

TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

14.3.2016

11.4.2018 Lisätty iho-huomautus SCOEL:in suosituksen pohjalta

1,4-Diklooribentseeni**HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO****Yksilöinti ja ominaisuudet**

<i>CAS No:</i>	106-46-7
<i>Indeksi No:</i>	602-035-00-2
<i>EINECS No:</i>	203-400-5
<i>Kaava:</i>	C ₆ H ₄ Cl ₂
<i>Synonyymit:</i>	p-diklooribentseeni p-kloorifenyylidikloridi
<i>Molekyylipaino:</i>	147,1
<i>Sulamispiste:</i>	52,8 - 54 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	174 °C (101,3 kPa)
<i>Leimahduspiste:</i>	65 – 66 °C (c.c. suljettu astia) 54 °C (o.c. avoin astia)
<i>Tiheys:</i>	1,25 – 1,46 g/cm ³ (20 °C, 101,3 kPa) 1,25 g/cm ³ (55 °C) 1,23 g/cm ³ (70 °C)
<i>Suhteellinen höyryn tiheys:</i>	5,08 (ilma = 1)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 6,1 mg/m ³ (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m ³ = 0,16 ppm
<i>Log P_{ow} (n-oktanoli/vesi jakaantumiskerroin):</i>	3,37 (25 °C)
<i>Höyrynpaine:</i>	0,13 kPa (16 °C) 0,17 kPa (20 °C) 1,33 kPa (55 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	0,18 ppm

1,4-Diklooribentseeni on valkoinen, kiteinen kiinteä aine, jolla on läpitunkeva kamferin kaltainen haju. Se on veteen niukkaliukoinen (0,07–0,1 g/l, 20 °C), mutta liukoinen moneen orgaaniseen liuottimeen kuten mm. etanoliin ja bentseeniin. (Amoore ja Hautala 1983, Beck ja Löser 2000, ECB 2004, SCOEL 2014, WHO 2005)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Eye Irrit. 2, Carc. 2, Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1
 CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H319, H351, H400, H410

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

(EU 2008)

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

1,4-Diklooribentseeniä käytetään mm. raaka-aineena tai välituotteena väriaineiden, pigmenttien ja kestopuovi polyfenyleenisulfidin (PPS) tuotannossa sekä hyönteismyrkynä (mm. koiperhosen torjuntaan) ja desinfiointiaineena. Sitä käytetään myös saniteetitilojen sekä jäteastioiden puhdistukseen ja hajunpoistoon. Vähäisessä määrin 1,4-diklooribentseeniä käytetään prosessinsäätöaineena. (ECB 2004, NTP 2014, SCOEL 2014, Tukes 2009)

1,4-Diklooribentseeniä on havaittu ilmassa, ruuassa ja vedessä. Ilmapitoisuudet ovat yleensä ympäristön muita lähteitä korkeampia. Ympäristöperäinen 1,4-diklooribentseenipitoisuus sisäilmassa voi olla 1–3 kertaluokkaa korkeampi kuin ulkoilmassa. (NTP 2014, SCOEL 2014)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan 1,4-diklooribentseeniä ei valmistettu Suomessa vuonna 2014. Sen maahantuontimäärä oli vuonna 2014 0,12 tonnia. 1,4-Diklooribentseeniä sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2014 yhteensä 4 kpl käyttötarkoituksella puhdistus- ja pesuaineet, liuottimet, muut kemikaalit (raaka-aine ja välituote).

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan 1,4-diklooribentseenistä tehdyissä työhygieenisissä ilmapitoisuusmittauksissa vuosina 2004–2015 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,083 ppm (0,508 mg/m³) ja mediaanipitoisuus 0,0006 ppm (0,0039 mg/m³). Korkein mitattu työilman pitoisuus oli 0,576 ppm (3,51 mg/m³). Mittauksia tehtiin yhteensä 11 kpl.

Työterveyslaitoksella analysoiduista muista toimisto- ja sisätilojen ilmapitoisuusnäytteistä vuosina 2004–2015 mittausten keskiarvopitoisuus oli 0,0019 ppm ja mediaanipitoisuus 0,00048 ppm. Korkein mitattu sisäilmapitoisuus oli 0,034 ppm. Mittauksia tehtiin yhteensä 117 kpl. Menetelmän määrittäjäraja on suuruusluokkaa < 1 µg/m³ (< 0,00016 ppm). (TTL 2016)

1,4-Diklooribentseenin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) annettu 46,1 mg/m³. Arvo perustuu hengitysteitse altistuttaessa toistuvan altistumisen eläinkokeissa aiheuttamiin systeemiin vaikutuksiin maksassa ja munuaisissa sekä paikallisiin vaikutuksiin hengityselimissä. Akuutin altistumisen DNEL-arvoksi on määritetty 300 mg/m³. Kriittistä vaikutusta ei ole ilmoitettu. Työntekijöille on lisäksi annettu ihoaltistumisen DNEL 1,4 mg/kg/päivä toistuvassa altistumisessa ja 7 mg/kg/päivä akuutissa altistumisessa. (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>). 1,4-Diklooribentseenin käyttöä on rajoitettu Euroopan unionin säädöksellä no. 474/2014 (voimaan 1.6.2015) REACHin liitteessä XVII ([Annex XVII of REACH](#)).

Aineenvaihdunta

1,4-Diklooribentseeni imeytyy elimistöön pääasiassa hengitysteitse ja ruuansulatuskanavan kautta saatuna. Imeydyttyään elimistöön pääosa 1,4-diklooribentseenistä jakaantuu melko nopeasti eri kudoksiin. Sitä on havaittu mm. ihmisen rasvakudoksessa, äidinmaidossa, maksassa, munuaisissa ja kokoverinäytteissä. 1,4-Diklooribentseeni poistuu elimistöstä pääasiallisesti aineenvaihduntatuotteinaan virtsaan ja vähäisemmässä määrin muuttumattomana virtsaan tai uloshengitysilman mukana. Sen merkittävin aineenvaihduntatuote virtsassa on epoksidiväliuotteen kautta syntyvä 2,5-dikloorifenoli, joka erittyy virtsaan glukuronidi-, sulfaatti- ja merkaptuurihappokonjugaatteineen. Virtsaan erittyvän 2,5-dikloorifenolin pitoisuuden on havaittu korreloivan hyvin ilman 1,4-diklooribentseenin suhteen (DFG 2010). In vitro-kokeissa maksamikrosomeilla sekä eläinkokeissa on aineenvaihduntatuotteena todettu myös mm. 2,5-dikloorihydrokinonia ja 2,5-diklooribentsokinonia. (ATSDR 2006, DFG 2003, ECB 2004, EPA 2006, IARC 1999, SCOEL 2014)

