

dr RENATA SOĆKO  
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# Heksan-2-on

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 10 mg/m<sup>3</sup>  
NDSch: –  
NDSP: –  
DSB – 0,4 mg/l 2,5-heksanodionu dla próbek moczu nie poddanych hydrolizie  
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006  
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.11.2006

---

**Słowa kluczowe:** heksan-2-on, toksyczność, NDS.

**Key words:** hexsan-2-one, toxicity, MAC-value.

Heksan-2-on jest bezbarwną, lotną cieczą o ostrym, gryzącym zapachu podobnym do acetonu, która jest stosowana jako rozpuszczalnik farb, lakierów, nitrocelulozy, żywic, tłuszczów, wosków i olejów oraz stanowi składnik zmywaczy lakierów i pokostu.

Heksan-2-on w warunkach przemysłowych, ze względu na dużą lotność, wchłania się głównie przez układ oddechowy, a ponadto w postaci ciekłej wchłania się przez nieuszkodzoną skórę oraz drogą pokarmową.

W obowiązującym w Polsce wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych heksan-2-on został zaklasyfikowany jako produkt łatwopalny i toksyczny po wchłonięciu drogą inhalacyjną oraz o możliwym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze człowieka. Pary heksan-2-onu mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy.

Heksan-2-on o dużych stężeniach wywołuje u ludzi działanie drażniące na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych.

W przypadku przewlekłego narażenia na heksan-2-on u ludzi narządem krytycznym jest obwodowy układ nerwowy. Skutkiem krytycznym jest zespół objawów klinicznych, zmian elektrofizjologicznych i morfologicznych w nerwach i mięśniach określane mianem polineuropatii obwodowej, czuciowej lub czuciowo-ruchowej.

---

\* Wartość NDS heksan-2-onu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia heksan-2-onu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04165-3:2001, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1998, z. 19.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach narażanych przewlekłe potwierdzono działanie heksan-2-onu na obwodowy układ nerwowy.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach w warunkach narażenia ostrego można przypuszczać działanie heksan-2-onu na ośrodkowy układ nerwowy. Związek wywołuje działanie narkotyczne, zniesienie odruchu rogówkowego, zwolnienie pracy serca, obniżenie temperatury ciała i częstości oddychania oraz zmiany w zachowaniu zwierząt, a ponadto działa drażniąco na skórę, oczy i błony śluzowe dróg oddechowych.

Nie ma doniesień o działaniu mutagennym i rakotwórczym heksan-2-onu. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach można stwierdzić, że związek wpływa ujemnie na rozrodczość. Został zaklasyfikowany jako produkt o możliwym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze człowieka.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia heksan-2-onu uwzględniono wyniki 6-miesięcznego doświadczenia inhalacyjnego przeprowadzonego na szczurach, w którym wartość LOAEL wyniosła 204,85 mg/m<sup>3</sup>. U zwierząt narażonych obserwowano zwolnienie szybkości przewodzenia o 76% w nerwach obwodowych (nerw kulszowy) i zmiany neuropatologiczne (wielogniskowe obrzmienia aksonów).

Wyliczona z wartości LOAEL wartość NDS wynosi 10 mg/m<sup>3</sup>. Heksan-2-on o dużych stężeniach wykazuje działanie drażniące, dlatego nie ustalono dla związku wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Zaproponowano przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2,5-heksanodionu w moczu równą 0,4 mg/l dla próbek niepoddanych hydrolizie. Ponieważ heksan 2-on wchłania się przez skórę, zaproponowano oznaczenie go literami „Sk”. Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem związku na układ nerwowy.

## **CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE**

### **Ogólna charakterystyka substancji**

Ogólna charakterystyka heksan-2-onu (ACGIH 2005; HSDB 2005):

– nazwa chemiczna	heksan-2-on
– wzór sumaryczny	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O
– wzór strukturalny	CH <sub>3</sub> CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
– numer CAS	591-78-6
– numer WE	209-731-1
– numer indeksowy	606-030-00-6
– synonimy:	keton butyloowo-metylowy; metylo-2-butyloketon; n-butylo-metyloketon; metylo-n-butyloketon; MBK i MNBK.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674), w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych heksan-2-on został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny: łatwopalny (R10); toksyczny (T) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie "działa toksycznie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia" (R48/23). Pary heksan-2-onu „mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy" (R67); substancje o możliwym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze człowieka (Repr. Kat. 3.) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „możliwe ryzyko upośledzenia płodności" (R62).

## Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne heksan-2-onu (ACGIH 2005; HSDB 2005):

– postać i wygląd	bezbarwna lotna ciecz o ostrym, gryzącym zapachu podobnym do acetonu
– masa cząsteczkowa	100,16
– temperatura topnienia	-59,6 °C
– temperatura wrzenia	127,5 °C
– temperatura zapłonu	23 °C (metoda tygła zamkniętego)
– temperatura samozapłonu	380 °C
– granice stężeń wybuchowych	1,2% obj. powietrza (dolna granica); 8% obj. powietrza (górną granicą)
– prężność par nasyconych	5,05 hPa w temp. 20 °C
– gęstość pary	3,45 (powietrze = 1)
– gęstość właściwa w temp. 20 °C	0,821 g/cm <sup>3</sup>
– próg zapachowy	0,37 mg/m <sup>3</sup> (0,09 ppm)
– rozpuszczalność:	rozpuszcza się w wodzie (20 000 ÷ 35 000 mg/l w temp. 20 °C), a także dobrze rozpuszcza się w alkoholu etylowym i eterze
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, ciśn. 760 mmHg)	1 ppm ≈ 4,097 mg/m <sup>3</sup> i 1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,24 ppm.

## Zastosowanie, produkcja, narażenie (ACGIH 2005; HSDB 2005)

Heksan-2-on jest otrzymywany w reakcji katalizy kwasowej kwasu octowego i etylenu przebiegającej pod zwiększonym ciśnieniem.

Heksan-2-on ma zastosowanie jako rozpuszczalnik farb i lakierów oraz stanowi składnik zmywaczy lakierów i pokostu. Jest także wykorzystywany jako rozpuszczalnik nitrocelulozy, żywic, tłuszczów, wosków i olejów.

Główna populacja narażonych na heksan-2-on to pracownicy zatrudnieni przy produkcji tego związku oraz podczas stosowania preparatów zawierających heksan-2-on.

W 2000 r. w Polsce stwierdzono przekroczenia wartości obowiązującego stężenia NDS heksan-2-onu na stanowiskach pracy u 2 osób (Dawydzik i in. 2001).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W warunkach pracy zawodowej układ oddechowy jest główną drogą narażenia na heksan-2-on. W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień o zatruciach śmiertelnych ludzi narażonych na ten związek drogą inhalacyjną.

W badaniach na ochotnikach narażanych na heksan-2-on o stężeniu 4097 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) wykazano jego działanie drażniące na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. Narażone osoby uskarżały się na silny i przykry zapach związku (Schrenk i in. 1936).

