

## PAH-altistuminen, U-pyrenoli

### PERUSTELUMUISTIO PAH-ALTISTUMISEN BIOLOGISEN ALTISTUMISINDIKAATTORIN 1-PYRENOLIN OHJERAJA-ARVOLLE

1-pyrenolille esitettävä virtsan biologinen toimenpideraja-arvo on 12 nmol/l. Luotettavaa annos-vastetietoa ei ole saatavana, joten toimenpideraja perustuu hyviin työtapoihin.

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

Yhdiste	Pyreeni
CAS No:	129-00-0
EY No (EINECS No):	204-927-3
Kaava:	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub>
Synonyymit:	beta-pyreeni, bentso(def)fenantreeni
Molekyyllipaino:	202,25
Muuntokerroin:	1 ppm = 8,41 mg/m <sup>3</sup> (1013 mbar, 20 °C)
Tiheys:	1,27 g/cm <sup>3</sup> (23 °C)
Sulamispiste:	149 - 151 °C
Kiehumispiste:	404 °C
Höyrynpaine:	6,0 x 10 <sup>-4</sup> Pa (25 °C)
Leimahduspiste:	200-220 °C
log Kow:	5,2

Pyreeni on lähes hajuton, väritön tai kellertävä kiteinen jauhe (valonarka). Liukenee orgaanisiin liuottimiin (rikkihiili, tolueni, bentseeni, etanoli, eetteri).

Varoitusmerkki:	Xn
R-lauseet:	20, 22, 36, 37, 38, 53
S-lauseet:	36, 61

(<http://msds.chem.ox.ac.uk/PY/pyrene.html>)

#### Käyttö ja esiintyminen

Polysyklisiä aromaattisia hiilivetyjä (PAH) esiintyy lähes kaikkialla elinympäristössämme. Niiden rakenteelle on ominaista, että ne koostuvat kahdesta tai useammasta toisiinsa liittyneestä bentseenirenkaasta. Tavallisimpien, 2-6 -renkaisten, PAH-yhdisteiden molekyylipaino on 128-300 ja yli kuusirenkaisten >300. Substituoidut PAH-yhdisteet voivat sisältää alkyyl-, amino-, hydroksi-, kloori-, nitro-, syano-, ja/tai tioliryhmiä. Tyypillistä PAH-yhdisteille on, että ne esiintyvät seoksina, joissa on satoja eri yhdisteitä.

PAH-yhdisteitä on mm. kivihiilitervassa ja sen tislaujakeissa kuten kreosootissa, raakaöljyssä, poltto- ja dieselöljyissä, bitumissa, piessä, käytetyissä öljyissä, noessa ja pakokaasuissa. Kivihiilipohjaisten tuotteiden (kreosotti ym) PAH-pitoisuus on moninkertainen verrattuna maaöljystä jalostettuihin tuotteisiin (dieselöljy, bitumi). PAH-yhdisteet, jotka muodostuvat

epätäydellisessä palamisessa ja pyrolyyttisissä prosesseissa, edustavat merkittävää ja tavallista sekä työ- että ympäristöperäisen altistumisen lähdettä.

## Altistuminen

### Työperäinen altistuminen

PAH-yhdisteille altistutaan mm. seuraavilla työaloilla: koksamot, valimot, puun kreosoottikyllästys, sähköpylväiden linja-asennus (kreosootti), saastuneen maan työt, metallurgiateollisuus, konepajat, kaivosteollisuus (pakokaasut), autovarikot (pakokaasut), asfaltti- ja bitumityöt, eristystyöt, kumiteollisuus, painovärien valmistus ja kirjapainotyö, lämpövoimalat, nuohous ja jätteenpoltto. PAH-yhdisteiden bentso[a]pyreenin (BaP) ja naftaleenin tavoitetasoja varten on laadittu taustadokumentti, jossa altistumista PAH-seosten yhdisteille selvitetään tarkemmin (Priha et al. 2010).

Vaikka erilaisten työpaikkojen PAH-seosten koostumukset voivat vaihdella, ne sisältävät kuitenkin aina syöpävaaralliseksi luokiteltuja yhdisteitä (esim. BaP) kuin myös yhdisteitä, joiden syöpävaarallisuudesta ei ole tutkimuksissa saatu näyttöä (esim. pyreeni). Ihon likaantumisesta aiheutuva altistuminen lisää yleensä merkittävästi työntekijän kokonaisaltistumista (keuhkot + ihoreitti). Tämä koskee varsinkin huonosti haihtuvia ainesosasia, kuten pyreeniä ja partikkelimaisia PAH-aineita. Sen sijaan iholta helposti haihtuvien PAH-aineiden kuten esim. naftaleenin osalta on huomattava, että pääasiallinen altistuminen tapahtuu yleensä hengitysteitse. Tupakoivilla henkilöillä työperäistä altistumista näyttää erityisesti lisäävän PAH-yhdisteiden likaamien käsien välityksellä tapahtuva aineiden kulkeutuminen ja imeytyminen suun ja ihon kautta (Mäkelä et al. 2001). Työntekijän PAH-altistumisen tasoa ja suojaustoimenpiteiden riittävyyttä on perinteisesti seurattu biomonitoirinnin ja työhygieenisten mittausten avulla. Tässä biomonitoirinnin muistiossa tarkastellaan pyreeniä PAH-seosten merkkiaineena, koska se on virtsaan erittyvän biologisen altistumisindikaattorin 1-pyrenolin lähtöaine.

### Ei-työperäinen altistuminen

Teollisuuden, lämmityksen ja liikenteen PAH-päästöille väestö altistuu lähinnä hengitysteitse. Ympäristöperäisen altistumisen lisäksi muita merkittäviä PAH-lähteitä ovat savustettu, grillattu tai paistettu ruoka sekä tupakansavu. Myös nämä sisältävät syöpävaarallisia PAH-yhdisteitä. Väestön elintavoista ja ympäristöstä johtuvaa PAH-altistumista on arvioitu mittaamalla virtsaan erittyvää PAH-altistumisen indikaattoria, 1-pyrenolia. Väestötutkimuksissa 1-pyrenolin pitoisuutta on mitattu monissa eri maissa ja tuloksia vertailtu review-julkaisussa Hansen et al. (2008). Saksassa on osoitettu, että virtsan 1-pyrenolin 95. persentiilipitoisuus oli puolta pienempi tupakoimattomilla (2,39 nmol/l, n=278) kuin tupakoijilla (4,72 nmol/l, n=184) (Becker et al. 2003). Jopa matalatasoisen ympäristöperäisen altistumisen ja virtsan 1-pyrenolin välillä on osoitettu merkittävä korrelaatio tutkimuksissa, joissa hengitysvyöhykkeen ilman PAH/BaP -pitoisuus on monitoroitu (Castano-Vinyals et al. 2004).

