

dr KRYSZYNA SITAREK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Uwodornione terfenyle

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 12,5 mg/m³
NDSCh: -
NDSP: -

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.11.2008

Słowa kluczowe: uwodornione terfenyle, NDS, narażenie zawodowe.

Keywords: hydrogenated terphenyls, TLV, occupational exposure.

Uwodornione terfenyle (C₆H_n)₃ są mieszaniną izomerów *orto*-, *meta*- i *para*-terfenyli o różnym stopniu uwodornienia. Uwodornione terfenyle są używane jako: smary, hydrauliczne płyny chłodzące, chłodziwo w reaktorach atomowych, rozpuszczalniki barwników stosowanych do otrzymywania bezwęglowego papieru kopiującego oraz do produkcji takich tworzyw sztucznych, jak polichlorek winylu.

Uwodornione w 40% terfenyle (HB-40) należą do substancji nietoksycznych w warunkach narażenia ostrego. Medialne dawki śmiertelne (LD₅₀) po podaniu do żołądka szczurów wynoszą, w zależności od techniki podania substancji, od 10 200 mg/kg (do przelyku) do 17 500 mg/kg (cewnikiem bezpośrednio do żołądka). Medialne stężenie śmiertelne (LC₅₀) HB-40 dla szczurów wynosi 11 100 mg/m³ po 4 h narażenia na aerozol tego związku. Nie stwierdzono mutagennego, genotoksycznego ani rakotwórczego działania uwodornionych terfenyli w testach przeprowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro*. W dawkach nietoksycznych dla matek uwodornione terfenyle nie indukowały wad wrodzonych u potomstwa szczurów.

Analiza wyników badań toksyczności uwodornionych terfenyli dla zwierząt laboratoryjnych nie pozwala na wskazanie skutku krytycznego. Stwierdzono wprawdzie w następstwie narażenia, przede wszystkim drogą inhalacyjną i w mniejszym stopniu drogą pokarmową – wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby oraz zmiany aktywności enzymów wątrobowych, ale zmiany te miały raczej charakter adaptacyjny niż wskazywałyby na toksyczne działanie uwodornionych terfenyli. Podstawą

¹ Wartość NDS uwodornionych terfenyli jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia uwodornionych terfenyli została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2010, nr 1(63).

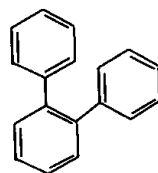
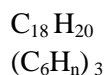
wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) uwodornionych terfenyli było badanie toksyczności inhalacyjnej uwodornionego w 40% Terminolu 66 o stężeniach: 10; 100 lub 500 mg/m³, na który szczury obu płci narażano przez 14 tygodni, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Do wyliczenia wartości NDS uwodornionych terfenyli przyjęto wartość LOAEL 100 mg/m³ i łączny współczynnik niepewności równy 8. Wyliczona wartość NDS uwodornionych terfenyli wynosi 12,5 mg/m³. Uwodornione terfenyle nie działają drażniąco, dlatego nie ma podstaw do ustalania dla nich wartości najwyższego stężenia chwilowego (NDSCh).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

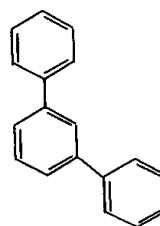
Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka uwodornionych terfenyli nieradioaktywnych (ACGIH 2001; IPCS 2001; Sittig's... 2002):

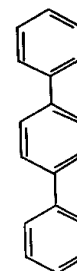
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



orto-terfenyl



meta-terfenyl



para-terfenyl

- nazwa chemiczna: uwodornione terfenyle
- nazwa CAS: hydrogenated terphenyls
- numer CAS: 61788-32-7
- numer EINECS: 262-967-7
- synonimy: częściowo uwodorniony terfenyl, uwodornione difenylobenzeny, uwodornione fenylobenzeny
- nazwy handlowe: HB-40, Terminol[®] 66 – płyn chłodzący.

Uwodornione terfenyle (C_6H_n)₃ są mieszaniną izomerów *orto*-, *meta*- i *para*-terfenyli w różnym stopniu uwodornionych. Istnieje pięć stopni uwodornienia każdego z izomerów terfenyli.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne uwodornionych w około 40% terfenyli nieradioaktywnych (ACGIH 2001; IPCS 2001; Sittig's... 2002):

- postać i wygląd: przezroczysta, oleista ciecz o jasnożółtej barwie i charakterystycznym niezbyt silnym zapachu
- masa cząsteczkowa: 241 (średnio)
- temperatura wrzenia: 340 °C

– temperatura zapłonu	157 °C (metoda tygla zamkniętego); 174 °C (metoda tygla otwartego)
– temperatura samozapłonu	374 °C
– względna gęstość właściwa	1,003 ÷ 1,009 (woda = 1)
– prężność par	13 Pa (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalność	praktycznie nierozpuszczalny w wodzie w temp. 25°C, miesza się w temperaturze pokojowej z wieloma węglowodorami i chlorowanymi węglowodorami oraz estrami
– współczynniki przeliczeniowe	1 ppm \approx 9,86 mg/m ³ i 1 mg/m ³ \approx 0,102 ppm.

Uwodornione terfenyle, a także: tworzywa sztuczne, popularne polimery, gumy, asfalty oraz smoły, słabo rozpuszczają się w acetonie, a w etanolu jedynie w 6%. Związki te pod wpływem wysokiej temperatury mogą uwalniać: drażniące pary, tlenek i ditlenek węgla, węglowodory, dymy oraz sadze.

Uwodornione terfenyle nie znajdują się w tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1–1355 ze zm.).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Uwodornione terfenyle są używane jako płyny chłodzące – rozpuszczalniki barwników stosowanych do otrzymywania bezwęglowego papieru kopiującego. Stosuje się je ponadto do produkcji takich tworzyw sztucznych, jak polichlorek winylu. Związki te są używane również jako: smary, hydrauliczne płyny chłodzące i chłodziwo w reaktorach atomowych. Jako płyny chłodzące najczęściej są stosowane terfenyle uwodornione w 40%. NIOSH szacuje, że w latach 1981-1983 w USA ponad 32 000 pracowników było narażonych zawodowo na uwodornione terfenyle (ACGIH 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat zatruc ostrych ludzi uwodornionymi terfenylami.