Nie obserwowano uchwytnych objawów działania związku u osób narażonych na heksan-2-on o stężeniach 410 mg/m<sup>3</sup> przez okres 4 h lub 41 mg/m<sup>3</sup> i 205 mg/m<sup>3</sup> w ciągu 7,5 h (*Di Vincenzo* i in. 1978).

Próg zapachowy heksan-2-onu ustalono na poziomie 0,31 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH 2005).

Z powyższych danych wynika, że w warunkach narażenia jednorazowego ludzi heksan-2-on działa głównie drażniąco.

### **Obserwacje kliniczne. Zatrucia podprzewlekłe i przewlekłe**

W przypadku przewlekłego narażenia na heksan-2-on u ludzi narządem krytycznym jest obwodowy układ nerwowy. Skutkiem krytycznym jest zespół objawów klinicznych, zmian elektrofizjologicznych i morfologicznych w nerwach i mięśniach określany mianem polineuropatii obwodowej, czuciowej lub czuciowo-ruchowej (*Fontaine* i in. 1974; *Allen* i in. 1975; *Mallov* 1976; *Billmaier* i in. 1974; *Saida* i in. 1976). Narażenie na heksan-2-on miało miejsce w zakładach produkujących farby. Zaburzenia o charakterze obwodowej polineuropatii czuciowo-ruchowej stwierdzano między 4. a 12. miesiącem od rozpoczęcia narażenia. Moment rozpoczęcia narażenia można było dokładnie ustalić, ponieważ był on związany ze zmianą technologii, np. zastąpieniem używanego dotychczas metyloizobutyloketonu metylobutyloketonem. Średnie wartości stężeń heksan-2-onu w powietrzu środowiska pracy na oddziałach, gdzie notowano dużą liczbę przypadków polineuropatii, wynosiły 37,7 ÷ 147,5 mg/m<sup>3</sup> (9,2 ÷ 36 ppm), (*Allen* i in. 1975; *Billmaier* i in. 1974). Należy nadmienić, że obserwowano również narażenie na metyloetyloketon o stężeniach: 434 ÷ 1522 mg/m<sup>3</sup>. Podczas badań klinicznych u narażonych stwierdzono: parestezje odsiebnych części kończyn, osłabienie siły mięśniowej dystalnych części kończyn, a nawet zanik mięśni międzykostnych dłoni i stóp, zmniejszenie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych (w nerwie łokciowym, piszczelowym, strzałkowym i łydkowym), drętwienie dystalnej części kończyn, osłabienie odruchów oraz zmniejszenie masy ciała (*Allen* i in. 1975; *Billmaier* i in. 1974; *Saida* i in. 1976; *Mallov* 1976).

Na podstawie wyników badania patomorfologicznego stwierdzono: obrzmienie włókien mielinowych, rozpad włókien nerwowych oraz rozrost tkanki łącznej w nerwie czuciowym łydkowym u chorych z neuropatią obwodową (*Saida* i in. 1976). Badania wykonane za pomocą mikroskopu elektronowego pozwoliły wykazać w obrębie obrzmiiałych aksonów o dużej średnicy znaczne nagromadzenie neurofilamentów oraz zmniejszenie liczby neurotubul. Nie stwierdzono uchwytnych oznak demielinizacji. Zdaniem autorów pracy ten rodzaj zmian jest uważany za pierwotne zwyrodnienie aksonalne (*Saida* i in. 1976).

Wyniki badań biochemicznych nie pozwoliły na stwierdzenie u osób narażonych zmiany aktywności enzymów w surowicy krwi (*Allen* i in. 1975; *Saida* i in. 1976). U osób z objawami neuropatii wykazano natomiast istotnie zmniejszoną aktywność acetylocholinoesterazy krwinkowej oraz zwiększoną aktywność butyrylocholinoesterazy osoczowej (*Allen* i in. 1975).

Polineuropatia wywołana działaniem heksan-2-onu ma zazwyczaj charakter odwracalny, ponieważ u większości osób z umiarkowaną lub słabą polineuropatią stwierdzono poprawę stanu neurologicznego (*Allen* i in. 1975; *Billmaier* i in. 1974). Jednak u części osób obserwowano nasilenie się objawów polineuropatii w okresie 3 ÷ 6 miesięcy po przerwaniu narażenia (*Allen* i in. 1975).

## Badania epidemiologiczne

Badania epidemiologiczne przeprowadzono wśród 1157 pracowników zakładów produkujących tkaniny powlekane warstwą tworzywa sztucznego i następnie barwione metodą druku. Czas narażenia pracowników wynosił od 1,5 roku do 27 lat. Stężenia heksan-2-onu na stanowiskach pracy operatorów drukarek tkanin były następujące: z przodu drukarek średnie stężenia wynosiły  $37,7 \text{ mg/m}^3$  (9,2 ppm;  $2,3 \div 21,7$  ppm), a z tyłu drukarek –  $147,5 \text{ mg/m}^3$  (36 ppm;  $2,5 \div 156$  ppm). Należy zaznaczyć, że pracownicy byli także narażeni na heksan-2-on przez skórę. W zakładzie tym był stosowany również metyloetyloketon, którego średnie stężenie z przodu drukarek wynosiło 331 ppm, a z tyłu drukarek – 516 ppm (Allen i in. 1975; Billmaier i in. 1974). Nasilenie objawów neurologicznych oraz zaburzeń elektromiograficznych u narażonych występowało w okresie między 4. a 6. miesiącem od zakończenia narażenia.

Wskaźnik występowania polineuropatii na wydziale druku tkanin wynosił 21,5% i istotnie różnił się ( $p < 0,001$ ) od wskaźnika w pozostałych wydziałach zakładu. Wskaźnik występowania polineuropatii w grupie operatorów maszyn drukarskich (spędzających 100% czasu pracy przy drukarce) wynosił 36,1% i istotnie różnił się ( $p < 0,001$ ) od wskaźnika w grupie pozostałych pracowników wydziału druku tkanin: w grupie pomocników operatorów (spędzających 50% czasu pracy przy drukarce) wynosił 17% ( $p < 0,001$ ), a w grupie pracowników obsługi, którzy byli dodatkowo narażeni przez skórę – 28%. Na innych wydziałach, gdzie notowano niewielkie stężenie metylobutyloketonu w powietrzu środowiska pracy, wskaźnik występowania polineuropatii wahał się w zakresie  $0 \div 6,3\%$ . Objawy nasilonej neuropatii stwierdzono u operatorów pracujących średnio 47,2 h/tydzień, natomiast u operatorów pracujących średnio 42 h/tydzień objawów chorobowych nie stwierdzono. U badanych (po wykluczeniu innych możliwych przyczyn neuropatii obwodowej: cukrzycy, radikulopatii, neuropatii uciskowej i urazowej i innych określonych chorób ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego) stwierdzono 86 przypadków rozwiniętej polineuropatii. U 11 osób wystąpiły objawy ciężkiej i średniej polineuropatii czuciowo-ruchowej, u 38 przeważała neuropatia czuciowa o umiarkowanym stopniu nasilenia, a u 37 osób stwierdzono cechy polineuropatii za pomocą metod elektrofizjologicznych. Podczas badań klinicznych stwierdzono: osłabienie mięśni, a nawet zanik mięśni, zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych o  $10 \div 35\%$  (w nerwie łokciowym, piszczelowym, strzałkowym i łydkowym), drętwienie dystalnej części kończyn, osłabienie odruchów oraz zmniejszenie masy ciała. Badaniem elektromiograficznym wykazano cechy odnerwienia dystalnych mięśni kończyn. Po przerwaniu narażenia, w okresie  $3 \div 6$  miesięcy obserwowano częściową poprawę u  $76 \div 81\%$  chorych, natomiast u kilku osób nasilenie objawów neuropatii (Allen i in. 1975; Billmaier i in. 1974).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Wartości dawek medialnych i stężeń śmiertelnych heksan-2-onu dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1. Wartości dawek medialnych i stężeń śmiertelnych heksan-2-onu dla zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia ostrego są następujące: dla szczura wartość  $DL_{50}$  heksan-2-onu po podaniu drogą dożołądkową