## Virtsan 1-pyrenoli PAH-altistumisen indikaattorina

PAH-aineenvaihdunnan tuotteista 1-pyrenolia syntyy vain pyreenistä. Virtsan 1-pyrenolimäärityksen avulla voidaan seurata työntekijöiden henkilökohtaisen altistumisen tasoa paitsi lähtöaine pyreenille myös epäsuorasti itse PAH-yhdisteiden seoksille: Pyreeni sopii erilaisten PAH-seosten merkkiaineeksi, koska se esiintyy suhteellisen suurissa joskin vaihtelevissa määrin kaikissa PAH-seoksissa (Levin 1995, Angerer et al. 1997, Bouchard ja Viau 1999, Jongeneelen 2001, Jakubowski ja Trzcinka-Ochocka 2005, Jacob ja Seidel 2002, Hansen et al. 2008).

Virtsan 1-pyrenoli on PAH-altistumisen biomonitoirinnin eri menetelmistä eniten käytetty ja parhaiten validoitu (Bouchard ja Viau 1999, Jongeneelen 2001). Sitä käytetään sekä ympäristö- että työperäisen PAH-altistumisen tutkimuksissa (Hansen et al. 2003). Se kuvastaa ensisijaisesti tutkitun henkilön pyreenialtistumisen määrällistä tasoa. Tämän lisäksi se on hyvä biologinen indikaattori myös PAH-seosten pyreeninkaltaisille vaikeasti haihtuville, hiukkasmaisille yhdisteille. Monet syöpävaaralliseksi luokitellut aineet, kuten BaP, luetaan kuuluvan em. ryhmään. Näin ollen virtsan 1-pyrenoli on myös biomarkkeri, jonka katsotaan kuvastavan altistumista syöpävaarallisille

aineille, lähinnä siinä suhteessa kuin mitä kulloinkin ko. PAH-altisteseos sisältää pyreeniä seoksen karsinogeenisten yhdisteiden määrään verrattuna (Jongeneelen 1997).

Työhygieeniset mittaukset osoittavat, että pyreenin ja sen kanssa fysikokemiallisesti samankaltaisten 4-6 renkaisten PAH-yhdisteiden pitoisuudet vaihtelevat samanlaisesti. Unwin ja kumppanit (2006) ovat osoittaneet monialaisessa tutkimuksessa (218 työntekijää 25 eri PAH-työpaikassa), että hengitysilmassa BaP korreloi 4-6 renkaisten PAH-karsinogeenien kanssa ( $r^2 = 0,97$ ) ja lisäksi, että virtsan pyrenoli työvuoron lopussa korreloi BaP ilmapitoisuuden kanssa ( $r^2 = 0,77$ ,  $n=41$ ). Sama on osoitettu myös monissa muissa tutkimuksissa. Suomalaisessa koksaamossa hengitysvyöhykkeen pyreenin ja BaP:n pitoisuuksien välinen korrelaatio oli hyvä ( $r = 0,97$ ,  $n=45$ ) (Kuljukka et al. 1997). Pyreeni ja BaP korreloivat keskenään ( $r=0,62$ ,  $n=199$ ) muissakin työpaikoissa, joissa ilman BaP:n pitoisuudet olivat suhteellisen korkeita (Förster et al. 2010). Näillä työpaikoilla myös virtsan 1-pyrenolin ja 3-OH-BaP:n on osoitettu korreloivan hyvin keskenään ( $r=0,618-0,867$ ,  $n=25-85$ ). Altistumista BaP:lle on mahdollista yrittää arvioida epäsuorasti jo pelkästään virtsan 1-pyrenolierityksen perusteella sillä edellytyksellä, että ko. työpaikalla mitataan työhygieenisistä PAH-näytteistä BaP:n ja pyreenin pitoisuudet (ilmassa, iholla) (Jongeneelen 2001, Kuljukka et al. 1996).

Virtsan 1-pyrenoli on huono biomarkkeri naftaleenille ja muille pienimolekyylisille, helposti haihtuville PAH-aineille (Preuss et al. 2003). Tästä syystä 1-pyrenolin lisäksi tulisi mitata myös 1-naftoli ja/tai 2-naftoli arvioitaessa työntekijän kokonaisaltistumista PAH: eille.

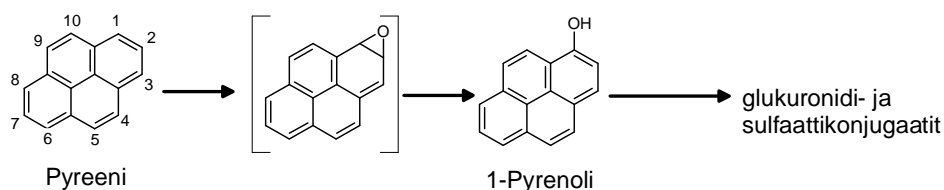
Nykyisten PAH-seosten koostumusta on pyritty muuttamaan siten, että BaP:iä olisi vähän verrattuna pyreeniin (Priha et al. 2010). BaP:stä syntyy (toisin kuin pyreenistä) monia eri metaboliatuotteita, jotka erittyvät pääasiassa sappeen. BaP:n metaboliiteista vain pieni osuus annoksesta (< 1%) poistuu virtsaan. Joten BaP-altistumisen ollessa vähäistä, sen 3-OH-BaP -biomarkkerin mittaaminen virtsasta samanaikaisesti 1-pyrenolin kanssa ei ole yleensä ollut menetelmällisesti mahdollista (Gundel et al. 2000, Elovaara et al. 2007, Rossella et al. 2010). 3-OH-BaP:lle on kehitetty erillinen analyysimenetelmä, jonka avulla on voitu osoittaa työntekijän altistuneen BaP:lle (Simon et al. 2000, Gendre et al. 2002, Lafontaine et al. 2006, Förster et al. 2010).

## Kulkeutuminen elimistöön

Pyreeni imeytyy muiden PAH-yhdisteiden lailla elimistöön tehokkaasti hengitysteiden, ihon ja ruuansulatuskanavan kautta. Työperäinen PAH-altistuminen voi olla määrällisesti merkittävämpää ihon kuin keuhkojen kautta. Eläinkokeissa on osoitettu, että myös ihon kautta imeytyneet PAH-yhdisteet kulkeutuvat keuhkoihin. Huomattakoon myös, että työperäisen altistumisen aikana tapahtuu imeytymistä jossain määrin ruuansulatuskanavan kautta, koska hengitysilma ja käsiltä suuhun kulkeutuneista PAH-aineista osa niellään.

## Pyreenin aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

Pyreenin aineenvaihdunnassa syntyy pääasiallisesti 1-pyrenolia (1-hydroksipyreeniä), joka erittyy ihmisen virtsaan etupäässä glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina.



