

Metyleenidianiliini, MDA

TYÖTERVEYSLAITOKSEN PERUSTELUMUISTIO METYLEENIDIANIILININ BIOLOGISEN ALTI STUMI SINDI KAATTORIN TOIMENPIDERAJA-ARVON MUUTOKSELLE

Esitettävä biologinen toimenpideraja-arvo on 3 µmol metyleenidianiliinia/mol kreatiniinia.

Koska metyleenidianiliini on ihmiselle mahdollisesti syöpää aiheuttava aine, suositellaan Työterveyslaitoksen tavoitetasona altistumisen minimoimista alle altistumattomien viiteraja-arvon 0,5 µmol/mol kreatiniinia.

Yksilöinti ja ominaisuudet

Metyleenidianiliini (MDA)

CAS No:	101-77-9
Indeksi No:	612-051-00-1
EINECS No:	202-974-4
Kaava:	CH ₂ (C ₆ H ₄ NH ₂) ₂
Synonyymit:	4,4'-Metyleenidianiliini 4,4'-Diaminodifenyylimetaani 4,4'-Metyleenibisbentseeniamiini MDA
Molekyylipaino:	198,27
Muuntokerroin:	1 ppm = 8,22 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,12 ppm Liuoksessa 1 µg/l = 5,043 nmol/l
Tiheys:	1,10 g/cm ³
Sulamispiste:	92–93 °C
Kiehumispiste:	398–399 °C (1013 hPa)
Leimahduspiste	220 °C
Höyrynpaine:	2,87 x 10 ⁻⁸ hPa (20 °C)

MDA on huoneenlämmössä väritön tai vaaleanruskea kiteinen aine.

Se liukenee huonosti veteen (1,25 g/L 20 °C:ssa), mutta liukenee hyvin asetoniin (273g/100g), etanoliin ja dietyylieetteriin. (ATSDR 1998, DFG 1996, EC 2001, IARC 1986, SCOEL 2012)

EY asetuksen N:o 1272/2008 (ns. CLP-asetus) mukainen luokitus ja merkinnät	Luokitus (EU):	Carc. 1B, Muta. 2, STOT SE 1, STOT RE 2*, Skin Sens. 1, Aquatic Chronic 2
	Varoitusmerkit:	GHS08, GHS07, GHS09, vaara
	Vaaralausekkeet:	H350, H341, H370**, H373**, H317, H411
Direktiivin 67/548/ETY mukainen luokitus ja merkinnät	Varoitusmerkki:	T, N
	R-lauseet:	45-39/23/24/25-43-48/20/21/22-68-51/53
	S-lauseet:	53-45-61

(EU 2008)

Käyttö ja esiintyminen

Metyleenidianiliinia (MDA) käytetään pääasiassa metyleenidifenyylidi-isosyanaatin (polyuretaanien pääainesosa) valmistuksessa (ei valmisteta Suomessa). Lisäksi sitä käytetään mm. atsoväriaineiden valmistuksessa ja epoksikovettimena maaleissa, liimoissa, synteettisissä kumeissa ja muissa hartseissa. MDA:ta sisältäviä hartseja ja niistä valmistettuja polymeerejä käytetään mm. eristeiden, lääkintätarvikkeiden, autojen ja lentokoneiden tuotannossa. (Aitio ym. 1995, EC 2001, SCOEL 2012) Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan MDA:n tai sitä sisältävien tuotteiden maahantuonti ja valmistus oli v. 2010 yhteensä 27,6 tonnia, v. 2011 9,1 tonnia ja v. 2012 1,9 tonnia. MDA:ta sisältäviä tuotteita oli rekisterissä v.2012 10 kpl ja niitä käytettiin mm. maaleissa, lakoissa ja vernissoissa (5), kovetinaineena, rakennusmateriaaleissa ja välituotteina. Rekisterin tietojen mukaan käyttö on vähenemässä.

