaisesta typpioksidille altistumisesta on lukuisia tutkimuksia. Osa tutkimuksista on terveillä koehenkilöillä tehtyjä altistumiskokeita ja osa on lääketieteellisessä käytössä potilailla (mm. ARDS, COPD, astma, vastasyntyneiden PPHN) tehtyjä tutkimuksia tai raportteja. Tutkimukset käsittelevät lähinnä typpioksidin vaikutusta hengitysteiden virtausvastukseen, keuhkojen kaasunvaihtokykyyn sekä keuhkoverenkierron ja ison verenkierron verenkiertovastukseen. (NRC 2012, SCOEL 2014)

Typpioksidin vaikutusta ARDS-potilaiden hengitysterapiahoitona tutkittiin 5 vuoden jaksolla kertyneestä potilasrekisteristä (Manktelow ym. 1997). Potilaiden hengittämän typpioksidin mediaanipitoisuus hoitotapahtuman (n = 92) alkaessa oli 20 ppm (5–80 ppm), jota vähennettiin 48 tunnin kuluessa tasolle 10 ppm (4–30 ppm). Typpioksidin aiheuttamia haitallisia vaikutuksia ei todettu ja 58 % potilaista ilmeni merkittävää kasvua hapen saannissa ja keuhkojen verenkiertovastuksen vähentymistä 48 tunnin hoidon jälkeen.

ARDS-potilailla (n = 30) tehdyssä kokeessa typpioksidin optimaalista vaikutusta keuhkojen toimintakykyyn tutkittiin hengitysilman typpioksidipitoisuusalueella 0,5–40 ppm (Troncy ym. 1997a). Ensimmäisen hoitopäivän jälkeen keuhkojen toiminta (mm. hapenottokyky) lisääntyi 59 % hengitetyn typpioksidin keskiarvopitoisuudessa 8,5 ppm. Tämän jälkeen ei merkittävää paranemista eikä haittavaikutuksia todettu typpioksidin keskiarvopitoisuudessa 5,6 ppm kahdeksan päivän hoitojakson aikana.

Typpioksidin inhalaatiokäyttöä käsitelleessä kirjallisuuskatsauksessa ei raportoitu toksisia hengityselinvaikutuksia alle 80 ppm:n pitoisuudessa useampia viikkoja kestäneessä hoidossa (Troncy ym. 1997b).

Joitakin tapauksia, jossa metHb-taso on kohonnut typpioksidihoidon jälkeen, on raportoitu. Keuhkonsiirtopotilaan veren metHb-pitoisuus nousi tasolle 9,4 % 8 tunnin hoidon

jälkeen typpioksidipitoisuudessa 80 ppm (Adatia ym. 1994). Neljän tunnin jatkohoito 40 ppm:ssä laski metHb-pitoisuuden tasolle 6,6 % ja seuraavan 6 tunnin hoito pitoisuudessa 20 ppm johti metHb-pitoisuuden laskuun tasolle 2,8 % ja edelleen 6 tunnin kuluttua tasolle 0,9 %. Henkilön perinnöllisen alttiuden methemoglobinemiaan arvioitiin olevan syynä metHb-tason nousuun.

Vastasyntyneen keuhkoverenpainetautiä parannettaessa veren metHb-pitoisuus nousi tasolle 40 % 26 tunnin hoidon jälkeen typpioksidipitoisuudessa 80 ppm (Nakajima ym. 1997). Metyleenisinistä antamalla ja typpioksidiannostusta alentamalla metHb-pitoisuus laski tasolle 3,9 % 20 minuutin kuluessa.

Vastasyntyneiden keuhkoverenpainetaudin lyhytaikaisessa hoidossa on käytetty 20–40 ppm:n typpioksidipitoisuutta ilman merkittäviä toksisuusvaikutuksia (Peliowski ym. 2012). Asteittain laskevaa typpioksidipitoisuutta käyttäen hoito on voinut kestää ainakin viikon ajan, 20 ppm:n pitoisuudessa yhtäjaksoisesti jopa kahden viikon ajan (SCOEL 2014).

Keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta tutkittiin altistamalla vapaaehtoisia koehenkilöitä 80 ppm:ssa typpioksidia 10 minuutin ajan (Högman ym. 1993). Terveillä koehenkilöillä ei laajentavaa vaikutusta havaittu, mutta henkilöillä, joiden keuhkoputkissa oli supistumaa, todettiin lievää laajentavaa vaikutusta. Koehenkilöiden veren metHb-taso nousi 0,4 %:sta 0,6 %:iin. Vastaavanlainen vaikutus todettiin tutkimuksessa, jossa koehenkilöitä altistettiin 40 ppm:ssä typpioksidia 10 minuutin ajan (Frostell ym. 1993). Typpioksidin hengittäminen laajensi keuhkojen verisuonia, jos tapahtumaa edelsi happivaheen aiheuttama keuhkojen verisuonten supistuminen. Systemistä verisuonia laajentava vaikutusta ei tapahtunut. Keuhkoverisuoniston normaalitilassa typpioksidin hengittämisellä ei todettu olevan verisuonia laajentavaa vaikutusta.

Koehenkilöiden altistuminen 40 ppm:n typpioksidipitoisuudelle 2 tunnin ajan ei aiheuttanut kromosomipoikkeavuuden lisääntymistä veren lymfosyyteissä (Luhr ym. 1998). Veren metHb-pitoisuus nousi kokeen aikana 0,6 %:sta 1,1 %:iin. Merkittäviä muutoksia maksa-, munuais- tai veriarvoissa ei havaittu.

Veren metHb-tason muutoksia selvitettiin altistamalla terveitä koehenkilöitä typpioksidipitoisuudelle 32, 64, 128 ja 512 ppm 3 tunnin ajan (Young ym. 1994). Altistumista vastaavat veren metHb-pitoisuudet olivat 1,04 %, 1,75 %, 3,75 % ja 6,93 %. Tältä pohjalta tutkijat arvioivat, että kliinisesti merkittävää metHb:n muodostumista ei aiheudu alle 128 ppm:n typpioksidialtistumisessa terveillä aikuisilla. MetHb-pitoisuuden maksimitaso arvioidaan saavutettavan 3-5 tunnin kuluttua hengitystiealtistumisen alkamisesta. Koehenkilöiden (n = 6) altistuminen 100 ppm:ssä typpioksidia kolmen tunnin ajan nosti veren metHb-pitoisuuden tasolle 2,65 % (Young ym. 1996).

Muutamassa altistustutkimuksessa on lieviä hengitystievaikutuksia raportoitu matalassa typpioksidipitoisuudessa. Saksalaisessa tutkimuksessa koehenkilöitä (n = 191) altistettiin 10 – 39 ppm:ssä typpioksidia 15 minuutin ajan (von Nieding ym. 1973). Tilastollisesti merkitsevä kasvu mitattiin hengitysteiden virtausvastuksessa altistuttaessa \geq 20 ppm:ssä typpioksidia. Kahdeksaa vapaaehtoista koehenkilöä altistettiin 1 ppm:ssä typpioksidia kevyessä fyysisessä rasituksessa kahden tunnin ajan (Kagawa 1982). Neljällä henkilöllä mitattiin pieni alenema keuhkojen spesifisessä konduktanssissa. Vaikutus on arvioitu jälkikäteen merkityksettömäksi (DFG 2010, SCOEL 2014).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Tyypilannoitetehtaan työntekijät ryhmiteltiin altistumisen mukaan tutkittaessa typpiyhdisteiden vaikutusta veren typpijohdannaisten pitoisuuksiin (Giroux ja Ferrières 1998). Työntekijöiden altistuessa keskimäärin 1,1 mg/m³:lle (0,9 ppm) typpioksidia, ≤ 1,3 mg/m³:lle (≤ 0,7 ppm) typpidioksidia, ≤ 0,2 mg/m³:lle nitraattia ja 2,4 mg/m³:lle (3,4 ppm) ammoniakkia, seerumin kreatiniinipitoisuus korreloi ilman typpioksidipitoisuuteen ($r = 0,87$, $p < 0,05$) ja nitraattipitoisuuteen ($r = 0,84$, $p < 0,05$). Lisäksi korkeimmille typpioksidi- ja nitraattipitoisuuksille altistuneilla työntekijöillä seerumin kreatiniinipitoisuus oli merkittävästi kohonnut ($p < 0,001$).

