

dr RENATA SOĆKO
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

1,2-Dichlorobenzen

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 90 mg/m³

NDSCh: 180 mg/m³

NDSB: –

DSB: –

I: substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2000

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2002

Słowa kluczowe: 1,2-dichlorobenzen, działanie drażniące, oczy, skóra, układ oddechowy, NDS, NDSCh.

Key words: 1,2-dichlorobenzene, irritation, eyes, skin, respiratory tract, MAC(TWA), MAC(STEL).

1,2-Dichlorobenzen (*orto*-dichlorobenzen, *o*-DCB) jest bezbarwną cieczą o przyjemnym i aromatycznym zapachu, stosowaną przede wszystkim w przemyśle jako rozpuszczalnik, czynnik odtłuszczający oraz jako półprodukt w syntezie takich związków organicznych jak 3,4-dichloroaniliny, a także w syntezie herbicydów. *o*-DCB jest substancją czynną preparatów owadobójczych. Ponadto *o*-DCB stosuje się również w zakładach farbiarskich oraz jako środek dezodoryzujący powietrze – odświeżacz toalet i kontenerów zawierających śmieci.

Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych, w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych *o*-DCB został sklasyfikowany jako substancja szkodliwa (Xn) z przypisanymi zwrotami określającymi zagrożenie „działa szkodliwie po połknięciu” (R22) oraz „działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę” (R36/37/38). Ponadto *o*-DCB zaliczono do substancji niebezpiecznych dla środowiska z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może wywoływać długo utrzymujące się zmiany w środowisku wodnym” (R50/53).

Najczęściej spotykanymi objawami narażenia na pary i aerozol *o*-DCB u ludzi są: działanie drażniące na oczy, skórę, gardło i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Związek ten może być czynnikiem białaczkotwórczym.

* Wartości normatywne 1,2-dichlorobenzenu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

W normie PN-Z-04022-2:2000 określono metodę oznaczania stężenia 1,2-dichlorobenzenu w powietrzu na stanowiskach pracy.

Działanie narkotyczne i depresja ośrodkowego układu nerwowego są najczęściej występującymi objawami ostrego zatrucia *o*-DCB drogą pokarmową i inhalacyjną u zwierząt doświadczalnych. Ponadto u zwierząt występowały zmiany martwicze w wątrobie i w nerkach.

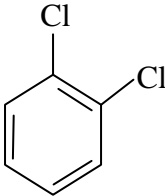
Z danych literaturowych wynika, że *o*-DCB nie wywołuje działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych. Związek ten nie działa embriotoksycznie i teratogennie, może jednak powodować zmiany morfologiczne plemników.

Stwierdzono, na podstawie uzyskanych wyników z badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* na pro- i eukariotycznych organizmach, że *o*-DCB wykazuje działanie mutagenne i genotoksyczne.

Podstawą wyliczenia wartości NDS było uszkodzające działanie *o*-DCB na wątrobę szczurów w doświadczeniu 90-dniowym. W doświadczeniu tym u zwierząt narażanych *per os* na *o*-DCB w dawce 100 mg/kg m.c./dzień (stanowiącej wartość LOAEL) obserwowano wzrost aktywności aminotransferazy alaniny i wzrost poziomu azotu mocznika we krwi. Na podstawie wartości LOAEL i po przyjęciu trzech współczynników niepewności wyliczono wartość NDS wynoszącą 90 mg/m³ i wartość NDSch – 180 mg/m³. Ze względu na działanie drażniące związku autorzy proponują oznaczenie go literą "I". Proponowane wartości powinny skutecznie zapobiegać skutkom działania drażniącego związku i jego działaniu uszkodzającemu na wątrobę i nerki.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2000; HSDB 2001):

– nazwa chemiczna	1,2-dichlorobenzen
– wzór sumaryczny	C ₆ H ₄ Cl ₂
– wzór strukturalny	
– nazwa w rejestrze CAS	1,2-dichlorobenzen
– numer w rejestrze CAS	95-50-1
– numer RTEC	CZ4500000
– numer WE	202-425-9
– numer indeksowy	602-034-00-7
– synonimy:	<i>o</i> -dichlorobenzen, <i>orto</i> -dichlorobenzen
– nazwy handlowe:	Chloroben, Dizene, Dowtherm E, NCI-C54944, Special termite fluid, Termitkil.

Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych, w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych *o*-DCB został sklasyfikowany jako substancja szkodliwa (Xn) z przypisanymi zwrotami określającymi zagrożenie "działa szkodliwie po połknięciu" (R22) oraz "działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę" (R36/37/38). Ponadto *o*-DCB zaliczono do substancji niebezpiecznych dla środowiska z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie "działa bardzo toksycznie na

organizmy wodne; może wywoływać długo utrzymujące się zmiany w środowisku wodnym" (R50/53).

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 2000; HSDB 2001):

– postać i wygląd	bezbarwna ciecz o przyjemnym aromatycznym zapachu
– masa cząsteczkowa	147,01
– temperatura wrzenia	180 ÷ 183 °C
– temperatura topnienia	-17,5 °C
– temperatura zapłonu	68 °C (w zamkniętym tyglu) lub 74 °C (w otwartym tyglu)
– temperatura samozapłonu	648 °C
– granice palności	górną: 9,2% i dolną: 2,2%
– gęstość właściwa	1,3059 w temp. 20 °C
– prężność pary	1,3 hPa w temp. 20 °C
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 6,0 mg/m ³ (w temp. 25 °C, 760 mmHg); 1 mg/m ³ ≈ 0,17 ppm
– rozpuszczalność:	bardzo słabo w wodzie (156 mg/l wody w temp. 25 °C); rozpuszcza się w etanolu, eterze dietylu, benzenie, miesza się z acetonem.

Zastosowanie, produkcja, narażenie (Monographs... 1999; ACGIH 2000; HSDB 2001)

Chlorobenzeny w warunkach przemysłowych powstają w wyniku reakcji ciekłego benzenu z gazowym chlorem w obecności katalizatorów, w odpowiedniej temperaturze i ciśnieniu atmosferycznym.

o-DCB jest stosowany przede wszystkim w przemyśle jako rozpuszczalnik, czynnik odłuszczeniowy, półprodukt w syntezie takich związków organicznych, jak 3,4-dichloroaniliny, a także w syntezie herbicydów. *o*-DCB jest substancją czynną preparatów owadobójczych, a ponadto jest stosowany jako środek dezodoryzujący powietrze – odświeżacz toalet i kontenerów zawierających śmieci. *o*-DCB stosuje się również w zakładach farbiarskich. W Polsce *o*-DCB jest produkowany przez Zakłady Chemiczne "Rokita" SA w Brzegu Dolnym.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Naniesienie 1,2-dichlorobenzenu na skórę człowieka i pozostawienie go na 15 ÷ 60 min wywołało podrażnienie skóry (Hollingsworth i in. 1958). U innej osoby, która miała kontakt z *o*-DCB, wystąpił stan zapalny skóry, a za pomocą testów skórnych stwierdzono działanie uczulające związku (Hollingsworth i in. 1958).