Altistuminen

Työperäinen altistuminen

Työterveyslaitoksen julkaiseman ASA-rekisterin mukaan MDA:lle altistuneita oli Suomessa v. 2010 20 henkilöä (Saalo ym. 2012). Rekisteriin ilmoitettujen ammattiryhmät olivat: laborantit 4, kumituotteiden teolliset valmistajat 4, muut tekniikan erityisasiantuntijat 3, metallin koneelliset työstäjät 3, metallien teolliset päällystäjät ja viimeistelijät 3, tutkimus- ja kehitysjohtajat 1, puunjalostuksen ja kemian prosessitekniikan asiantuntijat 1 sekä koneenasettajat ja koneistajat 1. Työpaikoilla tehdyissä työilmapitoisuusmittauksissa vuosina 1994–2007 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,03 mg/m³ ja mittausten mediaanipitoisuus oli 0,003 mg/m³. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 0,28 mg/m³ (≈ 0,03 ppm). Mittauksia tehtiin yhteensä 17 kpl seitsemällä toimialalla (TTL 2012a).

MDA:n biomonitorointimittauksia tehtiin vuosina 2000–2012 yhteensä 34 kpl (TTL 2013a). Työntekijöiden virtsan MDA-pitoisuuksien keskiarvo oli 1,7 µmol/mol kreatiniinia ja mediaani 0,3 µmol/mol kreatiniinia. Korkein mitattu pitoisuus oli 24 µmol/mol kreatiniinia. (taulukko 1.) (TTL 2001, 2002, 2003, Hirvonen ja Valkonen 2004, 2005, Aitio ym. 2006, 2007, Kiilunen 2010, 2011, 2013, Kiilunen ym. 2008, 2009). Altistumattomien viiterajalle tai sen alle (≤ 0,5 µmol/mol kreatiniinia) jäi 82 % vuosina 2000–2012 tehdyistä mittauksista (TTL 2013a).

Taulukko 1. MDA:n biomonitoroinnin tulokset vuosina 2000–2012. Mitattu virtsan MDA-pitoisuus, altistumattomien viiteraja 1 µmol/mol kreatiniinia (v. 2000–2007) ja 0,5 µmol/mol kreatiniinia (v. 2008-), Työterveyslaitoksen voimassaoleva toimenpideraja on 50 µmol/mol kreatiniinia (v. 2000–2013).

Vuosi	Mittausten lukumäärä	Keskiarvo (µmol/mol kreat.)	Mediaani (µmol/mol kreat.)	Maksimiarvo (µmol/mol kreat.)	N (> 3 µmol/mol kreat.) ^a
2000 – 2005	11	<0,5	<0,5	2	0
2006 – 2012	23	2,4	0,5	24	3

^a Tässä muistiossa esitettävän uuden toimenpiderajan (3 µmol/mol kreatiniinia) ylitysten lukumäärä.

Saksalaisessa tehtaassa tehdyissä mittauksissa työilman MDA-pitoisuudet olivat menetelmän määritysrajan tuntumassa, ≤ 0,1 µg/m³ (≈ 0,012 ppb). Tästä huolimatta työntekijöiltä työvuoron jälkeen otetuista virtsanäytteistä 89 %:sta löytyi MDA:a. Virtsan MDA-mittausten keskiarvopitoisuus oli 8,3 µg/l (≈ 4 µmol/mol kreatiniinia). Näytteet (n=55) kerättiin 7 henkilöltä eri päivinä työvuoron jälkeen. Hengityssuojaimen käyttö työssä ei vaikuttanut virtsan MDA-pitoisuustasoon verrattuna työskentelyyn ilman hengityssuojainta. Ihoa suojaavan vaatetuksen käyttö sen sijaan laski virtsan MDA-pitoisuutta noin 60 %. Tutkijat totesivat, että MDA:lle altistuminen tapahtui pääasiassa ihon kautta, joten altistumista tulisi arvioida ensisijaisesti biologisella monitoroinnilla. (Weiss ym. 2011)

Ranskalaisessa tutkimuksessa arvioitiin kolmen tehtaan työntekijöiden MDA-altistumista. Tutkimuksessa mitattiin altistavaa työtä tekevien työntekijöiden (n=63) eri työpäivien jälkeen antamien virtsanäytteiden (n=150) MDA-pitoisuudet. Määrittämissä MDA:a löydettiin 116 näytteestä ja tulosten keskiarvopitoisuus oli noin 0,26 µmol/g kreatiniinia (≈ 30 µmol/mol kreatiniinia). (Robert ym. 1995)