Saksalaisessa pitkittäistutkimuksessa selvitettiin kahden suolakaivoksen työntekijöiden ($n = 290$, kaivos A; $n = 278$, kaivos B) seka-altistumista työilman epäpuhtauksille (Dahmann 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 las-kennallisesti 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; dieselkoneiden kuljettajilla 1,35 ppm typpioksidia ja 0,21 ppm typpidioksidia, dieseljunan kuljettajilla 1,35 ppm typpioksidia ja 0,52 ppm typpidioksidia sekä räjäytyspölyillä 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.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Typpioksidin aiheuttamia genotoksisia, karsinogeenisia tai lisääntymistoksisia vaikutuksia ihmisillä ei ole tiedossa.

Akuutit vaikutukset

Lyhytkestoisen typpioksidialtistumisen pääasiallinen haittavaikutus on metHb:n muodostuminen ja sitä seuraavat mahdolliset keskushermostovaikutukset. Hengitysteitse annetun typpioksidin LC₅₀-pitoisuudeksi rotalla on ilmoitettu 128 ppm ja hiirellä 320 ppm. Hiiriä altistettaessa typpioksidipitoisuudelle 322 ppm 6 tunnin ajan veren metHb-pitoisuus nousi tasolle 60 % (ACGIH 2015, DFG 2010). Koe-eläinten altistumisaika vanhemmissa tutkimuksissa ei ole tiedossa ja altistusilman on arvioitu sisältäneen merkittävästi myös typpidioksidia, joka on voinut osaltaan vaikuttaa toksisuuteen (NRC 2012, SCOEL 2014).

Hiiriä altistettaessa 40 ppm:ssä typpioksidia veren metHb-pitoisuus nousi tunnin kuluessa tasolle 5 % ja NOHb-pitoisuus nousi tasolle 0,7 % (Oda ym. 1980b). Annos-vaste – suhdetta tutkittaessa tunnin mittaisessa 20 - 80 ppm:n typpioksidialtistuksessa metHb-pitoisuus kasvoi eksponentiaalisesti typpioksidipitoisuuden kasvaessa ja 80 ppm:n typpioksidipitoisuus nosti metHb-pitoisuuden tasolle 15 %.

Uudemmassa tutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse typpioksidin pitoisuudelle 0, 80, 200, 300, 400, tai 500 ppm 6 tunnin ajan (Waters ym. 1998). Typpioksidialtistuminen pitoisuudelle ≥ 300 ppm aiheutti kuoleman ja ≥ 200 ppm:n pitoisuudessa veren metHb-pitoisuus kohosi merkittävästi.

Lampaille hengitysteitse annettu typpioksidi 80 ppm:n pitoisuudessa ei nostanut merkittävästi veren metHb-pitoisuutta kolme tuntia kestäneessä altistuksessa (0,8 % \rightarrow 1,5 %). Keuhkoverisuonia laajentava vaikutus todettiin ainoastaan verisuonille keinotekoisesti aiheutetun supistumisen jälkeen (Frostell ym. 1991). Toisessa tutkimuksessa typpioksidin vaikutusta lampaille aiheutettuun kohonneeseen keuhkoverenpaineeseen tutkittiin 4 -512 ppm:n hengitystiealtistuksessa (Dyar ym. 1993). Maksimaalinen keuhkoverenpaineen lasku ja valtimoveren hapetus havaittiin 64 ppm:n typpioksidipitoisuudessa.

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Koe-eläimissä toistuvan typpioksidialtistumisen pääasialliset haittavaikutukset ovat keuhkovauriot ja metHb:n muodostuminen (DFG 2010).

Rottia altistettaessa kuuden viikon ajan 2 ppm:n typpioksidipitoisuudelle havaittiin kokeen 5.–6. viikoilla lieviä keuhkolaajentuman syntyyn viittaavia muutoksia keuhkokuksessa (Azoulay ym. 1977). Veren metHb-pitoisuuden muodostumista ei havaittu.

Typen oksidien vaikutusta koirien keuhkoihin tutkittiin 68 kuukauden mittaisessa altistuksessa (16 tuntia/ päivä), jossa hengitysilman typpioksidipitoisuus oli 1,64 ppm ja typpidioksidipitoisuus oli 0,14 ppm (Hyde ym. 1978). Altistuskokeen jälkeen koirat saivat hengittää puhdasta ilmaa kolmen vuoden ajan kunnes ne lakkautettiin ja niiden keuhkojen kudospatologia tutkittiin. Typpioksidille altistuneiden koirien keuhkoissa todettiin keuhkorakkuloiden (alveolien) ilmatilan laajentumaa, keuhkorakkuloiden seinämien vaurioitumista, keuhkojen solukon liikakasvu (bronchiolar cell hyperplasia) ja alveolihuokosten kasvua, jotka olivat keuhkolaajentumaan viittaavia muutoksia. SCOEL arvioi, että matalalla typpidioksidipitoisuudella ei ollut osuutta havaittuihin muutoksiin (SCOEL 2014).