Muita PAH-aineenvaihdunnalle tyypillisiä tuotteita syntyy vain pieniä määriä. Näitä ovat 4,5-dihydroksi-4,5-dihydropyreeni (K-region dihydrodioli), 1,6- ja 1,8-kinonipyreeniä, 1,6- ja 1,8-dihydroksipyreeniä, ja dihydrodiolifenolia (Jacob ja Seidel 2002). 1-Pyrenoli (vapaa ja sitoutunut)



erittyä virtsaan mukana 2-20 % ja ulosteiden mukana 80-98 % riippuen annoksesta, altistustiestä ja metaboliaa katalysoivien kudosten entsyymien aktiivisuudesta (ACGIH, 2005). Pyreenin aineenvaihdunta tapahtuu ainakin maksassa, keuhkoissa, munuaisissa ja suolistossa. Pyreenin kuin myös karsinogeenisten PAH-yhdisteiden (BaP) metaboliaa katalysoivia entsyymejä ovat sytokromi P450 mono-oksigenaasi (CYP), epoksidihydrolaasi (EH), NADPH-kinonioksidoreduktaasi (NQO1), aldo-keto-reduktaasi (AKR), UDP-glukuronosyyli transferaasi (UGT), sulfotransferaasi (SULT) ja glutationi S-transferaasi (GST) (Conney et al. 1982, Pelkonen ja Nebert 1982, Luukkanen et al. 2001, IARC 2010).

## Kinetiikka

1-Pyrenoli ilmaantuu virtsaan nopeasti altistuksen alettua. Pitoisuus kohoaa altistuksen aikana ja saavuttaa huippunsa työvuoron lopussa vain jos altistuminen tapahtuu pelkästään keuhkoteitse eikä se ole tasoltaan kovin korkea. Altistuttaessa ihoteitse virtsaeritys on korkeimmillaan vasta 8-tuntisen työpäivän jälkeen, tavallisesti illalla tai ainakin ennen seuraavan vuorokauden alkua. 1-Pyrenolin erittyminen virtsaan tapahtuu kolmivaiheisesti ja sitä kuvaavat puoliintumisajat ovat noin 5, 22 ja 400 h (Jongeneelen et al. 1988). Tästä syystä biomonitorointinäyte tulee ottaa työpäivän jälkeen ja työviikon lopulla. Vapaan viikonlopun aikana 1-pyrenoli ei ehdi laskea kontrollitasolle, jos altistuminen on korkea ja mahdollisesti vielä pitkittynyt iho-altistumisen takia (Elovaara et al., 1995). Tällöin elimistöön voi kertyä pyreeniä enemmän kuin, mitä siitä poistuu peräkkäisten työviikkojen aikana. Tämä näkyy työviikon alussa työntekijän virtsasta mitattavan 1-pyrenolin viikoittaisen lähtötason nousuna.

## PAH-yhdisteiden terveysvaikutukset

PAH-yhdisteiden ja niitä sisältävien seosten akuutti toksisuus on alhainen. Useimmat PAH-yhdisteet ovat biologisesti inerttejä molekyylejä. Haitallisimmat aineet ovat tyypillisesti esikarsinogeneja, joiden biotransformaatio muokkaa niistä syöpävaarallisia tuotteita. Karsinogeenisille PAH:eille on ominaista, että niiden metaboliassa syntyy mutageenisia ja DNA-reaktiivisia tuotteita kuten elektrofiilisiä dioliepoksiedeja, radikaalikationeita, reaktiivisia happiradikaaleja ja orto-kinoneja. BaP on muodostunut malliaineeksi syöpävaarallisille PAH:eille (Conney 1982, Miller ja Ramos 2001). Se on myös yksi 16 EPA-PAH yhdisteestä, joiden pitoisuudet tavallisesti määritetään tutkittavan työpaikan ilmasta (Pyy et al. 1997).

Altistumiseen liittyvä ensisijainen terveydellinen riski aiheutuu PAH-seosten syöpävaarallisuudesta. Työssään altistuneilla on kohonnut riski sairastua keuhko-, iho- ja virtsarakon syöpiin verrattuna muuhun väestöön (IARC 2010). Altistuneilla kuten koksamoityöntekijöillä kohonnutta keuhkosyövän riskiä selittää PAH-yhdisteiden kertyminen hengityselimiin. Ihmiselle syöpävaarallisiksi luokiteltuja altisteita ovat kivihiiliterva ja -piki, mineraaliöljyt, liuskeöljy (shale oil) ja noki sekä altistuminen, joka liittyy hiilen kaasutukseen, koksien tuotantoon, rauta- ja terästeollisuuteen, kivihiilitervan tislaukseen, nuohoukseen, alumiinin tuotantoon, asfaltointiin ja katonpäällystystyöhön (kivihiiliterva/piki). Kreosootit, dieselmoottorin pakokaasut ja hiilielektrodituotanto luokitellaan ihmiselle todennäköisesti syöpävaarallisiksi ja mahdollisesti syöpävaarallisiksi luokitellaan bitumit, diesel- ja bensiinipolttoaineet, polttoöljyt ja bensiinimoottorin pakokaasut (IARC, 1984, 1985, 1987, 2010).

PAH-altistumiseen liittyen on tehty lukuisia epidemiologisia tutkimuksia. Selvin etiologinen näyttö on saatu koksamoityöntekijöiden lisääntyneestä keuhkosyöpäriskistä. Yksikkökeuhkosyöpäriski elinikäiselle PAH-altistumiselle (kokonaispöly, bentseeni- ja naphthaleni-fraktio) on käytetystä tutkimuksesta ja mallista riippuen  $1,1 - 6,2 \times 10^{-4}$  tapausta altistuttaessa ilman kokonaispölyn pitoisuudelle  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Tätä vastaava työperäinen yksikkökeuhkosyöpäriski – laskettuna BaP:n ilmapitoisuutta ja työaikaista altistumista kohti – on  $2,3 \times 10^{-3} - 1,3 \times 10^{-2}$  tapausta altistuttaessa ilman BaP-pitoisuudelle  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (WHO 2000, Priha et al. 2010). Armstrong ja kumppanit (2004) ovat tarkastelleet meta-analyysiin ja kohorttitutkimuksiin perustuen PAH-altistumisen keuhkosyöpäriskiä. Koksamoityöntekijöiden osalta laskettu yksikkökeuhkosyöpäriski vuoden pituiselle työperäiselle BaP-altistumiselle oli  $1,9 \times 10^{-4}$  tapausta per  $1 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$ . Olsson ja kumppanien (2010) epidemiologisessa tutkimuksessa ei havaittu merkittävää yhteyttä keuhkosyövän ja oletetun PAH altistumisen välillä useimmissa Itä-Euroopan maissa. Englannissa sen sijaan havaittiin hieman

merkittävämpi yhteys, minkä oletettiin johtuvan suuremmasta altistumisesta sekä yhteisvaikutuksista asbestin kanssa.

