

Ksyleeni

PERUSTELUMUISTIO KSYLEENIN BIOLOGISEN ALTISTUMIS- INDIKAATTORIN METYYLIHIPPUURIHAPON OHJERAJA-ARVOLLE

Esitettävä biologinen toimenpideraja-arvo on 5,0 mmol metyylihippuurihappoa/l virtsaa.

Yksilöinti ja ominaisuudet

Ksyleeni-isomeeri	<i>o</i> -ksyleeni	<i>m</i> -ksyleeni	<i>p</i> -ksyleeni	isomeerien seos
CAS No:	95-47-6	108-38-3	106-42-3	1330-20-7
Indeksi No:	601-022-00-9	601-022-00-9	601-022-00-9	601-022-00-9
EY No (EINECS No):	202-422-2	203-576-3	203-396-5	215-535-7
Kaava:	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀
Synonyymit:	1,2-dimetyyli- bentseeni	1,3-dimetyyli- bentseeni	1,4-dimetyyli- bentseeni	dimetyylibentseeni
Molekyylipaino:	106,16	106,16	106,16	106,16
Muuntokerroin:	1 ppm = 4,34 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,23 ppm	1 ppm = 4,34 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,23 ppm	1 ppm = 4,34 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,23 ppm	1 ppm = 4,34 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,23 ppm
Tiheys (20 °C):	0,880 g/cm ³	0,864 g/cm ³	0,861 g/cm ³	0,864 g/cm ³
Sulamispiste:	-25 °C	-48 °C	13 °C	-
Kiehumispiste:	144 °C	139 °C	138 °C	137-140 °C
Höyrinpaine (20°C):	0,66 kPa	0,79 kPa	0,86 kPa	-
Hajukynnys:	0,05 ppm	0,05 ppm	0,05 ppm	1,0 ppm

Ksyleenin isomeerit ovat värittömiä nesteitä, joilla on makeahko haju.

Liukoisuus veteen 0,1-0,2 g/L (25 °C).

EY asetuksen N:o 1272/2008 (ns. CLP- asetus) mukainen luokitus ja merkinnät	Luokitus (EU) Varoitusmerkit: Vaaralausekkeet:	Flam. Liq. 3, Acute Tox. 4, Skin Irrit. 2 GHS02, GHS07, varoitus H226, H332, H312, H315
Direktiivin 67/548/ETY mukainen luokitus ja merkinnät	Varoitusmerkki: R-lauseet: S-lauseet:	Xn 10-20/21-38 2-25

Ksyleenin aineenvaihduntatuotteen metyylihippuurihapon molekyylipaino on 193,2; 1 g/l = 5,2 mmol/l. (Aitio ym. 1995, ATSDR 2007, TTL 2009a, WHO 1997)

Käyttö ja esiintyminen

Ksyleeniä käytetään laajasti erilaisissa liuotinseoksissa. Sitä käytetään mm. maalituotteiden, lakkojen, puunsuoja-aineiden ja painovärien valmistukseen sekä niiden ohenteina (Aitio ym. 1995, TTL 2005). Ksyleeniä käytetään myös mm. metallimaalauksessa ja pintakäsittelyssä. Pääosa vuosina 2007-2009 valmistetusta tai maahantuodusta ksyleenistä (isomeerien seos) oli ainesosana maali-, lakka- ja vernissatuotteissa sekä liuotin-, liima- ja sideaineissa (Valvira 2010).

Altistuminen

Työperäinen altistuminen

Työterveyslaitoksen palvelumittauksissa vuosina 1999-2003 työpaikan ilman keskiarvopitoisuus oli 37 mg/m^3 ($\approx 8,5 \text{ ppm}$) ja mittausten mediaanipitoisuus oli 5 mg/m^3 ($\approx 1,2 \text{ ppm}$). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 730 mg/m^3 ($\approx 168 \text{ ppm}$). Mittauksia tehtiin yhteensä 443 kpl 123 eri yrityksessä. Vuosina 2004-2007 tehdyissä palvelumittauksissa työpaikan ilman ksyleenin keskiarvopitoisuus oli 18 mg/m^3 ($\approx 4,1 \text{ ppm}$) ja mittausten mediaanipitoisuus oli 1 mg/m^3 ($\approx 0,23 \text{ ppm}$). Korkein mitattu ksyleenipitoisuus oli 6120 mg/m^3 ($\approx 1408 \text{ ppm}$). Mittauksia tehtiin 836 kpl. Vuosina 1994-2007 haitallinen tunnettu pitoisuus (HTP_{8h} -arvo) ylittyi metallin maalauksessa sekä maalien, lakkojen ja painovärien valmistuksessa. (Heikkilä ja Saalo 2005, Saalo ym. 2010).