Tutkittaessa 1,4-diklooribentseenin toksikokinetiikkaa koehenkilöitä (n = 7) altistettiin hengitysteitse 2,5 ppm:ssä 1,4-diklooribentseeniä tunnin ajan (Yoshida ym. 2002a). Keuhkojen kautta imeytyi 46–67 % hengitetystä 1,4-diklooribentseenistä (1,3–4,7 mg). Seerumin 1,4-diklooribentseenipitoisuus oli altistumisen päättyessä keskimäärin 34,8 ng/ml ja laski tunnin kuluessa noin kolmasosaan tästä pitoisuudesta. 2,5-Dikloorifenolin erittymisnopeus virtsaan saavutti maksimitason noin tunnin kuluttua altistumisen päättymisestä. Elimistöön imeytyneestä 1,4-diklooribentseenistä 5–16 % erittyi 2,5-dikloorifenolin virtsaan n. 10 tunnin kuluessa altistumisen päättymisestä. Täten 1,4-diklooribentseenin täydellisen poistumisen elimistöstä arvioidaan tapahtuvan hitaasti sen rasvaliukoisuudesta johtuen. Toisessa tutkimuksessa tutkijat havaitsivat ympäristöperäisen 1,4-diklooribentseenialtistumisen ja virtsan 2,5-dikloorifenolipitoisuuden välillä tilastollisesti merkitsevän korrelaation (Yoshida ym. 2002b).

Ihon kautta imeytymisestä ei ole kokeellista tietoa. Fysikokemiallisella mallinnuksella on laskettu käsien ja kyynärvarren ihoalueen (2000 cm²) imeytymisannokseksi 318 mg (Fiserova-Bergerova ym. 1990) ja 8 mg (Guy ja Potts 1993) tunnin kestävässä altistumisessa kylläiselle 1,4-diklooribentseenin vesiliuokselle. (SCOEL 2014)

Aineenvaihduntaa ja kinetiikkaa tutkittaessa urosrotille annosteltiin suun kautta 1,4-diklooribentseeniä 10, 50 tai 250 mg/kg (Hissink ym. 1997a). 1,4-Diklooribentseenin pääasiallisena aineenvaihduntatuotteena (90 %) syntyi 2,5-dikloorifenolia, jota oli virtsassa sulfaattina 50–60 %, glukuronidina 20–30 %, ja vapaassa muodossa 5–10 %. 1,4-Diklooribentseenin N-asetyylikysteiinikonjugaatteja oli noin 10 % aineenvaihduntatuotteista. Virtsaan erittyi 78–85 % 1,4-diklooribentseenistä ja ulosteisiin 2–5 %. Sappinesteen välityksellä erittyi 5–30 % kemikaalista. 2,5-Dikloorifenolin ja sen konjugaattien eliminaation puoliintumisaika (t_{1/2}) oli n. 7–9 tuntia.

Rotilla tehdyssä kokeessa yksittäisestä suun kautta annetusta 100 mg/kg 1,4-diklooribentseeniannoksesta poistui 60 % 2,5-dikloorifenolin virtsaan ja annoksella 1000 mg/kg poistui 2,5-dikloorifenolin 40 % (Bomhard ym. 1998). Merkittävää 1,4-diklooribentseenin kertymistä elimistöön ei havaittu toistuvassa altistumisessa suun kautta (annoksella 150 ja 600 mg/kg/pv, 7 pv/viikko, 4 viikkoa), ravinnon mukana (≈ 10 ja 100 mg/kg/pv, 4 viikkoa) tai hengitystiealtistumisessa (75 ja 500 ppm, 5 pv/viikko, 76 viikkoa). Neljän viikon mittaisissa altistuskokeissa sekä 1,4-diklooribentseeni että 2,5-dikloorifenoli poistuivat elimistöstä viikon kuluessa altistumisen päättymisestä.

Lajien välisiä eroja aineenvaihdunnassa on selvitetty in vitro-kokeissa hiiren, rotan ja ihmisen maksamikrosomeilla (Hissink ym. 1997b). Hiiren maksamikrosomit muodostivat huomattavasti herkimmin aineenvaihduntatuotteita rottaan ja ihmiseen nähden, järjestyksessä hiiri > rotta >> ihminen. Lisäksi hiiren aineenvaihduntatuotteista suurin osuus (> 20 %) oli reaktiivisia metaboliitteja ja ihmisellä osuus oli pienin. Reaktiivisten metaboliittien arvioidaan olevan osallisena maksan syöpäkasvainten syntymisessä.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Lyhytaikaisesta 1,4-diklooribentseenille altistumisesta on joitakin nielemistapauksia, joissa matala annos on aiheuttanut ruuansulatuselimistön häiriöitä ja korkeammat annokset ovat johtaneet hermostollisiin häiriöihin (ECB 2004, SCOEL 2014). Niiden perusteella on arvioitu, että akuutteja haittavaikutuksia aiheuttava minimiannos on yli 300 mg/kg.

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Epidemiologisia tutkimuksia 1,4-diklooribentseenin terveyshaitoista työntekijöillä ei ole tiedossa (ECB 2004). Tapausraporteissa on todettu mm. pitkäaikaiselle korkealle koimyrkkypitoisuudelle altistumisen aiheuttamaa kroonista aivosairautta kotikäytössä. Työperäisessä altistumisessa on havaittu mm. hengitysteiden, ihon, limakalvojen ja silmien ärsytystä, voimattomuutta, veriarvojen heikkenemistä, maksavaurioita ja maksatulehdusta keltatauti mukaan lukien. Selkeä syy-yhteys 1,4-diklooribentseenialtistumiseen on monissa näissä tapauksissa kuitenkin epäselvä.