U dwóch osób ciekły *o*-DCB wywołał zaognienie skóry, które było najintensywniejsze w ciągu pierwszej godziny po narażeniu. Zaczerwienienie narażonej okolicy rozwijało się i postępowo, przyjmując zabarwienie ciemnoczerwone. W ciągu 24 h po narażeniu na uszkodzonej skórze powstawały pęcherzyki (Riedel 1941).

Obserwacje kliniczne. Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

Na podstawie wyników badania ludzi zawodowo narażonych na 1,2-dichlorobenzen o stężeniu 100 ppm (600 mg/m³) wykazano, że związek ten działa drażniąco na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. *o*-DCB o tym stężeniu nie wywoływał, poza działaniem drażniącym, innych ujemnych skutków zdrowotnych. *o*-DCB o stężeniu 50 ppm (300 mg/m³) nie działał drażniąco (ACGIH 2000).

Pracownicy plantacji, którzy mieli kontakt z *o*-DCB, byli narażeni na związek o stężeniu od 1 do 44 ppm (średnio 15 ppm), co odpowiada 6 i 264 mg/m³ (średnio 90 mg/m³). U narażonych osób nie stwierdzono, po przeprowadzeniu okresowych badań polegających na analizie moczu i badaniu składu krwi, objawów charakterystycznych dla zatrucia *o*-DCB (Elkins 1959).

W literaturze opisano przypadek zgonu 15-letniej dziewczynki z powodu obwodowej leukoblastozy (obecność leukoblastów we krwi). Dziewczynka ta często usuwała brud i tłuszcz ze swojego ubrania za pomocą preparatu zawierającego 37% *o*-DCB (Girard i in. 1969).

Białaczka mieloblastyczna wystąpiła u 55-letniej kobiety, która używała *o*-DCB do usuwania plam z odzieży, przez bliżej nieokreślony czas (Girard i in. 1969).

Drugi przypadek białaczki mieloblastycznej opisano u 40-letniego mężczyzny, który był narażony przez 22 lata na *o*-DCB zawarty w preparacie zawierającym również barwniki (Tolot i in. 1969).

Na podstawie przedstawionych przypadków chorobowych, niektórzy badacze uważają, że *o*-DCB może być czynnikiem białaczkotwórczym.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie przeglądowym oraz bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych 1,2-dichlorobenzenu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,2-dichlorobenzenu dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1. U szczurów wartości DL₅₀ po podaniu drogą dożołądkową wahają się od 500 do 2138 mg/kg m.c., dla myszy wartość ta wynosi 2000 mg/kg m.c., dla królika – 1875 mg/kg m.c. a dla świnki morskiej – 3375 mg/kg m.c. (Kenaga 1966; Varshavskaya 1967).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,2-dichlorobenzenu dla kilku gatunków zwierząt (RTECS 2001; Kenaga 1966; Varshavskaya 1967)

Gatunek zwierząt	Droga podania, w mg/kg m.c.		
	po ^a	ip ^b	derm ^c
Szczur	500 2138 2000	2562	–

Mysz	1875		
Królik	3375	522	–
Świnka morska		–	> 10000
		–	–

^apo – dożoładkowo, ^bip – dootrzewnowo, ^cderm – dermalnie.

W doświadczeniu, w którym świnki morskie otrzymały jednorazowo drogą *per os* *o*-DCB w dawce 800 mg/kg m.c., nie stwierdzono przypadków śmiertelnych, natomiast związek w dawce 2000 mg/kg m.c. spowodował zgony zwierząt (*Hollingsworth* 1958).

Doświadczalnie wyznaczona wartość DL_{50} dla myszy w warunkach narażenia dootrzewnowego na *o*-DCB wynosi 522 mg/kg m.c., podczas gdy wartość DL_{50} dla królika po podaniu drogą dożylną wynosi 1306 mg/kg m.c. Dawka 1306 mg/kg m.c. spowodowała śmierć królików w czasie 20 s po narażeniu. Dawki od 326 do 653 mg/kg m.c. podane drogą dożylną myszom spowodowały ich zgon w ciągu 24 h po narażeniu (*Cameron* i in. 1937).

Wartość DL_{50} dla królika po podaniu na skórę wynosi > 10000 mg/kg m.c. (RTECS 2001).

Wkroplenie do worka spojówkowego oka królika *o*-DCB wywołało niewielkiego stopnia podrażnienie spojówki, które utrzymywało się do 5. dnia po narażeniu (*Hollingsworth* 1958; *Grant* 1986).

Dwugodzinne narażenie drogą inhalacyjną na *o*-DCB o stężeniu 977 ppm (5862 mg/m^3) nie spowodowało zgonów szczurów, natomiast 7-godzinne narażenie było śmiertelne dla zwierząt. U szczurów narażanych przez 7 h na *o*-DCB o stężeniu 539 ppm (3234 mg/m^3) wystąpiła martwica wątroby oraz uszkodzenie kanalików nerkowych (*Hollingsworth* i in. 1958).

Uszkodzenie wątroby u szczurów wykazano również na podstawie wyników innych badań, w których podawano *o*-DCB o stężeniach od 50 (300 mg/m^3) do 800 ppm (4800 mg/m^3), a czas narażenia wynosił od 30 min do 1 h (*Cameron* i in. 1937).

Działanie narkotyczne, depresję ośrodkowego układu nerwowego oraz sinicę obserwowano u myszy narażanych przez 1 h na wysycone pary *o*-DCB (stężenie około 2000 i 3000 ppm, co odpowiada 12000 i 18000 mg/m^3). Śmierć zwierząt nastąpiła w ciągu 24 h (*Riedel* 1941).

Działanie nasenne *o*-DCB wykazano u psów narażanych na ten związek o stężeniu 8000 ppm (48000 mg/m^3) w czasie 1 h. Skutku tego nie spowodował *o*-DCB o stężeniu 4000 ppm (48000 mg/m^3), (*Riedel* 1941).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 1,2-dichlorobenzenu zamieszczono w tabeli 2.

Tabela 2.

Skutki toksyczne podprzewlekłego i przewlekłego narażenia na 1,2-dichlorobenzen u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w mg/m^3	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	675	dożołądkowo, 3 dni	zmniejszenie masy ciała i ogólne osłabienie zwierząt; uszkodzenie wątroby	ACGIH 2000
Szczury: samce i samice	37,5 albo 75	dożołądkowo, 10 dni	nie stwierdzono zmniejszenia masy ciała i narządów, zmian aktywności aminotransferazy alaniny, wzrostu liczby leukocytów i uszkodzenia wątroby	<i>Robinson</i> 1991

cd. tabeli 2.