Työterveyslaitoksen vuosina 2001-2009 tekemissä biomonitorointimittauksissa ksyleenille altistuminen oli keskimäärin noin 12 % toimenpiderajasta. Työterveyslaitoksen mittauksissa voimassa olevan toimenpiderajan (5 mmol/l) ylityksiä mitattiin 36 kpl (taulukko 1.) (TTL 2002, 2003, Hirvonen ja Valkonen 2004, 2005, Aitio ym. 2006, 2007, Kiilunen ym. 2008, 2009, 2010).

Taulukko 1. Ksyleenin biomonitoroinnin tulokset vuosina 2001-2009. Mitattu virtsan metyylihippuurihappojen summapitoisuus, altistumattomien viiteraja 0,2 mmol/l, Työterveyslaitoksen toimenpideraja 5,0 mmol/l.

Vuosi	Mittausten lukumäärä	Keskiarvo (mmol/l)	Mediaani (mmol/l)	Maksimiarvo (mmol/l)	N	>5,0 (mmol/l) ^a
2001	131	0,9	0,3	7,5	5	
2002	84	0,7	0,4	5,1	1	
2003	141	0,7	0,3	7,9	3	
2004	136	1,2	0,4	9,5	9	
2005	159	0,9	0,3	24	1	
2006	140	0,9	0,3	9,5	5	
2007	201	0,9	0,3	22	6	
2008	172	0,5	0,1	11	2	
2009	162	0,7	0,2	9,4	4	

^a Tässä muistiossa esitettävän toimenpiderajan (5,0 mmol/l) ylitysten lukumäärä.

Ei-työperäinen altistuminen

Ksyleenin laajalle levinneestä käytöstä johtuen sitä on pieniä määriä sekä sisätiloissa että ulkoilmassa. Moottoripolttoaineet ja monet kaupalliset liuottimet sekä maalit sisältävät ksyleeniä, joten niille voi altistua työajan ulkopuolella. (ATSDR 2007, Lauwerys ja Hoet 2001, TTL 2009b)

Kulkeutuminen elimistöön

Kaasumainen ksyleeni imeytyy elimistöön pääasiassa hengitysteitse, mutta nestemäisenä sen imeytyminen voi olla merkittävää myös ihon kautta. Kaasuna esiintyvistä m-ksyleenistä arvioidaan ihon kautta imeytyvän 0,1 - 2 % hengitysteitse kertyvästä annoksesta. Noin 55-65 % hengitysteitse saadusta annoksesta on todettu kulkeutuvan elimistöön. (ACGIH 2009, Lauwerys ja Hoet 2001, Sedivek ja Flek 1976a, Åstrand ym. 1978) Nestemäisen m-ksyleenin

imeytymisnopeudeksi lyhytaikaisessa käsien kautta tapahtuneessa ihoaltistuksessa on mitattu 0,12 mg/cm²/tunti (Engström ym. 1977).

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

Elimistöön imeytyneestä ksyleenistä 95 % poistuu virtsassa ja 5 % poistuu muuttumattomana uloshengitysilman mukana. Ksyleenin kaikkien isomeerien aineenvaihdunta on samankaltainen. Ksyleenin pääasiallinen aineenvaihduntatie alkaa metyyliiryhmän hapettumisella metyylibentsoehapoksi (toluiinihapoksi). Metyylibentsoehapon isomeerit konjugoituvat glysiiniin muodostaen metyylihippuurihappoja. Yli 90 % elimistöön kertyneestä ksyleenistä erittyy virtsaan metyylihippuurihappoina. Ksyleenin aromaattisen renkaan hydroksylaatio on vähäisempi aineenvaihduntatie, jossa ksyleeni-isomeereista muodostuu ksyleneleja (dimetyylifenoleja). Alle 2 % imeytyneestä ksyleenistä poistuu virtsaan ksyleneleina. (ACGIH 2009, ATSDR 2007).