Pyreeniä ei lueta syöpävaarallisiin yhdisteisiin, koska sen eläinkarsinogeenisuustutkimusten, joita on tehty mm. hiirillä ihoaltistuksena, tulokset ovat olleet negatiivisia. Lyhytaikaisissa mutageenisuus/genotoksisuuskokeissa tulokset ovat enimmäkseen olleet negatiivisia. Sen lisääntymistoksisuudesta ei myöskään ole saatu näyttöä (IARC, 1983, 2010). Pyreeni eroaa karsinogeenisista PAH:eista siinä, että vaikka sen ja muiden PAH:ien metaboliaa katalysoivat monet samat entsyymit, sen biokemiallinen aktivaatio DNA-reaktiivisiksi tuotteiksi on vähäistä.

Buchet ja kumppanit (1995) ovat tutkineet 149 työntekijää, jotka altistuivat PAH:eille kahdessa koksaamossa tai yhdessä grafiittielektroditehtaassa. PAH-altistumista mitattiin määrittämällä 13 PAH-yhdisteen pitoisuus ilmassa, 1-pyrenolin pitoisuus työvuoron jälkeen annetusta virtsanäytteestä ja hemoglobiinin BaP-dioliepoksidiadduktiipitoisuus verinäytteestä. Altistumisen vastetta tutkittiin määrittämällä seerumista eri tuumorimarkkereita ja virtsasta polyamiineja ja muuntuneita nukleosidejä sekä mittaamalla veren valkosoluista sytogeneettisiä muutoksia (sisarkromatidivaihdoksia, mikrotumia). Tutkimus osoitti, että genotoksisia muutoksia ei esiintynyt tupakoimattomilla työntekijöillä, kun virtsan 1-pyrenoli oli alle 2,7 µg/g kreatiniinia (1,4 µmol/mol) ja 13 PAH-summapitoisuus ilmassa alle 6,4 µg/m<sup>3</sup>. Tähän perustuen 1-pyrenolille on esitetty raja-arvoksi 1,4 µmol/mol kreatiniinia. Tätä suuremmat 1-pyrenolin pitoisuudet osoittivat genotoksisia muutoksia.

PAH-altistumisen haitallisuus ei johdu pyreenistä vaan seoksen syöpävaarallisista yhdisteistä, joiden suhteellinen määrä pyreeniin (ja 1-pyrenoliin) verrattuna voi suuresti vaihdella johtuen PAH-altisteseosten koostumuksesta. Tästä johtuen altistumisen ja terveysvaikutusten yhteyttä ja annosvastetta selvittävistä tutkimuksista on usein vaikea päätellä, miten virtsan 1-pyrenolin pitoisuus kuvastaa erilaisissa työpaikoissa ja työtilanteissa altistumista syöpävaarallisille, ihon ja keuhkojen kautta elimistöön imeytyville komponenteille (pyreeni versus PAH-altisteseoksen karsinogeenit).

## Annos-vaste suhde

ACGIH:n asiantuntijat ovat arvioineet, että toistaiseksi ei ole mahdollista antaa numeerista BEI-arvoa (Biological Exposure Indices) virtsan 1-pyrenolille, koska käytettävissä ei ole riittävästi tieteellistä ja kvantitatiivista dataa, joka selkeästi osoittaisi 1-pyrenolin pitoisuuden ja terveysvaikutusten tai 1-pyrenolin pitoisuuden ja ilman PAH-altistepitoisuuksien välistä yhteyttä (ACGIH 2005, 2010).

## HTP-arvo

Vain kahdelle PAH-seosten yhdisteelle on asetettu HTP-arvot. BaP:lle se on 0,01 mg/m<sup>3</sup> (8 h) iho- huomautuksella ja naftaleenille 5 mg/m<sup>3</sup> (8 h) ja 10 mg/m<sup>3</sup> (15 min) (STM, 2009).

## Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

1-Pyrenoli erittyy sellaisenaan sekä glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina virtsaan, josta sen kokonaispitoisuus määritetään entsyymihydrolyysin ja näytteen kiinteäfaasiuuttoon perustuvan puhdistuskäsittelyn jälkeen HPLC-FD analyysimenetelmällä, joka perustuu yleisesti käytettyyn menetelmään (Jongeneelen et al. 1987). Entsyymihydrolyysissä käytetyn proteiinin määrän tulee olla riittävä vapauttaakseen kokonaan 1-pyrenolin glukuronidi- ja sulfaattijohdoksistaan. Tätä voi testata 1-pyrenolin saantokokeella lisäämällä virtsaan tunnettu määrä 1-pyrenolin glukuronidia. Kalibroinnissa käytetään referenssinä kaupallista 1-pyrenolia. Tulosten luotettavuus varmistetaan osallistumalla kansainväliseen laadunvarmistusohjelmaan (German External Quality Assessment Scheme, <http://www.g-egues.de>). Näyte tulee ottaa altistavan työvuoron päätyttyä työviikon tai altistumisjakson lopulla (useamman peräkkäisen työpäivän jälkeen), säilyttää kylmässä ja suojata valolta. Laboratorioon saapunut näyte säilyy varmimmin pakastettuna, jopa yli vuoden. Savustettua, hillostettua tai voimakkaasti grillattua ruokaa ei saa syödä näytteenottopäivänä, koska se lisää virtsan pyrenolin pitoisuutta.

## Altistumattomien viitearvot

Työterveyslaitoksen julkaisema työssään altistumattomien viiteraja virtsan 1-pyrenolille on 3 nmol/l (Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, näytteenotto-ohje 2009-2010).

Tupakoijilla pitoisuudet voivat olla korkeampiakin; 2005-2007 mitatuista altistumattomien näytteistä virtsan 1-pyrenoli oli 95 %:lla ei-tupakoivista  $\leq 2,7$  nmol/l (n=48) ja tupakoivilla  $\leq 3,8$  nmol/l (n=43) (Hakala, 2008).

## Tulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Virtsan 1-pyrenolin tulosten tulkinnassa tulee huomioida altistuminen edeltävien päivien aikana, altistumisen eri reitit sekä mahdollinen tupakka- ja ateriaperäisen altistumisen vaikutus. Jos aikaisempi altistuminen on ollut tasoltaan korkea, pyreeniä on varastoitunut rasvapitoisiin kudoksiin. Kuten enemmän sitä kertyy työviikon aikana kudoksiin sitä enemmän se nostaa työpäivän lopussa mitattavan 1-pyrenolin määrää virtsassa. 1-Pyrenolin erittyminen virtsaan tapahtuu ihoaltistumisen jälkeen hitaammin kuin hengitystiealtistumisessa. Erityisesti tulisi pyrkiä arvioimaan ja vähentämään työntekijöiden altistumista ihon kautta, koska sen suhteellinen osuus voi olla erittäin merkittävä. Yleensä voidaan päätellä, että altistuminen ihon kautta on merkittävää, jos pyreenin pitoisuudet ovat hengitysvyöhykkeen ilmassa matalat ja silti 1-pyrenolia erittyy isoja pitoisuuksia virtsaan (Elovaara et al. 1995).