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury: samce i samice	150 albo 300	dożołądkowo, 10 dni	po <i>o</i> -DCB w dawce 150 mg/kg stwierdzono tylko wzrost liczby leukocytów; po <i>o</i> -DCB w dawce 300 mg/kg stwierdzono: istotne zmniejszenie masy ciała i masy narządów, wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby, wzrost spożycia wody, wzrost aktywności aminotransferazy alaniny, wzrost liczby leukocytów, martwica komórek wątroby	<i>Robinson</i> 1991
Szczury	1932	inhalacyjnie, 6 h/dzień 10 dni	istotne zmniejszenie masy ciała, nie stwierdzono zmian histologicznych	ACGIH 2000
Szczury	2700	inhalacyjnie, 6 h/dzień 13 dni	wszystkie zwierzęta przeżyły, wystąpiły zmiany zabarwienia nerek	ACGIH 2000
Szczury i myszy	125	<i>per os</i> 13 tyg.	u kilku szczurów wystąpiła niewielkiego stopnia martwica pojedynczych komórek wątroby	NTP 1985
Szczury i myszy	250	<i>per os</i> 13 tyg.	u wszystkich zwierząt, z wyjątkiem samic myszy, wystąpiła martwica pojedynczych komórek wątroby	NTP 1985
Szczury i myszy	500	<i>per os</i> 13 tyg.	u wszystkich zwierząt, z wyjątkiem samców myszy, wystąpiła istotna statystycznie śmiertelność, martwica i zwyrodnienie komórek wątrobowych oraz częściowy zanik tkanki limfatycznej śledziony i grasicy; u samców szczura wystąpiło uszkodzenie komórek nabłonka kanalików nerek, natomiast u myszy wystąpiła wielogniskowa mineralizacja włókien mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych	NTP 1985
Szczury: samce i samice	25	<i>per os</i> , 90 dni	nie obserwowano ujemnych skutków	<i>Robinson</i> i in. 1991
Szczury: samce i samice	100 (LOAEL)	<i>per os</i> , 90 dni	wzrost aktywności aminotransferazy alaniny i wzrost poziomu azotu mocznika we krwi	<i>Robinson</i> i in. 1991

cd. tabeli 2.

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury: samce i Samice	400	<i>per os</i> , 90 dni	u samców wystąpiło: istotne zmniejszenie masy ciała, względnej i bezwzględnej masy śledziony, istotny wzrost względnej masy wątroby, serca, nerek, płuc, mózgu i jąder oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaniny i wzrost poziomu azotu mocznika we krwi; u samic natomiast wystąpiło: wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek i wątroby oraz wzrost całkowitego stężenia bilirubiny, uszkodzenie komórek wątroby oraz martwica komórek części środkowej zrazika wątroby	<i>Robinson</i> i in. 1991
Szczury (samice)	18,8	<i>per os</i> , 192 dni	nie obserwowano uszkodzenia wątroby i nerek, nie stwierdzono zmian hematologicznych i nieprawidłowych form szpiku kostnego	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958
Szczury (samice)	188	<i>per os</i> , 192 dni	wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958
Szczury (samice)	376	<i>per os</i> , 192 dni	wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach, niewielka marskość wątroby	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958
Szczury i świnki morskie	294	inhalacyjna 7 h/dzień, 6-7 miesięcy	nie stwierdzono zmniejszenia masy śledziony i nie stwierdzono zmian histologicznych	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958
Szczury i świnki morskie	558	inhalacyjna 7 h/dzień, 6-7 miesięcy	u samców świnek morskich związek spowodował zmniejszenie masy śledziony przy jednoczesnym braku zmian histologicznych	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958

Szczury otrzymywały drogą inhalacyjną *o*-DCB o stężeniu 450 ppm (2700 mg/m³) przez 6 h/dzień przez 13 dni. Zwierzęta przeżyły okres narażenia. Badaniem patomorfologicznym u wszystkich zwierząt narażanych stwierdzono zmiany zabarwienia nerek (ACGIH 2000).

U dwóch szczurów, które narażano drogą inhalacyjną na *o*-DCB o stężeniu 322 ppm (1932 mg/m³) przez 6 h/dzień przez 10 dni, wystąpiło tylko zmniejszenie masy ciała. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego nie stwierdzono zmian histologicznych (ACGIH 2000).

Szczury i świnki morskie narażano inhalacyjnie na *o*-DCB o stężeniu 49 ppm (294 mg/m³) lub 93 ppm (558 mg/m³) przez 7 h/dzień od 6 do 7 miesięcy. U samców świnek morskich narażanych na dawkę większą związek spowodował zmniejszenie masy śledziony przy jednoczesnym braku zmian histopatologicznych. Podobnych zmian nie obserwowano po podaniu związku o stężeniu 49 ppm (294 mg/m³), (*Hollingsworth* i in. 1958).

Szczurom i myszom podawano przez 13 tygodni drogą *per os* *o*-DCB w dawkach: 125; 250 lub 500 mg/kg m.c. U zwierząt narażanych (z wyjątkiem samców myszy) na *o*-DCB w dawce 500 mg/kg m.c. obserwowano istotną statystycznie śmiertelność. *o*-DCB w zastosowanej dawce powodował martwicę i zwyrodnienie komórek wątrobowych oraz częściowy zanik tkanki limfatycznej w śledzionie i w grasicy zwierząt narażanych, a u samców szczura – uszkodzenie komórek nabłonka kanalików nerek. U myszy natomiast wystąpiła wieloogniskowa mineralizacja włókien mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych. *o*-DCB w dawce 250 mg/kg m.c. powodował u zwierząt narażanych, z wyjątkiem samic myszy, martwicę pojedynczych komórek wątroby, natomiast zastosowany w dawce 125 mg/kg m.c. wywołał niewielkiego stopnia martwicę pojedynczych komórek wątroby u kilku szczurów (NTP 1985).

Dojrzałe szczury otrzymywały przez 3 dni dożołądkowo w oleju arachidowym *o*-DCB w dawce 675 mg/kg m.c. U zwierząt narażanych wystąpiło zmniejszenie masy ciała i ogólne osłabienie. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego stwierdzono uszkodzenie wątroby (ACGIH 200).

Szczurom podawano dożołądkowo *o*-DCB w dawkach: 18,8; 188 lub 376 mg/kg m.c., przez 192 dni (całkowita liczba dawek – 138). *o*-DCB w dawce 188 mg/kg m.c. powodował niewielki wzrost masy wątroby i nerek. Podobne zmiany i o takim samym stopniu nasilenia wystąpiły u zwierząt po dawce 376 mg/kg m.c. Badanych zaburzeń nie stwierdzono po narażeniu na *o*-DCB w dawce 18,8 mg/kg m.c. (Robinson 1991).