Kinetiikka

Elimistöön imeytynyt ksyleeni leviää nopeasti koko kehoon verenkierron kuljettamana. Rasvakudokseen arvioidaan kertyvän 4 -10 % kehoon imeytyneestä annoksesta (ATSDR 2007). Ksyleenin poistumisen elimistöstä arvioidaan olevan 2- tai 3- vaiheinen. Nopean vaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 1 tunti, hitaamman vaiheen $t_{1/2}$ = 20 tuntia ja rasvakudokseen kertyneen osuuden $t_{1/2}$ = 25 - 128 tuntia. Ksyleenin poistumisnopeus rasvakudoksesta on riippuvainen kehon rasvapitoisuudesta. Metyylihippuurihapot erittyvät virtsaan nopeasti ja erittyminen saavuttaa huippunsa kahden tunnin kuluessa altistumisen päätyttyä. Metyylihippuurihapon poistuminen elimistöstä on 2-vaiheinen: 1-vaiheen $t_{1/2}$ = 3-4 tuntia ja 2-vaiheen $t_{1/2}$ = 30 tuntia. (ACGIH 2009, Aitio ym. 1995, ATSDR 2007, IARC 1999, Lauwerys ja Hoet 2001)

Terveysvaikutukset

Ksyleenin terveysvaikutusten pohjalta on aiemmin laadittu voimassa oleva HTP-arvo (50 ppm), jonka perustelut löytyvät HTP-arvon perustelumuiotioista (Ketsu 2002). Tässä muistiossa esitettävä biologinen toimenpideraja-arvo perustuu yhteneväisyyteen HTP-arvon ja biologisen altistumisindikaattorin välillä. Tähän muistioon on kerätty keskeisiä ja myös HTP-arvon päivytyksen jälkeen havaittuja terveysvaikutuksia.

Eläinkokeiden havainnot

Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset

Ksyleeni on eläinkokeissa todettu ihoa ärsyttäväksi. (ATSDR 2007, Chatterjee ym. 2005, Gunasekar ym. 2003)

Hermostovaikutukset

Gerbiilejä altistettiin kolme kuukautta 0, 160 ppm tai 360 ppm ksyleenien seokselle. Neljän kuukauden kuluttua altistettujen gerbiilien ryhmissä todettiin aivojen merkkiaineiden kohonneita pitoisuuksia. Tulosten katsottiin merkitsevän palautumatonta aivovauriota (NIWL 2005). Rotilla tehty m-ksyleeni -altistuskoe (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko, 4 viikkoa, 100 ppm) osoitti pysyviä käyttäytymisen muutoksia 20-60 päivän kuluttua altistumisen päätyttyä (Gralewicz ja Wiaderna 2001). Rotilla tehdyssä altistuskokeessa havaittiin lieviä hermostollisia oireita 50 ppm:n m-ksyleenialtistuksessa (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko, 3 kuukautta) (ATSDR 2007; Korsak ym. 1994).

Muut vaikutukset

Ksyleenit eivät ole mutageenisia (ATSDR 2007). Hiirillä ja rotilla tehdyissä altistuskokeissa (ksyleenien seos) ei ole havaittu karsinogeenisuutta (ACGIH 2009, NIWL 2005, IARC 1999). Sikiön kehitykselle toksisia vaikutuksia on todettu rotilla ksyleenin pitoisuustasolla ≥ 350 ppm. Raskausaikana ≥ 200 ppm ksyleenipitoisuudelle altistuneilla rotilla on havaittu puutteita hermoston toiminnassa. (ATSDR 2007)

Ihmisiä koskevat tiedot

Ihmisiä koskevistä terveysvaikutuksista on lukuisia tutkimuksia, joissa ksyleeni on yhtenä osana liuotinainealtistumista. Pääosassa tutkimuksista ei voi kuitenkaan arvioida ksyleenin osuutta mahdollisiin terveyshaittoihin. Yksittäisistä liuottimista yleisimpiä usealle liuottimelle altistumisista olivat mm. tolueeni, etyylibentseeni ja bentseeni. Pitkäaikaisesta altistumisesta pääasiassa ksyleenille on vain vähän tietoa.