Työpäivän päätyttyä ja työviikon lopulla mitattu virtsan 1-pyrenolin pitoisuus ei kerro suoraan erilaisten työpaikkojen työperäisen PAH-altistumisen syöpävaarallisuudesta. Esimerkiksi kokaamossa ilman BaP-pitoisuus on verrattuna pyreeniin suhteellisesti suurempi kuin monilla muilla aloilla. Tästä seuraa, että vaikka erilaisten 'PAH'-työpaikkojen työntekijöiden 1-pyrenolin pitoisuus olisi sama, se ei korreloi suoraan altisteseoksen syöpävaarallisuuteen, joka riippuu eri PAH-karsinogeenien suhteellisista ja absoluuttisista määristä.

## Perustelut viitearvolle

Viitearvon asettamisella pyritään kontrolloimaan ja alentamaan ammatillista altistumista syöpävaaralliseksi luokitelluille PAH-seoksille. Pyreeni (IARC 1983, IARC 1987, IARC 2010) on indikaattoriaine PAH-seosten 4-6-renkaisten, hiukkasmaisten PAH-yhdisteiden fraktiolle, joka sisältää myös BaP:n kaltaisia karsinogeenieja. Seosten tunnetuin ja käytetyin merkkiaine karsinogeenisille PAH-aineille on BaP, jolle Työterveyslaitos on esittänyt kaksi eri tavoitetasoa:  $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (PAH-altistuminen yleensä) ja  $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (PAH-altistuminen kokaamoissa, Priha et al. 2010). PAH-altistepitoisuuksien laskiessa hengitysvyöhykkeellä esim. kokaamoilmassa tasolle  $0,1 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$ , tämä merkinnee samalla niin huomattavaa laskua pyreenin ilma-pitoisuuksissa, että altistumattomien viiterajan selkeästi ylittävät 1-pyrenolin pitoisuudet virtsassa selittynevät parhaiten pyreenin imeytymisellä ihon kautta.

ACGIH (2005) suosittelee biomonitorointia ammatillisen PAH-altistumisen vähentämiseksi työssään altistumattoman väestön tasolle ja suosittelee tähän tarkoitukseen virtsan 1-pyrenolin määrittämistä. ACGIH on altistumattomien viiterajan määrittämisessä pyrkinyt siihen, että rajan ylittävät pyreenin pitoisuudet voidaan tulkita johtuvan työstä. Altistumattomien viiteraja-arvo on  $1 \mu\text{g}/\text{l} \approx 0,49 \mu\text{mol}/\text{mol}$  kreatiniinia  $\approx 4,6$  nmol/l. Se on suurin pitoisuus, joka on mitattu virtsasta 99 %:lla työssään altistumattomalla väestöllä tupakoijat mukaan luettuna. Joten on todennäköistä, että  $4,6$  nmol/l suuremmat pitoisuudet johtuvat työstä. Sen sijaan ei ole varmaa, onko altistustasolla  $4,6$  nmol/l havaittavissa mitään terveydellisiä vaikutuksia (ACGIH, 2005).

Koska pyreenin ja BaP:n kaltaisten karsinogeenien väliset suhteelliset pitoisuudet vaihtelevat erilaisten PAH-seosten välillä, ACGIH antaa kaavan, jonka avulla viiterajaa voi tarkistaa tutkitun työpaikan PAH-altistematriisin syöpävaarallisuuden indeksiluvulla, eli pyreeni/BaP pitoisuussuhteella.

*Viiteraja (virtsan 1-pyrenoli) = 4,6 nmol/l x [(mitattu pyreeni/mitattu BaP)/2,5]*

jossa oletusarvo 2,5 = pyreeni/BaP:n pitoisuussuhde, joka mitattu mm. koksamoilmasta (IARC, 1985). Pyreeni ja BaP ovat ko. työpaikalla mitatut PAH-pitoisuudet.

Suomessa koksamoaltistumiselle on saatu pyreeni/BaP -suhteen arvoksi ilmanäytteissä 1,3 ja käsikontaminaationäytteissä 2,6 (Mäkelä et al. 2001). Huomioiden koksamo-työntekijöiden ihoaltistumisen määrällisen merkityksen voidaan todeta, että pyreeni/BaP suhde on keskimäärin linjassa ACGIH:n oletussuhteen 2,5 ja muualla mitattujen koksamoilman pyreeni/BaP suhteen 2,4 kanssa (IARC, 1985) ja 1,6 kanssa (Jongeneelen et al. 1992).

ACGIH (2010) ei anna numeerista BEI-arvoa 1-pyrenolille, koska sen virtsapitoisuuden ja terveysvaikutusten tai ilman PAH-altistepitoisuuden välisestä riippuvuussuhteista ei ole riittävästi kvantitatiivista dataa eikä tieteellisesti perusteltua näyttöä.

Jongeneelen (2001) on esittänyt työperäiselle PAH-altistumiselle kolmen eri viitetason raja-arvoa virtsan 1-pyrenolille. (i) Työssään altistumattomille ei-tupakoiville 0,24 ja tupakoiville 0,76  $\mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia ( $\approx 3$  ja  $9 \text{ nmol/l}$ ) (95. persentiili). (ii) 1,4  $\mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia ( $\approx 18 \text{ nmol/l}$ ): genotoksia muutoksia ei todettavissa koksamojen ja grafiittielektrodi-tehtaan työntekijöissä (Buchet et al. 1995). (iii) 2,3  $\mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia ( $\approx 28 \text{ nmol/l}$ ): vastaa koksamo-työntekijän 8 tunnin altistumista BaP:n ilmapitoisuudelle  $2 \mu\text{g/m}^3$ . Suluissa annetut [ $\text{nmol/l}$ ]-pitoisuuden arvot on laskettu kreatiniinin arvolle  $12,5 \text{ mmol/l}$ . Myös muita  $2 \mu\text{g BaP/m}^3$  koksamon ilmapitoisuutta vastaavia PAH-altistumisen raja-arvoja on mitattu virtsan 1-pyrenolille: 3,2  $\mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia (Hollannissa, Vanrooij et al. 1993), 3,0  $\mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia (Virossa, Kuljukka et al. 1996) ja 9,1  $\mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia (Kiinassa, Pan et al. 1998) (katso myös Jongeneelen, 2001).