Pitkäaikaistutkimuksessa hiiriä altistettiin 2,4 ppm:n typpioksidipitoisuudessa 23 kuukauden ajan (Oda ym. 1980a). Veren NOHb-pitoisuudeksi mitattiin 0,01 % tunti altistumisen alettua ja pitoisuus pysyi samalla tasolla myös 6 kuukauden altistumisen jälkeen. MetHb-pitoisuus ei kasvanut altistumisen seurauksena. Kudospatologisissa tutkimuksissa ei havaittu rakenteellisia muutoksia keuhkoissa tai muissa tutkituissa elimissä ja kudoksissa.

Subkroonisen altistumisen keuhkovaikutuksia rotilla tutkittiin 9 viikon mittaisessa altistuskokeessa 0,5 ppm:n typpioksidipitoisuudessa, joka nostettiin kahdesti päivässä tunnin ajaksi 1,5 ppm:n tasolle (Mercer ym. 1995). Keuhkokudoksesta tehdyt määritykset osoittivat rakenteellisia muutoksia keuhkojen interstitiaalisolukossa ja sidekudoksessa. Näiden muutosten arvioitiin olevan varhaisia vaikutuksia keuhkolaajentuman kehittymisessä. Jatkotutkimuksessa rottia altistettiin 2 ppm:n tai 6 ppm:n typpioksidipitoisuudessa 6 viikon ajan (Mercer 1999). Edellisen tutkimuksen kaltaisia keuhkosolukon muutoksia ei todettu kummassakaan pitoisuudessa. Syytä poikkeavaan tulokseen ei tiedetä. Rakenteellisessa analyysissä mitattiin kuitenkin alveolien tyyppi II epiteelisolukon lukumäärän ja alveolien makrofagien lukumäärän lisääntymistä molemmissa pitoisuuksissa. Tutkijan mukaan tulokset kuvaavat typpioksidin aiheuttamaa tulehduslistaa, muiden hapettimien kaltaista, aktivoitumista keuhkosolukossa.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Typpioksidi on osoittanut mutageenisuutta in vitro-kokeissa joissakin bakteeri- ja nisäkäsoluissa (DFG 2010). Elimistön sisäsyntyisenä viestinviejämolekyylinä typpioksidin toimintaa säätelee homeostaasi, joten sen mutageenisuudella arvioidaan olevan kynnystaso (SCOEL 2014).

Soluviljelmäkokeissa typpioksidin on todettu indusoivan mutaatioita ja DNA-katkoksia humaanisoluihin (Nguyen ym. 1992). Kokeissa havaittujen hajoamistuotteiden (hypoksantiini ja ksantiini) perusteella mutaatioiden arvioidaan syntyvän etenkin DNA:n emästen adeniinin ja guaniinin deaminaatioreaktion seurauksena. Toisessa tutkimuksessa havaittiin typpioksidin aiheuttamia geenimutaatioita sekä ihmisoluissa että bakteerisoluihin (Zhuang ym. 2000).

Rottia altistettiin 9, 19 tai 27 ppm:ssä typpioksidia kolmen tunnin ajan typpioksidin mutageenisuutta tutkittaessa (Isomura ym. 1984). Altistuskokeen jälkeen eristetystä keuhkosolukosta tehty mutageenisuuskoe osoitti lisääntyneitä mutaatiotaajuutta 27 ppm:n typpioksidipitoisuudessa. Tutkimus oli toteutettu validoimattomalla menetelmällä, joten sen tuloksista ei voi tehdä selkeitä johtopäätöksiä (DFG 2010, SCOEL 2014).

Johtopäätökset typen oksidien genotoksisuustutkimuksista ovat epäselviä ja erilaisia reaktiomekanismeja genotoksisuudelle on esitetty (Tamir ym. 1996, 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 N-nitrosoyhdisteitä, joista osa on todettu karsinogeeniseksi (IARC 2010). Typpioksidi vaikuttaa olevan vähemmän genotoksinen kuin typpidioksidi.