Ärsytysvaikutukset

Vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu nenän, kurkun tai silmien ärsytystä altistuttaessa 3-5 minuutin ajan 200 ppm:lle ksyleenin isomeerien seosta, 2 tunnin ajan 50 ppm:lle m-ksyleeniä (Ernstgård ym. 2002) tai 5 päivän ajan 100 ppm:lle p-ksyleeniä (LOAEL). (ATSDR 2007)

Neljä viikkoa, 5 päivää viikossa, kestäneessä altistumisessa on saatu hengitystie- ja silmä-ärsytyksen LOAEL:ksi 100 ppm (p-ksyleeni). Tehdastyössä, jossa keskimääräinen altistumisaika on ollut 7 vuotta työntekijää kohden, on ksyleenialtistumisen hengitystie- ja silmä-ärsytyksen LOAEL:ksi on todettu 21 ppm (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), altistuminen vähäisessä määrin myös muille kemikaaleille oli mahdollista (Uchida ym. 1993). (ATSDR 2007)

Hermostovaikutukset

Kahden viikon aikana toteutetussa 100-400 ppm:n m-ksyleenialtistuksessa koehenkilöiden tasapainoistissa ja reaktioajassa havaittiin akuutteja haittavaikutuksia jo 100 ppm:n pitoisuudessa. Elimistö sopeutui tilanteeseen altistumisen jatkuessa (Savolainen ym. 1979). Ohimeneviä keskushermostovaikutuksia ja muutoksia EEG:ssä todettiin koehenkilöitä altistettaessa 90-200 ppm:lle m-ksyleeniä viiden peräkkäisen ja yhden erillisen päivän ajan (Savolainen ym. 1980). Merkkejä m-ksyleenin vaikutuksesta tasapainoistiin havaittiin tutkimuksessa, jossa m-ksyleenin ilmapitoisuutta vaihdeltiin 64 - 400 ppm:n välillä 3 päivän ajan (6 tuntia/päivä). Samassa tutkimuksessa käytettäessä vakiopitoisuutta (100 tai 200 ppm / 6 tuntia päivässä / 5 päivää) annos-vasteeseen perustuvaa vaikutusta ei havaittu, joten elimistön arvioitiin vakio-tilanteessa sopeutuvan muutokseen (Savolainen ja Riihimäki 1981). Koehenkilöiden altistuttua 3-4 tunnin ajan m-ksyleenin pitoisuudelle 200 ppm havaittiin aivojen EEG-mittauksissa pieniä keskushermostovaikutuksia (Seppäläinen ym. 1989, 1991). Reaktioajan hidastumista mitattiin tutkimuksessa, jossa altistumisaika oli 4 tuntia ja ksyleeniseoksen ilmapitoisuus 100 ppm (Dudek ym. 1990, ATSDR 2007). Keskushermostovaikutuksia tai subjektiivisia oireita ei todettu koehenkilöillä, joita altistettiin p-ksyleenille (70 ppm) neljän tunnin ajan (Olson ym. 1985). Verrokkiryhmään nähden poikkeavia subjektiivisia oireita (huimaus, huumaantuminen, päänsärky) koettiin testissä, jossa oireita arvioitiin 60 minuutin ja 118 minuutin altistumisen jälkeen m-ksyleenin ilmapitoisuudessa 50 ppm. Oireet lisääntyivät 118 minuutin altistumisen jälkeen (Ernstgård ym. 2002).

Muut vaikutukset

Yli 700 ppm:n ksyleenipitoisuudessa on havaittu kohonneita seerumin transaminaasi-pitoisuuksia. Matalan työperäisen altistumisen ei ole todettu aiheuttavan maksa- tai munuaistoksisuutta. (ATSDR 2007)

Vähäisissä ihmisiä koskevissa tutkimuksissa ei ole todettu yhteyttä ksyleenialtistumisen ja syöpäkasvaimien välillä (ATSDR 2007). International Agency for Research and Cancer (IARC) on arvioinut, että ksyleenit eivät ole luokiteltavissa karsinogeeniseksi ihmisille (luokka 3) (IARC 1999). Ksyleenin lisääntymismyrkyllisyydestä ihmisellä ei ole näyttöä. (ATSDR 2007).