Englannissa HSE on julkaissut PAH-altistumisen biomonitoroinnille viiterajan (biological monitoring guidance value, BMGV)  $4 \mu\text{mol}$  1-pyrenolia/mol kreatiniinia virtsassa työvuoron lopussa (HSE, 2003a, 2003b). Viiteraja perustuu työhygieenisesti hyväksi luokiteltujen alan työpaikkojen mittaustuloksiin edustaen sen 90. persentiiliä (Unwin et al. 2006). Näillä työpaikoilla 90 %:lla työntekijöistä virtsan pitoisuus oli alle  $4 \mu\text{mol}$  1-pyrenolia/mol kreatiniinia. Tutkituista 25:stä kohteesta kolme oli koksamoja. Näiden koksamojen työntekijöiden virtsan 1-pyrenoli oli työvuoron lopussa keskimäärin 1,85 (n=11), 2,1 (n=13) ja 2,63  $\mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia (n=13). Suomessa koksamo-työntekijöillä (n=32) 1-pyrenoli oli selvästi matalampi. Se oli 90 %:lla  $\leq 2,1 \mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia (vastaa  $\leq 23 \text{ nmol/l}$ , Taulukko 2) ja keskimäärin 0,92 (0,18-2,63)  $\mu\text{mol/mol}$  kreatiniinia (Elovaara et al. 2007).

Suomessa altistuminen PAH seoksille luokitellaan aiheuttavan syöpäsairauden vaaraa (Työministeriön päätös 838/1993, STM 2005). Työterveyslaitoksessa mitataan virtsan 1-pyrenolia PAH-altistumisen biologisena altistusindikaattorina. Taulukko 1 tarkastelee virtsan 1-pyrenolin tuloksia työaloittain ryhmiteltynä. Muita työaloja selvästi korkeammat pitoisuudet mitattiin työntekijöillä, jotka tekivät kyllästys-, rata-, verkosto-/pylväs- tai koksamo-työtä. Näistä työpaikoista koksamo-tutkimukset edustavat yhtä TTL:ssä perusteellisimmin tutkittua teollisuuden alaa. Koksamossa altistutaan ihon ja hengitysilman kautta seoksille, jotka koostuvat ei-syöpävaarallisista ja syöpävaarallisista PAH-yhdisteistä. PAH-altistumisen haitallisuuden indeksinä voidaan mitata pyreeni/BaP-suhde, joka koksamoilmassa on n. 2,5 (ACGIH 2005). Taulukko 2 puolestaan esittää suomalaisten koksamo-työntekijöiden virtsan 1-pyrenolin tuloksia TTL:n tutkimus- ja palvelunäytteistä. Nämä biomonitorointitulokset osoittavat, että altistumistasot ovat 1999, 2005-2007 ja 2008 aikana laskeneet (2009 ei ole mitattu). Työntekijöistä 90 %:lla virtsan 1-pyrenoli oli  $\leq 12,1 \text{ nmol/l}$  ja 95 %:lla virtsan 1-pyrenoli oli  $\leq 17,8 \text{ nmol/l}$ . Käytäntö on, että 90. persentiili valitaan biologisen viitearvon rajaksi, kun se perustuu biomonitorointidataan altistumisen torjuntaa hyvin kontrolloivilta työpaikoilta (Cocker et al. 2007, Preuss et al. 2006).

Taulukko 1. Virtsan 1-pyrenoli -näytteiden pitoisuudet (nmol/l) v. 2005 - 2007, tupakointitietoja ei eroteltu (Hakala, 2008).

työala	n	ka	mediaani	95-%	min	max	90-%
kyllästys	60	27,3	12,1	84,0	0,02	224,0	59,7
ratatyö	14	22,7	18,6	63,5	0,80	67,5	56,6
verkosto/pylvästyö	439	11,4	3,4	46,9	0,01	346,9	25,8
koksaamo	11	7,9	5,8	20,7	1,41	27,1	14,4
ongelmajätteet	23	5,0	3,6	10,7	0,66	34,5	7,2
palokoulutus	20	3,9	1,0	12,1	0,18	12,3	11,6
asfalttityö	11	3,3	2,7	7,8	0,01	8,7	6,8
nuohous/noki	9	3,3	3,5	6,4	0,84	6,6	6,3
valimo	44	3,2	2,5	7,7	0,01	11,7	6,4
rakennus/purkutyo	6	2,9	2,8	4,1	0,02	4,4	3,8
saastunut maa	128	1,9	1,5	4,7	0,01	15,4	3,8
pakokaasu	29	1,3	0,8	3,4	0,01	8,6	3,1
ei tiedossa	74	2,1	1,3	4,4	0,01	28,7	3,3
kaikki	868	9,1	2,4	37,8	0,01	346,9	19,2

Virtsan 1-pyrenolin tulokset korjattu vastaamaan virtsan tiheyden arvoa 1,021.

Taulukko 2. Koksaamotyöntekijöiden virtsan 1-pyrenoli -näytteiden pitoisuudet (nmol/l) eri vuosina.

vuosi	n	ka	mediaani	95-%	min	max	90-%
1999 <sup>a</sup>	32	10,1	6,8	25,9	1,80	27,8	23,0
2005-2007 <sup>b</sup>	11	7,9	5,8	20,7	1,40	27,0	14,4
2008 <sup>c</sup>	32	6,5	4,6	17,8	0,95	31,4	12,1

Virtsan 1-pyrenolin tulokset korjattu vastaamaan virtsan tiheyden arvoa 1,021.

a) Elovaara et al. 2007, Mäkelä et al. 2001; b) Hakala, 2008; c) Kiilunen et al. 2009.

Virtsan 1-pyrenolille ehdotetaan toimenpideraja-arvoksi 12 nmol/l. Tämä on hyviä työtapoja noudattavan suomalaisen koksaamon työntekijöistä vuonna 2008 mitatun pitoisuuden 90. persenttiili. Tätä arvoa ehdotetaan paitsi koksaamoperäisen myös muun ammatillisen PAH-altistumisen yleiseksi toimenpiderajaksi mm. seuraavin perustein:

- Koksaamotyössä ja ainakin kahdeksalla muulla suomalaisella työalalla 90 %:lla työntekijöistä virtsan 1-pyrenoli oli  $\leq 12,1$  nmol/l (Taulukot 1 ja 2).
- Ratatyötä lukuun ottamatta suomalaisilla työaloilla ainakin 50 %:lla työntekijöistä virtsan 1-pyrenoli oli  $\leq 12,1$  nmol/l (Taulukko 1).
- Useimmilla suomalaisilla työpaikoilla pitäisi nykyisin olla mahdollista parempien työtapojen ja torjuntakeinojen avulla alentaa työntekijöiden altistumista syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville PAH-seoksille ainakin samalle tasolle kuin koksaamotyössä.
- Koska kyseessä on syöpävaarallinen seos, altistumista tulisi pyrkiä vähentämään altistumattoman väestön tasolle, jos mahdollista.