Saksalaiset tutkijat arvioivat typpioksidin ja sen haitallisten aineenvaihduntatuotteiden korkean pitoisuuden aiheuttaman myrkyllisyyden soluille olevan merkittävämpi haitta kuin sen genotoksiset ominaisuudet (Stopper ym. 1999).

Kirjallisuuskatsauksessa typpioksidin genotoksisuuden katsotaan syntyvän mm. happimolekyylin tai superoksidionin kanssa tapahtuvan reaktion seurauksena (Felley-Bosco 1998). Reaktiotuotteina syntyvä hapettunut typpioksidi tai peroksinitriitti-ioni aiheuttavat DNA-vaurion reagoimalla joko suoraan DNA:n kanssa tai epäsuorasti mm. synnyttämällä reaktiivisia jatkotuotteita solukon muiden molekyylien kanssa.

Uudemmassa kirjallisuuskatsauksessa typpioksidilla on arvioitu olevan sekä kasvainten syntyyn johtavia että kasvainten syntyä ehkäiseviä ominaisuuksia (Stepnik 2002). Katava tieto kasvainten mahdollisista syntymekanismeista kuitenkin puuttuu.

Pitkäkestoisia tutkimuksia typpioksidin karsinogeenisista vaikutuksista ei ole saatavissa. Typpioksidin lisääntymistoksisuudesta ei ole tietoa (SCOEL 2014).

Typpioksidin riskinarviointia

SCOEL:in arvion mukaan typpioksidin aiheuttama kriittinen vaikutus pitkäaikaisessa altistumisessa koe-eläimillä on haitallinen vaikutus keuhkoissa (SCOEL 2014). Eläinkokeissa haitallisia vaikutuksia on havaittu rotilla typpioksidin pitoisuustasolla 2–6 ppm ja koirilla pitoisuudessa 1,6 ppm. Hiirien elinajan mittaisessa typpioksidialtistumisessa ei haitallisia hengityselinvaikutuksia todettu typpioksidin ilmapitoisuudessa 2,4 ppm (NOAEC). SCOEL:in mukaan eläinkokeiden tuloksia ei voi käyttää johdattaessa työperäisen typpioksidialtistumisen raja-arvoa, sillä eläinkokeissa on käytetty lähes yhtäjaksoista altistumista, joka poikkeaa työperäisestä keskeytyvästä (8 tuntia/pv, 5 pv/viikko) altistumisesta.

Ihmisillä ei haitallisia vaikutuksia keuhkoissa ole havaittu lyhytaikaisessa (10 minuuttia 40 ppm:ssä tai 2 tuntia 1 ppm:ssä) typpioksidialtistumisessa. Myös lääketieteellisessä hoidossa käytettynä typpioksidin akuutti toksisuus on osoittautunut vähäiseksi, joten lyhytaikaisen altistumisen raja-arvolle ei ole tarvetta (SCOEL 2014).

SCOEL:in raja-arvoesitys pohjautuu pääosin 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). Lisätietona raja-arvoesityksessä on käytetty saksalaisten suolakaivostyöntekijöiden 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 arvioidaan altistumisprofiilin tyypin oksideille olevan yhtäläinen sekä hiili- että suolakaivostyöntekijöillä (Dahmann ja Monz 2000, SCOEL 2014). Sekä suolakaivos- että hiilikaivostyöntekijöiden työvuorojen aikana mitattujen tyypin oksidien pitoisuudet jakautuivat siten, että 95. persentiili tuloksista oli hieman yli 2-kertainen keskiarvopitoisuuteen verrattuna. Hiilikavostyössä korkeimmille typpioksidipitoisuuksille altistuneiden työntekijäryhmien (dieselkoneiden kuljettajat, dieseljunan kuljettajat) mittaustulosten jakauman mukaan johdettiin keuhkojen toimintakyvylle pitkäaikaisen altistumisen NOAEC-pitoisuus, joka täten oli noin 2,5 ppm (SCOEL 2014).

SCOEL on NOAEC-pitoisuuden pohjalta esittänyt ”preferred value” –periaatteen mukaan työperäistä raja-arvoa 2 ppm (2,5 mg/m³). Typpioksidin ihoimeytymisestä ei ole

riittävästi tietoa saatavilla, joten ”iho”-huomautusta ei pidetty tarpeellisena. (SCOEL 2013, 2014).