Dojrzałym szczyrom (samcom i samicom) szczepu Sprague-Dawley podawano dożołądkowo w oleju kukurydzianym *o*-DCB przez 10 dni, w dawkach: 37,5; 75; 150 lub 300 mg/kg m.c./dzień albo w ten sam sposób narażano zwierzęta na dawki: 25; 100 i 400 mg/kg m.c./dzień przez 90 dni. Zwierzęta z grupy kontrolnej otrzymywały w ten sam sposób olej kukurydziany. U samców narażanych przez 10 dni na *o*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień wystąpiło istotne zmniejszenie: masy ciała, serca, nerek, śledziony, jąder i grasicy, a także istotne zwiększenie spożycie wody. U wszystkich zwierząt istotnie zwiększyła się także względna i bezwzględna masa wątroby. Po *o*-DCB zastosowanym w dawce 300 mg/kg m.c./dzień wzrastała aktywność aminotransferazy alaniny oraz liczba leukocytów (po dawce 150 i 300 mg/kg m.c./dzień). Istotny wzrost przypadków martwicy komórek wątroby wystąpił u samców narażanych na *o*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień.

U samców narażanych przez 90 dni na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień wystąpiło istotne zmniejszenie masy ciała, względnej i bezwzględnej masy śledziony, a także istotny wzrost bezwzględnej masy nerek i wątroby, istotny wzrost względnej masy serca, nerek, wątroby, płuc, mózgu i jąder. U samic narażanych na *o*-DCB w tej samej dawce wystąpił wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek i wątroby. Po *o*-DCB podanym w dawkach 100 i 400 mg/kg m.c./dzień wystąpił wzrost aktywności aminotransferazy alaniny oraz wzrost poziomu azotu mocznika we krwi. Wartość 100 mg/kg m.c./dzień przyjęto za wartość LOAEL. Wzrost całkowitego stężenia bilirubiny obserwowano u samców i samic narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień. Badaniem patomorfologicznym stwierdzono u zwierząt narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień uszkodzenia komórek wątrobowych oraz martwicę komórek części środkowej zrazika wątroby. *o*-DCB podany w dawce 25 mg/kg m.c./dzień nie wywołał ujemnych skutków (Robinson i in. 1991).

Na podstawie wyników doświadczeń wykazano, że *o*-DCB działa uszkadzająco na wątrobę i nerki.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Wyniki uzyskane z badań działania mutagennego i genotoksycznego 1,2-dichlorobenzenu, przeprowadzonych w warunkach in vitro i in vivo na pro- i eukarjotycznych organizmach, zamieszczono w tabelach 3. i 4.

Tabela 3.

Wyniki oceny mutagenności 1,2-dichlorobenzenu testem Amesa

Gatunek/linia komórkowa	Wynik		Dawka, LED albo HID	Piśmiennictwo
	z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej		
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537	–	–	100 µg/płytkę	<i>Haworth</i> i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538	–	–	832 µg/płytkę	<i>Shimizu</i> i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> (8 szczepów niezidentyfikowanych)	nb	–	bd	<i>Andersen</i> i in. 1972

– wynik negatywny; nb – nie badano; bd – brak danych.

Tabela 4.

Wyniki oceny genotoksyczności 1,2-dichlorobenzenu w badaniach in vitro i in vivo

Gatunek/linia komórkowa	Test	Wynik		Dawka LED albo HID	Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej		
in vitro					
DNA komórek grasicy	test wiązania kowalencyjnego	+	-	15 mg/ml	<i>Paolini</i> i in. 1998
in vivo					
DNA komórek wątroby, płuc, nerek i żołądka samców myszy	test wiązania kowalencyjnego		+	0,4 ip · 1	<i>Colacci</i> i in. 1990
DNA komórek wątroby, płuc, nerek i żołądka samców szczura	nieplanowa synteza DNA		+	0,4 ip · 1	<i>Colacci</i> i in. 1990
Komórki szpiku kostnego samców myszy	tworzenie się jąder		+	93,5 ip · 2	<i>Mohtashampur</i> i in. 1987

+ wynik pozytywny; – wynik negatywny; ip – dootrzewnowo.

Podczas badania 26 osób narażonych przypadkowo w czasie 4 dni na *o*-DCB o stężeniach powyżej 100 ppm (600 mg/m³) stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych w limfocytach z krwi obwodowej. Wzrostu takiego nie obserwowano u ludzi z grupy kontrolnej. Sześć miesięcy później wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych w limfocytach z krwi obwodowej osób narażanych, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, utrzymywał się nadal (Zapata-Gayon i in. 1982).

Stwierdzono, na podstawie wyników uzyskanych z badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* na pro- i eukarjotycznych organizmach, że *o*-DCB wykazuje działanie mutagenne i genotoksyczne.

Działanie rakotwórcze

Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem zaklasyfikowali 1,2-dichlorobenzen do grupy 3B, czyli do czynników, które nie mogą być klasyfikowane pod względem działania rakotwórczego u ludzi (Monographs... 1999). Również w Stanach Zjednoczonych *o*-DCB został uznany przez Amerykańską Konferencję Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) za substancję, która nie jest klasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi (A4).

W Polsce *o*-DCB nie został zamieszczony w wykazach substancji rakotwórczych i prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, stanowiących załączniki do rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (Rozporządzenie ... 1996).

Szczurom szczepu Fischer 344/N (50 samców, 50 samic) podawano przez 103 tygodnie, 5 razy/tydz. drogą *per os* *o*-DCB w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 60 i 120 mg/kg m.c./dzień. Przeżywalność zwierząt była istotnie zmniejszona u samców narażanych na *o*-DCB w dawce 120 mg/kg m.c./dzień (38%) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (84%, $p < 0,001$) oraz u samców narażanych na *o*-DCB w dawce 60 mg/kg m.c. (72%, $p = 0,014$). Przeżywalność samic narażanych na *o*-DCB w dawce 60 mg/kg m.c. wynosiła 66%, a u zwierząt kontrolnych – 62%. Istotnie była również zmniejszona masa ciała samców narażanych w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Zarówno u samic, jak i u samców nie stwierdzono przypadków nowotworowych (NTP 1985).