HTP-arvo

Ksyleenin HTP-arvo 50 ppm (8 tunnin arvona) perustuu sen hermostovaikutuksiin. Lyhytaikaisen altistumisen HTP-arvo 100 ppm (15 minuutin arvo) perustuu ksyleenin huippupitoisuuksien ärsytysvaikutuksiin. (KETSU 2002, STM 2009)

Virtsan metyylihippuurihappo altistumisen indikaattorina

Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

Työterveyslaitoksen menetelmässä metyylihippuurihappoisomeerit uutetaan virtsasta ja analysoidaan kaasukromatografisesti (Aitio ym. 1995). Menetelmän määritysraja on 0,1 mmol/l. Näyte suositellaan otettavan altistavan työvaiheen tai työvuoron päätyttyä työperäisen altistumisen määrittämiseksi (TTL 2009c).

Altistumattomien 'viitearvot'

Työterveyslaitoksen menetelmällä työssään altistumattoman väestön viiterajaksi on määritetty 0,2 mmol/l metyylihippuurihappoisomeerien yhteispitoisuudelle.

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Hengitysteitse tapahtuvan ksyleenialtistumisen ohella virtsan ksyleenipitoisuutta lisää ihon kautta nestemäiselle ksyleenille tapahtuva altistuminen. Etanoli ja aspiriini estävät ksyleenin aineenvaihduntaa vähentäen metyylihippuurihapon erittymistä puoleen tavanomaisesta. Etyylibentseenille altistuminen hidastaa metyylihippuurihapon erittymistä virtsaan. (ACGIH 2009, Aitio ym. 1995, Jang ym. 2001, Lauwerys ja Hoet 2001)

Perustelut biologiselle raja-arvolle

Ksyleenin voimassa oleva HTP-arvo 50 ppm perustuu sen keskushermostovaikutuksiin 100 ppm:ssä. Raja-arvo on asetettu käyttämällä epävarmuuskerrointa 2 (Ketsu 2002). HTP-arvon asettamisen jälkeen julkaistut tutkimukset antavat samansuuntaista tietoa. Hengityselinten ja silmien ärsytysoireita saattaa alkaa myös esiintymään noin 50 ppm pitoisuuksissa. (Ernstgård 2002).

Työilman ksyleenipitoisuuden ja virtsan metyylihippuurihappopitoisuuden välillä on todettu merkittävä yhteneväisyys lukuisissa vertailututkimuksissa. Työntekijän altistumisen arvioidaan tapahtuneen näissä tilanteissa lähes yksinomaan hengitysteitse.

Altistettaessa kolmea koehenkilöä keskimäärin 46 ppm:lle ksyleeniä virtsanäytteitä kerättiin kahden tunnin väliajoin. Tutkimuksen tulosten pohjalta voidaan arvioida ksyleenin ilmapitoisuutta 50 ppm vastaavan virtsan metyylihippuurihappopitoisuuden 5 mmol/l (Sedivek ja Flek 1976b).

Tutkittaessa 15 maalarin altistumista ksyleenille hengitysteitse kolmen päivän ajan, ilman kahdeksan tunnin keskipitoisuus ksyleenille vaihteli välillä 3-70 ppm. Virtsan metyylihippuurihappopitoisuuden vastaavuus ksyleenin ilmapitoisuuteen nähden oli hyvä ($r=0,91$, $p<0,001$, $n=45$). Tutkimuksen tuloksista johdettiin ilman ksyleenipitoisuutta 50 ppm vastaava virtsan metyylihippuurihappopitoisuus 0,665 g/g kreatiniinia (Engström ym. 1978).