Uudemmat tapausraportit käsittelevät lähinnä ei-työperäistä 1,4-diklooribentseenialtistumista. 1,4-Diklooribentseeniä sisältävien koipallojen syöminen ja niiden höyryjen hengittäminen on monessa tapauksessa aiheuttanut potilailla toksista aivosairautta (toksinen enkefalopatia) (Avila ym. 2006, Cheong ym. 2006, Feuillet ym. 2006, Hernandez ym. 2010, Weidman ym. 2015). Väärinkäyttötarkoituksessa altistuminen on ollut pääasiallisesti päivittäistä vähintään 4–7 kuukauden ajan. Joissakin tapauksissa on esiintynyt eriasteista ihottumaa (Feuillet ym. 2006, Hernandez ym. 2010, Weidman ym. 2015). 1,4-Diklooribentseenin poistuminen elimistöstä on ollut hidasta. Yhdessä tapauksessa potilaan seerumin 1,4-diklooribentseenipitoisuus oli 0,5 µg/ml kahden viikon kuluttua arvioidun altistumisen päättymisestä ja kuukauden kuluttua 0,39 µg/ml (Avila ym. 2006). Potilaasta myös erittyi koipallojen hajua vielä kuukauden kuluttua altistumisen päättymisestä. Toisessa tapauksessa potilaan seerumin 1,4-diklooribentseenipitoisuus oli 1,2 µg/ml kuukauden kuluttua arvioidun altistumisen päättymisestä (Hernandez ym. 2010). Kolmannessa tapauksessa potilaan kokoveren 1,4-diklooribentseenipitoisuus oli 0,34 µg/ml arviolta 24 päivän kuluttua altistumisen päättymisestä ja virtsan 2,5-dikloorifenolipitoisuus oli 69 mg/l (Weidman ym. 2015). Kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan lähinnä edellä mainittuja 1,4-diklooribentseenin tahallisen käytön aiheuttamia vaikutuksia keskushermostoon (Dubey ym. 2014). Pitkäkestoisen altistumisen on todettu aiheuttavan mm. aivosairautta (leukoencefalopatia) ja muita eriasteisia neurologisia oireita syntyneiden hermokudosvaurioiden johdosta.

Toistuvassa työperäisessä altistumisessa 1,4-diklooribentseeni on aiheuttanut lievää ihoärsytystä. Nenän ja silmien ärsytysoireita on esiintynyt yli 50 ppm:n työilmapitoisuudessa (ECB 2004, Hollingsworth ym. 1956). Hengitysteiden ja keuhkojen ärsytystä on esiintynyt yli 160 ppm:n pitoisuudessa.

1,4-Diklooribentseenin hermostovaikutuksia on tutkittu ihmisen hermosoluviljelmällä (Yan ym. 2008). Sen arvioidaan haittaavan solun asetyylikoliinireseptorien toimintaa ja häiritsevän kalsiumin aineenvaihduntaa vaikuttaen näin hermostosignaalien kulkuun.

Taiwanilaisessa poikittaistutkimuksessa koipallojen valmistuksessa 1,4-diklooribentseenille altistuvien työntekijöiden (n = 46) virtsan 2,5-dikloorifenolipitoisuus (105,38 µg/l) oli selvästi korkeampi kuin altistumattomilla työntekijöillä (n = 29, 2,5-dikloorifenolipitoisuus 1,08 µg/l) (Hsiao ym. 2009). Henkilökohtaisia suojaimia käyttävillä työntekijöillä oli merkittävästi matalampi virtsan 2,5-dikloorifenolipitoisuus ilman suojaimia työskentelewiin verrattuna. Altistuneilla työntekijöillä veren valkosolujen määrä ja seerumin ALT-taso oli merkittävästi korkeampi kuin altistumattomilla työntekijöillä. Suurimmalla osalla altistuneista työntekijöistä myös veren ureatyypipitoisuus (BUN) oli merkittävästi korkeampi altistumattomiin nähden.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Genotoksisuuskokeessa kolmea vapaaehtoista koehenkilöä altistettiin 2,4 - 2,8 ppm:n pitoisuudessa 1,4-diklooribentseenihöyryä tunnin ajan (Tian ym. 2001). DNA-adduktien muodostumista verenkierrrossa ei havaittu altistumisen seurauksena. Yksittäisissä in vitro-genotoksisuuskokeissa on saatu positiivisia tuloksia (mm. komeattestissä ihmisen munuaissoluviljelmistä, sisarkromatidinvaihdoskokeessa ihmisen lymfosyyteistä ja mikrotumatestissä ihmisen munuaissoluviljelmistä), mutta monien luotettavien kokeiden tulos on negatiivinen ja merkittävää genotoksisuutta ihmisessä ei ole osoittaa. (ECB 2004, Robbiano ym. 1999)

1,4-Diklooribentseenin aiheuttamien karsinogeenisten vaikutuksien arvioimiseksi ihmisessä ei ole riittävästi tietoa saatavissa (IARC 1999, NTP 2014). Kaksi leukemiatapausta on raportoitu altistuttaessa kolmen diklooribentseeni-isomeerin seokselle (DFG 2003, ECB 2004). Syy-seurausyhteyttä ei kuitenkaan pystytty toteamaan. Myös yhdessä kohorttitutkimuksessa on ilmoitettu viisi leukemiatapausta, jotka viittaavat altistumiseen diklooribentseenien seokselle (IARC 1999, NTP 2014). Toisaalta, hematologisissa parametreissa haitallisia vaikutuksia ei ollut havaittavissa työntekijöillä, jotka altistuvat useita vuosia 6–264 mg/m³ (1–43 ppm) 1,4-diklooribentseenipitoisuudelle (DFG 2003).

1,4-Diklooribentseenin aiheuttamaa lisääntymistoksisuutta ihmisillä ei ole tiedossa. Tapausraportin mukaan raskaana oleva nainen söi koko raskausajan viikoittain 5–10 g 1,4-diklooribentseeniä, mutta syntyneellä lapsella ei todettu kehityshäiriöitä (ECB 2004). Sen sijaan äidille oli aiheutunut korjautuva hemolyytinen anemia.

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

1,4-Diklooribentseenin akuutti toksisuus arvioidaan matalaksi (SCOEL 2014).

1,4-Diklooribentseenin LC₅₀-pitoisuudeksi rotalla on ilmoitettu yli 845 ppm 4 tunnin hengitystiealtistuksessa. Kokeessa todettiin merkkejä hengitystieärsytyksestä, karvojen kohoamista ja painon alenemaa (ECB 2004). Rotalla on määritetty LD₅₀-annokseksi suun kautta annosteltuna yli 2000 mg/kg ja hiirellä yli 2950 mg/kg. Rotalla LD₅₀-annoksena ihon kautta on kahdessa eri tutkimuksessa raportoitu yli 2000 mg/kg ja yli 6000 mg/kg.