Myszom szczepu B6C3F₁ (50 samic i 50 samców) podawano drogą *per os* w oleju kukurydzianym *o*-DCB (czystość > 99%) w dawkach: 0; 60 albo 120 mg/kg m.c. przez 5 dni w tygodniu przez 103 tygodnie. *o*-DCB nie powodował u samców i samic zmniejszenie masy ciała, wzrostu przypadków śmiertelnych i nowotworowych (NTP 1985).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na dwóch gatunkach zwierząt (szczurach i myszach) stwierdzono, że *o*-DCB nie wykazuje działania rakotwórczego.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ciężarne samice szczurów i królików narażano na 1,2-dichlorobenzen inhalacyjnie 6 h/dzień o stężeniach 200 albo 400 ppm (1200 albo 2400 mg/m³), między 6. a 15. dniem ciąży (szczury) i pomiędzy 6. a 18. dniem (króliki). Zmniejszenie masy ciała wystąpiło u wszystkich

narażanych matek; u królików utrzymywało się dłużej niż 3 dni po narażeniu. U zwierząt narażanych na *o*-DCB o stężeniu 2400 mg/m³ obserwowano wzrost masy wątroby. U płodów narażanych matek nie wykazano zmian wskazujących na zaburzenia rozwoju płodów (Hayes i in. 1985).

Wpływ *o*-DCB na nasienie badano na szczurach (samcach), którym podano jednorazowo dootrzewnowo związek w dawkach: 50; 100; 250; 300 albo 800 mg/kg m.c. Obserwowano, w zależności od dawki, wzrost częstości przypadków zmian morfologicznych plemników; nadmierne wygięcie z deformacją główek i witek (Murthy, Holovack 1985).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

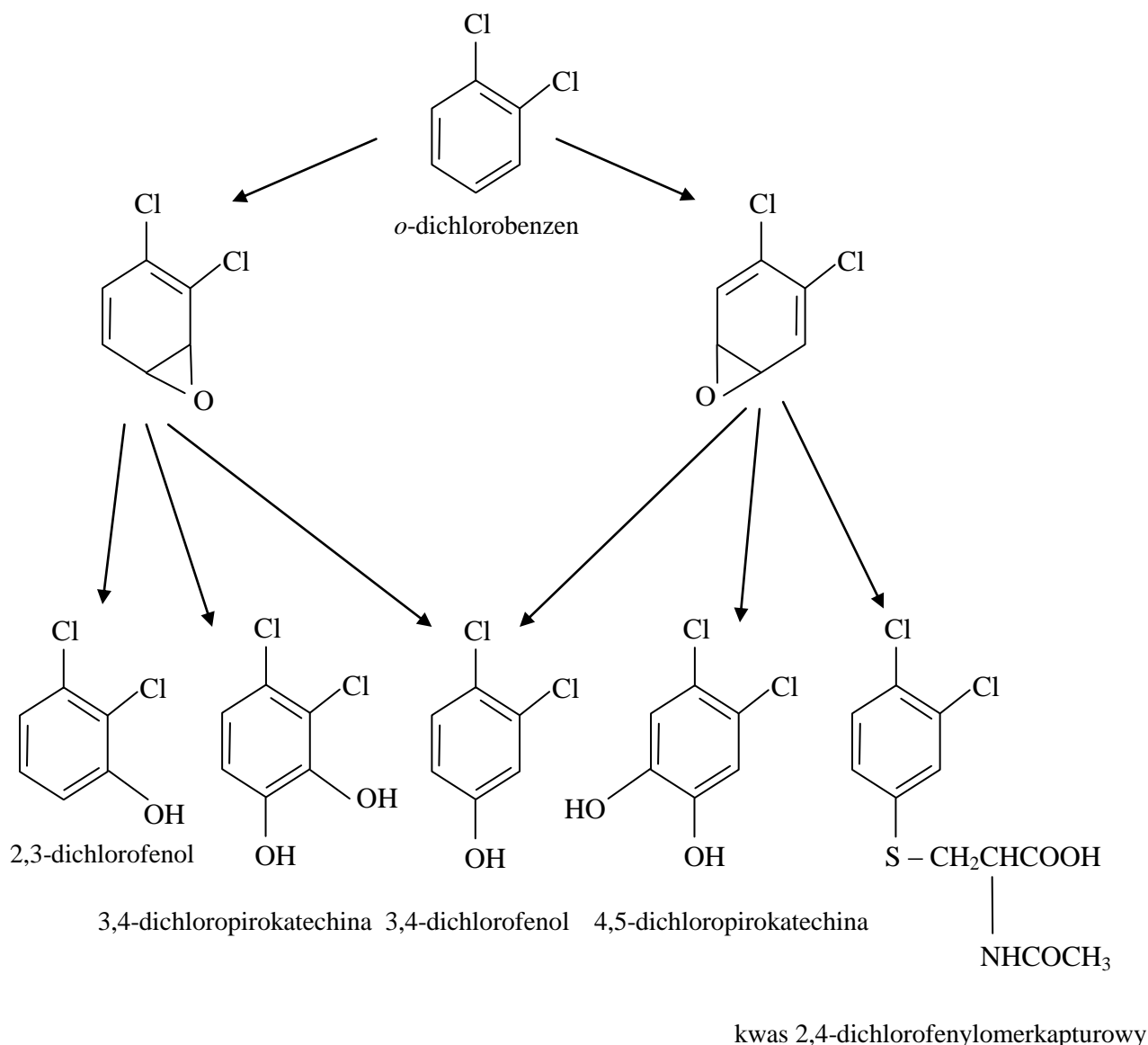
W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że 1,2-dichlorobenzen wchłania się bardzo dobrze z pokarmem i podczas inhalacji. Mała rozpuszczalność związku w wodzie i duże powinowactwo do tłuszczów sprzyja dyfuzyjnemu przedostawaniu się *o*-DCB przez membrany.

Rozmieszczenie *o*-DCB badano w tkankach szczurów, które narażano przez 10 dni na związek w dawce 2 mg/kg m.c. Największe stężenia *o*-DCB u zwierząt narażanych stwierdzono w: tkance tłuszczowej, wątrobie, nerkach i sercu (Jacobs i in. 1974).

Metabolizm i wydalanie

1,2-Dichlorobenzen jest metabolizowany w wyniku oksydacyjnej hydroksylacji, a następnie podlega reakcji odchlorowania. Na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach wykazano, że *o*-DCB jest metabolizowany do monofenoli i pochodnej pirokatechiny, tworząc prawdopodobnie uprzednio nietrwałe epoksydy, a następnie fenole. Wydalany jest z moczem jako połączenia z resztą kwasu glukuronowego i siarkowego lub cysteiną, z 3,4-dichlorofenolem (9%) oraz 4,5-dichloropirokatechiną (4%), a ponadto jest wydalany w postaci kwasu 3,4-dichlorofenolo-merkapturowego (5%). Tworzący się kwas merkapturowy jest odpowiedzialny za działanie szkodliwe po połączeniu izomeru *orto*-DCB (Przeździecki 1976). Schemat metabolizmu *o*-DCB przedstawiono na rysunku 1.