Wyniki dwóch testów płatkowych wykonanych na 101 osobach wskazują, że uwodornione terfenyle nie działają uczulającego (IUCLID 2000).

W zamieszczonej w ACGIH (2001) niepublikowanej informacji podano, że przedłużony kontakt z przegrzаныmi uwodornionymi terfenylami (40%) może powodować u ludzi: uszkodzenia skóry, podrażnienie górnych dróg oddechowych i przemijające podrażnienie spojówek po dostaniu się do oka. Stężenia substancji w powietrzu nie były jednak badane. Nie stwierdzono podrażnień dróg oddechowych u pracowników, którzy byli narażeni na nieprzegrzane uwodornione terfenyle (40%) w środowisku pracy.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Ocena stanu zdrowia 47 pracowników elektrowni atomowych mających stały kontakt z nienapromieniowanymi i napromieniowanymi uwodornionymi terfenylami (40%) przez okres od 6 miesięcy do 7 lat nie ujawniła: zaburzeń układu oddechowego, układu krążenia, a także zmian parametrów biochemicznych i hematologicznych krwi. U żadnego z badanych pracowników nie stwierdzono także uczuleń skóry oraz nowotworów skóry. Stężenia uwodornionych terfenyli (40%) w powietrzu w okolicy instalacji chłodzącej reaktor wynosiły 0,89 mg/m³, a w innych miejscach, w których pracowali badani, stężenia były znacznie mniejsze i wynosiły 0,094 mg/m³ (ACGIH 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Uwodornione w 40% terfenyle (HB-40) znajdują się poza klasyfikacją pod względem toksyczności ostrej. Medialne dawki śmiertelne (LD₅₀) po podaniu do żołądka szczurów wynoszą, w zależności od techniki podania substancji, od 10 200 do 17 500 mg/kg. W pierwszym przypadku substancję podawano zgłębnikiem do przełyku, a w drugim przypadku – cewnikiem bezpośrednio do żołądka szczurów podczas narkozy. Uwodornione w 40% terfenyle po podaniu do żołądka szczurów w dawkach letalnych lub subletalnych powodowały zmniejszenie aktywności zwierząt, biegunkę i wychudzenie. Wartość LD₅₀ po podaniu uwodornionych terfenyli cewnikiem bezpośrednio do żołądka myszy wynosi 12 500 mg/kg masy ciała (IUCLID 2000).

Medialna dawka śmiertelna uwodornionych terfenyli dla królików, którym substancję nałożono na skórę na 24 h wynosi 6800 mg/kg masy ciała. Na skórze królików, w miejscu kontaktu powstało zaczerwienienie, obrzęk i tworzyły się strupy po 24 h narażenia zamkniętego (IUCLID 2000).

Medialne stężenie śmiertelne (LC₅₀) uwodornionych w 40% terfenyli dla szczurów po 4 h narażenia na aerozol tego związku ustalono na poziomie 11 100 mg/m³ (IUCLID 2000). W następstwie narażenia inhalacyjnego o toksycznych stężeniach uwodornione w 40% terfenyle działały drażniąco na błony śluzowe i powodowały zmniejszenie masy ciała zwierząt. Zmiany te ustępowały w ciągu 14 dni od zakończenia narażenia inhalacyjnego (IUCLID 2000). W tabeli 1. przedstawiono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych uwodornionych terfenyli dla zwierząt laboratoryjnych.

Tabela 1.

Ostra toksyczność uwodornionych terfenyli (IUCLID 2000)

Gatunek zwierząt	Liczba i płeć zwierząt	Droga podania	Wartości, LD ₅₀ /LC ₅₀	Objawy działania toksycznego
Szczur	2 samce 2 samice	<i>per os</i>	10 200 mg/kg	zmniejszenie aktywności, osłabienie mięśniowe, wychudzenia
Szczur	6 samców	cewnikiem bezpośrednio do żołądka	17 500 mg/kg	nie podano
Szczur	5 samic	<i>per os</i>	> 24 000 mg/kg	nie podano
Szczur	5 samców 5 samic	<i>per os</i>	> 10 000 mg/kg	zmniejszenie aktywności, biegunka

cd. tab. 1.

Gatunek zwierząt	Liczba i płeć zwierząt	Droga podania	Wartości, LD ₅₀ /LC ₅₀	Objawy działania toksycznego
Mysz	5 samców	cewnikiem bezpośrednio do żołądka	12 500 mg/kg	nie podano
Szczur	5 samców 5 samic	inhalacyjna, 4 h, aerozol	11 100 mg/m ³	podczas narażenia: zmniejszenie aktywności, łzawienie, ślinienie, ptoza; wszystkie objawy ustąpiły po 1 h od zakończenia narażenia
Szczur	6 samców 6 samic	inhalacyjna, 4 h, aerozol	> 4300 mg/m ³	ślinienie, wydzielina z nosa i oczu tworząca strupy, utrudniony oddech, wyraźne osłabienie i zmniejszenie masy ciała; wszystkie powyższe objawy były odwracalne w ciągu 14 dni od zakończenia narażenia
Królik	2 samce 2 samice	dermalne narażenie zamknięta, 24 h	6800 mg/kg	w miejscu kontaktu: zaczerwienienie, obrzęk, tworzenie strupów, martwica
Królik	5 samców 5 samic	dermalne narażenie zamknięta, 24 h	> 2000 mg/kg	nie podano

Therminol 66 (uwodornione w 40% terfenyle) podany jednorazowo zgłębnikiem do żołądka samcom szczura w dawkach 100 lub 300 mg/kg masy ciała nie wywierał ostrego działania toksycznego. Podobnie jak inhalacyjne narażenie na ten związek o stężeniu 350 mg/m³ przez 6 h. Po jednorazowym narażeniu zwierząt na Therminol 66 *per os* lub inhalacyjnie nie obserwowano zmian aktywności hydroksylazy węglowodorów aromatycznych w wątrobie. Zmniejszenie aktywności tego enzymu stwierdzano natomiast w nerkach szczurów, którym podano *per os* dawkę 100 mg/kg m.c. Therminolu 66. Różnice w aktywności tego enzymu nie zależały od wielkości dawki substancji, którą podano szczurom. U zwierząt sekcjonowanych po 48 h od zakończenia narażenia o stężeniu 350 mg/m³ aktywność *O*-deetylazy etoksykumaryny w wątrobie była większa (Brewster i in. 1992).