1,4-Diklooribentseenin aiheuttamia haittavaikutuksia vertailtiin altistamalla urosrottia joko hengitysteitse 125 tai 500 ppm:n pitoisuudessa 24 tunnin ajan tai kerta-annoksella 300 mg/kg (Umemura ym. 1989). Veren seerumin 1,4-diklooribentseenipitoisuudet olivat matalampia hengitysteitse altistuneilla kerta-annoksen saaneisiin verrattuna, mutta kemikaali jakautui muualle elimistöön (maksat, munuaiset, rasvakudos) suuremmalla osuudella hengitystiealtistumisessa. Hengitysteitse altistuminen aiheutti merkittävämpiä biokemiallisia ja kudospatologisia vaikutuksia kerta-annoksella altistumiseen verrattuna. Rottia altistettaessa hengitysteitse 500 ppm:n 1,4-diklooribentseenipitoisuudelle 24 tunnin ajan ei seerumin 1,4-diklooribentseenipitoisuudessa havaittu merkittävää eroa uros- ja naarasrottien välillä (Umemura ym. 1990). 1,4-Diklooribentseenin pitoisuus maksassa oli naarasrotilla merkittävästi korkeampi kuin uroksilla ja munuaisissa urosrotilla merkittävästi korkeampi kuin naarailta. Haittavaikutuksia havaittiin kemikaalin kohde-elimiin jakautumisen mukaan; vähäistä maksatoksisuutta naarailta ja munuaistoksisuutta uroksilla.

Rotalla yksittäinen 1,4-diklooribentseeniannos 1,8–5,4 mmol/kg on aiheuttanut huomattavasti muita diklooribentseeni-isomeerejä lievempää maksatoksisuutta (Stine ym. 1991). Hiirellä yksittäinen korkea 1,4-diklooribentseeniannos (1800 mg/kg) aiheutti vain lieviä maksasoluvaurioita, mutta lisäsi maksasolujen lukumäärän kasvua (Umemura ym. 1996).

Muutoksia maksan ja munuaisten lipidiperoksidaatioissa sekä antioksidantti- ja hivenainetasoissa tutkittiin hiirillä annostelemalla suun kautta 1,4-diklooribentseeniä 450 tai 900 mg/kg 7 päivän ajan (Suhua ym. 2010). Lipidiperoksidaatio lisääntyi merkittävästi sekä maksassa että munuaisissa korkeammalla annostasolla. Myös muissa parametreissa ja hivenainetasoissa havaittiin muutoksia. Yhteenvetona tutkijat toteavat 1,4-diklooribentseenin aiheuttavan oksidatiivisia vaurioita ja hivenainetasojen muutoksia sekä maksassa että munuaisissa.

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Subakuutissa altistuskokeessa hiiriä altistettiin 4 viikon ajan 1,4-diklooribentseeniannokselle 600, 300 tai 150 mg/kg/päivä ja rottia annokselle 300, 150 tai 75 mg/kg/päivä (Umemura ym. 1998). Hiirillä merkittävää maksan solumäärän kasvua tapahtui 600 mg/kg annoksella sekä yhden viikon että neljän viikon altistumisen seurauksena. Solumäärän kasvua tapahtui myös viikon mittaisessa altistumisessa annoksella 300 mg/kg, mutta ei enää neljän viikon altistumisessa. Rotilla merkittävää maksan solumäärän kasvua tapahtui sekä 150 että 300 mg/kg annoksella viikon mittaisessa altistumisessa, mutta solumäärä palautui normaalitasolle 4 viikon altistumisessa. Tutkijoiden mukaan

pitkään jatkuva maksasolukon liikakasvu hiirillä voi johtaa maksakasvaimien syntyyn. Rotilla vaikutus arvioitiin riittämättömäksi. Lisäksi arvioitiin, että on olemassa kynnyspitoisuus, jonka ylittyminen voi johtaa syöpäkasvainten syntymiseen maksassa.

Koira on ollut tutkituista koe-eläinlajeista herkin 1,4-diklooribentseenin haittavaikutuksille. Vuoden mittaisessa altistuskokeessa koirille annosteltiin suun kautta 1,4-diklooribentseeniä 0, 10, 50 tai 75–150 mg/kg/päivä viitenä päivänä viikossa (DFG 2003, ECB 2004, SCOEL 2014). Suurin annos (150 mg/kg) alennettiin kuolleisuuden johdosta 3. viikolla annokseen 100 mg/kg ja 6. viikolla annokseen 75 mg/kg. Merkkejä haitallisista maksa- ja munuaisvaikutuksista havaittiin jo matalimmalla annoksella 10 mg/kg (LOAEL) ja vaikutukset olivat suurempia korkeammilla annoksilla. Lisäksi ilmeni mm. verenumuodostukseen liittyviä muutoksia kaikilla annostasoilla ja kroonisia tulehdusvaikutuksia keuhkoissa 10 ja 50 mg/kg annoksilla.

Keskipitkän altistumisen vaikutuksia tutkittiin altistamalla hiiriä ja rottia 0, 25, 55, 120, 270 tai 600 ppm:ssä 1,4-diklooribentseeniä 13 viikon ajan (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) (Aiso ym. 2005a). Altistuminen 1,4-diklooribentseenille aiheutti maksatoksisuutta sekä uros- että naarashiirillä ja –rotilla. Lisäksi se osoitti sekä munuais- että veritoksisuutta urosrotissa. Altistuneilla hiirillä todettiin kohonnutta maksaentsyymien pitoisuutta ja maksasolukuolemaa. Rotilla ei vastaavaa havaittu. 1,4-Diklooribentseenin aiheuttamia munuaisvaurioita todettiin vain urospuolisilla rotilla. Tutkimuksessa suurin haitaton pitoisuus (NOAEL) maksavaikutuksille hiirellä ja munuaisvaikutuksille rotalla oli 120 ppm.

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

1,4-Diklooribentseeni ei ole osoittanut genotoksisuutta valtaosassa in vitro- ja in vivo-tutkimuksista (DFG 2003, ECB 2004, EPA 2006, SCOEL 2014). Joissakin tutkimuksissa saatu positiivinen tulos ei ole ollut toistettavissa (ECB 2004, SCOEL 2014, Tegethoff ym. 2000). IARC on arvioinut tutkimusaineiston pohjalta, että näyttö 1,4-diklooribentseenin genotoksisuudesta on heikko (IARC 1999). Euroopan unionin riskinarviointiraportin mukaan 1,4-diklooribentseeni ei ole osoittanut merkittävää genotoksisuutta (ECB 2004).

Hiirillä tehtyjen kokeiden perusteella on havaittu, että 1,4-diklooribentseenin aineenvaihduntatuotteena syntyvät kloori(hydro)kinonit voivat edistää kasvainten syntyä hiiren maksassa (Muller 2002). Samankaltaisen vaikutuksen arvioidaan olevan mahdollista myös ihmisellä.

Pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa rotille annosteltiin 1,4-diklooribentseeniä 0, 150 ja 300 mg/kg /päivä (uros) ja 0, 300 ja 600 mg/kg/päivä (naaras) viitenä päivänä viikossa kahden vuoden ajan (NTP 1987). Urosrotilla todettiin munuaisten (munuaisaltaan ja munuaistiehyiden) epiteelisolukon liikakasvua ja mineralisaatiota (munuais kivien syntyä) molemmilla annostasoilla. Urosrotilla munuaisten rauhaslusuöpäkasvainten ilmaantuvuus lisääntyi annosvasteisesti ja vähäistä kasvua oli myös mononuklearisoluleukemian ilmaantuvuudessa. Naarasrotilla munuaissairauden ilmaantuvuus lisääntyi molemmilla annostasoilla, mutta kasvaimia ei todettu.

Pitkäaikaistutkimuksessa hiirille annosteltiin 1,4-diklooribentseeniä 0, 300 ja 600 mg/kg/päivä viitenä päivänä viikossa kahden vuoden ajan (NTP 1987). Sekä naaras- että uroshiirillä havaittiin erilaisten maksavaurioiden ilmaantuvuuden kasvua. Uroshii-

rillä munuaissairauden ilmaantuvuus kasvoi. Maksasolukon syöpäkasvainten ilmaantuvuus lisääntyi 600 mg/kg annostasolla sekä naaras- että uroshiirillä. Maksan hyvänlaatuisten adenoomakasvainten ilmaantuvuus lisääntyi uroshiirillä molemmilla annostasolla ja naarilla korkeammalla annostasolla. Kilpirauhassolukon ja lisämunuaisten liikakasvun ilmaantuvuus ja lisämunuaisten kasvainten ilmaantuvuus lisääntyi uroshiirillä molemmilla annostasolla.

1,4-diklooribentseenin aiheuttama maksasolukon liikakasvu sekä hiirillä että naarasrotilla, joka on johtanut maksakasvainten syntyyn vain hiirillä, johtunee merkittävistä lajien välisistä eroista aineenvaihdunnassa (Eldridge ym. 1992). Eroavuus vaikeuttaa solujen liikakasvusta johtuvan syövän synnyn arviointia.

1,4-Diklooribentseeni on aiheuttanut merkittävää α -2 μ -globuliinin kertymistä munuaistiehyisiin urosrotilla (Charbonneau ym. 1989, Warnasuriya ym. 2010). Suun kautta urosrotalle annettu 1,4-diklooribentseeniannos 300 mg/kg on aiheuttanut α -2 μ -globuliinin kertymistä munuaisiin sekä kerta-annoksena että 28 peräkkäisenä päivänä annettuna (Warnasuriya ym. 2010). Lisäksi havaittiin munuaissolukon lisäkasvua, joka aiheutui munuaistiehyen solujen nekroosista. Merkittävää maksan peroksisomien lisäkasvua ei havaittu. 1,4-Diklooribentseenin ja sen metaboliitin 2,5-dikloorifenolin sitoutuminen α -2 μ -globuliini-proteiiniin estää proteiinin entsyymaattisen hajoamisen ja on johtanut pitkäaikaisessa altistumisessa munuaissolukon lisäkasvuun ja munuaisvikaan (hyaline droplet nephropathy) (Lock ja Hard 2004). Tämän urosrotilla esiintyvän ilmiön on todettu olevan lajisidonnainen, joten se on arvioitu merkityksettömäksi ihmisen syöpäriskin arvioinnissa.

Pitkäaikaistutkimuksessa hiiriä ja rottia altistettiin 0, 20, 75 tai 300 ppm:ssä 1,4-diklooribentseeniä kahden vuoden ajan (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) (Aiso ym. 2005b). Maksasolukon kasvainten ilmaantuvuus lisääntyi sekä uros- että naarashiirillä 300 ppm:ssä altistuttaessa. Rotilla kasvainten ilmaantuvuus ei lisääntynyt. Urosrotilla havaittiin maksa- ja munuaissolukon liikakasvua altistuttaessa 300 ppm:ssä. Täten NOAEC systeemisille vaikutuksille oli 75 ppm. Kriittisimmät vaikutukset kroonisessa 1,4-diklooribentseenialtistumisessa kohdistuivat nenäonteloon mm. hajuhermon epiteelisolukon vaurioina hiirillä ja rotilla 75 ppm:ssä. NOAEC paikallisille haittavaikutuksille oli 20 ppm.

1,4-Diklooribentseenin aiheuttamaa syöpäriskiä on arvioitu ei-genotoksisen vaikutusmekanismin mukaan (Butterworth ym. 2007). Arvio perustuu kemikaalin lukuisissa eläinkokeissa aiheuttamaan maksasolukon liikakasvuun, jota on tapahtunut pitkäaikaisessa altistumisessa vain kynnysarvon ylittävillä altistumisannoksilla. Tältä pohjalta on epälineaarisia annos-vaste –mallinnusmenetelmiä käyttäen määritetty turvallinen annos (33 – 81 mg/kg/päivä). Annoksesta on yhdistetty epävarmuustekijää (300) käyttäen johdettu turvallinen pitoisuus 0,1 – 0,3 ppm 1,4-diklooribentseeniä hengitysteitse altistuttaessa. Turvallinen pitoisuustaso on arvioitu elinikäiselle ympärivuorokautiselle 1,4-diklooribentseenialtistumiselle, joten se ei ole sellaisenaan sovellettavissa työperäiseen keskeytyvään altistumiseen.

Kaksi sukupolvea kattavassa lisääntymistoksisuustutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 66, 211 ja 538 ppm:ssä 1,4-diklooribentseeniä (6 tuntia/pv, 7 pv/viikko) 10 viikon ajan (ECB 2004, Neeper-Bradley ym. 1989). Emoilla toksisuusvaikutuksia (mm. maksassa) todettiin 538 ppm pitoisuustasolla, urosrotilla haitallisia munuaisvaikutuksia todettiin 66 ppm:n pitoisuudessa. Jälkeläisillä toksisuushaittoja ilmeni 538 ppm pitoisuudessa. Elimistön kehityshäiriöitä ei havaittu. Lukuunottamatta aikuisilla

uroslotilla esiintyviä munuaishaittoja tutkimuksen NOAEC/NOAEL emoilla ja jälkeläisillä oli 211 ppm.

Toisessa kaksi sukupolvea kattavassa lisääntymistoksisuuskokeessa rottia altistettiin suun kautta 1,4-diklooribentseeniannokselle 0, 30, 90 tai 270 mg/kg/päivä, 7 päivää viikossa OECD 416 ohjeistuksen mukaan (Bornatowicz ym. 1994, ECB 2004). Vaikutuksia lisääntymiskykyyn ei todettu millään annostasolla (NOAEL 270 mg/kg/pv). Tilastollisesti merkitseviä 1,4-diklooribentseenin toksisuusvaikutuksia havaittiin emoilla ja jälkeläisillä annoksella 270 mg/kg/pv. Kehityshäiriöitä jälkeläisillä todettiin myös annostasolla 90 mg/kg/pv. Täten toksisuusvaikutusten NOAEL emoilla oli 90 mg/kg/pv ja NOAEL jälkeläisten kehityshäiriöille oli 30 mg/kg/päivä.