Saksan DFG on arvioinut typpioksidin kriittiseksi vaikutukseksi haitalliset keuhkovai-
kutukset. MAK-arvon (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration) asettamisessa on käy-
tetty hyväksi typpidioksidin altistumistutkimuksista saatua kattavaa tietopohjaa. Tämän
on katsottu olevan yhtäpitävä ihmisten typpioksidialtistumista koskevan tiedon kanssa,
joten typpidioksidille laadittu MAK-arvo 0,5 ppm asetettiin myös typpioksidille. Ihmi-
sen typpioksidialtistumista koskeva tieto pohjautuu pääasiassa tutkimuksiin, joissa 2
tuntia kestänyt altistuminen 1 ppm:ssä tai hiilikaivostyöntekijöiden altistuminen 0,84–
1,35 ppm:ssä typpioksidia ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia keuhkojen toimintapa-
rametreihin. Täten DFG johti typpioksidin pitoisuudesta 1 ppm epävarmuustekijää 2
käyttäen MAK-arvon 0,5 ppm. (DFG 2010, 2014)

HTP-arvon perusteet

Typpioksidin työilmaraja-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 typpioksidin vaikutuksettomaa altistumistason identifiointi ei ole yksiselitteistä.

SCOEL:in ehdottama arvo 2 ppm vahvistettiin vuonna 2017 EU:n työperäisen altistumisen viiteraja-arvoksi (EU 2017). Maanalaiselle kaivostoiminnalle ja tunneloinnille, jossa 2 ppm:n pitoisuuden alittaminen voi teknisesti olla haasteellista, annettiin direktiivissä kuitenkin siirtymäaika 21.8.2023 asti, johon saakka voidaan soveltaa nykyisiä, direktiivin 91/322/ETY liitteen mukaisesti vahvistettuja raja-arvoja.

Tämänhetkisen tietämyksen perusteella ja viiteraja-arvodirektiivin (EU 2017) huomioiden Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta katsoo, että typpioksidin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen 8 tunnin HTP-arvoksi 2 ppm ($2,5 \text{ mg/m}^3$) koskien kaikkia toimialoja lukuun ottamatta maanalaista kaivostoimintaa ja tunnelointia, joille sovelletaan arvoa 10 ppm ($12,5 \text{ mg/m}^3$). HTP-arvoa esittäessään neuvottelukunta on typpioksidin toksikologisen, epidemiologisen ja kliiniseen käyttöön liittyvien tietojen lisäksi huomionnut suomalaisilta työpaikoilta mitatut altistumispitoisuudet sekä uuden HTP-arvon saavutettavuuteen liittyvät teknistaloudelliset näkökulmat. Lyhytaikaisessa altistumisessa ei ole havaittu merkittäviä haittavaikutuksia, eikä 15 minuutin HTP-arvolle näin ollen ole tarvetta.

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	10	12,5	-	-	
Ruotsi	2017	25	30	50	60	
Tanska	2017	25	30	50	60	
Alankomaat	2017		0,25			
Belgia	2017	25	31			
Iso-Britannia ¹	2017	25	31	35	44	
Puola	2017		3,5		7	
Ranska	2017	25	30			
Saksa (AGS)	2017	2	2,5	4	5	
Saksa (DFG)	2017	0,5	0,625	1,0	1,26	
Sveitsi	2017	25	30			
EU (IOELV)	2017	2 ²	2,5 ²	-	-	
Kiina	2017		15			
USA (ACGIH)	2017	25				
USA (NIOSH)	2017	25	30			
USA (OSHA)	2017	25	30			
Ehdotus, Suomi	2017	2	2,5	-	-	Poikkeus koskien maanalaista kaivostoimintaa ja tunnelointia
		10	12,5	-	-	

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 sovelletaan nykyisiä, direktiivin 91/322/ETY mukaisesti vahvistettuja raja-arvoja