Vanhempaan brittiläiseen tutkimukseen oli koottu edustava otos MDA:a valmistavista ja käyttävistä yhtiöistä Iso-Britanniassa. Tutkimuksessa 45 tehtaan työntekijöiltä (n=411) kerättiin virtsanäytteitä (n=960) sekä työvuoron päätyttyä että seuraavana aamuna ennen työvuoron alkua. Korkeimpia virtsan MDA-pitoisuuksia mitattiin mm. MDA:n tuotannossa, maalinvalmistuksessa, muotoilu- ja pakkaustyössä, komposiittiraaka-ainetyössä ja työvälineiden valmistuksessa. Tuloksista 95 % jäi alle 100 µmol/mol kreatiniinia ja 90 % oli alle 50 µmol/mol kreatiniinia. Yli 42 % näytetuloksista jäi alle 5 µmol/mol kreatiniinia. (Cocker ym. 1986, 1994)

Ei-työperäinen altistuminen

Ravinto- tai ympäristöperäistä altistumista Suomessa ei ole raportoitu. Julkaisuissa on mainittu mahdollisuus altistua MDA:lle mm. lääketieteellisen hoidon yhteydessä (mm. dialyysihoito) (Do Luu ja Hutter 2000). Muutamia ihottumatapauksia on raportoitu Aasiassa valmistettujen kenkien ja sandaalien käyttäjillä (Grimalt ym. 2009).

Kulkeutuminen elimistöön

MDA imeytyy elimistöön sekä hengitysteitse aineen pölyä hengittämällä että ihon ja suun kautta saatuna. Ihon kautta altistuminen voi olla merkittävää ja MDA imeytyy ihmisen ihoon nopeasti. On arvioitu, että työpaikalla tapahtuvassa altistumisessa MDA imeytyy elimistöön pääasiallisesti ihon läpi. Ihoaltistumisen pitkittyessä systeeminen altistuminen kasvaa (ACGIH 2013, Aitio ym. 1995, Hewitt ym. 1995, Kenyon ym. 2004).

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

MDA:n pääasiallisin aineenvaihdunta tapahtuu asetyylikonjugaattien muodostumisen kautta. MDA:n asetyylikonjugaattien erittymisen virtsaan katsotaan johtavan kemikaalin vaarattomaan poistumiseen elimistöstä (EC 2001, SCOEL 2012). MDA:lle altistuneiden työntekijöiden virtsasta on todettu vapaata MDA:ta tai sen asetyylikonjugaatteja (N-asetyyli-MDA ja N,N'-diasetyyli-MDA) (Cocker ym. 1994, Robert ym. 1995).

In vitro -tutkimusten ja rakenteellisesti samankaltaisista yhdisteistä saatujen tietojen pohjalta on arveltu, että osa imeytyneestä MDA:sta voi hapettua maksassa N-hydroksimetyleenidianiiniiniksi. Tämä aineenvaihduntatietä voi aiheuttaa haitallisten MDA-johdannaisien muodostumisen. Syntyvät reaktiiviset välituotteet voivat sitoutua mm. elimistön proteiineihin ja DNA:han (ATSDR 1998, EC 2001, SCOEL 2012). MDA:n on havaittu muodostavan mm. DNA- ja hemoglobiiniaddukteja (Bailey ym. 1990, Kautiainen ym. 1998, Kenyon ym. 2004, Neumann ym. 1993, Schutze ym. 1995).

Kinetiikka

Ihon kautta altistuttaessa eliminaation puoliintumisaikaksi ($t_{1/2}$) virtsassa on arvioitu 9-19 tuntia, plasmassa 4-11 tuntia. MDA:a ja sen aineenvaihduntatuotteita (kokonais-MDA) erittyi virtsaan noin 16 % imeytyneestä annoksesta 48 tunnin kuluessa altistumisesta (Brunmark ym. 1995).

Terveysvaikutukset

MDA:n terveysvaikutuksia on kuvattu HTP-arvon perustelumuistiossa (STM 2012a, julkaisematon). Terveysvaikutusten pohjalta STM on asettamassa sille HTP-arvoa 0,01 ppm (8 h), joka astuu voimaan vuonna 2014. Tässä muistiossa esitetään lyhyesti keskeisiä HTP-arvon perusteena olevia terveysvaikutuksia.

Eläinkokeiden havainnot

MDA on aiheuttanut merkittäviä fysiologisia muutoksia koe-eläinten maksassa ja munuaisissa jo yksittäisillä 20–100 mg/kg annoksilla. Lukuisten tutkimusten mukaan MDA on genotoksinen ja karsinogeeninen eläimille (DFG 1996, EC 2001, SCOEL 2012). Eläinkokeissa MDA:n on havaittu aiheuttavan mm. kilpirauhasen, maksan ja munuaisten kasvaimia (IARC 1986, Lamb ym. 1986, NTP 1983, Weisburger ym. 1984).