Podany jednorazowo *per os* królikom *o*-DCB w dawce 0,5 mg/kg m.c. został zmetabolizowany do następujących metabolitów: 3,4-dichlorofenolu (około 30% podanej dawki), 2,3-dichlorofenolu (9%) i (4%) 3,4- i 4,5-dichlorokatecholi. Z moczem wydalone zostało 48% metabolitów w postaci połączenia z resztą kwasu glukuronowego, 21% lotnych siarczanów i 5% 3,4-dichlorofenylomerkapturowego kwasu. Całkowite wydalanie metabolitów nastąpiło po 6 dniach od narażenia. W moczu nie stwierdzono hydrochinonów (Azouz i in. 1953; 1955). Te same metabolity wykazano w moczu królików narażanych *per os* na *o*-DCB w dawce 500 mg/kg m.c. (Ware, West 1977; Parke, Williams 1955).



Rys. 1. Schemat metabolizmu 1,2–dichlorobenzenu (Przeździecki 1976)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym skutkiem narażenia na 1,2-dichlorobenzen jest działanie drażniące związku na oczy, skórę i błony śluzowe dróg oddechowych (Riedel 1941; Hollingsworth 1958; ACGIH 2000).

W zatruciach podostrych i przewlekłych obserwowano u zwierząt doświadczalnych głównie działanie hematotoksyczne i nefrotoksyczne *o*-DCB (Cameron i in. 1937; Hollingsworth 1958). *orto*-DCB, w porównaniu z *para*- i *meta*-dichlorobenzenem, tworzy kwas merkapturowy, który jest odpowiedzialny za powstanie martwicy wątroby. *o*-DCB istotnie zwiększa aktywność aminotransferazy alaniny osocza. Zmiany aktywności tego enzymu korelują

ze zmianami histologicznymi powstającymi w wątrobie narażanych zwierząt (Steine i in. 1991). Ponadto, ostre toksyczne działanie *o*-DCB o dużych stężeniach jest związane z jego działaniem narkotycznym na ośrodkowy układ nerwowy, podobnym do działania innych rozpuszczalników (Riedel 1941).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Opisano pięć przypadków wystąpienia białaczki u ludzi narażanych na 1,4- lub 1,2-dichlorobenzen lub na mieszaninę chlorowanych benzenów, w tym dwa przypadki przewlekłej białaczki limfatycznej, dwa przypadki ostrej białaczki szpikowej (białaczka mieloblastyczna) i jeden przypadek zespołu mieloproliferacyjnego. Jedna z osób z przewlekłą białaczką limfatyczną była narażona przez kilka lat na klej zawierający 2% 1,2-dichlorobenzenu. Inne osoby były narażone na rozpuszczalniki zawierające: 1,2-, 1,3- i 1,4-dichlorobenzeny (odpowiednio: 80; 2 i 15%). Jedna z osób z białaczką szpikową była narażona na te rozpuszczalniki, a druga osoba na produkt zawierający 37% 1,2-dichlorobenzenu. Osoba z zespołem mieloproliferacyjnym miała kontakt z wieloma związkami chemicznymi, m.in. z 1,2-dichlorobenzenem (Girard i in. 1969).

Przewlekłą białaczkę limfatyczną stwierdzono u mężczyzny, który zawodowo był narażony przez 10 lat na rozpuszczalniki zawierające 80% *o*-DCB (oprócz tego 15% *p*-DCB i 2% *m*-DCB), (Girard i in. 1969).

Na podstawie wyników badań uzyskanych z narażenia łącznego nie można jednoznacznie stwierdzić, że *o*-DCB wykazuje działanie białaczkotwórcze.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Intensywność działania drażniącego 1,2-dichlorobenzenu jest zależna od wielkości narażenia. Stężenie 300 mg/m³ *o*-DCB nie powodowało dokuczliwego działania drażniącego na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych u ludzi zawodowo narażonych na ten związek i przyjęto je za wartość NOAEL, natomiast stężenie 600 mg/m³ (LOAEL) wywoływało podrażnienie oczu i błon śluzowych dróg oddechowych (ACGIH 2000).

Szczurom i myszom podawano przez 13 tygodni drogą *per os* *o*-DCB w dawkach: 125; 250 lub 500 mg/kg m.c. *o*-DCB zastosowany w dawce 125 mg/kg m.c. wywołał niewielkiego stopnia martwicę pojedynczych komórek wątroby u kilku szczurów. *o*-DCB w dawce 250 mg/kg m.c. powodował u zwierząt narażanych, z wyjątkiem samic myszy, martwicę pojedynczych komórek wątroby. U zwierząt narażanych (z wyjątkiem samców myszy) na *o*-DCB w dawce 500 mg/kg m.c. obserwowano istotną statystycznie śmiertelność. *o*-DCB w zastosowanej dawce powodował martwicę i zwyrodnienie komórek wątrobowych oraz częściowy zanik tkanki limfatycznej w śledzionie i w grasicy zwierząt narażanych. Ponadto, u samców szczura *o*-DCB powodował uszkodzenie komórek nabłonka kanalików nerek. U myszy natomiast wystąpiła wieloogniskowa mineralizacja włókien mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych (NTP 1985).

Szczurom podawano dożołądkowo *o*-DCB w dawkach: 18,8; 188 albo 376 mg/kg m.c. przez 192 dni (całkowita liczba dawek – 138). *o*-DCB w dawce 188 mg/kg m.c. powodował niewielkie zwiększenie masy wątroby oraz nerek i wartość tę przyjęto za wartość LOAEL. Podobne zmiany o takim samym stopniu nasilenia wystąpiły u zwierząt po dawce 376 mg/kg m.c. Badanych zaburzeń nie stwierdzono po narażeniu na *o*-DCB w dawce 18,8 mg/kg m.c. (Hollingsworth i in. 1958).

Dojrzałym szczurom (samcom i samicom) szczepu Sprague-Dawley podawano dożołądkowo w oleju kukurydzianym *o*-DCB przez 10 dni, w dawkach: 37,5; 75; 150 albo 300 mg/kg m.c./dzień. Zwierzęta w grupie kontrolnej otrzymywały w ten sam sposób olej kukurydziany. W doświadczeniu tym *o*-DCB w dawkach 37,5 i 75 mg/kg m.c./dzień był nieefektywny, a w dawce 150 mg/kg m.c./dzień powodował jedynie wzrost liczby leukocytów u zwierząt narażanych.

U samców narażanych na *o*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień wystąpiło istotne zmniejszenie masy ciała, a także serca, nerek, śledziony, jąder i grasicy oraz wzrosło istotnie spożycie wody.

U wszystkich zwierząt istotnie zwiększyła się względna i bezwzględna masa wątroby, wzrosła aktywność aminotransferazy alaniny oraz liczba leukocytów. Istotny wzrost przypadków martwicy komórek wątroby wystąpił u samców narażanych na *o*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień (Robinson i in. 1991).