wynosi 2590 mg/kg m.c. (*Smyth* i in. 1954), dla myszy – 2430 mg/kg m.c. (*Tanii* i in. 1986), a dla świnki morskiej – 914 mg/kg m.c. (RTECS 2005; ACGIH 2005). W przypadku narażenia zwierząt drogą dermalną wartość  $DL_{50}$  jest równa 2997 mg/kg m.c. (mysz) lub 4800 mg/kg m.c. (królik), (RTECS 2005). W wyniku 4-godzinnego narażenia drogą inhalacyjną ustalono wartość  $CL_{50}$  heksan-2-onu dla szczura na poziomie 33 000 mg/m<sup>3</sup> (8000 ppm), (*Smyth* i in. 1954).

**Tabela 1.**

**Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych heksan-2-onu dla kilku gatunków zwierząt (RTECS 2005; ACGIH 2005).**

Gatunek zwierząt	Droga podania		
	dożołądkowa	inhalacyjnie	dermalnie
Szczur	2590 mg/kg m.c.	33 000 mg/m <sup>3</sup> /4H (8000 ppm/4H)	–
Mysz	2430 mg/kg m.c.	–	2997 mg/kg m.c.
Królik	–	–	4800 mg/kg m.c.
Świnka morska	914 mg/kg m.c.	–	

Na podstawie wyników badań doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach w warunkach narażenia ostrego wykazano, że heksan-2-on działa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy. U świnek morskich narażanych jednorazowo przez 30 min drogą inhalacyjną na heksan-2-on o stężeniu 81 940 mg/m<sup>3</sup> (20 000 ppm) wystąpiło silne działanie narkotyczne, a wydłużenie czasu narażenia do 70 min powodowało padnięcie zwierząt. Narażenie na heksan-2-on o stężeniu 4097 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) nie wywołało żadnych uchwytnych zmian u narażanych zwierząt (*Schrenk* i in. 1936).

Narażenie na heksan-2-on o stężeniach bliskich wartości  $LC_{50}$  spowodowało u narażanych świnek morskich: działanie narkotyczne, zniesienie odruchu rogówkowego, zwolnienie pracy serca, zmniejszenie temperatury ciała i częstości oddychania (*Specht* i in. 1940).

Podanie jednorazowe lub kilkakrotne do żołądka szczurom heksan-2-onu w dawkach stanowiących 3 ÷ 16%  $DL_{50}$  wywołało zmiany w zachowaniu zwierząt (*Johnson* i in. 1979).

Na podstawie wyników badań doświadczalne na zwierzętach wykazano silne działanie drażniące ciekłego heksan-2-onu i jego par (duże stężenia) na skórę, oczy i błony śluzowe dróg oddechowych (*Schrenk* i in. 1936; *Specht* i in. 1940). Po jednorazowym naniesieniu 500 mg heksan-2-onu na okres 24 h na skórę królików obserwowano miejscowe, umiarkowane działanie drażniące (RTECS 2005).

Wkroplenie 500 µg heksan-2-onu do worka spojówkowego oka królika wywołało po 24 h umiarkowane przekrwienie spojówek i umiarkowany obrzęk powiek (RTECS 2005).

### **Toksyczność podprzewlekła i przewlekła**

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej u zwierząt narażanych zamieszczono w tabeli 2.

Tabela 2.

## Skutki toksyczne podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych na heksan-2-on

Gatunek (liczba zwierząt)	Dawka/stężenie	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	660 mg/kg m.c.	dożołądkowo 5 dni w tygodniu 90 dni	osłabienie siły kończyn i paraliż, istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała i spożycia pokarmu w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych, kliniczna i histologiczna neuropatia, uszkodzenie nerwów, zanik nabłonka plemnikotwórczego	<i>Krasavage i in.</i> 1980
Szczury (40)	204,85 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm) – wartość LOAEL	inhalacyjna 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu 6 miesięcy	zmniejszenie szybkości przewodzenia o 24% w nerwach obwodowych (kulszowych) i zmiany neuropatologiczne (wielogniskowe obrzmienia aksonów). Zmiany te sugerowały początkową aksonalną neuropatię przy braku czynnościowych oznak neuropatii	<i>Streletz i in.</i> 1976
Kurczęta	409,7 ÷ 819,4 mg/m <sup>3</sup> (100 ÷ 200 ppm)	inhalacyjna 24 h/dzień 7 dni/tydzień 4 ÷ 5 tygodni	zmniejszenie masy ciała i ogólne osłabienie po narażeniu na związek o stężeniu 409,7 mg/m <sup>3</sup> ; neuropatia po 45 dniach po narażeniu na 819,4 mg/m <sup>3</sup>	<i>Mendell i in.</i> 1974
Szczury	819,4 mg/m <sup>3</sup> (200 ppm)	inhalacyjna 8 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 6 tygodni	funkcjonalne i histologiczne objawy neuropatii	<i>Duckett i in.</i> 1974
Szczury	921,825 mg/m <sup>3</sup> (200 ppm)	42 dni	paraliż kończyn	<i>Saida i in.</i> 1976
Szczury	1638,8 ÷ 2458,2 mg/m <sup>3</sup> (400 ÷ 600 ppm)	inhalacyjna 24 h/dzień 7 dni/tydzień 11 ÷ 12 tygodni	zmniejszenie masy ciała i ogólne osłabienie po narażeniu na związek o stężeniu 1638,8 mg/m <sup>3</sup> ; funkcjonalna neuropatia w 60. dniu po narażeniu na związek o stężeniu 2458,2 mg/m <sup>3</sup>	<i>Mendell i in.</i> 1974
Koty	1638,8 ÷ 2458,2 mg/m <sup>3</sup> (400 ÷ 600 ppm)	inhalacyjna 24 h/dzień 7 dni/tydzień 11 ÷ 12 tygodni	zmniejszenie masy ciała i ogólne osłabienie po narażeniu na związek o stężeniu 1638,8 mg/m <sup>3</sup> ; funkcjonalna neuropatia w 60. dniu po narażeniu na związek o stężeniu 2458,2 mg/m <sup>3</sup>	<i>Mendell i in.</i> 1974
Szczury	2458,2 mg/m <sup>3</sup> (600 ppm)	inhalacyjna 9 tygodni	paraliż kończyn, zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych; w nerwie obwodowym obrzmienia aksonów, nagromadzenie neurofilamentów	<i>Spencer i in.</i> 1977

cd. tab.2.