Ihmisiä koskevat tiedot

MDA:n on todettu olevan maksatoksinen ja altistumisen aiheuttavan mm. maksa- ja sappitulehdusta, keltatautia, kuumeita ja huonovointisuutta (Giouleme ym. 2011, Kopelman ym. 1966, SCOEL 2012).

Epoksihartsin pohjautuvaa lattiamateriaalia asentavista kuudesta työntekijästä neljän raportoitiin saaneen akuutin maksatulehduksen hartsin kovetteena käytetystä MDA:sta. Sairaus uusiutui uuden altistumisen jälkeen (Bastian 1984, EC 2001).

MDA:n ihon kautta imeytymisen on havaittu aiheuttavan altistumisen määrään verrannollisen eriateisen keltataudin 11 tehdastyöläisellä (EC 2001). Akutteja sydänoireita todettiin työntekijällä, joka altistui MDA:n pölylle suun, hengitysteiden ja ihon välityksellä (Brooks ym. 1979, EC 2001). Kymmenellä työntekijällä todettiin keltatauti tehtaassa, joka käytti MDA:ta epoksihartsin kovetteena. MDA:n ilmapitoisuuden oletettiin olevan 0,004–3,11 mg/m³ (≈ 0,0005 – 0,37 ppm). Pitkäaikaisseurannassa yhdellä työntekijästä todettiin virtsarakon syöpä. Tapauksen katsotaan vahvistavan epäilyä MDA:n syöpävaarasta (EC 2001, Liss ja Guirguis 1994). Epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa MDA:ta käyttäneen tehtaan 595 työntekijällä ei todettu kohonnutta syöpätapausten määrää verrattuna tavalliseen väestöön. Yhdellä altistumattomaksi luokitellulla työntekijällä oli kuitenkin diagnosoitu virtsarakon syöpä (Selden ym. 1992).

Lukuisten tutkimusten mukaan MDA aiheuttaa ihon herkistymistä. Sekä yksittäisillä altistuneilla työntekijöillä että koehenkilöillä on havaittu mm. eksemaattista ihotulehdusta, kosketusihottumaa, kutiavaa rakkulaihottumaa ja valolle herkistymistä. (DFG 1996, 2013, EC 2001, SCOEL 2012)

IARC on todennut MDA:n eläinkokeissa syöpää aiheuttavaksi ja siltä pohjalta luokitellut MDA:n mahdollisesti ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 2B) (IARC 1986). Valtioneuvoston asetuksen 1335/2004 mukaan tähän kategoriaan luokiteltujen kemikaalien voidaan arvioida vaarantavan äidin tai sikiön terveyden. SCOEL on luokitellut MDA:n luokkaan A (ilman osoitettavaa kynnyspitoisuutta oleva genotoksinen karsinogeeni) (SCOEL 2012, Bolt ja Huici-Montagud 2008). Euroopan Unioni on luokitellut MDA:n syöpää aiheuttavaksi (Carc.Cat. 1B; H350), mahdollisesti mutageeniseksi (Muta.Cat. 2; H341) ja herkistäväksi (Skin Sens. 1, H317), sekä elimiä vahingoittavaksi aineeksi (STOT SE 1, H370, STOT RE 2, H373) (EU 2008). Yhdysvalloissa ACGIH:n asettaman TLV-arvon perusteena ovat haitalliset vaikutukset maksassa (ACGIH 2013). MDA lisättiin vuonna 2008 karsinogeenisuutensa takia Euroopan kemikaaliviraston erityistä huolta aiheuttavien aineiden (SVHC) kandidaattilistalle. (<http://echa.europa.eu/fi/web/guest/candidate-list-table>).

HTParvo

MDA:lle ei ole toistaiseksi asetettu HTP-arvoa (STM 2012b). STM on asettamassa sille HTP-arvoa (0,01 ppm) vuonna 2014.

Virtsan metyleenidianiliini altistumisen indikaattorina

Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

Virtsaan erittyneen vapaan ja asetyylikonjugaateiksi sitoutuneen MDA:n kokonaispitoisuus voidaan määrittää alkalisen hydrolyysin jälkeen sekä nestekromatografisesti sellaisenaan että kaasukromatografisesti asetyylijohtamaisena. Virtsanäyte otetaan heti altistavan työvuoron päätyttyä (iltanäyte) työviikon tai altistumisjakson lopulla oletetussa hengitystiealtistumisessa. Ihoaltistumisessa näyte otetaan ennen työvuoron alkua (aamunäyte) työviikon tai altistumisjakson lopulla (TTL 2013b).