Krótkotrwałe (do 8 dni) narażenie myszy na HB-40 o stężeniu 500 mg/m³ przez 4 ÷ 7 h/dzień spowodowało przemijające ultrastrukturalne zmiany w komórkach nabłonka oddechowego płuc. Zmiany te polegały na wakuolizacji komórek, występowały po 2 dniach narażenia i ustępowały w kilka dni po jego zakończeniu (ACGIH 2001).

Wyniki cytowanych w bazie IUCLID (2000) trzech prac, których celem była ocena działania drażniącego uwodornionych terfenyli na skórę królika są niejednoznaczne. W każdym z testów badaną substancję наносzono na skaryfikowaną i nieuszkodzoną skórę oraz zabezpieczano opatrunkiem na 24 h. Na podstawie uzyskanych wyników testów uwodornione terfenyle zaklasyfikowano jako niedrażniące, słabo lub umiarkowanie drażniące na skórę. Nie wykazano działania drażniącego uwodornionych terfenyli po aplikacji do oka królika (IUCLID 2000)

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wykonano badanie toksyczności inhalacyjnej uwodornionego w 40% Therminolu 66 dla szczurów obu płci. Zwierzęta przez 14 tygodni narażano na związek o stężeniach: 10; 100 lub 500 mg/m³, przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. W grupie zwierząt narażanych na związek o stężeniu 100 mg/m³ stwierdzono u samców wzrost względnej masy wątroby, a u samic: wzrost stężeń białka całkowitego, albumin oraz wapnia w surowicy krwi. Natomiast u samców narażanych na Therminol 66 o stężeniu 500 mg/m³ obserwowano: zmniejszenie masy ciała, wzrost względnej

i bezwzględnej masy wątroby oraz wzrost stężenia azotu mocznikowego, a u samic: zmniejszenie stężenia glukozy, wzrost stężeń białka całkowitego, albumin i wapnia oraz zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej w surowicy krwi (tab. 2.). Wartość NOAEL ustalono na poziomie 10 mg/m³ (Farr i in. 1989).

Tabela 2.

Skutki działania toksycznego Therminolu 66 (uwodornionego w 40%)

Gatunek zwierząt	Liczba i płeć zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	12 samców 12 samic	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni/tydz. 14 tygodni	10; 100; 500 mg/m ³	10 mg/m ³ – bez zm.; 100 mg/m ³ – samce: wzrost względnej masy wątroby; samice: wzrost stężeń białka całkowitego, albumin i wapnia; 500 mg/m ³ samce: zmniejszenie masy ciała, wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby, wzrost stężenia azotu mocznikowego; samice: obniżenie stężenia glukozy, wzrost stężeń białka całkowitego, albumin i wapnia oraz zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; wartość NOAEL – 10 mg/m ³	Farr i in. 1989
Szczur	5 samców	inhalacyjna	14 dni	25; 250; 1200 mg/m ³	250; 1200 mg/m ³ – zależne do stężenia w powietrzu zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrost bezwzględnej masy wątroby; aktywność <i>O</i> -deetylazy etoksykumaryny i hydroksylazy węglowodorów aromatycznych u szczurów istotnie wzrosła w wątrobie w grupach narażanych na związek o stężeniach 250 i 1200 mg/m ³ , a zmniejszyła się aktywność hydroksylazy w nerkach szczurów z grupy narażanej na związek o stężeniu 1200 mg/m ³ , natomiast aktywność <i>O</i> -deetylazy etoksykumaryny w nerkach nie uległa istotnym zmianom; wartość NOAEL = 25 mg/m ³	Brewster i in. 1992

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Liczba i płeć zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	12 samców 12 samic	dożołądkowo w paszy	14 tygodni	4; 15,9; 156 mg/kg (50; 200 i 2000 ppm)	4; 15,9 mg/kg – bez zm.; 156 mg/kg – samice: zmniejszenie masy ciała, wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby, nerek i nadnerczy; samce wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby, wzrost liczby płytek krwi; wartość NOAEL – 15,9 mg/kg m.c.	<i>Farr i in.</i> 1989
Szczur	5 samców	dożołądkowo w paszy	14 dni	2,5; 12,5 i 125 mg/kg (100; 500 i 5000 ppm)	125 mg/kg – zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrost bezwzględnej masy wątroby; aktywność hydroksylazy węglowodorów aromatycznych w wątrobie szczurów z grupy otrzymującej dawkę 2,5 mg/kg m.c. (100 ppm) uległa istotnemu zmniejszeniu, natomiast istotnie wzrosła w wątrobie szczurów z grupy narażanej na dawkę 125 mg/kg m.c. (5000 ppm); aktywność tego enzymu w nerkach, była istotnie mniejsza u szczurów karmionych paszą o stężeniu 5000 ppm; istotnie wzrosła aktywność <i>O</i> -deetylazy etoksykumaryny w wątrobie szczurów, które w paszy otrzymywały dawkę 125 mg/kg m.c. (5000 ppm); natomiast aktywność tego enzymu w nerkach zwierząt narażanych i z grupy kontrolnej nie różniła się istotnie; wartość NOAEL – 12,5 mg/kg m.c.	<i>Brewster i in.</i> 1992
Szczur	nie podano	<i>per os</i>	16 tygodni	250; 600; 1200 mg/kg	250 mg/kg m.c. bez zm.; 600 mg/kg – odwracalne uszkodzenie nerek, 1200 mg/kg – nieodwracalne śródmiąższowe zapalenie nerek	ACGIH 2001