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

* 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.
- Adatia, I., Lillehei, C., Arnold, J.H., Thompson, J.E., Palazzo, R., Fackler, J.C., Wessel, D.L. (1994): Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery* 57(5), 1311-1318.
- Azoulay, E., Soler, P., Blayo, M.C., Basset, F. (1977): Nitric oxide effects on lung structure and blood oxygen affinity in rats. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire* 13(5), 629-644.
- Beckman, J.S., Koppenol, W.H. (1996): Nitric oxide, superoxide, and peroxyxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 40(5), C1424.
- 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. *International Archives of Occupational and Environmental 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. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 82(10), 1267-1279.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2010): Nitrogen monoxide [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.mb1010243e4914>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014): List of MAK and BAT Values 2014. MAK- und BAT-Werte-Liste 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 299-XXVI. <http://dx.doi.org/10.1002/9783527682010.oth2>
- Dyar, O., Young, J.D., Xiong, L., Howell, S., Johns, E. (1993): Dose-response relationship for inhaled nitric oxide in experimental pulmonary hypertension in sheep. *Br J Anaesth* 71(5), 702-708.
- 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 (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.
- Felley-Bosco, E. (1998): Role of nitric oxide in genotoxicity: Implication for carcinogenesis. *Cancer and Metastasis Reviews* 17(1), 25-37.
- Frostell, C., Fratacci, M.D., Wain, J.C., Jones, R., Zapol, W.M. (1991): Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 83(6), 2038-2047.
- Frostell, C.G., Blomqvist, H., Hedenstierna, G., Lundberg, J., Zapol, W.M. (1993): Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 78(3), 427-435.
- Giroux, M., Ferrières, J. (1998): Serum nitrates and creatinine in workers exposed to atmospheric nitrogen oxides and ammonia. *Science of The Total Environment* 217(3), 265-269.
- Gustafsson, L.E., Leone, A.M., Persson, M.G., Wiklund, N.P., Moncada, S. (1991): Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 181(2), 852-857. Siteerattu dokumenteissa: DFG 2010, SCOEL 2014.
- Heutelbeck, A., Herrmann, T., Metzner, R., Pabst, R., Hallier, E. (2007): V4 Exhalative NO-Konzentration zur Früherkennung berufsbedingter allergischer Atemwegserkrankungen? ARBEITSMEDIZIN SOZIALMEDIZIN UMWELTMEDIZIN 42(3), 100. Siteerattu dokumenteissa: DFG 2010, SCOEL 2014.
- Higenbottam, T. (1993): Inhaled nitric oxide: a magic bullet? *QJM* 86(9), 555-558.
- 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.
- Högman, M., Frostell, C.G., Hedenström, H., Hedenstierna, G. (1993): Inhalation of Nitric Oxide Modulates Adult Human Bronchial Tone. *American Review of Respiratory Disease* 148(6_pt_1), 1474-1478.
- 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.
- 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. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 136(2), 119-125.
- Kagawa, J. (1982): Respiratory effects of 2-hr exposure to 1.0 ppm nitric oxide in normal subjects. *Environmental Research* 27(2), 485-490.