Altistumattomien viitearvot

Työssään altistumattomilla työntekijöillä ei yleensä ole virtsassa MDA:ta, joten altistumattomien viiteraja on menetelmän määrittämissä 1 µg/l eli n. 0,5 µmol/mol kreatiniinia.

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

MDA imeytyy elimistöön oletettavasti pääasiallisesti ihon kautta. Ihoaltistumisessa virtsanäytteen ottoaika noin 16 tuntia edellisen altistumisen päättymisen jälkeen (aamunäyte) tuottaa maksimaalisen vasteen analyysissä. Hengitystieitse MDA:n pölylle altistuttaessa heti työvuoron päätyttyä otettu näyte antaa suurimman vasteen (Aitio ym. 1995, Cocker ym. 1994). Myöhäisemmät näytteenoton ajankohdat antavat pienemmän tuloksen. Näyte on kontaminaatioherkkä. Se tulee ottaa tiloissa, joissa ei ole MDA:a. (Aitio ym. 1995, WHO 1996)

Perustelut biologiselle raja-arvolle

Lukuisista tutkimuksista huolimatta työpaikkojen MDA:n ilmapitoisuuden ja virtsan MDA-pitoisuuden välistä lineaarista vastaavuutta ei ole osoitettu (SCOEL 2012). Työilman ja virtsan MDA:n välisen korrelaation epälineaarisuudesta on esitetty havaintoja mm. saksalaisissa tutkimuksissa (BAuA 2010, DFG 1995, Weiss ym. 2011). Ilman MDA-pitoisuuden säätelyn merkitys altistumisen hallinnan kannalta on täten usein vähäinen, sillä työssä tapahtuvassa altistumisessa MDA imeytyy merkittävässä määrin myös ihon läpi. Työilman raja-arvopitoisuudesta ei tämän johdosta ole mahdollista johtaa biologista raja-arvoa MDA:lle, eikä se kaikissa tapauksissa antaisi luotettavaa kuvaa altistumisesta.

Annos-vastesuhteeseen perustuvaa terveysperusteista raja-arvoa MDA:lle ei voi asettaa mm. sen epäiltyjen genotoksisten ja karsinogeenisten vaikutusten johdosta. Altistumisen alentamiseksi ja terveysriskin hallinnan parantamiseksi MDA:lle suositellaan hyvästä työkäytännöstä johdettua ohjearvoa. Tätä menettelytapaa on noudatettu mm. Iso-Britanniassa (Cocker ym. 2007, Cocker ym. 1994, Wilson 1997). Hyvästä työkäytännöstä johdettu pitoisuus pohjautuu työpaikkojen pitkäaikaiseen seurantaan ja sen seurauksena toteutettuihin työympäristöä parantaviin toimenpiteisiin. Suomalaisten työntekijöiden virtsasta vuosina 2000 – 2012 mitattujen MDA-pitoisuuksien 90. persentiili on 3 µmol/mol kreatiniinia (TTL 2013a). Tämän pitoisuuden voidaan nykyisellä tiedolla katsoa edustavan hyviä työtapoja maassamme. Toimenpiteiden kohdistamisella ohjearvon ylittävään 10 %:iin tuloksista on mahdollista saada työpaikan altistumistaso alenemaan hyvin hoidetun työpaikan tasolle.

Raja-arvo biologiselle altistusindikaattorille

Työterveyslaitoksen asettama voimassa oleva toimenpideraja (työvuoron jälkeen otettava näyte hengitystiealtistumisessa, aamunäyte ihoaltistumisessa) virtsan metyleenidianiliinin (MDA) pitoisuudelle on 50 µmol/mol kreatiniinia. Työterveyslaitos esittää, hyvään työkäytäntöön perustuen, MDA:n uudeksi biologiseksi ohjeraja-arvoksi 3 µmol/mol kreatiniinia. Koska MDA on ihmiselle mahdollisesti syöpää aiheuttava aine, suositellaan Työterveyslaitoksen tavoitetasona altistumisen minimoimista alle altistumattomien viiterajan 0,5 µmol/mol kreatiniinia.