Keskenkasvuisia naarashiiriä ja -rottia altistettiin 1,4-diklooribentseeniannoksille 22–800 mg/kg/päivä kolmen peräkkäisen päivän ajan tutkittaessa kemikaalin vaikutuksia estrogeenihormonin toimintaan (Takahashi ym. 2007). Antiestrogeenisia vaikutuksia havaittiin annostasolla 400–800 mg/kg/pv. Tulosten perusteella 1,4-diklooribentseeni arvioitiin lievästi antiestrogeeniseksi aineeksi ja näiden vaikutusten NOAEL arvioitiin olevan tasolla 100–200 mg/kg/pv. Toisessa tutkimuksessa keskenkasvuisille uroshiirille ja -rotille annosteltiin 1,4-diklooribentseeniä 100, 200 ja 400 mg/kg/pv (4-5 pv/viikko) 8 viikon ajan (rotta) tai 2 ja 6 viikon ajan (hiiri) tutkittaessa kemikaalin vaikutuksia lisääntymiselimistöön (Takahashi ym. 2011). Sekä hiirillä että rotilla siemennesteen muodostuminen väheni 1,4-diklooribentseeniannoksen kasvaessa annosvasteisesti. Rotilla kerta-annos 800 mg/kg aiheutti siemennesteen laadun heikkenemistä. Seerumin testosteronitasossa ei tutkimuksen aikana tapahtunut merkittävää muutosta hiirillä tai rotilla. 1,4-Diklooribentseenillä havaittiin lievä androgeeninen vaikutus.

1,4-Diklooribentseenin luokittelua ja riskinarviointia

SCOEL:in arvion mukaan 1,4-diklooribentseenin ensisijaisia kohde-elimää hiirillä ja rotilla ovat maksa ja munuaiset, joissa sen aiheuttamille haittavaikutuksille NOAEC on 75 ppm. Myös ihmisellä 1,4-diklooribentseenin kohde-eliminä ovat maksa ja munuaiset. Koirilla todettiin vähäisiä vaikutuksia mm. keuhkoissa, maksassa ja munuaisissa suun kautta annetulla annoksella 10 mg/kg/pv (LOAEL), josta on johdettu vastaava ilmapitoisuus 11 ppm. Kriittinen vaikutus rotilla hengitystiealtistumisessa kohdistuu nenän epiteelisolukkuun (NOAEC paikallisille vaikutuksille on 20 ppm). Työntekijöillä ilmaantui nenän ja silmien ärsytysoireita 50–80 ppm:n ilmapitoisuudessa (SCOEL 2014).

SCOEL:in karsinogeenisuusluokituksen mukaan 1,4-diklooribentseeni on asetettu luokkaan D (kynnysarvon omaava ei-genotoksinen karsinogeeni) (Bolt ja Huici-Montagud 2008). SCOEL on koirilla todettujen systeemisten vaikutusten (maksa, munuaiset) LOAEL-annoksen 10 mg/kg/päivä (11 ppm) pohjalta esittänyt 1,4-diklooribentseenille työperäistä 8 tunnin keskiarvotettua (Time weighted average, TWA) raja-arvopitoisuutta 2 ppm (12 mg/m³) (SCOEL 2014). Raja-arvopitoisuus johdettiin käyttämällä mm. lajien välistä allometriatekijää ja ”preferred value”-periaatetta. Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoksi (STEL) SCOEL on esittänyt turvamarginaalia käyttäen rotilla havaittujen paikallisten vaikutusten NOAEC-pitoisuuden 20 ppm pohjalta pitoisuutta 10 ppm (60 mg/m³). 1,4-Diklooribentseenin ihoimeytymisen kokeellisen tiedon puuttuessa SCOEL on mallinnuslaskennalla saadun imeytymisannoksen (318 mg/2000cm²/tunti) johdosta esittänyt huomautusta ”iho”. Mallinnukseen liittyy huomattava epävarmuus sillä toisessa mallinnustutkimuksessa on saatu huomattavasti matalampi tulos (8 mg/2000cm²/tunti).

Kansainvälisen syöväntutkimuslaitoksen IARC:in arvion mukaan on olemassa riittävästi todisteita 1,4-diklooribentseenin karsinogeenisuudesta koe-eläimissä ja se on luokiteltu ryhmään 2B (mahdollisesti ihmiselle syöpää aiheuttava) (IARC 1999).

Saksalainen DFG ei ole viimeisen dokumentaationsa perusteella asettanut 1,4-diklooribentseenille MAK-arvoa (DFG 2003, 2015). Muihin diklooribentseeni-isomeereihin nähden samankaltaisten fysikokemiallisten ominaisuuksien johdosta sille on asetettu huomautus ”iho”.

Saksalainen BauA on eläinkokeissa todetun 1,4-diklooribentseenin NOAEC-pitoisuuden (75 ppm) pohjalta johtanut korjaustekijän avulla kynnyspitoisuuden 11,25 ppm puolilinearisessa syöpäriskinarviointimallissa (BauA 2009). Kynnyspitoisuudessa työperäisessä pitkäaikaisessa altistumisessa syöpäriskin arvioidaan olevan 0,4 %. Riskinarvion mukaan ylimääräinen syöpäriski pitoisuudessa 10 ppm on 4:1000, pitoisuudessa 1 ppm riski on 4:10 000, ja pitoisuudessa 0,1 ppm riski on 4:100 000. Johtopäätöksenä riskinarvioinnistaan BauA asetti työperäisen altistumisen raja-arvoksi (AGW) 1 ppm (6 mg/m³).

ACGIH on asettanut työilman raja-arvon 10 ppm (60 mg/m³) (8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), jolla pyritään minimoimaan silmien ärsytystä ja munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia (ACGIH 2015). Raja-arvo on ollut voimassa vuodesta 1993.

HTP-arvon perusteet

1,4-Diklooribentseenin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisenä ovat sen hengityselinten ja silmien ärsyttävyys sekä eläinkokeissa todetut maksan ja munuaisten kasvaimet.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että 1,4-diklooribentseenin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen HTP-arvoksi 2 ppm (12 mg/m³). Akuuttien haittojen ehkäisemiseksi esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 10 ppm (60 mg/m³).