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Liczba i płeć zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Królik	nie podano	dermalna	6 h/dz. 21 dni	125; 500; 2000 mg/kg	słabe do umiarkowanego zaczerwienienie, obrzęk, zmniejszenie napięcia skóry, złuszczenie, skóra stwardniała; u niektórych zwierząt skóra zbieleła, z rozstępami i podskórnymi wylewami krwawymi; w badaniu mikroskopowym stwierdzono rozrost warstwy kolczystej, rogowacenie i nacieki zapalne; w skórze królików z grupy otrzymującej 2000 mg/kg – mikroropnie w miejscu aplikacji substancji; nie stwierdzono działania układowego w żadnej grupie zwierząt narażanych	ACGIH 2001

W badaniu *Brewster* i in. (1992) szczury narażano inhalacyjnie na Therminol 66 o stężeniach: 25; 250 lub 1200 mg/m³ przez 14 dni. Przyrost masy ciała zwierząt narażanych na związek o stężeniu 250 lub 1200 mg/m³ był mniejszy, a bezwzględna masa wątroby większa niż u zwierząt z grupy kontrolnej. Wykazano zależność tych zmian od wielkości stężenia Therminolu 66 (tab. 2.). Ponadto u szczurów z grup narażanych na związek o stężeniach 250 lub 1200 mg/m³ aktywność *O*-deetylazy etoksykumaryny i hydroksylazy węglowodorów aromatycznych była w wątrobie istotnie większa, a aktywność hydroksylazy w nerkach szczurów z grupy narażanej na uwodornione terfenyle o stężeniu 1200 mg/m³ istotnie mniejsza w porównaniu z wartościami w grupie kontrolnej. Aktywność *O*-deetylazy etoksykumaryny w nerkach szczurów narażanych inhalacyjnie na wymienione wcześniej stężenia Therminolu 66 nie uległa istotnym zmianom (tab. 2.). Na podstawie wyników omówionych badań ustalono wartość NOAEL na poziomie 25 mg/m³ (*Brewster* i in. 1992).

Szczurom podawano w paszy przez 14 tygodni uwodorniony w 40% Therminol 66 o stężeniach: 50; 200 lub 2000 ppm. Autorzy pracy, na podstawie wielkości dobowego spożycia i masy ciała zwierząt, bez uwzględnienia płci, wyliczyli średnie dawki dzienne Therminolu 66 dla szczura. Wynosiły one odpowiednio: 4; 15,9 oraz 156 mg/kg masy ciała. Stwierdzono zmniejszenie masy ciała i wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby, nerek i nadnerczy u narażanych samic otrzymujących największą dawkę związku – 156 mg/kg m.c., natomiast u samców wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby i wzrost liczby płytek krwi (tab. 2.). Nie stwierdzono toksycznego działania Therminolu 66 u szczurów narażanych na dwie mniejsze dawki. Wartość NOAEL na podstawie wyników badania ustalono na poziomie 15,9 mg/kg masy ciała (*Farr* i in. 1989).

W kolejnym badaniu *Brewster* i in. (1992) podawali szczurom Therminol 66 w paszy o stężeniach: 100; 500 lub 5000 ppm (co odpowiada dawkom dziennym wynoszącym: 2,5; 12,5; 125 mg/kg) przez 14 dni. Tak dobrane dawki przy podawaniu z paszą (2,5; 12,5 i 125 mg/kg m.c.) były ekwiwalentne stężeniom stosowanym przy narażeniu inhalacyjnym zwierząt (25; 250 lub 1200 mg/m³). W grupie narażanej na Therminol 66 podawany w paszy w największej dawce (125 mg/kg m.c.) obserwowano zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej i wzrost bezwzględnej masy wątroby. Aktywność hydroksylazy węglowodorów aroma-

tycznych w wątrobie szczurów z grupy otrzymującej dawkę 2,5 mg/kg m.c. (100 ppm) uległa istotnemu zmniejszeniu, natomiast istotnie wzrosła w wątrobie szczurów z grupy otrzymującej dawkę 125 mg/kg m.c. (5000 ppm) w porównaniu z wartościami w grupie kontrolnej. Aktywność tego enzymu w nerkach była istotnie mniejsza u szczurów karmionych paszą o najwyższym stężeniu Therminolu 66 wynoszącym 5000 ppm. Aktywność *O*-deetylazy etoksykumaryny w wątrobie szczurów spożywających Therminol 66 w paszy w dawce dziennej 125 mg/kg m.c. (5000 ppm) była istotnie większa, zaś aktywność tego enzymu w nerkach zwierząt narażanych i z grupy kontrolnej nie różniła się istotnie (tab. 2). Na podstawie omówionego badania dawkę 12,5mg/kg m.c. Therminolu 66 przyjęto za wartość NOAEL.

Autorzy pracy *Brewster* i in. (1992) oceniając łącznie wyniki badań toksyczności Therminolu 66 dla szczurów, którym testowaną substancję podawano w paszy o stężeniach: 0; 100; 500 lub 5000 ppm (0; 2,5; 12,5 lub 125 mg/kg m.c./dzień) przez 14 dni lub narażali zwierzęta inhalacyjnie na związek o stężeniach: 0; 25; 250 lub 1000 mg/m³, stwierdzili, że:

- indukcję enzymów metabolizujących ksenobiotyki obserwowano tylko w następstwie narażenia na duże dawki/stężenia Therminolu 66
- wątroba jest istotniejszym narządem docelowym działania Therminolu 66 niż nerki
- *O*-deetylaza etoksykumaryny to enzym bardziej czuły na indukcję przez Therminol 66 niż hydroksylaza węglowodorów aromatycznych
- wyraźniejszy skutek toksyczny działania Therminolu 66 stwierdzano w następstwie narażenia inhalacyjnego niż po podaniu substancji w paszy.

Szczurom podawano do żołądka przez 16 tygodni Therminol 66 w dawkach: 250; 600 lub 1200 mg/kg m.c. Nie stwierdzono działania toksycznego testowanej substancji po dawce 250 mg/kg m.c. Natomiast po podaniu dawki 600 mg/kg m.c. u szczurów występowały odwracalne uszkodzenia nerek, a po podaniu dawki 1200 mg/kg m.c. – nieodwracalne śródmiąższowe zapalenie nerek (ACGIH 2001).