Suomen erityisäitiyslomaohjeistuksen mukaan raskaana olevien ei tule altistua syöpävaarallisiksi tai lisääntymiselle vaarallisiksi arvioiduille kemikaaleille. Tästä syystä raskauden aikana virtsan MDA-pitoisuus ei saa ylittää altistumattomien viiteraja-arvoa 0,5 µmol/mol kreatiniinia.

Muulla asetettuja ohjearvoja

- Iso-Britannia, virtsan kokonais-MDA -pitoisuuden BMGV-arvo on 50 µmol/mol kreatiniinia (näytteenotto hengitystiealtistuksessa työvuoron jälkeen ja ihoaltistuksessa ennen seuraavan työvuoron alkua). TWA-pitoisuus 0,01 ppm (0,08 mg/m³) (8 tuntia). (HSE 2011)
- Saksa, virtsan kokonais-MDA:lle BLW-pitoisuus 10,0 µg/L (~ 5 µmol/mol kreatiniinia, näytteenotto työvuoron jälkeen) (DFG 2007). --> Hyviin työkäytäntöihin pohjautuva BLW-arvo on poistettu v. 2010 ja samanaikaisesti asetettu virtsan MDA:lle BAR-pitoisuus <0,5 µg/L (~ 0,25 µmol/mol kreatiniinia, määräysraja). (DFG 2011, Goen ym. 2012)
- Yhdysvallat, TLV-pitoisuus 0,1 ppm (8 tuntia), sisältää huomautuksen ihoaltistumisesta. BEI-arvoa ei ole asetettu. (ACGIH 2013)
- Yhdysvallat, PEL-pitoisuus on 0,01 ppm (8 tuntia), STEL -arvo on 0,1 ppm (15 min). (OSHA 2013)

BAR, Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte
BEI, Biological Exposure Indices
BLW, Biologischer Leit-Wert
BMGV, Biological Monitoring Guidance Value
PEL, Permissible Exposure Limit
STEL, Short-Term Exposure Limit
TLV, Threshold Limit Value
TWA, Time-Weighted Average

Muut biologiset indikaattorit

MDA:n hemoglobiini- ja DNA-adduktien määrittämisestä ihmisessä on raportoitu. (DFG 2007, 2011, Lauwerys ja Hoet 2001)

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2013): 2013 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0113CD. Cincinnati, USA.
- Aitio, A., Luotamo, M., Kiilunen, M. (toim.) (1995): Kemikaalialtistumisen biomonitorointi. Työterveyslaitos, Helsinki, 196-199.
- Aitio, A., Hakala, E., Kiilunen, M., Laitinen, J., Metsälä, H., Mikkola, J., Valkonen, S. (toim.) (2006): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2005. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 21. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Aitio, A., Hakala, E., Kiilunen, M., Laitinen, J., Mikkola, J., Valkonen, S. (toim.) (2007): Biologinen monitorointi vuositilasto 2006. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 25. Työterveyslaitos, Helsinki.

- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998): Toxicological profile for Methylenedianiline. Atlanta, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=1001&tid=210#bookmark15>
- Bailey, E., Brooks, A.G., Bird, I., Farmer, P.B., Street, B. (1990): Monitoring exposure to 4,4'-methylenedianiline by the gas chromatography-mass spectrometry determination of adducts to hemoglobin. *Anal Biochem* 190(2), 175-181.
- Bastian, P.G. (1984): Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. *The Medical journal of Australia* 141(8), 533-535.
- BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2010): Begründung zur Expositions-Risiko-Beziehung: 4,4'-Methylendianilin. (26.05.2010). AGS, BAuA, Saksa. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/910/910-4-4-methylendianilin.pdf>
- Bolt, H.M., Huici-Montagud, A. (2008): Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Archives of toxicology* 82(1), 61-64.
- Brooks, L.J., Neale, J.M., Pieroni, D.R. (1979): Acute myocardial pathology following tripathway exposure to methylenedianiline. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 242(14), 1527-1528.
- Brunmark, P., Bruze, M., Skerfving, S., Skarping, G. (1995): Biomonitoring of 4,4'-methylene dianiline by measurement in hydrolysed urine and plasma after epicutaneous exposure in humans. *International archives of occupational and environmental health* 67(2), 95-100.
- Cocker, J., Gristwood, W., Wilson, H.K. (1986): Assessment of occupational exposure to 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) by gas chromatography-mass spectrometry analysis of urine. *British journal of industrial medicine* 43(9), 620-625.
- Cocker, J., Nutley, B.P., Wilson, H.K. (1994): A biological monitoring assessment of exposure to methylene dianiline in manufacturers and users. *Occupational and environmental medicine* 51(8), 519-522.
- Cocker, J., Jones, K., Morton, J., Mason, H.J. (2007): Biomonitoring at the UK Health and Safety Laboratory. *International journal of hygiene and environmental health* 210(3-4), 383-386.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1995): 4,4'-Diaminodiphenylmethan [BAT Value Documentation, 1995]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. . Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb10177e0002/pdf>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1996): 4,4'-Diaminodiphenylmethane and its dihydrochloride. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation, 1996. . 7. Weinheim, Germany. 37-57. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10177e0007/pdf>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2007): 4,4'-Diaminodiphenylmethan, Addendum [BAT Value Documentation in German language, 2007] The MAK Collection for Occupational Health and Safety. . Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb10177d0014/pdf>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2011): 4,4'-Diaminodiphenylmethan, Addendum [BAT Value Documentation in German language, 2011]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb10177d0018/pdf>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013): 4,4'-Diaminodiphenylmethan [MAK Value Documentation in German language, 2013]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10177d0055/pdf>
- Do Luu, H.M., Hutter, J.C. (2000): Pharmacokinetic modeling of 4,4'-methylenedianiline released from reused polyurethane dialyzer potting materials. *Journal of biomedical materials research* 53(3), 276-286.
- EC, European Commission (2001): European Union Risk Assessment Report. 4,4'-Methylenedianiline, Volume 9. Dortmund, Germany. http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/mdareport008.pdf
- EU, Euroopan unioni (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.
- Giouleme, O., Karabatsou, S., Hytioglou, P., Xanthis, A., Tsiaousi, E., Katsaros, M., Kolioukas, D. (2011): 4,4'-Methylenedianiline-induced hepatitis in an industrial worker: case report and review of the literature. *Human & experimental toxicology* 30(7), 762-767.
- Goen, T., Schaller, K.H., Drexler, H. (2012): Biological reference values for chemical compounds in the work area (BARs): an approach for evaluating biomonitoring data. *International archives of occupational and environmental health* 85(5), 571-578.
- Grimalt, R., Vilaplana, J., Romaguera, C. (2009): Three cases of allergic contact dermatitis to 4,4'-diaminodiphenylmethane. *Contact dermatitis* 60(6), 346-347.
- Hewitt, P.G., Hotchkiss, S.A., Caldwell, J. (1995): Decontamination procedures after in vitro topical exposure of human

and rat skin to 4,4'-methylenebis[2-chloroaniline] and 4,4'-methylenedianiline. *Fundamental and applied toxicology* : official journal of the Society of Toxicology 26(1), 91-98.

Hirvonen, A., Valkonen, S., (2004): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2003.

Työympäristötutkimuksen raporttisarja 11. Työterveyslaitos, Helsinki.

Hirvonen, A., Valkonen, S. (toim.) (2005): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2004.

Työympäristötutkimuksen raporttisarja 15. Työterveyslaitos, Helsinki.

HSE, Health and Safety Executive (2011): EH40/2005 Workplace exposure limits. Second edition 2011.

<http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>

IARC, International Agency for Research on Cancer (1986): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 39, Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers. 347-365.

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol39/volume39.pdf>

Kautiainen, A., Wachtmeister, C.A., Ehrenberg, L. (1998): Characterization of hemoglobin adducts from a 4, 4'-methylenedianiline metabolite evidently produced by peroxidative oxidation in vivo. *Chemical research in toxicology* 11(6), 614-621.

Kenyon, S.H., Bhattacharyya, J., Benson, C.J., Carmichael, P.L. (2004): Percutaneous penetration and genotoxicity of 4,4'-methylenedianiline through rat and human skin in vitro. *Toxicology* 196(1-2), 65-75.

Kiilunen, M., Hakala, E., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2008): Biologinen monitorointi vuositilasto 2007.

Työympäristötutkimuksen raporttisarja 35., Työterveyslaitos, Helsinki.

Kiilunen, M., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2009): Biologinen monitorointi vuositilasto 2008.

Työympäristötutkimuksen raporttisarja 45., Työterveyslaitos, Helsinki.

Kiilunen, M. (toim.) (2010): Biologinen monitorointi vuositilasto 2009. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 52., Työterveyslaitos, Helsinki.