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2014	20	120	50	300	
Ruotsi	2015	10	60	20	120	
Tanska	2015	10	60	20	120	
Alankomaat	2015	-	150	-	300	
Belgia	2015	10	61	50	306	
Iso-Britannia	2015	25	153	50	306	
Puola	2015	-	90	-	180	
Ranska	2015	0,75	4,5	50	306	
Saksa (BAuA/AGS)	2015	1	6	2	12	
Saksa (DFG)	2015	-	-	-	-	Skin
Sveitsi	2015	20	-	-	-	
EU (SCOEL)	2014	2	12	10	60	Skin
Kiina	2015	-	30	-	60	
USA (ACGIH)	2015	10	60	-	-	
USA (OSHA)	2015	75	450	-	-	
Ehdotus, Suomi	2016	2	12	10	60	Iho [Iho-huomautus lisätty 11.4.2018]

(ACGIH 2015, IFA 2015, STM 2014, SER 2015)

* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2015).

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2015): 2015 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0114CD. Cincinnati, USA.
- Aiso, S., Arito, H., Nishizawa, T., Nagano, K., Yamamoto, S., Matsushima, T. (2005a): Thirteen-week inhalation toxicity of p-dichlorobenzene in mice and rats. *J Occup Health* 47(3), 249-260.
- Aiso, S., Takeuchi, T., Arito, H., Nagano, K., Yamamoto, S., Matsushima, T. (2005b): Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats exposed by inhalation to para-dichlorobenzene for two years. *J Vet Med Sci* 67(10), 1019-1029.
- Amoore, J.E., Hautala, E. (1983): Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of Applied Toxicology* 3(6), 272-290.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2006): Toxicological profile for dichlorobenzenes. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=704&tid=126>
- Avila, E., Schraeder, P., Belliappa, A., Faro, S. (2006): Pica with paradichlorobenzene mothball ingestion associated with toxic leukoencephalopathy. *J Neuroimaging* 16(1), 78-81.
- BauA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2009): 1,4-Dichlorbenzol (p-Dichlorbenzol) (CAS-Nr.: 106-46-7) Begründung zu 1,4-Dichlorbenzol in TRGS 900.
- Beck, U., Löser, E. (2000): Chlorinated Benzenes and Other Nucleus-Chlorinated Aromatic Hydrocarbons. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Published online 2011.
- 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. *Arch Toxicol* 82(1), 61-64.
- Bomhard, E.M., Schmidt, U., Löser, E. (1998): Time course of enzyme induction in liver and kidneys and absorption, distribution and elimination of 1,4-dichlorobenzene in rats. *Toxicology* 131(2-3), 73-91.
- Bornatowicz, N., Antes, A., Winker, N., Hofer, H. (1994): 2-Generation Reproduction Toxicity Study with 1,4-Dichlorobenzene in Rats. *Wiener Klinische Wochenschrift* 106(11), 345-353.
- Butterworth, B.E., Aylward, L.L., Hays, S.M. (2007): A mechanism-based cancer risk assessment for 1,4-dichlorobenzene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 49(2), 138-148.
- Charbonneau, M., Strasser, J., Jr., Lock, E.A., Turner, M.J., Jr., Swenberg, J.A. (1989): Involvement of reversible binding to alpha 2u-globulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 99(1), 122-132.
- Cheong, R., Wilson, R.K., Cortese, I.C., Newman-Toker, D.E. (2006): Mothball withdrawal encephalopathy: case report and review of paradichlorobenzene neurotoxicity. *Subst Abuse* 27(4), 63-67.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003): 1,4-Dichlorobenzene [MAK Value Documentation, 2003]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 34-92., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb10646e0020>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2010): 1,4-Dichlorobenzene, Addendum [BAT Value Documentation, 2010]. Authors: Leng, G., Lewalter, J. *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. 166-168*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.bb10646e0005>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2015): MAK-und BAT-Werte-Liste 2015. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. 2015 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.
- Dubey, D., Sharma, V.D., Pass, S.E., Sawhney, A., Stuve, O. (2014): Para-dichlorobenzene toxicity - a review of potential neurotoxic manifestations. *Ther Adv Neurol Disord* 7(3), 177-187.
- ECB, European Chemicals Bureau (2004): European Union Risk Assessment Report. 1,4-dichlorobenzene, Volume 48 .European Commission – Joint Research Centre. Institute for Health and Consumer Protection. <http://echa.europa.eu/documents/10162/fb7bf6b4-7831-4c3b-87b3-5acd493ce597>
- Eldridge, S.R., Goldsworthy, T.L., Popp, J.A., Butterworth, B.E. (1992): Mitogenic stimulation of hepatocellular proliferation in rodents following 1,4-dichlorobenzene administration. *Carcinogenesis* 13(3), 409-415.
- EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2006): TOXICOLOGICAL REVIEW OF DICHLOROBENZENES. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. [ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=457549](http://www.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=457549)
- EU, Euroopan unioni (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.
- Feuillet, L., Mallet, S., Spadari, M. (2006): Twin Girls with Neurocutaneous Symptoms Caused by Mothball Intoxication. *New England Journal of Medicine* 355(4), 423-424.
- Fiserova-Bergerova, V., Pierce, J.T., Droz, P.O. (1990): Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5), 617-635.
- Guy, R.H., Potts, R.O. (1993): Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23(5), 711-719.
- Hernandez, S.H., Wiener, S.W., Smith, S.W. (2010): Case Files of the New York City Poison Control Center: Paradichlorobenzene-Induced Leukoencephalopathy. *J Med Toxicol*. 2010 June; 6(2): 217-229. .