W badaniu toksyczności dermalnej Therminolu 66 królikom наносono na skórę testowaną substancję w dawkach: 125; 500 lub 2000 mg/kg m.c. przez 21 dni. Czas narażenia dziennego wynosił 6 h. Na skórze zwierząt stwierdzono: zaczerwienienie od słabego do umiarkowanego, obrzęk, zmniejszenie napięcia skóry, złuszczenie i stwardnienie skóry. U niektórych zwierząt skóra była zbielała, z rozstępami i podskórnymi wylewami krwawymi. W badaniu mikroskopowym stwierdzono rozrost warstwy kolczystej, rogowacenie i nacieki zapalne. W skórze królików z grupy otrzymującej związek w dawce 2000 mg/kg m.c. występowały mikroropnie w miejscu aplikacji substancji. Nie stwierdzono działania układowego związku u zwierząt narażanych drogą dermalną w powyższych dawkach (ACGIH 2001).

W bazie IUCLID (2000) przedstawiono niepublikowane dane na temat toksyczności uwodornionych terfenyli dla zwierząt w następstwie narażenia drogą pokarmową lub inhalacyjną. Stwierdzono, że narażenie szczurów obu płci na uwodornione terfenyle o stężeniu 11 lub 51 mg/m³ przez 6 miesięcy spowodowało u samców: zmniejszenie masy wątroby, zmniejszenie stężenia glukozy i azotu mocznikowego oraz wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, natomiast u samic – zmniejszenie stężenia glukozy i aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Na podstawie wyników omówionych badań wyznaczono wartość NOAEL na poziomie 11 mg/m³ i wartość LOAEL na poziomie 51 mg/m³ (tab. 3.). Natomiast narażenie inhalacyjne na testowaną substancję o stężeniu: 14; 50 lub 237 mg/m³ przez miesiąc spowodowało jedynie zmniejszenie aktywności ruchowej u szczurów narażonych na związek o stężeniu 237 mg/m³ (tab. 3.).

Tabela 3.

Skutki działania toksycznego uwodornionych terfenyli u zwierząt w następstwie wielokrotnego narażenia (IUCLID 2000)^a

Gatunek zwierząt	Liczba i płeć zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenia	Objawy działania toksycznego
Szczur	15 samców 15 samic	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 182 dni	11 lub 51 mg/m ³	11 mg/m ³ – bez zmian; 51 mg/m ³ – u samców: zmniejszenie masy wątroby, stężenia glukozy, stężenia azotu mocznikowego, wzrost aktywności aminotransferaz; u samic – zmniejszenie stężenia glukozy, aktywności aminotransferazy asparagina- nowej; wartość NOAEL – 11 mg/m ³ i LOAEL – 51 mg/m ³
Szczur	5 samców 5 samic	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 30 dni	14; 50; 237 mg/m ³	14 i 50 mg/m ³ – bez zmian, 237 mg/m ³ – zmniejszenie aktywności ruchowej pod- czas narażenia; wartość NOAEL – 237 mg/m ³
Mysz	16 zwierząt (płci nie podano)	inhalacyjna	7 h/dzień maks. 8 dni + 56 dni obser- wacji po narażeniu	50 mg/m ³	zmiany w mitochondriach pęcherzyków płucnych typu II odwracalne w okresie 42 dni po zakończeniu nara- żenia wartość NOAEL – 50 mg/m ³
Mysz	16 zwierząt (płci nie podano)	inhalacyjna	7 h/dzień maks. 4 dni + 56 dni obser- wacji po narażeniu	50 mg/m ³	wakualizacja w mitochon- driach pęcherzyków płuc- nych typu II odwracalna w okresie 42 dni po zakończe- niu narażenia; wartość NOAEL – 50 mg/m ³
Szczur	15 samców 15 samic	dożołądkowa w paszy	90 dni	6; 18; 60 mg/kg m.c./dzień (100; 300; 1000 ppm)	6 mg/kg – samice: większa liczba zwierząt, które padły, spowodowana ostrymi in- fekcjami dróg oddechowych, 18 mg/kg bez zmian; 60 mg/kg samice: większa liczba zwierząt, które padły, spowodowana ostrymi in- fekcjami dróg oddechowych, większa masa wątroby, ne- rek i mózgu; wartość NOAEL – 18 mg/kg m.c.; wartość LOAEL – 60 mg/kg m.c.

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Liczba i płeć zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenia	Objawy działania toksycznego
Szczur	5 samców 5 samic	dożołądkowa w paszy	14 dni	60; 300; 600; 1200 mg/kg/dzień (1000; 5000; 10 000; 20 000 ppm)	60 mg/kg – wzrost masy wątroby; 300 mg/kg – samice: zmniejszenie masy ciała, wzrost masy wątroby, śledziony, na powierzchni wątroby jasnobrązowe ogniskowe plamy; samce: wzrost masy wątroby, na powierzchni wątroby jasnobrązowe ogniskowe plamy; 600 mg/kg – samce: zmniejszenie masy ciała, wzrost spożycia paszy, wzrost masy wątroby; samice: zmniejszenie masy ciała, wzrost masy śledziony i wątroby; 1200 mg/kg – samce: zwiększenie liczby zwierząt, które padły, zmniejszenie masy ciała, wzrost spożycia paszy, zmniejszenie masy nerek, wzrost masy wątroby; samice: zmniejszenie masy ciała, wzrost masy śledziony i wątroby, zmniejszenie masy nerek; wartość NOAEL – 60 mg/kg m.c.; wartość LOAEL – 300 mg/kg m.c.
Szczur	10 samców 10 samic	dożołądkowa w paszy	42 dni narażenia + 28 dni obserwacji po narażeniu	60 mg/kg/dzień (1000 ppm)	60 mg/kg – bez zmian wartość NOAEL – 60 mg/kg
Szczur	6 samców 6 samic	<i>per os</i>	5 dni/tydz. przez 70 dni	1,0; 4,0; 10,0 mg/kg m.c.	1,0 mg/kg – samice + samce: rozległe zwyrodnienie i martwica wątroby i nerek, zwyrodnienie mózgu; 4,0 mg/kg – samice + samce: zwiększenie liczby zwierząt, które padły, rozległe zwyrodnienie i martwica wątroby i nerek, zwyrodnienie mózgu; samce: zmniejszenie masy ciała; 10,0 mg/kg – samice + samce: zwiększenie liczby zwierząt, które padły, biegunka, zmniejszenie masy ciała, rozległe zwyrodnienie i martwica wątroby i nerek, zwyrodnienie mózgu; wątroba wydaje się być pierwotnym narządem docelowym, jednakże nie może to