Gatunek (liczba zwierząt)	Dawka/stężenie	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury (50)  Małpy (8)	409,7 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm) 4097 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm)  409,7 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm) 4097 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm)	inhalacyjna 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 10 miesięcy	po obu stężeniach obserwowano u małp postępujące istotne statystycznie zmniejszenie szybkości przewodzenia w nerwach kulszowo-piszczelowych i łokciowych. Szybkość przewodzenia w nerwach kulszowo-piszczelowych wracała do normy po 6 i 2 miesiącach od narażenia na heksan-2-on o stężeniu 1000 ppm (4097 mg/m <sup>3</sup> ) i 409,7 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm) odpowiednio. Heksan-2-on o najwyższym stężeniu zmniejszał u małp amplitudę wywołanych potencjałów z mięśni oraz wydłużał latencję wywołanych potencjałów wzrokowych, a także obniżał nabywanie zachowania instrumentalnego. Heksan-2-on nie wpływał na zmianę zapisu czynności bioelektrycznej mózgu narażanych małp. Od 4. miesiąca narażenia na heksan-2-on o stężeniu największym u małp rozpoczęło się postępujące, ale nieistotne statystycznie zmniejszenie masy ciała. Istotnych zmian w masie ciała nie stwierdzono u małp narażanych na heksan-2-on o stężeniu mniejszym. Podobne zaburzenia rozwinęły się u szczurów narażanych na związek o największym stężeniu heksan-2-onu. Heksan-2-on nie wpływał na zmianę zapisu czynności bioelektrycznej mózgu szczurów. Postępujące, istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała wystąpiło u narażanych szczurów na heksan-2-on o stężeniu największym. Istotnych zmian w masie ciała nie stwierdzono u zwierząt narażanych na heksan-2-on o stężeniu mniejszym	<i>Johnson i in. 1977</i>
Szczury (6)	5326,1 mg/m <sup>3</sup> (1300 ppm)	inhalacyjna 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 4 miesiące	obustronna, dystalna neuropatia obwodowa i ostre objawy osłabienia kończyn tylnych i przednich zwyrodnienie aksonów w szlakach ruchowych i czuciowych rdzenia i w nerwach obwodowych, powiększenie aksonów ze względu na dużą liczbę neurofolamentów zmniejszenie masy ciała od 10. tygodnia narażenia	<i>Spencer i in. 1975</i>



cd. tab. 2.

Gatunek (liczba zwierząt)	Dawka/stężenie	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	4301,85 ÷ 5981,62 mg/m <sup>3</sup> (1050 ÷ 1460 ppm)	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 15 tygodni	zmniejszenie szybkości przewodzenia w nerwach ruchowych po 5 tygodniach, funkcjonalna neuropatia po 11 ÷ 13 tygodniach uszkodzenie włókien nerwowych	<i>De Jesus</i> i in. 1977

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach (małpy, szczury, koty, psy i kurczęta) narażanych drogą inhalacyjną lub dożołądkowo na heksan-2-on wykazano zmiany histopatologiczne i zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego oraz obwodową neuropatię typu dystalnej aksonopatii (*Duckett* i in. 1974; *Spencer* i in. 1975; *Mendell* i in. 1974; *Johnson* i in. 1977; 1979; *Streletz* i in. 1976; *Krasavage* i in. 1974). U narażanych zwierząt występował zespół objawów elektrofizjologicznych i morfologicznych w nerwach i mięśniach określane mianem polineuropatii obwodowej typu dystalnej aksonopatii. Stwierdzano zmniejszenie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych oraz amplitudy wywołanych potencjałów z mięśni, a także osłabienie dystalnych części kończyn. W przypadku narażenia na heksan-2-onu o dużych stężeniach dochodziło do zaniku mięśni. W badaniach histopatologicznych stwierdzano wieloogniskowe obrzmienie aksonów ze skupiskami neurofilamentów i zanik osłonki mielinowej we włóknach nerwowych. Obrzmienie aksonów i agregacja neurofilamentów są związane z zaburzeniami szybkiego i wolnego transportu aksonalnego. Wynikiem tych zmian są zaburzenia przewodzenia w nerwach obwodowych, a następnie wraz z zanikiem włókien zmniejszenie amplitudy potencjału wywołanego.

Obwodową neuropatię stwierdzono u kurcząt, szczurów i kotów narażanych drogą inhalacyjną od 4 do 12 tygodni na heksan-2-on o stężeniach 819,4 ÷ 2458,2 mg/m<sup>3</sup> (200 ÷ 600 ppm), (*Mendell* i in. 1974). Podobny wynik badań uzyskali *Spencer* i in. (1975) podczas narażania szczurów 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 4 miesiące, drogą inhalacyjną na heksan-2-on o stężeniu 5326,1 mg/m<sup>3</sup> (1300 ppm) oraz *Duckett* i in. (1974), którzy także narażali szczury na heksan-2-on o stężeniu 819,4 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm), 8 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 6 tygodni.

Wpływ heksan-2-onu na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy badano u małp i szczurów. U małp narażanych drogą inhalacyjną na heksan-2-on o stężeniu 4097 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 10 miesięcy obserwowano postępujące, istotne statystycznie zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach kulszowo-piszczelowych i łokciowych. Szybkość przewodzenia w nerwach kulszowo-piszczelowych wracała do normy po 6 miesiącach od narażenia na heksan-2-on o stężeniu 4097 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) i po 2 miesiącach od narażenia na heksan-2-on o stężeniu 409,7 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm). Heksan-2-on o największym stężeniu zmniejszał u małp amplitudę wywołanych potencjałów z mięśni oraz wydłużał latencję wywołanych potencjałów wzrokowych (*Johnson* i in. 1977).

Podobne zaburzenia rozwinęły się również u szczurów narażanych na heksan-2-on o największym stężeniu. Heksan-2-on nie wpływał na zmianę zapisu czynności bioelektrycznej mózgu narażanych małp i szczurów.

Od 4. miesiąca narażenia na heksan-2-on o największym stężeniu u małp rozpoczęło się postępujące, ale nieistotne statystycznie zmniejszenie masy ciała.

Postępujące, istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała wystąpiło również u narażanych szczurów na heksan-2-on o stężeniu największym. Istotnych zmian w masie ciała nie stwierdzono u obu gatunków zwierząt narażanych na heksan-2-on o stężeniu mniejszym (Johnson i in. 1977).

Streletz i in. (1976) zaobserwowali zwolnienie szybkości przewodzenia o 24% w nerwach obwodowych i zmiany neuropatologiczne (wielogniskowe obrzmienia aksonów) u szczurów narażanych drogą inhalacyjną na heksan-2-on o stężeniu 204,85 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) przez 6 miesięcy. Zmiany te mogą świadczyć o początkowej aksonalnej neuropatii przy braku czynnościowych oznak neuropatii.