- Hissink, A.M., Dunnewijk, R., van Ommen, B., van Bladeren, P.J. (1997a): Kinetics and metabolism of 1,4-dichlorobenzene in male Wistar rats: no evidence for quinone metabolites. *Chem Biol Interact* 103(1), 17-33.
- Hissink, A.M., Oudshoorn, M.J., Van Ommen, B., Van Bladeren, P.J. (1997b): Species and Strain Differences in the Hepatic Cytochrome P450-Mediated Biotransformation of 1,4-Dichlorobenzene. *Toxicology and Applied Pharmacology* 145(1), 1-9.
- Hollingsworth, R.L., Hoyle, H.R., Oyen, F., Rowe, V.K., Spencer, H.C. (1956): Toxicity of paradichlorobenzene; determinations on experimental animals and human subjects. *A.M.A. archives of industrial health* 14(2), 138-147. Siteerattu dokumentissa: SCOEL 2014.
- Hsiao, P.K., Lin, Y.C., Shih, T.S., Chung, Y.M. (2009): Effects of occupational exposure to 1,4-dichlorobenzene on hematologic, kidney, and liver functions. *Int Arch Occup Environ Health* 82(9), 1077-1085.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999): Dichlorobenzenes. In: Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 73, pp. 223-276, Lyon, France.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2015): GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- Lock, E.A., Hard, G.C. (2004): Chemically Induced Renal Tubule Tumors in the Laboratory Rat and Mouse: Review of the NCI/NTP Database and Categorization of Renal Carcinogens Based on Mechanistic Information. *Critical Reviews in Toxicology* 34(3), 211-299.
- Muller, M. (2002): 1,4-Dichlorobenzene-Induced liver tumors in the mouse: evaluation of the role of chlorohydroquinones. *Rev Environ Health* 17(4), 279-290.
- Neeper-Bradley, T.L., Tyl, R.W., Fisher, L.C., Fait, D.L., Dodd, D.E., Pritts, I.M., Garmann, R.H., Barter, J.A. (1989): Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene (PDCB) vapour in CD rats. *Teratology Society Abstracts*. 39, 470-471. .
- NTP, National Toxicology Program (1987): Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Technical Report series No 319, NIH Publication No. 87-2575, Research Triangle Park, NC. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- NTP, National Toxicology Program (2014): Report on Carcinogens, Thirteenth Edition. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/>
- Robbiano, L., Carrozzino, R., Puglia, C.P., Corbu, C., Brambilla, G. (1999): Correlation between Induction of DNA Fragmentation and Micronuclei Formation in Kidney Cells from Rats and Humans and Tissue-Specific Carcinogenic Activity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 161(2), 153-159.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2014): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,4-Dichlorobenzene. SCOEL/SUM/65 March 2014.
- SER, The Social and Economic Council of the Netherlands (2015): OEL database. <http://www.ser.nl/en/grenswaarden/1%204%20dichloorbenzeen.aspx>
- Stine, E.R., Gunawardhana, L., Sipes, I.G. (1991): The acute hepatotoxicity of the isomers of dichlorobenzene in Fischer-344 and Sprague-Dawley rats: isomer-specific and strain-specific differential toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 109(3), 472-481.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2014): HTP-arvot 2014. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2014:2 <http://www.julkari.fi/handle/10024/116148>
- Suhua, W., Rongzhu, L., Changqing, Y., Guangwei, X., Fangan, H., Junjie, J., Wenrong, X., Aschner, M. (2010): Lipid peroxidation and changes of trace elements in mice treated with paradichlorobenzene. *Biol Trace Elem Res* 136(3), 320-336.
- Takahashi, O., Oishi, S., Yoneyama, M., Ogata, A., Kamimura, H. (2007): Antiestrogenic effect of paradichlorobenzene in immature mice and rats. *Archives of Toxicology* 81(7), 505-517.
- Takahashi, O., Ohashi, N., Nakae, D., Ogata, A. (2011): Parenteral paradichlorobenzene exposure reduces sperm production, alters sperm morphology and exhibits an androgenic effect in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 49(1), 49-56.
- Tegethoff, K., Herbold, B.A., Bomhard, E.M. (2000): Investigations on the mutagenicity of 1,4-dichlorobenzene and its main metabolite 2,5-dichlorophenol in vivo and in vitro. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 470(2), 161-167.
- Tian, H., Madhusree, B., Fukuhara, M., Miyazawa, H., Goto, S., Yoshida, T. (2001): Detection of DNA-Reactive Metabolites in Human Serum after 1,4-Dichlorobenzene Inhalation: Role of Human Biomonitoring. *Journal of Health Science*, 47 (1), 72 - 74.
- TTL, Työterveyslaitos (2016): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- Tukes, Turvallisuus- ja kemikaalivirasto (2009): Kemikaalitetokortti: 1,4-diklooribentseeni. <http://www.tukes.fi/Tiedostot/Kemikaalituotteet/tietokortit/106-46-7.pdf>
- Umemura, T., Takada, K., Nakaji, Y., Ogawa, Y., Kamata, E., Kaneko, T., Tobe, M., Kurokawa, Y. (1989): Comparison of the toxicity of p-dichlorobenzene (p-DCB) administered to male F344 rats orally or by the inhalation route. *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ Med* 36(1-4), 1-9.

- Umemura, T., Takada, K., Ogawa, Y., Kamata, E., Saito, M., Kurokawa, Y. (1990): Sex difference in inhalation toxicity of p-dichlorobenzene (p-DCB) in rats. *Toxicol Lett* 52(2), 209-214.
- Umemura, T., Saito, M., Takagi, A., Kurokawa, Y. (1996): Isomer-specific acute toxicity and cell proliferation in livers of B6C3F1 mice exposed to dichlorobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 137(2), 268-274.
- Umemura, T., Takada, K., Schulz, C., Gebhardt, R., Kurokawa, Y., Williams, G.M. (1998): Cell Proliferation in the Livers of Male Mice and Rats Exposed to the Carcinogen P-Dichlorobenzene: Evidence for Thresholds. *Drug and Chemical Toxicology* 21(1), 57-66.
- Warnasuriya, G.D., Elcombe, B.M., Foster, J.R., Elcombe, C.R. (2010): A Mechanism for the induction of renal tumours in male Fischer 344 rats by short-chain chlorinated paraffins. *Arch Toxicol* 84(3), 233-243.
- Weidman, E.K., Tsiouris, A.J., Heier, L.A. (2015): Toxic encephalopathy due to paradichlorobenzene toxicity: a case report and review of imaging characteristics. *Clinical Imaging* 39(6), 1095-1098.
- WHO, World Health Organisation (2005): 1,4-diklooribentseeni, kansainvälinen kemikaalikortti, ICSC 0037. International Programme on Chemical Safety (IPCS). <http://kappa.ttl.fi/kemikaalikortit/kpdf/nfin0037.pdf>
- Yan, R.-M., Chiung, Y.-M., Pan, C.-Y., Liu, J.-H., Liu, P.-S. (2008): Effects of dichlorobenzene on acetylcholine receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicology* 253(1-3), 28-35.
- Yoshida, T., Andoh, K., Kosaka, H., Kumagai, S., Matsunaga, I., Akasaka, S., Nakamura, S., Oda, H., Fukuhara, M. (2002a): Inhalation toxicokinetics of p-dichlorobenzene and daily absorption and internal accumulation in chronic low-level exposure to humans. *Arch Toxicol* 76(5-6), 306-315.
- Yoshida, T., Andoh, K., Fukuhara, M. (2002b): Urinary 2,5-dichlorophenol as biological index for p-dichlorobenzene exposure in the general population. *Arch Environ Contam Toxicol* 43(4), 481-485.