Työterveyslaitoksen altistumismittauksista kerätyn aineiston mukaan keskimääräistä virtsan suhteellista tiheyttä 1,021 vastaava keskimääräinen virtsan kreatiniinipitoisuus on noin 1,4 g/l ($n=285$, julkaisematon). Tämän perusteella edellä mainitun metyylihippuurihappopitoisuuden (0,665 g/g kreatiniinia) voidaan arvioida vastaavan pitoisuutta 4,8 mmol/l korjattuna virtsan keskimääräiseen suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Metallikappaleiden upotusmaalaustyössä mitattiin 121 työntekijän hengitystiealtistuminen ksyleenien seokselle 8 tunnin työvuoron aikana työviikon loppupuolella. Tutkimuksessa todettiin hyvä lineaarinen vastaavuus ksyleenin isomeerien ilmapitoisuuden (8 tunnin keskiarvopitoisuuksista laskettu geometrinen keskiarvo = 3,8 ppm, maksimi = 61 ppm) ja virtsan metyylihippuurihappojen välillä ($r=0,80$, $p<0,01$, $n=121$) (Kawai ym. 1991). Tutkimuksen tuloksista voidaan johtaa ilman ksyleenipitoisuutta 50 ppm vastaava virtsan metyylihippuurihappopitoisuus 4,6 mmol/l korjattuna virtsan keskimääräiseen suhteelliseen tiheyteen 1,021.

Ksyleenin ilmapitoisuuden vastaavuus virtsan metyylihippuurihappopitoisuuteen oli hyvä ($R^2 = 0,58$) myös tutkittaessa 20 työntekijän hengitystiealtistumista erilaisissa työpaikoissa. Työilman

ksyleenin 8 tunnin keskipitoisuus oli 3,4 ppm, vaihteluväli 0,03 - 14,4 ppm. Linearisesta regressiokuvaajasta johdettu virtsan metyylihippuurihappopitoisuus 50 ppm:n ksyleenipitoisuudessa on 0,651 g/g kreatiniinia (Jacobson ja McLean 2003). Virtsan keskimääräiseen suhteelliseen tiheyteen 1,021 korjattuna pitoisuus on 4,7 mmol/l.

Raja-arvo biologiselle altistumisindikaattorille

Työterveyslaitos esittää ksyleenin biologiseksi toimenpideraja-arvoksi 5,0 mmol metyylihippuurihappoa/l virtsaa, joka vastaa ksyleenin kahdeksan tunnin HTP-arvoa 50 ppm, mikäli altistuminen tapahtuu yksinomaan hengitysteitse.

Muulla asetettuja ohjearvoja

- Iso-Britannia, BMGV (Biological monitoring guidance value) on 650 mmol/ mol kreatiniinia, työpaikan ilman 8 tunnin keskipitoisuuden (TWA=time weighed average) raja-arvo on 50 ppm. (HSE 2005)
- Japani, OEL-B (Occupational exposure limit based on biological monitoring) on 800 mg/l (4,1 mmol/l), työpaikan ilman 8 tunnin keskipitoisuuden raja-arvo on 50 ppm. (JSOH 2009)
- Saksa, BGW (Biologische Grenzwerte) on 2g/l (10,4 mmol/l), työpaikan ilman 8 tunnin keskipitoisuuden raja-arvo on 100 ppm. (BAuA 2006)
- Saksa, BAT (Biologische arbeitsstoff toleranzwerte) on 2000 mg/l (10,4 mmol/l), työpaikan ilman 8 tunnin keskipitoisuuden raja-arvo on 100 ppm. (DFG 2009)
- Yhdysvallat, BEI (Biological Exposure Indice) on 1,5 g/g kreatiniinia, joka vastaa 8 tunnin keskipitoisuutta (TWA=time weighed average) 100 ppm. (ACGIH 2010)

Muut biologiset indikaattorit

Ksyleeniä on mitattu myös uloshengitysilmaasta ja verestä. Ksyleenipitoisuuden määrittystä hengitysilmaasta tai verestä ei suositella rutiinikäyttöön sen nopean postumisen johdosta. (ACGIH 2009, Engström ym. 1977, Lauwerys ja Hoet 2001, WHO 1996)