Kiilunen, M. (toim.) (2011): Biologinen monitorointi vuositilasto 2010. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 65., Työterveyslaitos, Helsinki.

Kiilunen, M. (toim.) (2013): Biologinen monitorointi vuositilasto 2011. . Työterveyslaitos, Helsinki.

Kopelman, H., Robertson, M.H., Sanders, P.G., Ash, I. (1966): The Epping jaundice. *British medical journal* 1(5486), 514-516.

Lamb, J.C., Huff, J.E., Haseman, J.K., Murthy, A.S., Lilja, H. (1986): Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride given in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Journal of toxicology and environmental health* 18(3), 325-337.

Lauwerys, R.R., Hoet, P., (2001): Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring. Third Edition. 399-417.

Liss, G.M., Guirguis, S.S. (1994): Follow-up of a group of workers intoxicated with 4,4'-methylenedianiline. *American journal of industrial medicine* 26(1), 117-124.

Neumann, H.G., Birner, G., Kowalik, P., Schutze, D., Zwirner-Baier, I. (1993): Hemoglobin adducts of N-substituted aryl compounds in exposure control and risk assessment. *Environmental health perspectives* 99, 65-69.

NTP, National Toxicology Program (1983): NTP Carcinogenesis Studies of 4,4'-Methylenedianiline Dihydrochloride (CAS No. 13552-44-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). 248 1-182.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750745>

OSHA, Occupational Safety & Health Administration (2013): 1926.60 - Methylenedianiline. U.S. Department of Labor. Washington, DC.

https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=10634

Robert, A., Ducos, P., Francin, J.M. (1995): Determination of urinary 4,4'-methylenedianiline and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. *International archives of occupational and environmental health* 68(1), 44-51.

Saalo, A., Soosaar, A., Länsimäki, E., Kauppinen, T. (toim.) (2012): ASA 2010, Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa. Työterveyslaitos, Helsinki.

http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA_2010.pdf

Schutze, D., Sepai, O., Lewalter, J., Miksche, L., Henschler, D., Sabbioni, G. (1995): Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis* 16(3), 573-582.

SCOEL, The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2012): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4,4'-Diaminodiphenylmethane (MDA). SCOEL/SUM/107. European Commission.

Selden, A., Berg, P., Jakobsson, R., de Laval, J. (1992): Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers. *International archives of occupational and environmental health* 63(6), 403-408.

STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2012a): Metyleenidianiliini (MDA) ja sen dihydrokloridi. HTP-arvon perustelumistio. Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta.

- STM, Sosiaali- ja terveysministeriö (2012b): HTP-arvot 2012. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Sosiaali- ja terveysministeriö, Helsinki
- TTL, Työterveyslaitos (2001): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2000. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2002): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2001. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2003): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2002. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2012a): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki.
http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- TTL, Työterveyslaitos (2013a): Biologisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki.
http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/biologisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- TTL, Työterveyslaitos (2013b): Kemikaalialtistumisen biomonitorointi. Näytteenotto-ohje 2013-2014. Työterveyslaitos, Helsinki.
http://www.ttl.fi/fi/asiantuntijapalvelut/tyoymparisto/kemikaalit_ja_polyt/biomonitorointi/bm_naytteenotto_ohje_2013_2014/Sivut/default.aspx
- Weisburger, E.K., Murthy, A.S., Lilja, H.S., Lamb, J.C.t. (1984): Neoplastic response of F344 rats and B6C3F1 mice to the polymer and dyestuff intermediates 4,4'-methylenebis(N,N-dimethyl)-benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *Journal of the National Cancer Institute* 72(6), 1457-1463.
- Weiss, T., Schuster, H., Muller, J., Schaller, K.H., Drexler, H., Angerer, J., Kafferlein, H.U. (2011): Dermal uptake and excretion of 4,4'-methylenedianiline during rotor blade production in helicopter industry--an intervention study. *The Annals of occupational hygiene* 55(8), 886-892.
- WHO, World Health Organization (1996): Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace Guidelines, Occupational Health for All, Volume 2, Aromatic Amines. 166-189.
- Wilson, H.K. (1997): Recent policy and technical developments in biological monitoring in the United Kingdom. *The Science of the total environment* 199(1-2), 191-196.

Asiantuntijat

Tämän perustelumuiston on toimittanut Jouni Mikkola.

© Työterveyslaitos 2014