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Liczba i płeć zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenia	Objawy działania toksycznego
Mysz	10 samców	cewnikiem bezpośrednio do żołądka (zwierzęta w stanie narkozy)	112 dni + 183 dni obserwacji po narażeniu	1 ÷ 2 dawki/tydz. zakres dawek: 20 ÷ 2000 mg/kg m.c.	być definitywnie uznane, gdyż częstość obserwowanych zmian nie zależała od wielkości dawki lub płci zwierząt; wartość LOAEL – 1,0 mg/kg m.c. 250 mg/kg m.c. – bez zmian; 600 mg/kg – odwracalne śródmiąższowe zapalenie nerek; 1200 mg/kg – nieodwracalne śródmiąższowe zapalenie nerek wartość NOAEL – 600 mg/kg m.c., wartość LOAEL – 1200 mg/kg m.c.

^a Przedstawione w tabeli dane, cytowane za bazą IUCLID (2000) pochodzą z niepublikowanych, powszechnie niedostępnych opracowań.

Inhalacyjne narażenie myszy na uwodornione terfenyle o stężeniu 50 mg/m³ przez 4 lub 8 dni, a następnie 56-dniowa obserwacja zwierząt po zakończeniu narażenia spowodowała zmiany w mitochondriach pęcherzyków płucnych typu II, odwracalne w okresie 42 dni od zakończeniu narażenia (tab. 3.). Wyniki badań uwodornionych terfenyli (tab. 3.) podawanych szczurom w paszy lub zgłębnikiem do żołądka w dużym zakresie dawek (w paszy: 6; 18 lub 60 mg/kg m.c. przez 90 dni; 60; 300 lub 600 mg/kg m.c. przez 14 dni; *per os*: 1; 4 lub 10 mg/kg m.c. przez 70 dni) wskazują, że testowane związki działają przede wszystkim hepatotoksycznie (IUCLID 2000).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Ocenę mutagenności i genotoksyczności uwodornionych terfenyli przeprowadzono testem Ames z użyciem i bez zastosowania frakcji mikrosomalnej S-9, testami w warunkach *in vitro* na hodowli komórek jajnika chomika chińskiego z frakcją i bez frakcji S-9, testem nieplanowej syntezy DNA na hepatocytach szczura oraz testem mikrojądrowym w warunkach *in vivo* na komórkach szpiku kostnego szczura. Nie stwierdzono mutagennego i genotoksycznego działania uwodornionych terfenyli (ACGIH 2001).

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego uwodornionych terfenyli u ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Wykonano badanie, którego celem była ocena rakotwórczości uwodornionych terfenyli (HB-40). Substancję nanoszono na skórę myszy szczepu Balb/c (samic i samców) w ilości 50 mg na zwierzę raz w tygodniu. Po 37 tygodniach u 1 z 25 zwierząt narażanych rozwinął się brodawczak skóry. Nie zastosowano w tym eksperymencie grupy kontrolnej. Ten typ nowotworu, w opinii autorów pracy, należy do dość często występujących u myszy, zwłaszcza u starszych zwierząt. Na podstawie wyników badania stwierdzono, że HB-40 nie jest rakotwórczy dla myszy (*Henderson, Weeks 1973*).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Samicom szczura podawano uwodornione terfenyle w dawkach: 125, 500 lub 1500 mg/kg m.c., od 6. do 15. dnia ciąży. Samice sekcjonowano w 20. dniu ciąży. Nie stwierdzono toksyczności matczynej ani skutków embriotoksycznych, fetotoksycznych i teratogennych u potomstwa zwierząt narażanych na dawki 125 lub 500 mg/kg m.c. Natomiast dawka 1500 mg/kg m.c. uwodornionych terfenyli okazała się toksyczna dla matek, a ponadto była ona także embriotoksyczna, fetotoksyczna i teratogenna. U zwierząt stwierdzono: wzrost częstości resorpcji, odchylenia od prawidłowości w budowie kośćca i wady kośćca. Podsumowując, można stwierdzić, że uwodornione terfenyle nie są teratogenne dla szczurów w dawkach nietoksycznych dla matek (ACGIH 2001).

Wpływ uwodornionych terfenyli na rozród oceniano w teście dwupokoleniowym na szczurach, którym testowaną substancję podawano w paszy. Na podstawie: stężenia terfenyli w paszy, dobowego spożycia paszy i masy ciała szczurów, ustalono, że pokolenie rodzicielskie (F_0) narażano na następujące dawki – samice: 2,5; 8,3; 24,4 lub 81,2 mg/kg/dzień, a samce: 1,8; 6,1; 18,5 lub 62,0 mg/kg/dzień. Natomiast pokolenie F_1 narażano na dawki – samice: 2,4; 8,1; 24,3 lub 80,6 mg/kg/dzień, a samce: 1,9; 6,1; 18,2 lub 63,1 mg/kg/dzień. Zgodnie z procedurą testu pokolenie F_0 narażano 70 dni przed kojarzeniem płciowym oraz w okresie kojarzenia. Następnie narażano tylko samice ciężarne i karmiące aż do 21. dnia po urodzeniu potomstwa. Pokolenie F_1 , po usamodzielnieniu młodych zwierząt narażano w taki sam sposób aż do uzyskania pokolenia F_2 . Jedynie masa ciała samców pokolenia F_0 i samic pokolenia F_{1A} narażanych na największe dawki była mniejsza niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono zaburzeń płodności w żadnym pokoleniu szczurów ani żadnych innych objawów toksycznego działania uwodornionych terfenyli u zwierząt obu płci narażanych na trzy mniejsze dawki. Na podstawie wyników badania wyznaczono wartość NOAEL uwodornionych terfenyli w zakresie toksyczności reprodukcyjnej dla pokolenia rodzicielskiego na poziomie 62 mg/kg m. c. i dla pokolenia F_1 na poziomie 63 mg/kg masy ciała (IUCLID 2000).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Badano rozmieszczenie uwodornionych terfenyli (HB-40) w tkankach myszy po inhalacyjnym lub dożołądkowym narażeniu na znakowany ^3H związek. Grupa czterech zwierząt była narażana na związek o stężeniu 2000 mg/m³ w ciągu 4 lub 7 h, przez 1 dzień lub 5 dni. Zwierzęta były uśmiercane natychmiast po narażeniu albo w następnych dniach. Pobierano próbki tkanek i oceniano ich radioaktywność oraz wykonywano badanie autoradiograficzne. Ujawniono, że w następstwie narażenia inhalacyjnego depozyty w płucach bardzo szybko zmniejszyły się, a aktywność ^3H w jelitach