## Raja-arvo biologiselle altistumisindikaattorille

Työterveyslaitos esittää PAH-altistumisen biologisen indikaattorin toimenpideraja-arvoksi virtsan 1-pyrenolin pitoisuutta 12 nmol/l (iltanäyte). Virtsan pitoisuudet ilmoitetaan korjattuina suomalaisten työntekijöiden virtsan keskimääräiseen suhteelliseen tiheyteen 1,021 g/ml.

Esitys perustuu Työterveyslaitoksen koksaamotutkimuksiin ja vastaa PAH-altistuneiden koksaamotyöntekijöiden virtsan 1-pyrenolin 90. persenttiilin raja-arvoa. Raja-arvo esitetään PAH-



altistumisen yleiseksi toimenpideraja-arvoksi, koska useimmilla suomalaisilla eri aloilla näyttäisi olevan mahdollista – parempien työtapojen ja torjuntakeinojen avulla – alentaa työntekijöiden PAH-altistumista samalle tasolle kuin kokaamotyössä. Vuoden 2009 aikana analysoiduista PAH-altistuneiden työntekijöiden kaikista biomonitorointinäytteistä (n= 256) 88%:lla virtsan 1-pyrenoli oli  $\leq 12$  nmol/l (Kiilunen et al. 2010)

PAH-altistuminen luokitellaan syöpävaaralliseksi. Näin ollen raskauden aikana ei tule altistua yli altistumattomien viiteraja-arvon (3 nmol/l), koska valtioneuvoston asetuksen 1335/2004 mukaan syöpävaarallisten kemikaalien voidaan arvioida vaarantavan äidin tai sikiön terveyden.

#### Muualla asetettuja ohjearvoja

Englannissa HSE (2003) suosittelee PAH-altistumisen biomonitorointia varten virtsan 1-pyrenolin mittaamista työvuoron lopussa ja antaa 1-pyrenolin pitoisuudelle BMGV -ohjearvoksi 4  $\mu\text{mol}$  1-pyrenolia/mol kreatiniinia (=50 nmol/l, jos virtsan kreatiinipitoisuudelle annetaan arvo 12,5 mmol/l). Tämä ohjearvo on luonteeltaan ns. Benchmark Guidance Value, joka perustuu PAH-työpaikkojen hyvään hygieniaan ja hyviin työtapoihin.

#### Muut biologiset indikaattorit

Virtsan naftoli- ja fenantrolimääritykset yhdessä 1-pyrenolin kanssa antavat luotettavamman kokonaisarvion PAH-altistumisesta kuin 1-pyrenoli yksinään. Bentso[a]pyreenin 3-OH-BaP biomarkkerin määrittäminen virtsasta on biologinen indikaattori työntekijän PAH-altistumisen syöpävaarallisuudesta kuten on myös esim. PAH-DNA adduktien määrittäminen verestä.

## Viitteet

ACGIH (2010). 2010 TLVs and BEIs; Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, ACGIH® (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)

ACGIH (2005). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs): Documentation of the Threshold Limit Values TLV® and Biological Exposure Indices BEI® 7th Edition, ACGIH® (Am. Conference of Governmental Industrial Hygienists).

Angerer J, Mannschreck C, Gundel J. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a graphite-electrode producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene and monohydroxylated metabolites of phenanthrene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997a; 69(5):323-31.

Angerer J, Mannschreck C, Gundel J. Biological monitoring and biochemical effect monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (a review). *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70:365-377.

Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2004; 112: 970-978.

Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health*. 2003; 206(1):15-24.

Bouchard M, Viau C. Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: biological monitoring strategies and methodology for determining biological exposure indices for various work environments. *Biomarkers* 1999; 4:159-187.

Buchet JP, Ferreira M Jr, Burrion JB, Leroy T, Kirsch-Volders M, Van Hummelen P, Jacques J, Cupers L, Delavignette JP, Lauwerys R. Tumor markers in serum, polyamines and modified nucleosides in urine, and cytogenetic aberrations in lymphocytes of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Am J Ind Med*. 1995; 27(4):523-543.

Castano-Vinyals G, D'Errico A, Malats N, Kogevinas M. Biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons from environmental air pollution. *Occup Environ Med*. 2004; 61:1-9. Review.

Cocker J, Jones K, Morton J, Mason HJ. Biomonitoring at the UK Health and Safety Laboratory. *Int J Environ Health*. 2007; 210:383-386.

Conney AH. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons: GHA Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res*. 1982; 42:4875-4917.

Elovaara E, Heikkilä P, Pyy L, Mutanen P, Riihimäki V. Significance of dermal and respiratory uptake in creosote workers: exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary excretion of 1-hydroxypyrene. *Occup Environ Med.* 1995; 52(3):196-203.

Elovaara E, Mikkola J, Mäkelä M. Virtsan naftoli- ja fenantrolimäärittysten tarpeellisuus koksaamotyöntekijöiden PAH-altistumisen biomonitoroinnissa ja syöpävaaran arvioinnissa. Loppuraportti Työsuojelurahastolle hanke 104099, 2007. Työterveyslaitos 2007.

Förster K, Preuss R, Rossbach B, Bruning T, Angerer J, Simon P. 3-Hydroxybenzo(a)pyrene in the urine of workers with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries. *Occup Environ Med.* 2008; 65:224-229.

Gendre C, Lafontaine M, Morele Y, Payan J-P, Simon P. Relationship between urinary levels of 1-hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Polycyclic Aromatic Compounds* 2002; 22:761-769.

Gundel J, Schaller KH, Angerer J. Occupational exposure to PAHs in fireproof stone producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene, 1-, 2-, 3- and 4-hydroxy-phenanthrene, 3-hydroxybenzo(a)anthracene and 3-hydroxybenzo(a)pyrene. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73:270-274.

Hakala E. Työterveyslaitoksella vuosina 2005-2007 tehtyjen virtsan 1-pyrenolin biomonitorointitulosten tilastollinen tarkastelu. Työterveyslaitos 2008.

Heikkilä P, Luotamo M, Pyy L, Riihimäki V. Urinary 1-naphthol and 1-pyrenol as indicators of exposure to coal tar products. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995; 67(3):211-217.

HSE, Health and Safety Executive, 2003a. New biological monitoring guidance value for polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxic Substances Bulletin*, issue 52- September 2003.  
<http://www.hse.gov.uk/toxicsubstances/issue52.htm> (accessed 11 January 2011).