Johnson i in. (1979) opisali zaburzenia neurofizjologiczne u szczurów i małą narażanych na heksan-2-on o stężeniu 4097 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 4 miesiące albo przez 9 miesięcy o stężeniu 409,7 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Nie ma doniesień w dostępnym piśmiennictwie na temat działania mutagennego heksan-2-onu na zwierzęta doświadczalne i ludzi narażanych zawodowo.

### Działanie rakotwórcze

Nie ma doniesień w dostępnym piśmiennictwie na temat działania rakotwórczego heksan-2-onu na zwierzęta doświadczalne i ludzi narażanych zawodowo.

Heksan-2-on nie znajduje się w wykazie substancji rakotwórczych lub mutagennych stanowiącym załącznik do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (DzU nr 280, poz. 2771; ze zm. DzU nr 160/2005, poz. 1356).

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

U samców szczurów narażanych drogą inhalacyjną przez 11 tygodni na heksan-2-on o stężeniu 2870 mg/m<sup>3</sup> (700 ppm) stwierdzono istotne zmniejszenie względnej i bezwzględnej masy jąder oraz zanik nabłonka plemnikotwórczego (Katz i in. 1980).

Podobne zmiany (zanik nabłonka plemnikotwórczego), lecz nieistotne statystycznie wystąpiły u samców szczurów narażanych drogą dożołądkową na dawkę 660 mg/kg m.c./dzień heksan-2-on przez 90 dni (Krasavage i in. 1980).

Uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego, zmniejszenie średniej masy jąder oraz rozrost komórek Sertoliego stwierdzono u szczurów, którym podawano w wodzie pitnej metabolit heksan-2-onu – 2,5-heksanedion w dawkach (całkowita dawka wynosiła 131 mmoli/kg) niewywołujących skutków neurotoksycznych (Boekelheide 1987; Boekelheide, Eveleth 1988; Chapin i in. 1983).

Teratogenne skutki działania heksan-2-onu i działanie embriotoksyczne badano u szczurów, samic szczepu Fisher narażanych drogą inhalacyjną na ten związek 6 h/dzień podczas 20 dni ciąży. Ciężarne samice narażano na heksan-2-on o stężeniach

2050 ÷ 8200 mg/m<sup>3</sup> (500 ÷ 2000 ppm). Mniej liczne potomstwo w miocie i mniejsza masa ciała noworodków w momencie urodzenia były obserwowane jedynie w przypadku narażenia na związek o największym stężeniu, które powodowało u samic narażonych zmniejszenie masy ciała i ilości spożywanego pokarmu. Dalsza 20-miesięczna obserwacja potomstwa samic narażanych na heksan-2-on wykazała zależne od wielkości dawki zmniejszone przyrosty masy ciała u potomstwa. Podany samcom heksan 2-on o największym stężeniu powodował u kilkunastotygodniowego potomstwa wzrost aktywności ruchowej oraz zdolności uczenia się w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych. Zmiany te utrzymywały się do około 19. tygodnia, a następnie aktywność ruchowa oraz zdolność uczenia się uległy zmniejszeniu (*Peters i in.* 1981).

Na podstawie wyników badań doświadczalnych można stwierdzić, że heksan-2-on nie wykazuje działania embriotoksycznego i teratogennego u potomstwa samic narażanych na ten związek o stężeniach niewywołujących objawów toksycznych u samic. Związek ten jednak ma wpływ ujemny na rozrodczość.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674) heksan-2-on zaklasyfikowano jako produkt o możliwym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze człowieka (Repr. Kat. 3.), z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie: R62 – możliwe ryzyko upośledzenia płodności.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Heksan-2-on w warunkach przemysłowych wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe w postaci par oraz w postaci ciekłej przez nieuszkodzoną skórę, a także w przewodzie pokarmowym.

Dostępne wyniki badań wskazują, że heksan-2-on w dużym stopniu wchłania się drogą oddechową. U osób narażanych na heksan-2-on o stężeniach 40,97 albo 204,8 mg/m<sup>3</sup> (10; 50 ppm) przez 7,5 h lub 409,7 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) przez 4 h retencja w płucach wyniosła 75 ÷ 92% (*DiVincenzo i in.* 1978).

Dużą wydajność wchłaniania heksan-2-onu w drogach oddechowych potwierdziły również wyniki badań na zwierzętach. Psy rasy Beagle narażane na heksan-2-on o stężeniach 204,8 lub 409,7 mg/m<sup>3</sup> (50; 100 ppm) przez 6 h wchłonęły w drogach oddechowych 65 ÷ 68% związku (*DiVincenzo i in.* 1978).

Heksan-2-on wchłania się bardzo dobrze po podaniu drogą pokarmową. U ludzi po podaniu jednorazowym <sup>14</sup>C - heksan-2-onu w dawce 0,1 mg/kg m.c. w kapsułce wykazano, że wydalilo się z powietrzem wydechowym około 40% znacznika, a z moczem – około 26% znacznika w okresie 8 dni. Wyniki te sugerują, że średnio 66% pobranej dawki wchłania się z przewodu pokarmowego (*DiVincenzo i in.* 1978).

U szczurów, którym podano dożołądkowo znakowany <sup>14</sup>C - heksan-2-on w dawce 20 lub 200 mg/kg m.c., wydalilo się z kałem 1,4% podanej dawki, około 44% z powietrzem wydechowym i 40% z moczem. Wyniki te pozwalają stwierdzić, że około 98% podanej dawki wchłania się drogą pokarmową (*DiVincenzo i in.* 1977).

Wchłanianie heksan-2-onu przez skórę jest również bardzo istotne. Po naniesieniu heksan-2-onu znakowanego <sup>14</sup>C na skórę przedramienia ochotników na 60 min wykazano,

że szybkość wchłaniania przez skórę wynosi 4,2 lub 8,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$  (*DiVincenzo* i in. 1978).