była większa niż w płucach. Ponieważ cząstki aerozolu miały znaczną wielkość w mniejszym stopniu trafiały do płuc, a w większości były połykane i wobec tego stwierdzano wzrost aktywności ^3H w przewodzie pokarmowym (Adamson, Furlong 1974).

W drugim eksperymencie podano myszom, w płytkiej narkozie eterowej, cewnikiem wprost do żołądka, pojedynczą dawkę znakowanego HB-40. Pobierano tkanki od czterech zwierząt w grupie w ustalonych punktach czasowych. Maksymalna radioaktywność stwierdzona została po 4 ÷ 5 h w: ścianie jelit (treść jelit usuwano), wątrobie i nerkach, następnie gwałtownie zmniejszyła się w okresie pierwszej doby. Po upływie tygodnia nie stwierdzono podwyższonej radioaktywności w badanych narządach (Adamson, Furlong 1974).

Radioaktywny, znakowany ^3H Therminol 66 podano samcom szczura w jednorazowych dawkach 100 lub 300 mg/kg masy ciała i sekcjonowano po 48 h od podania. Wyniki badania depozytów tkankowych Therminolu 66 po jednorazowym podaniu *per os* szczurom w dawce 300 mg/kg m.c. wskazują, że nie ulega on kumulacji w tkankach. Największe depozyty po 8 h od podania stwierdzano w treści jelitowej – około 55% i w reszcie ciała zwierzęcia po usunięciu narządów wewnętrznych (*carcass*) – 22% oraz w wątrobie – 2,4% podanej dawki. W miarę upływu czasu depozyty tkankowe malały i po 168 h tylko w *carcass* wynosiły około 2%. W pozostałych tkankach nie przekraczały 0,3% podanej dawki (treść jelitowa – 0,24%, wątroba – 0,11%). Całkowity bilans ^3H , zdeponowanego w tkankach zwierząt i wydalonego z kałem i moczem, wynosił około 82% po 8 h, 88% – po 48 h i 90% – po 168 h (Brewster i in. 1992).

Metabolizm i wydalanie

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat metabolizmu uwodornionych terfenyli.

Radioaktywny znakowany ^3H Therminol 66 po jednorazowym podaniu *per os* szczurom w dawce 300 mg/kg m.c. wydalal się głównie z kałem i moczem. Kumulatywny odsetek wydalonego ^3H po 8 h z kałem wynosił 0,09% dawki; po 48 h – około 67%, a po 168 h – 77% dawki. Natomiast z moczem wydalilo się: 0,87; 7,4 i 10,2% dawki, odpowiednio po: 8, 48 i 168 h. Okres połowicznego wydalania z organizmu zwierząt wynosił około 14 h. Wydalanie ^3H -Therminolu 66 i jego pochodnych opisano modelem jednoprzędziałowym otwartym z oszacowanym okresem połowicznego wydalania z kałem wynoszącym 13 h, a z moczem – 23 h (Brewster i in. 1992).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat mechanizmu działania toksycznego uwodornionych terfenyli.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania łącznego uwodornionych terfenyli i innych substancji.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi nie może być określona ze względu na brak ilościowych danych o narażeniu.

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

Istniejące wartości NDS

Wartości normatywów higienicznych uwodornionych terfenyli w powietrzu środowiska pracy w różnych państwach przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych (RTECS 2006; ACGIH 2001; GESTIS 2007)

Państwo/organizacja/ instytucja	Rok ustanowienia normatywu	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSh, mg/m ³
Australia	1993	5	–
Belgia	2002	5	–
Dania	2002	4,4	–
Francja	1999	5	–
Hiszpania	–	20	50
Holandia	2003	5	–
Irlandia	2002	4,9	–
Kanada	–	4,9	–
Meksyk	2004	5	–
Nowa Zelandia	2001	4,9	–
SCOEL propozycja	SUM/72/1994	19	48
Szwajcaria	1999	5	–
USA:			
– ACGIH	1990	4,9	–
– NIOSH	1992	5	–
– OSHA	–	–	–

Najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) uwodornionych terfenyli zostało wyznaczone w niewielu państwach (GESTIS 2007). Wartości NDS w większości z państw wynoszą około 5 mg/m³. W Polsce nie ustalono dotąd wartości normatywów higienicznych uwodornionych terfenyli. W uzasadnieniu ACGIH (2001) wartości TLV-TWA ustalonej na poziomie 4,9 mg/m³ podano, że zawodowe narażenie na nienapromieniowane uwodornione terfenyle o tym stężeniu ograniczy do minimum ich ewentualne działanie drażniące i zapobiegnie możliwemu oddziaływaniu na wątrobę i nerki ludzi.

Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynniki Chemiczne w Pracy (SCOEL) w 1994 r. zaproponował dla uwodornionych terfenyli (CAS: 61788-32-7) wartość OEL na poziomie 19 mg/m³ (2 ppm) oraz wartość chwilową (NDSh) na poziomie 48 mg/m³ (5 ppm), (SCOEL/SUM/72/1994). Substancja nie została umieszczona w

dyrektywie 2009/161/WE ustalającej 3. wykaz wartości indykatorywnych, ze względu na brak danych dotyczących liczby pracowników narażonych na substancję w państwach UE oraz wielkość stężeń na stanowiskach pracy.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Analiza wyników badań toksyczności uwodornionych terfenyli dla zwierząt laboratoryjnych nie pozwala na wskazanie skutku krytycznego. Stwierdzono wprawdzie wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby, zmiany aktywności enzymów wątrobowych w następstwie narażenia, przede wszystkim drogą inhalacyjną i w mniejszym stopniu drogą pokarmową (*Brewster* i in. 1992; *Farr* i in. 1989), lecz zmiany te mają raczej charakter adaptacyjny niż wskazują na toksyczne działanie uwodornionych terfenyli.

Podstawą wyliczenia wartości NDS jest badanie toksyczności inhalacyjnej uwodornionego w 40% Therminolu 66. Szczury obu płci narażano przez 14 tygodni na związek o stężeniach: 10; 100 lub 500 mg/m³, 6 h dziennie i 5 dni w tygodniu (*Farr* i in. 1989). U samców narażanych na związek o stężeniu 100 mg/m³ stwierdzono wzrost względnej masy wątroby, a u samic – wzrost stężeń białka całkowitego, albumin i wapnia w surowicy krwi. Natomiast u samców narażanych na związek o stężeniu 500 mg/m³ obserwowano: zmniejszenie masy ciała, wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby oraz wzrost stężenia azotu mocznikowego, a u samic narażanych na związek o tym samym stężeniu – zmniejszenie stężenia glukozy, wzrost stężeń białka całkowitego, albumin i wapnia oraz zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Ponieważ zastosowany w badaniu mnożnik między stężeniami jest względnie duży i między wartością NOAEL a LOAEL wynosi 10, dlatego do wyprowadzenia wartości NDS postanowiono przyjąć (*Farr* i in. 1989) wartość LOAEL na poziomie 100 mg/m³ i zastosować następujące współczynniki niepewności:

- *A* = 1 – różnice we wrażliwości osobniczej
- *B* = 2 – różnice międzygatunkowe
- *C* = 2 – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- *D* = 2 – zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- *E* = 1 – współczynnik modyfikujący związany z ewentualnymi skutkami odległymi.

Po podstawieniu wartości współczynników niepewności do wzoru obliczamy wartość NDS uwodornionych terfenyli:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{1 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{100 \text{ mg/m}^3}{8} = 12,5 \text{ mg/m}^3,$$

$$\text{NDS} = 12,5 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) uwodornionych terfenyli w powietrzu środowiska pracy na poziomie 12,5 mg/m³. Uwodornione terfenyle nie wywierają działania drażniącego i dlatego nie ma potrzeby wyznaczania dla nich wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

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

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAt i AspAT).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

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.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAt i AspAT).

Narządy (układy) krytyczne

Błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z uszkodzeniem miększu wątroby.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Documentation of the threshold limits values. Ed.6, Cincinnati.

Adamson I.Y.R., Furlong J.M. (1974) The fate of inhaled and ingested tritiated terphenyls in mice. Arch. Environ. Health 28, 155–158.

Brewster D.W., Hotz K.J., Dudek B.R., Heclly C.E., Nair R.S., Wilson A.G. (1992) Biochemical toxicology and disposition of Terminol 66 heat transfer fluid after inhalation or after dietary administration to male Sprague-Dawley rats. J. Toxicol. Environ. Health 37(3), 375–389.

Farr C.H., Nair R.S., Daly I.W., Terrell J.B., Johannsen F.R. (1989) Subchronic inhalation and oral toxicity of hydrogenated terphenyls in rats. Fundamental Appl. Toxicol. 13, 558–567.

GESTIS, International limit values (2007) [komputerowa baza danych].

Henderson J.S., Weeks J.L. (1973) A study of the carcinogenicity for skin of a polyphenyl coolant. Ind. Med. Surg. 42, 10–21.

IPCS, CEC (2001).

IUCLID (2000) [komputerowa baza danych].

NIOSH (2005) Pocket Guide to Chemical Hazards.

RTECS (2006) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Terphenyls, hydrogenate.

Sittig's Handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens (2002) 4th ed. Noyes Publications & William Andrew Publishing.

KRYSTYNA SITAREK

Hydrogenated terphenyls

A b s t r a c t

Hydrogenated terphenyls are a mixture of ortho-, meta- and para- isomers of terphenyl in various stages of hydrogenation. Hydrogenated terphenyls are clear, oily, pale-yellow liquids that dissolve slowly in acetone and weakly in ethanol. They are used as heat transfer fluids, solvents, lubricants, and as nuclear and hydraulic coolants. Acute oral LD₅₀ values for 40% hydrogenated terphenyls for rats are 17500 mg/kg b.w. or 10200 mg/kg b.w., for mice - 12500 mg/kg b.w.; CL₅₀ for rats - 11100 mg/m³. Hydrogenated terphenyls (40%) are hepatotoxic agents for rats. Repeated inhalation or dietary exposure induced an increase in liver weight and increased the activity of drug-metabolizing enzymes: ethoxycoumarin O-deethylase and aryl hydrocarbon hydroxylase in the liver.

Hydrogenated terphenyls (40%) are not mutagenic, organotoxic or carcinogenic. At doses non-toxic for mothers they did not induce malformations in rats. Hydrogenated terphenyls (40%) did not much accumulate in the tissue of rats. Faeces are the primary elimination after oral administration; half-life is 14h.

The proposed occupational exposure limit TWA of 12.5mg/m³ for hydrogenated terphenyls is based on the LOAEL of 100 mg/m³. Hepatotoxic effects observed in rats exposed to Terminol 66 by inhalation were not toxic. Considering that hydrogenated terphenyls (40%) do not produce irritating effects, the Expert Group has not established a STEL value.