Dojrzałym szczurom (samcom i samicom) szczepu Sprague-Dawley podawano dożołądkowo w oleju kukurydzianym *o*-DCB przez 90 dni, w dawkach: 25; 100 albo 400 mg/kg m.c./dzień. Zwierzęta w grupach kontrolnych otrzymywały w ten sam sposób olej kukurydziany.

o-DCB podany w dawce 25 mg/kg m.c./dzień nie wywołał ujemnych skutków u szczurów narażanych. U samców narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień wystąpiło istotne zmniejszenie masy ciała, względnej i bezwzględnej masy śledziony, a także istotny wzrost bezwzględnej masy nerek i wątroby, istotny wzrost względnej masy serca, nerek, wątroby, płuc, mózgu i jąder. U samic narażanych na *o*-DCB w tej samej dawce wystąpił wzrost bezwzględnej oraz względnej masy nerek i wątroby. Po *o*-DCB podanym w dawkach 100 i 400 mg/kg m.c./dzień zwiększyła się aktywność aminotransferazy alaniny oraz wzrost poziomu azotu mocznika we krwi. Wartość 100 mg/kg m.c./dzień przyjęto za wartość LOAEL. Wzrost całkowitego stężenia bilirubiny obserwowano u samców i samic narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego stwierdzono u zwierząt narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień uszkodzenia komórek wątrobowych oraz martwicę komórek części środkowej zrazika wątroby (Robinson i in. 1991).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych 1,2-dichlorobenzenu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 5.

Eksperti Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zalecili wartość TLV-TWA *o*-DCB wynoszącą 150 mg/m³ (50 ppm), zapewniając, że wartość ta zabezpieczy ludzi przed działaniem drażniącym na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. W dyrektywie Komisji 98/98/WE 1998 przyjęto stężenie 122 mg/m³ za wartość

NDS *o*-DCB, a w Polsce obowiązująca wartość NDS *o*-DCB wynosi 20 mg/m³. W większości państw wartość NDS *o*-DCB wynosi 300 mg/m³.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych 1,2-dichlorobenzenu w poszczególnych państwach
(RTECS 2001; ACGIH 2001; Rozporządzenie ... 1998)

Państwo	NDS, w mg/m ³	NDS, w mg/m ³
Australia	300	–
Austria	300 "S"	–
Belgia	– "S"	301
Finlandia	300 "S"	450
Niemcy	300 "S"	II, 1 ^c
Japonia	–	150
Holandia	150	301
Polska	20	300
Rosja	–	50
Szwecja	–	C 300
Szwajcaria	450	900
Wlk Brytania	300	600
UE	122	306
USA:		
– ACGIH	150 A4	301
– NIOSH	–	C 300
– OSHA	–	C 300

^aC – stężenie pułapowe.

^bA4 – substancja nie jest klasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi.

^cKategoria II, 1 oznacza, że dla substancji o działaniu układowym wartość pikowych stężeń nie może częściej niż 2 razy, w ciągu 30 min przekraczać 2-krotnie wartości MAK, tj. w przypadku *o*-DCB – 600 mg/m³.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Na podstawie przedstawionych w niniejszym opracowaniu wyników badań działania toksycznego 1,2-dichlorobenzenu można stwierdzić, że związek ten wykazuje działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych i oczu oraz działanie układowe na: ośrodkowy układ nerwowy, układ pokarmowy i układ wydalniczy. *o*-DCB uszkadza przede wszystkim wątrobę i nerki.

Za efekt krytyczny działania *o*-DCB u zwierząt doświadczalnych przyjęto uszkadzające działanie na wątrobę. Podstawą wartości NDS było uszkadzające działanie związku na wątrobę szczurów w doświadczeniu 90-dniowym (Robinson i in. 1991). W doświadczeniu tym obserwowano u zwierząt narażanych *per os* na *o*-DCB w dawce 100 mg/kg m.c./dzień (LOAEL) wzrost aktywności aminotransferazy alaniny i wzrost poziomu azotu mocznika we krwi.

Na podstawie wartości LOAEL obliczono równoważne stężenie *o*-DCB dla człowieka na podstawie wzoru:

$$D_c = D_w \cdot W_h/V_h,$$

gdzie:

- W_h – masa człowieka (70 kg)
- V_h – objętość powietrza wdychana przez 8 h (10 m^3).

Po podstawieniu wartości do wzoru, otrzymujemy:

$$D_c = 100 \text{ mg/kg m.c.} \cdot 70 \text{ kg}/10 \text{ m}^3 = 700 \text{ mg/m}^3,$$

$$\text{NDS} = D_c/U_F,$$

w którym:

– U_F – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:
 $a = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi, $b = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych oraz $d = 2$, współczynnik w wypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL.

$$\text{NDS} = 700 \text{ mg/m}^3/8 = 90 \text{ mg/m}^3.$$

Wyliczona wartość NDS *o*-DCB wynosi 90 mg/m^3 . Wartość ta powinna skutecznie zapobiegać uszkodzeniu wątroby i działaniu drażniącemu związku u narażanych ludzi.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, niezbędnej do ustalenia ze względu na działanie drażniące *o*-DCB, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log Sg$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)},$$

gdzie:

- $u(P) = 1,86$ współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- Sg – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2)
- $\log Sg$ – w granicach od 0,18 do 0,3.

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS}$$

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 90 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 90 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} = 167,31 \div 259,92 \text{ mg/m}^3.$$

Proponujemy, na podstawie przedstawionych obliczeń, przyjęcie wartości NDSCh 1,2-dichlorobenzenu wynoszącej 180 mg/m^3 . Zaleca się oznakowanie związku literą "I", która wskazuje na jego działanie drażniące.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: spirometria, morfologia krwi z rozmazem oraz badania czynności wątroby (AIAT, AspAT, GGTP, bilirubina w surowicy krwi).

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, spirometria oraz badania czynności wątroby (AIAT, AspAT, GGTP oraz bilirubina w surowicy krwi).

Częstość badań okresowych: co rok lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, spirometria oraz badania czynności wątroby (AIAT, AspAT, GGTP oraz bilirubina w surowicy krwi).

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, skóra, spojówki, układ krwiotwórczy (białokrwińkowy) oraz wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe stany zapalne spojówek, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, kontaktowe zapalenie skóry, choroby układu krwiotwórczego (szczególnie białokrwińkowe) oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach podczas trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENICTWO

ACHIH (2000) Documentation of threshold limit values. Ed. 6. Cincinnati.

ACGIH (2001) Guide to occupational exposure values.

Andersen K.J., Leighty E.G., Takahashi M.T. (1972) Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. *J. Agric. Food Chem.* 20, 649-656 (cyt. za Monographs... 1999).

Azouz W.M., Parke D.V., Williams R.T. (1953) The determination of catechols in urine, and formation of catechols in rabbits receiving halogenobenzenes and other compounds. Dichydroxylation in vivo. *Biochem. J.* 55, 146-151.