- Kelm, M. (1999): Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1411(2–3), 273-289.
- 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. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 81(8), 1003-1019.
- Luhr, O.R., Frostell, C.G., Heywood, R., Riley, S., Lönnqvist, P.A. (1998): Induction of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes after short time inhalation of nitric oxide. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 414(1–3), 107-115.
- Manktelow, C., Bigatello, L.M., Hess, D., Hurford, W.E. (1997): Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 87(2), 297-307.
- Mercer, R.R., Costa, D.L., Crapo, J.D. (1995): Effects of prolonged exposure to low doses of nitric oxide or nitrogen dioxide on the alveolar septa of the adult rat lung. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 73(1), 20-28.
- Mercer, R.R. (1999): Morphometric analysis of alveolar responses of F344 rats to subchronic inhalation of nitric oxide. Research report (Health Effects Institute)(88), 1-15; discussion 17-19.
- 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. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 83(4), 357-371.
- Nakajima, W., Ishida, A., Arai, H., Takada, G. (1997): Methaemoglobinaemia after inhalation of nitric oxide in infant with pulmonary hypertension. *The Lancet* 350(9083), 1002-1003.
- Nguyen, T., Brunson, D., Crespi, C.L., Penman, B.W., Wishnok, J.S., Tannenbaum, S.R. (1992): DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89(7), 3030-3034.
- NRC, National Research Council (2012): Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 11. Nitrogen oxides: Acute Exposure Guideline Levels. s. 167 - 256. Washington, DC, The National Academies Press: 337. <http://www.nap.edu/catalog/13374/acute-exposure-guideline-levels-for-selected-airborne-chemicals-volume-11>
- Oda, H., Kusumoto, S., Nakajima, T. (1975): Nitrosyl-Hemoglobin Formation in the Blood of Animals Exposed to Nitric Oxide. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 30(9), 453-456.
- Oda, H., Nogami, H., Kusumoto, S., Nakajima, T., Kurata, A. (1980a): Lifetime exposure to 2.4 ppm nitric oxide in mice. *Environmental Research* 22(1), 254-263.
- Oda, H., Nogami, H., Nakajima, T. (1980b): Reaction of hemoglobin with nitric oxide and nitrogen dioxide in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 6(3), 673-678.
- Peliowski, A., Canadian Paediatric Society, F., Newborn, C. (2012): Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatrics & Child Health* 17(2), 95-97.
- Pronk A, Coble J, Stewart PA. (2009) Occupational exposure to diesel engine exhaust: A literature review. *J Expos Sci Env Epidemiol* 19 443-57.
- 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 (2014): 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/stikstofmonoxide.aspx>
- Stępnik, M. (2002): Roles of nitric oxide in carcinogenesis. Protumorigenic effects. *Int J Occup Med Environ Health* 15(3), 219-227.
- STM, Sosiaali- ja terveysministeriö (2016): HTP-arvot 2016. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisu 2016:8 <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/79109>
- Stopper, H., Möller, M., Bömmel, H.M., Schmidt, H.H.H.W. (1999): Cytotoxic versus genotoxic effects of nitric oxide (NO). *Toxicology Letters* 106(1), 59-67.
- Tamir, S., deRojas-Walker, T., Wishnok, J.S., Tannenbaum, S.R. (1996): [22] DNA Damage and genotoxicity by nitric oxide. *Methods in Enzymology*. Lester, P., Academic Press. Volume 269: 230-243.
- 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.
- Troncy, E., Collet, J.-P., Shapiro, S., Guimond, J.-G., Blair, L., Charbonneau, M., Blaise, G. (1997a): Should we treat acute respiratory distress syndrome with inhaled nitric oxide? *The Lancet* 350(9071), 111-112.
- Troncy, E., Francœur, M., Blaise, G. (1997b): Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Canadian Journal of Anaesthesia* 44(9), 973-988.
- TTL, Työterveyslaitos (2005): Kemikaalit ja työ, Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Kaasumaisia yhdisteitä: Tyypen 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/>
- Ulfvarson 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.
- Waters, S.J., Mihalko, P.J., Hassler, C.R., Singer, A.W., Mann, P.C. (1998): Acute and 4-week toxicity evaluation of inhaled nitric oxide in rats. *Toxicologist* 42:253. Siteerattu julkaisussa NRC 2012.
- WHO, World Health Organization (1997): Environmental Health Criteria 188. Nitrogen Oxides (Second Edition). The International Programme on Chemical Safety (IPCS).
- WHO, World Health Organization (2005): International Chemical Safety Card (ICSC), ICSC:1311. Typpioksidi (suomenos 2006, TTL). International Programme on Chemical Safety (IPCS). <http://kappa.ttl.fi/kemikaalikortit/kpdf/nfin1311.pdf>
- 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.
- von Nieding, G., Wagner, H., Krekeler, H. (1973): Investigation of the acute effects of nitrogen monoxide on lung function in man. In: Proceedings of the third international clean air congress, Düsseldorf, Federal Republic of Germany, Society of German Engineers, pp. A14-A16. Siteerattu julkaisussa DFG 2010, EHC 1997, SCOEL 2014.
- Wood, J., Garthwaite, J. (1994): Models of the diffusional spread of nitric oxide: Implications for neural nitric oxide signalling and its pharmacological properties. *Neuropharmacology* 33(11), 1235-1244. Siteerattu dokumentissa: SCOEL 2014.
- Yoshida, K., Kasama, K. (1987): Biotransformation of nitric oxide. *Environmental Health Perspectives* 73, 201-205.
- Young, J.D., Dyar, O., Xiong, L., Howell, S. (1994): Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Medicine* 20(8), 581-584.
- Young, J.D., Sear, J.W., Valvini, E.M. (1996): Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 76(5), 652-656.
- Zhuang, J.C., Wright, T.L., deRojas-Walker, T., Tannenbaum, S.R., Wogan, G.N. (2000): Nitric oxide-induced mutations in the HPRT gene of human lymphoblastoid TK6 cells and in *Salmonella typhimurium*. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 35(1), 39-47.