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2010): TLVs[®] and BEIs[®] Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, Cincinnati, USA.
- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2009): 2009 TLVs[®] and BEIs[®] with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0109CD, Cincinnati, USA.
- Ahaghotu, E., Babu, R. J., Chatterjee, A., Singh, M. (2005): Effect of methyl substitution of benzene on the percutaneous absorption and skin irritation in hairless rats. *Toxicology Letters* 159, 261-271.
- Aitio, A., Luotamo, M., Kiilunen, M. (toim.) (1995): Kemikaali-altistumisen biomonitoointi, Työterveyslaitos, Helsinki, 173-176.
- Aitio, A., Hakala, E., Kiilunen, M., Laitinen, J., Metsälä H., Mikkola, J., Valkonen, S. (toim.) (2006): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2005. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Aitio, A., Hakala, E., Kiilunen, M., Laitinen, J., Mikkola, J., Valkonen, S. (toim.) (2007): Biologinen monitorointi vuositilasto 2006. Työterveyslaitos, Helsinki.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2007): Toxicological profile for Xylene, Atlanta, USA.
- BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2006): Technische Regel für Gefahrstoffe 903, Biologische Grenzwerte. http://www.baua.de/cln_137/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-903.html
- Chatterjee, A., Babu, R.J., Ahaghotu, E., Singh, M. (2005): The effect of occlusive and unocclusive exposure to xylene and benzene on skin irritation and molecular responses in hairless rats. *Arch Toxicol* 79, 294-301.

- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2009): List of MAK and BAT Values 2009, Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace, Bonn, Saksa.
- Dudek, B., Gralewicz, K., Jakubowski, M., Kostrzewski, P., Sokal, J. (1990): Neurobehavioral effects of experimental exposure to toluene, xylene and their mixture. *Pol J Occup Med* 3(1):109-116.
- Engström, K., Husman, K., Riihimäki, V. (1977): Percutaneous Absorption of m-Xylene in Man. *Int Arch Occup Environ Health* 39, 181-189.
- Engström, K., Husman, K., Pfäffli, P., Riihimäki, V. (1978): Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. *Scand J Work Environ Health* 4, 114-121.
- Ernstgård, L., Gullstrand, E., Löf, A., Johanson, G. (2002): Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours? *Occup Environ Med* 59, 759-767.
- Gralewicz, S., Wiaderna, D. (2001): Behavioral Effects Following Subacute Inhalation Exposure to m-Xylene or Trimethylbenzene in the Rat a Comparative study. *NeuroToxicology* 22, 79-89.
- Gunasekar, P.G., Rogers, J.V., Kabbur, M.B., Garrett, C.M., Brinkley, W.W., McDougal, J.N. (2003): Molecular and histological responses in rat skin exposed to m-xylene. *J Biochem Mol Toxicol* 17(2), 92-94.
- Heikkilä, P., Saalo, A. (toim.) (2005): Työpaikkojen ilman epäpuhtausmittaukset 1994-2003. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Hirvonen, A., Valkonen, S. (toim.) (2004): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2003. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Hirvonen, A., Valkonen, S. (toim.) (2005): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2004. Työterveyslaitos, Helsinki.
- HSE, Health and Safety Executive (2005): EH40/2005 Workplace exposure limits, Iso-Britannia.
- IARC, International agency for Research on Cancer (1999): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Volume 71, Lyon, France.
- Jacobson, G. A., McLean, S. (2003): Biological Monitoring of Low Level Occupational Xylene Exposure and The Role of Recent Exposure. *Ann Occup Hyg* 47(4), 331-336.
- Jang, J-Y., Droz, P. O., Kim, S. (2001): Biological monitoring of workers exposed to ethylbenzene and co-exposed to xylene. *Int Arch Occup Environ Health* 74, 31-37.
- JSOH, The Japan Society for Occupational Health (2009): Recommendation of Occupational Exposure Limits (2009-2010). *J Occup Health* 51, 454-470.
- Kawai, T., Mizunuma, K., Yasugi, T., Horiguchi, S., Uchida, Y., Iwami, O., Iguchi, H., Ikeda, M. (1991): Urinary methylhippuric acid isomer levels after occupational exposure to a xylene mixture. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 69-75.
- KETSU, Kemian työsuojeluneuvottelukunta (2002): HTP-arvot perustelumuistioita, ksyleenit. http://www.ketsu.net/htp/pm_valmiit/index.html
- Kiilunen, M., Hakala, E., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2008): Biologinen monitorointi vuositilasto 2007. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Kiilunen, M., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2009): Biologinen monitorointi vuositilasto 2008. Työterveyslaitos, Helsinki. (Julkaisematon)
- Kiilunen, M., Mikkola, J., Santonen, T. (toim.) (2010): Biologinen monitorointi vuositilasto 2009. Työterveyslaitos, Helsinki. (Julkaisematon)
- Korsak, Z., Wisniewska-Knypl, J., Swiercz, R. (1994): Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 7(2), 155-166.
- Lauwerys, R.R., Hoet, P. (2001): Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring, third edition, 242-253.
- NIWL, National Institute for Working Life (2005): Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVI. Consensus Report for Xylenes. *Arbete och Hälsa* 17, 1-85, Stockholm, Sweden.
- Olson, B.A., Gamberale, F., Iregren, A. (1985): Coexposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions. *Br J Ind Med* 42, 117-122.
- Saalo, A., Vainiotalo, S., Kiilunen, M., Tuomi, T. (toim.) (2010): Työympäristön kemikaalien altistumismittaukset 2004-2007. Työterveyslaitos, Helsinki.
- Savolainen, K., Riihimäki, V., Linnoila, M. (1979): Effects of Short-term Xylene Exposure on Psychophysiological Functions in Man. *Int Arch Occup Environ Health* 44, 201-211.