Azouz W.M., Parke D.V., Williams R.T. (1955) The metabolism of halogenobenzenes: ortho- and para-dichlorobenzenes. *Biochem. J.* 59, 410-415.

Cameron G.R. i in. (1937) The toxicity of certain chlorine derivatives of benzene, with special reference to *o*-dichlorobenzene. *J. Pathol. Bacteriol.* 44, 281-296 (cyt. za ACGIH 2000).

Colacci A. i in. (1990) In vivo and in vitro interaction of 1,2-dichlorobenzene with nucleic acids and proteins of mice and rats. *Tumori* 76, 339-344 (cyt. za Monographs... 1999).

Dyrektywa Komisji 98/98/WE z dnia 15 grudnia 1998 r. – 25 ATP do dyrektywy Rady 67/548/EWG.

Elkins H.B. (1959) The chemistry of industrial toxicology. 2nd ed., 150. New York, John and Sons (cyt. za ACGIH 2000).

Girard R. i in. (1969) Severe hemopathies and exposure to chlorinated derivatives of benzene (in relation to 7 cases). *J. Med. Lyon* 50, 771-773 (cyt. za ACGIH 2000).

Grant W.M. (1986) Toxicology of the eye. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 321-322.

Haworth S. i in. (1983) *Salmonella mutagenicity* test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(1), 3-142 (cyt. za Monographs... 1999).

Hollingsworth R.L. i in. (1958) Toxicity of *o*-dichlorobenzene studies on animals and industrial experience. *AMA Arch. Ind. Health.* 17, 180-187.

Hayes W.C. i in. (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 190-202 (cyt. za ACGIH 2000).

HSDB (2001), (komputerowa baza danych).

Jacobs A., Blangetti M., Hellmund E. (1974) Accumulation of Noxious Chlorinated Substances from Rhine River Water in the Fatty Tissue of Rats. *Vom Wasser.* 43, 259-274 (cyt. za ACGIH 2000).

Kenaga E.E. (1966) Pesticide reference standards of entomological society of america. *Bull. Entomol. Soc. Am.* 12, 117-124 (cyt. za ACGIH 2000).

Mohtashamipur E. i in. (1987) The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis* 2, 111-113 (cyt. za Monographs... 1999).

Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (1999) Lyon, IARC 73, 223-276.

Murty R.C., Holovack M.J. (1985) Induction of sperm abnormalities in rats treated with *ortho*-dichlorobenzene. *J. Am. Coll. Toxicol.* 4, 224 (cyt. za ACGIH 2000).

NTP (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichlorobenzene. Technical Report Series 255, National Toxicology Program (cyt. za ACGIH 2000).

Paolini M. i in. (1998) Isolation of a novel metabolizing system enriched in phase-II enzymes for short-term genotoxicity bioassays. *Mutat. Res.* 413, 205-217 (cyt. za *Monographs...* 1999).

Parke D.V., Williams R.T. (1955) The metabolism of halogenobenzenes. (a) Meta-dichlorobenzene. (b) Further observations on the metabolism of chlorobenzene. *Biochem.* 59, 415-422 (cyt. za ACGIH 2000)

Przeździecki Z. (1976) Biologiczne przemiany substancji toksycznych. Warszawa, PWN.

Riedel H. (1941) A few observations concerning ortho-dichlorobenzene. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 10, 546-549 (cyt. za ACGIH 2000).

Robinson M. i in. (1991) Ten- and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichlorobenzene administered by oral gavage to Sprague-Dawley rats. *Drug. Chem. Toxicol.* 14, 83-112.

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 11 września 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników narażonych na te czynniki. DzU nr 121, poz. 571.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 79, poz. 513 z późniejszymi zmianami. DzU 2001, nr 4 poz. 36.

Shimizu N., Yasui Y., Matsumoto N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* – a series of chloro- or fluoronitrobenzene derivatives. *Mutat. Res.* 116, 217-238 (cyt. za *Monographs...* 1999).

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, 472-481 (cyt. za *Monographs...* 1999).

RTECS (2001), (komputerowa baza danych).

Tolot i in. (1969) Rapid proliferative myelosis. Chlorinated benzene derivatives as a possible cause. *J. Med. Lyon* 50(1164), 761-768 (cyt. za ACGIH 2000).

Ware S., West W.L. (1977) Investigation of selected potential environmental contaminants: halogenated benzenes. EPA 560/2-77-004; NTIS Pub. No. PB-273-206. National Technical Information Service, Springfield, VA (cyt. za ACGIH 2000).

Varshavskaya S.P. (1967) The hygienic standardization of mono- and dichlorobenzenes in reservoir waters. *Nauch. Tr. Aspir. Ordinators. Pervyi Mosk. Med. Inst.* 175-177 (cyt. za ACGIH 2000).

Zapata-Gayon C., Zapata-Gayon N., Gonzales-Angulo A. (1982) Clastogenic chromosomal aberrations in 26 individuals accidentally exposed to ortho dichlorobenzene vapors in the National Medical Center in Mexico City. *Arch. Environ. Health* 37, 231-235.

RENATA SOĆKO, SŁAWOMIR CZERCZAK

1,2-Dichlorobenzene

A b s t r a c t

1,2-Dichlorobenzene is a colorless to pale yellow liquid with a pleasant aromatic odor. 1,2-Dichlorobenzene is mainly used as an intermediate in the syntheses of organic compounds, such as 3,4-dichloroaniline, and in the syntheses of herbicides. It is used as an industrial solvent, a degreasing agent, a heat-exchange medium, a deodorant for garbage and sewage, an engine cleaner, and an intermediate in dye manufacture. 1,2-Dichlorobenzene is also used as an insecticide and a fumigant for controlling peach tree borers, bark beetles, grubs, and termites.

The acute toxicity of 1,2-dichlorobenzene for laboratory animals is slight to moderate by all routes of administration. The dermal LD₅₀ for rabbits is >10000 mg/kg, and the oral LD₅₀ for rats is 500 ÷ 2138 mg/kg.

The liquid and vapour phases of 1,2-dichlorobenzene are irritating to the eyes, skin and mucous membranes. Injury of the liver and injury of the kidneys occur at high concentrations. 1,2-dichlorobenzene can cause severe dermatitis, headaches, dizziness, depression of central nervous system and other systemic injury.

Basing on the results obtained after exposure of rats to 1,2-dichlorobenzene per os in dose of 100 mg/kg body (LOAEL) weight for 3 months, which caused injury of livers, the concentration of 90 mg of 1,2-dichlorobenzene/m³ is proposed as a maximum exposure limit (maximum admissible concentration) with an I (irritation) notation. According to the irritant effect of 1,2-dichlorobenzene, the value of MAC(STEL) 180 mg/m³ is recommended.

A maximum admissible concentration of 90 mg/m³ for 1,2-dichlorobenzene is recommended to protect against eye irritation reported in humans and liver toxicity observed in rats.