HSE, Health and Safety Executive, 2003b. Polyaromatic Hydrocarbons: A Control Approach ACTS/26/2003 (<http://www.hse.gov.uk/aboutus/hsc/iacs/acts/100703/paper26.pdf> ).

IARC 1983 Monograph, Volume 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data 1983; 477 pages; ISBN 92 832 1532 X

IARC 1984 Monograph, Volume 34 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 3: Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding 1984; 219 pages; ISBN 92 832 1534 6

IARC 1985. Polynuclear Aromatic Compounds, Part 4: Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots. *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans.* 1985, vol. 35: 1-247.

IARC 1987 Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl. 7 (1987). Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of *IARC Monographs* Volumes 1 to 42

IARC 2010 Monograph, Volume 92, Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures 2010; ISBN 978 92 832 1292 8

Jakubowski M, Trzcinka-Ochocka M. Biological monitoring of exposure: Trends and Key Developments. *Review. J Occup Health.* 2005; 47:22-48.

Jongeneelen FJ, Anzion RB, Henderson PT. Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine. *J Chromatogr* 1987; 413:227-32.

Jongeneelen FJ, Anzion RB, Scheepers PT et al. 1-Hydroxypyrene in urine as a biological indicator of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in several work environments. *Ann Occup Hyg.* 1988; 32(1):35-43.

Jongeneelen FJ. Biological exposure limit for occupational exposure to coal tar pitch volatiles at cokeovens. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992; 63(8):511-516.

Jongeneelen FJ. Methods for routine biological monitoring of carcinogenic PAH mixtures. *Sci Total Environ* 1997; 199:141-149.

Jongeneelen FJ. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Ann Occup Hyg* 2001; 45:3-13. Review

Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, näytteenotto-ohje 2009-2010. Työterveyslaitos 2009.  
[www.ttl.fi/biomonitorointi](http://www.ttl.fi/biomonitorointi)

Kiilunen M, Mikkola J, Santonen T. Biologinen monitorointi vuosittain 2008. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 45, Työterveyslaitos 2009.

Kiilunen M. Biologinen monitorointi vuositilasto 2009. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 52, Työterveyslaitos 2010.

Kuljukka T, Vaaranrinta R, Veidebaum T, Sorsa M, Peltonen K. Exposure to PAH compounds among cokery workers in the oil shale industry. *Environ Health Perspect* 1996; 104:539-541.

Kuljukka T, Vaaranrinta R, Mutanen P, Veidebaum T, Sorsa M, Kalliokoski P, Peltonen K.. Assessment of occupational exposure to PAHs in an Estonian coke oven plant- correlation of total external exposure to internal dose measured as 1-hydroxypyrene concentration. *Biomarkers* 1997; 2 (Issue 2): 87-94.

Lafontaine M, Champmartin C, Simon P, Delsaut P, Funck-Brentano C. 3-Hydroxypyrene in the urine of smokers and non-smokers. *Toxicol Lett.* 2006, 162: 181-185.

Luukkanen L, Mikkola J, Forsman T, Taavitsainen P, Taskinen J, Elovaara E. Glucuronidation of 1-hydroxypyrene by human microsomes and human UDP-glucuronosyltransferases UGT1A6, UGT1A7, and UGT1A9: development of a high-sensitivity glucuronidation assay for human tissue. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:1096-1101.

Miller KP, Ramos KS. Impact of cellular metabolism on the biological effects of benzo[a]pyrene and related hydrocarbons. *Drug Metab Rev* 2001; 33(1):1-35.

Mäkelä M, Hakala E, Pyy L. Ihon kautta tapahtuva PAH-altistuminen koksaaamotyössä ja sen mittaaminen. Loppuraportti Työsuojelurahaston hankkeessa no 99110, 2001.

Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T, Cassidy A et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe. *Occup Environ Med.* 2010; 67: 98-103.

Pan G, Hanaoka T, Yamano Y, et al. A study of multiple biomarkers in coke oven workers--a cross-sectional study in China. *Carcinogenesis.* 1998; 19(11):1963-8.

Pelkonen O, Nebert DW. Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons: etiologic role in carcinogenesis. *Pharmacol Rev.* 1982; 34(2):189-222. Review.

Preuss R, Angerer J, Drexler H. Naphthalene □ an environmental and occupational toxicant (Review). *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76:556-576.

Preuss R, Rossbach B, Wilhelm M, Bruning T, Angerer J. External and internal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) among workers in the production of fire-proof materials - proposal of a biological monitoring guidance value. *Int J Hyg Environ Health.* 2006; 209(6):575-80.

Priha E, Anttila P, Ahonen I, Elovaara E, Mäkelä M, Vainiotalo S, Zitting A, Santonen T. PAH-yhdisteiden tavoitetasoperustelumuistio. Työterveyslaitos 2010.

Pyy L, Mäkelä M, Hakala E, Kakko K, Lapinlampi T, Lisko A, Yrjänheikki E, Vähäkangas K. Ambient and biological monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons at a coking plant. *Sci Total Environ* 1997; 199:151-158.

Rossella F, Campo L, Pavanello S, Kapka L, Siwinska E, Fustinoni S. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and monohydroxy metabolites as biomarkers of exposure in coke oven workers. *Occup Environ Med* 2009; 66:509-516.

Savela K, Heikkilä P, Mäkelä M. Polysykliset aromaattiset hiilivedyt. Sivut 121-126 kirjassa: Kemikaalit ja työ. Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Työterveyslaitos, Helsinki 2005.

Simon P, Lafontaine M, Delsaut P, Morele Y, Nicot T. Trace determination of urinary 3-hydroxybenzo(a)pyrene by automated column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B,* 2000; 748:337-348.

STM, 2005. Sosiaali- ja terveysministeriön asetus vaarallisten aineiden luettelosta. 509/2005 (<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2005/20050509> )

STM, 2009. HTP-arvot 2009. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet, Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisu 2009:11, STM, Helsinki.

Unwin J, Cocker J, Scobbie E, and Chambers H. An Assessment of Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the UK *Ann Occup Hyg* 2006; 50: 395-405.

Van Rooij JGM, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ. Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers. *Br J Ind Med* 1993; 50:623-632.

WHO (2000). Air quality guidelines for Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

Lyhenteet

ACGIH	The American Conference of Governmental Industrial Hygienists
BaP	Bentso[a]pyreeni
BEI	Biological Exposure Indice
BMGV	Biological Monitoring Guidance Value
HSE	Health and Safety Executive
HTP	Haitalliseksi tunnettu pitoisuus
IARC	International Agency for Research on Cancer
PAH	Polysykliset aromaattiset hiilivedyt
STM	Sosiaali- ja terveysministeriö
U-pyrenoli	Virtsan 1-pyrenoli (1-hydroksipyreeni)