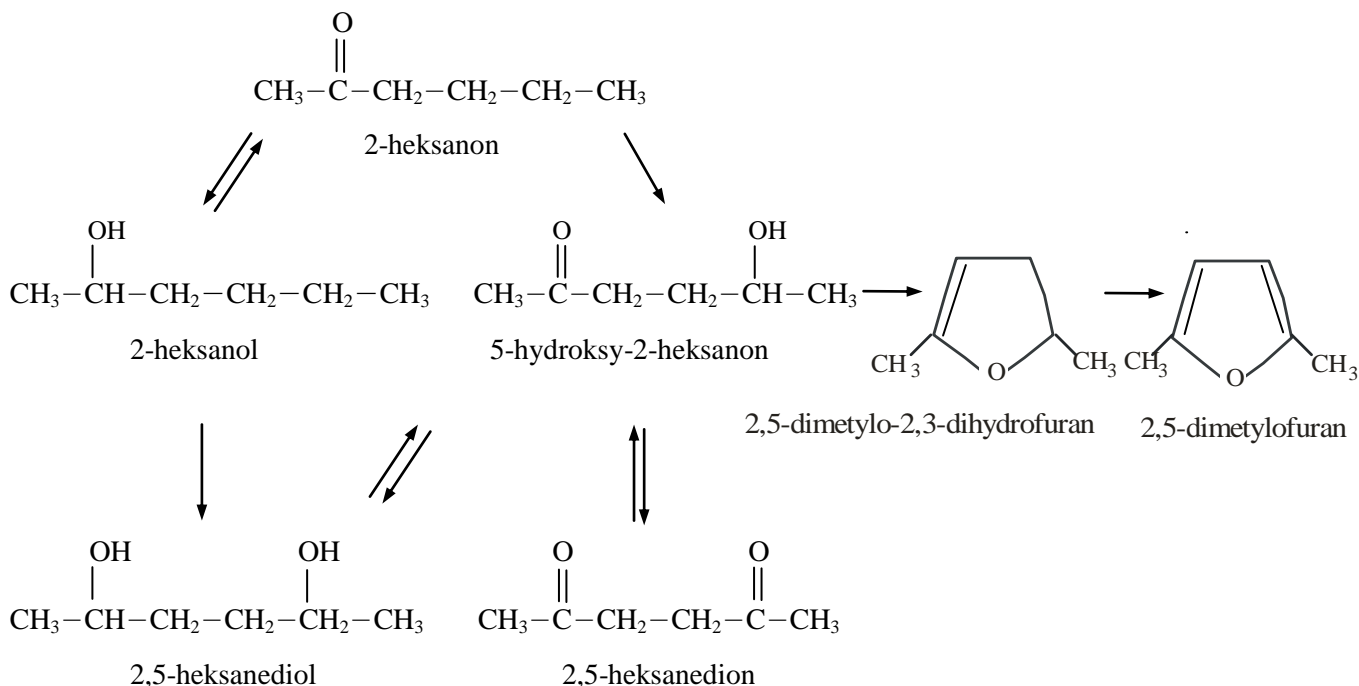
Po dożołądkowym, jednorazowym podaniu szczurom heksan-2-onu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  w dawce 200 mg/kg m.c. stwierdzono najwyższy poziom znacznika w: wątrobie, mózgu i nerkach. Znacznik był związany głównie z lipidami i białkami, a także z RNA i DNA (*DiVincenzo* i in. 1977).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rozmieszczenia heksan-2-onu w organizmie po narażeniu drogą inhalacyjną i skórą.

## Metabolizm i wydalanie

Przytoczone poniżej dane wskazują na trzy mechanizmy przemian heksan-2-onu (rys. 1):

- hydrolizę enzymatyczną do 2-heksanolu, wydalanego głównie w postaci siarczanu i glukuronianu z moczem
- $\alpha$ -utlenienie do 2-keto-1-heksanolu, a następnie metabolizowanego do ditlenku węgla, w wyniku  $\omega$ -utleniania powstaje 5-hydroksy-2-heksanon, który ulega przemianie do 2,5-heksanedionu i w wyniku  $\alpha$ -utlenienia do licznych innych metabolitów z uwolnieniem ditlenku węgla.



Rys 1. Schemat metaboliczny heksan-2-onu (za Toxicological... 1992)

U wszystkich badanych zwierząt (szczur, kot, pies, świnka morska) reakcje  $\omega$ -utleniania oraz redukcji grupy ketonowej są początkowym etapem metabolizmu heksan-2-onu (*Bus* i in. 1979; *Katz* i in. 1980; *Abdel-Rahman* i in. 1976).

Po podaniu w kapsułce znakowanego ( $1\text{-}^{14}\text{C}$ ) heksan-2-onu w dawce  $0,1\text{ mg/kg m.c.}$  około 40% wchłoniętej dawki wydalilo się z powietrzem wydechowym, a 26% z moczem w ciągu 8 dni (*DiVincenzo i in. 1978*).

U ludzi narażanych drogą inhalacyjną na heksan-2-on o stężeniach  $40,97\text{ mg/m}^3$  albo  $204,8\text{ mg/m}^3$  (10 albo 50 ppm) przez 7,5 h lub 100 ppm przez 4 h stwierdzono po 3 h od narażenia niezmienną postać związku w wydychanym powietrzu, a nie wykryto go w moczu (*DiVincenzo i in. 1978*).

Od 32 do 35% heksan-2-onu stwierdzono w wydychanym powietrzu u psów rasy Beagle narażanych na ten związek o stężeniach  $204,8$  lub  $409,7\text{ mg/m}^3$  (50; 100 ppm) przez 6 h. Po 5 h od narażenia wydychane powietrze nie zawierało heksan-2-onu (*DiVincenzo i in. 1978*).

W przypadku szczurów, którym podano jednorazowo dożołądkowo dawkę 20 lub  $200\text{ mg/kg m.c.}$  znakowanego  $^{14}\text{C}$  – heksan-2-on, wydalilo się w powietrzu wydychanym około 45% znacznika (w tym bylo 5% heksan-2-onu niezmiennego i 40% w postaci  $^{14}\text{CO}_2$ ). Pozostała część radioaktywności (40%) została wydalona z moczem, z kałem (1,4%), a 16% pozostało w ciele zwierząt (*DiVincenzo i in. 1977*).

U szczurów, którym podawano przez 40 tygodni dożołądkowo heksan-2-on w dawce  $400\text{ mg/kg m.c./dzień}$ , stwierdzono niewielkie ilości tego związku w moczu w 3. tygodniu doświadczenia. Maksymalne stężenie heksan-2-onu w 17. tygodniu doświadczenia wynosiło około  $20\text{ }\mu\text{g}$  (*Eben i in. 1979*). Po trzech tygodniach narażenia w moczu zwierząt wykryto metabolit 2,5-heksanediol, który występował w postaci wolnej lub związanej. W doświadczeniu tym zaobserwowano istotną korelację między neuropatią a stężeniem 2,5-heksanodionu w moczu szczurów narażanych drogą pokarmową na heksan-2-on, 2,5-heksanediol lub 2,5-heksanediol w dawce  $400\text{ mg/kg m.c.}$

Oznaczanie 2,5-heksanodionu w moczu jest wykorzystywane do monitoringu biologicznego zawodowego narażenia na heksan-2-on (ACGIH 2005).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że heksan-2-on i jego główny metabolit 2,5-heksanodion hamują aktywność kluczowych enzymów glikolitycznych, skutkiem czego mogą pojawić się zaburzenia wytwarzania energii i spowolnienie transportu aksonalnego w organizmach (*Spencer 1979*). Związki te reagują z grupami sulfhydrylowymi, niezbędnymi do prawidłowego działania enzymów (*Streletz i in. 1976; Sabri i in. 1979*).