- Savolainen, K., Riihimäki, V., Seppäläinen, A.M., Linnoila, M. (1980): Effects of Short-term m-Xylene Exposure and Physical Exercise on the Central Nervous System. *Int Arch Occup Environ Health* 45, 105-121.
- Savolainen, K., Riihimäki, V. (1981): An Early Sign of Xylene Effect on Human Equilibrium. *Acta Pharmacol Toxicol* 48, 279-283.
- Sedivek, V., Flek, J. (1976a): The Absorption, Metabolism, and Excretion of Xylenes in Man. *Int Arch Occup Environ Health* 37 (3), 205-217.
- Sedivek, V., Flek, J. (1976b): Exposure Test for Xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 37 (3), 219-232.
- Seppäläinen, A.M., Laine, A., Salmi, T., Riihimäki, V., Verkkala, E. (1989): Changes induced by short-term xylene exposure in human evoked potentials. *Int Arch Occup Environ Health* 61, 443-449.
- Seppäläinen, A.M., Laine, A., Salmi, T., Verkkala, E., Riihimäki, V., Luukkonen, R. (1991): Electroencephalographic findings during experimental human exposure to m-xylene. *Arch Environ Health* 46, 16-24.
- STM, Sosiaali- ja terveysministeriö (2009): HTP-arvot 2009. Haitalliseksi tunnetut pitoisuudet, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2002): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2001. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2003): Biologisen monitoroinnin palveluanalytiikan vuositilasto 2002. Työterveyslaitos, Helsinki.
- TTL, Työterveyslaitos (2005): Kemikaalit ja työ, Selvitys työympäristön kemikaaliriskeistä. Työterveyslaitos, Helsinki, 97-111.
- TTL, Työterveyslaitos (2009a): OVA-ohje: ksyleeni, Työterveyslaitos, Helsinki.
<http://www.ttl.fi/ova/ksyleeni.html>
- TTL, Työterveyslaitos (2009b): OVA-ohje: moottoribensiini, Työterveyslaitos, Helsinki.
<http://www.ttl.fi/ova/moottben.html>
- TTL, Työterveyslaitos (2009c): Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, Näytteenotto-ohje 2009-2010, 15. painos, Työterveyslaitos, Helsinki.
http://www.ttl.fi/fi/asiantuntijapalvelut/tyoymparisto/kemikaalit_ja_polyt/biomonitorointi/naytteenotto/Sivut/default.aspx
- Uchida, Y., Nakatsuka, H., Ukai, H., Watanabe, T., Liu, Y-T., Huang, M-Y., Wang, Y-L., Zhu, F-Z., Yin, H., Ikeda, M. (1993): Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 64, 597-605.
- Valvira, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto (2010): Ksyleeni, tuotteiden valmistus ja maahantuonti 2001-2009 (julkaisematon).
- WHO, World Health Organization (1996): Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace Guidelines, Volume 1, 229-236. WHO/IPCS, Geneve.
- WHO, World Health Organization (1997): Xylenes, Environmental Health Criteria 190. WHO/IPCS, Geneve.
- Åstrand, I., Engström, J., Övrum, P. (1978): Exposure to xylene and ethylbenzene. *Scand J Work Environ Health* 4, 185-194.