Na podstawie wyników badań można także stwierdzić, że heksan-2-on bezpośrednio wpływa na metabolizm we włóknie nerwowym, a nie pośrednio przez powodowanie zaburzeń przemian anabolicznych w obrębie ciała komórki nerwowej (*Spencer i in. 1979; Sabri i in. 1979; DeCaprio i in. 1988; Genter i in. 1986*). Mechanizm działania neurotoksycznego heksan-2-onu i 2,5-heksanodionu wydaje się polegać na reakcji  $\gamma$ -diketonu z wolnymi grupami  $\epsilon$ -aminowymi reszt lizyny w łańcuchach polipeptydowych formujących włókna nerwowe, tworząc addukty pirolowe, które w wyniku utlenienia powodują powstanie wiązań usieciowanych białek, co prowadzi do zaburzenia transportu składników odżywczych oraz metabolizmu w obrębie aksonu (*DeCaprio i in. 1982; 1988; Genter i in. 1987; 1986*).

Ponadto heksan-2-on zmniejsza zawartość glutationu a zwiększa zawartość cytochromu P-450 w wątrobie szczurów oraz zwiększa aktywność NADPH – cytochromu c reduktazy (*Branchflower Pohl 1981*).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach stwierdzono nasilenie skutków działania heksan-2-onu pod wpływem narażenia na inne substancje niebezpieczne.

U szczurów wykazano potencjację hepatoksycznego i nefrotoksycznego działania chloroformu przez heksan-2-on i jego metabolit 2,5-heksanodion. Związki te jednorazowo podano do żołądka. W przypadku heksan-2-onu dawka wynosiła 15 mmol/kg. Następnie zwierzętom podano dootrzewnowo chloroform w dawce 0,5 ml/kg. Narażenie na każdy związek z osobna nie wywoływało uszkodzenia nerek i wątroby (Hewitt i in. 1980).

Działanie toksyczne heksan-2-onu nasila podanie etanolu (Cunningham i in. 1989) lub metyloetyloketonu (Saida i in. 1976).

Siła działania toksycznego rozpuszczalników chlorowanych rośnie również wraz z podaniem heksan-2-onu (Pilon i in. 1986; Hewitt i in. 1980; Branchflower, Pohl 1981). Jeżeli zwierzętom podawano sam heksan-2-on, to paraliż rozwijał się po 66 dniach narażenia, a jeżeli związek ten podawano łącznie z metyloetyloketonem, to paraliż występował już po 25 dniach narażenia.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie ma wyraźnych zależności między wielkością narażenia na heksan-2-on a skutkiem toksycznym.

## 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 heksan-2-onu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 3. W Polsce obowiązuje wartość NDS heksan-2-onu równa 10 mg/m<sup>3</sup> i wartość NDSCh równa 50 mg/m<sup>3</sup>. Eksperti Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zalecili wartość TLV-TWA heksan-2-onu wynoszącą 20 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm).

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Układem krytycznym dla toksycznego działania heksan-2-onu u ludzi i zwierząt doświadczalnych jest obwodowy układ nerwowy, a skutkiem krytycznym – polineuropatia obwodowa objawiająca się zmniejszeniem szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych czuciowych i czuciowo-ruchowych.

Dane epidemiologiczne nie umożliwiają jednoznacznego określenia granicy bezpiecznego narażenia przewlekłego ludzi na heksan-2-on, dlatego wartość NDS związku wyliczono na podstawie wyników badań na zwierzętach. W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia heksan-2-onu uwzględniono wyniki badań z 6-miesięcznego doświadczenia inhalacyjnego przeprowadzonego na 40 szczurach. Wartość LOAEL dla szczurów narażanych 6 h dziennie na heksan-2-on przez 5 dni w tygodniu wynosi 204,85 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), (Streletz i in. 1976). U zwierząt narażonych obserwowano zwolnienie szybkości przewodzenia o 24% w nerwach

obwodowych (kulszowych) i zmiany neuropatologiczne (wielogniskowe obrzmienia aksonów). Zmiany te sugerowały początkową aksonalną neuropatię przy braku czynnościowych oznak neuropatii. Przyjmując wartość LOAEL do wyliczenia wartości NDS heksan-2-onu, a także wartości współczynników niepewności, otrzymujemy:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{U_F} = \frac{204,85 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2} = 12,5 \text{ mg/m}^3 \approx 10 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- $U_F$  – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:
  - $A = 2$ , współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
  - $B = 2$ , współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania
  - $C = 2$ , współczynnik w przypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
  - $D = 1$ , współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych, badanie 6-miesięczne
  - $E = 2$ , współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych: heksan-2-on działa neurotoksycznie i powoduje polineuropatie).

Zaproponowano przyjęcie wartości NDS heksan-2-onu równej  $10 \text{ mg/m}^3$ . Tylko heksan-2-on o dużych stężeniach wykazuje działanie drażniące, dlatego nie ustalono dla związku wartości NDSC. Ze względu na wchłanianie heksan-2-onu przez skórę, proponujemy oznaczyć ten związek literami „Sk”. Szybkość wchłaniania przez skórę wynosi  $1,2944 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$  (*Fiserova-Bergerova, Pierce 1989*).

Ustalona wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem związku na układ nerwowy.

Według amerykańskich ekspertów, podstawą do zaproponowania wartości DSB heksan-2-onu był fakt, że związek powoduje u ludzi i zwierząt polineuropatię podobnie jak n-heksan. Ponadto heksan-2-on powstaje w procesie metabolizmu n-heksanu. Oba te związki metabolizują do neurotoksycznego 2,5-heksanodionu. Ponieważ nie ma ilościowych danych dotyczących zależności między przewlekłym, zawodowym narażeniem na heksan-2-on a stężeniem 2,5-heksanodionu w moczu ludzi narażonych, dlatego higieniści amerykańscy zaproponowali w 2003 r. przyjęcie wartości DSB równej  $0,4 \text{ mg/l}$  2,5-heksanodionu dla próbek moczu niepoddanych hydrolizie, przez analogię do n-heksanu. Oznaczanie stężenia tzw. „wolnego” 2,5-heksanodionu (bez hydrolizy) w próbkach moczu jest bardziej wiarygodnym wskaźnikiem narażenia na heksan-2-on niż oznaczanie, tzw. „całkowitego” 2,5-heksanodionu (ulega hydrolizie kwasowej w moczu), ponieważ ten pierwszy jest nieobecny w moczu ludzi narażonych. Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie w Polsce takiej samej wartości DSB heksanu-2-onu, jaką ustalili higieniści amerykańscy.

**Tabela 3.**

**Wartości normatywów higienicznych heksan-2-onu w poszczególnych państwach**  
(RTECS 2005; Guide... 2006; List... 2005; Rozporządzenie... 2002)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>
Belgia	20 Sk	–
Niemcy	21 Sk	II (8)
Francja	20 Sk	35
Holandia	2 Sk	–
Polska (2002)	10	50
Norwegia	4	–
UE	–	–
Szwecja	4 Sk	8
Wielka Brytania	21 Sk	–
USA:		
– ACGIH (1998)	20, Sk	40
– NIOSH	4	–
– OSHA	410 Sk	–

Sk – substancja wchłania się przez skórę.

### **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 ocenę stanu błon śluzowych górnych dróg oddechowych i spojówek, badanie neurologiczne ze zwróceniem szczególnej uwagi na stan obwodowego układu nerwowego.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, OB, badanie ogólne moczu i zdjęcie RTG klatki piersiowej.

#### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na ocenę stanu obwodowego układu nerwowego, błon śluzowych górnych dróg oddechowych i spojówek. W razie potrzeby konsultacja neurologiczna i laryngologiczna.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, OB i badanie ogólne moczu.



Badania pożądane: EMG tylko na wniosek lekarza neurologa, jeżeli istnieje uzasadnione podejrzenie polineuropatii.

Częstotliwość badań okresowych ustala lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną nad pracownikami na podstawie oceny wielkości ekspozycji zawodowej, czasu narażenia, współistnienia ekspozycji mieszanej oraz oceny stanu zdrowia.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Choroby obwodowego układu nerwowego, cukrzyca, stany zapalne górnych dróg oddechowych i spojówek oraz alkoholizm.

### **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 ocenę warunków pracy, okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę rodzaju, stopnia nasilenia i dynamikę zmian chorobowych.

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (2005) Methyl n-butyl ketone [W:] Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices (TLVs and BEIs). Cincinnati, American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

*Abdel-Rahman M.S., Hetland L.B., Couri D.* (1976) Toxicity and metabolism of methyl n-butyl ketone. *Amer. Ind. Hyg. Ass. J* 37, 95–102.

*Allen N.* i in. (1975) Toxic polyneuropathy due to methyl n-butyl ketone. *Arch. Neurol.* 32, 209–218.

*Billmaier D., Yee H.T., Allen M.* (1974) Peripheral neuropathy in a Coated Fabrics Plant. *J. Occup. Med.* 16, 665–671.

*Boekelheide K., Eveleth J.* (1988) The rate of 2,5-hexanedione intoxication, not total dose, determines the extent of testicular injury and altered microtubule assembly in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94, 76–83.

*Boekelheide K.* (1987) 2,5-Hexanedione alters microtubule assembly. I. testicular atrophy, not nervous system toxicity, correlates with enhanced tubulin polymerization. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 370–382.

*Boekelheide K.* (1987) 2,5-Hexanedione alters microtubule assembly. II. Enhanced Polymerization of Crosslinked Tubulin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 383–396.

*Branchflower V., Pohl L.R.* (1981) Investigation of the mechanism of the potentiation of chloroform-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity by methyl n-butyl ketone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61, 407–413.

*Bus J.S.* i in. (1979) Perinatal toxicity and metabolism of n-heksane in Fischer-344 rats inhalation exposure during gestation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 51, 295–302.

*Chapin R.E., Morgan K.T., Bus J.S.* (1983) The morphogenesis of testicular degeneration induced in rats by orally administered 2,5-hexanedione. *Exp. Mol. Pathol.* 38, 149–169.

Cunningham J., Sharkawi M., Plaa G.L. (1989) Pharmacological and metabolic interactions between ethanol and methyl-n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone, methyl ethyl ketone, or acetone in mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 13, 102–109.

Dawydzik L. i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez Inspekcję Sanitarną zakładach pracy. Ekspertyza wykonana na zlecenie Głównego Inspektora Sanitarnego. Łódź, IMP [praca niepublikowana].

DeCaprio A.P., Olajos E.J., Weber P. (1992) Covalent binding of a neurotoxic n-hexane metabolite: Conversion of primary amines to substituted pyrrole adducts by 2,5-hexanedione. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65, 440–450 [cyt. za U.S. Agency].

DeCaprio A.P. i in. (1988) Comparative neurotoxicity and pyrrole-forming potential of 2,5-hexanedione and perdeuterio-2,5-hexanedione in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 92, 75–85.

DiVincenzo G.D. i in. (1977) Metabolic fate and disposition of <sup>14</sup>C-labeled methyl n-butyl ketone in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41, 547–560.

DiVincenzo G.D. i in. (1978) Studies on the respiratory uptake and excretion and the skin absorption of methyl n-butyl ketone in humans and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 593–604.

DeJesus C., Pleasure D.F., Asbury A.K., i in. (1977) Effects of methyl butyl ketone on peripheral nerves and its mechanism of action. Report to National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, by Yale University of Medicine, New Haven, CT and Veterans Administration Hospital, West Haven CT. NTIS No. PB83-105148.

Duckett S., Williams N., Francis S. (1974) Peripheral neuropathy associated with inhalation of methyl n-butyl ketone. *Experientia* 30, 1283–1284.

Eben A. i in. (1979) Toxicological and metabolic studies of methyl n-butyl ketone, 2,5-hexanedione, 2,5-hexanediol in male rats. *Ecotoxicol. Environ. Safety.* 3, 204–217.

EPA (1987b) U.S. Environmental Protection Agency. Federal Register 52, 11823–11826.

Fiserova-Bergerova, Pierce (1989) Biological monitoring. V. Dermal absorption. *Appl. Ind. Hyg.* 8, F14–F21.

Fontaine R.E., Leme R., Heath C.W. (1974) Peripheral Neuropathy Columbus, Ohio. Cincinnati, National Institute for Occupational Safety and Health, OH, EPI Report No. 74-39–2.

Genter M.B. i in. (1986) Evidence that pyrrole formation is a pathogenetic step in gamma-diketone neuropathy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87, 351–362.

Genter M.B. i in. (1987) Evidence that pyrrole formation is a pathogenic step in  $\gamma$ -diketone neuropathy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87, 351–361.

Hewitt W.R. i in. (1980) Acute alteration of chloroform-induced hepato- and nephrotoxicity by n-hexane, methyl-n-butyl ketone, 2,5-hexanedione. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 230–248.

HSDB (2005) [komputerowa baza danych] listopad.

Johnson B.L. i in. (1979) Neurobehavioral effects of methyl n-butyl ketone and methyl n-amyl ketone in rats and monkeys. A summary of NIOSH investigations. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2, 113–133.

Johnson B.L. i in. (1977) Effects of methyl n-butyl ketone on behavior and the nervous system. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 38, 567–579.

Katz G.V. i in. (1980) Comparative neurotoxicity and metabolism of ethyl n-butyl ketone and methyl n-butyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 52, 153–158.

Krasavage W.J. i in. (1980) The relative neurotoxicity of methyl n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. *Toxicology and Appl. Pharm.* 52, 433–441.

- Mallov J.S.* (1976) MBK Neuropathy among spray painters. *JAMA* 235, 1455–1457.
- Mendell J.R.* i in. (1974) Toxic polyneuropathy produced by methyl n-butyl ketone. *Science* 185, 787–789.
- Patty's Toxicology* (2001) [Red.] E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell. 5<sup>th</sup> ed. Vol. IV. New York, Interscience, Wiley 198–213.
- Peters M.A.* i in. (1981) The effect of gestational exposure to methyl n-butyl ketone has on postnatal development and behavior. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 5, 291–306.
- Pilon D.* i in. (1986) Metabolites and ketone body production following methyl n-butyl ketone exposure as possible indices of MnBK Potentiation of Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85, 49–59.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 roku w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833; ze zm. DzU 2005 nr 212, poz. 1769.
- RTECS (2005) [komputerowa baza danych].
- Sabri M.I.* i in. (1979) Studies on the biochemical basis of distal axonopathies I. Inhibition of glycolysis by neurotoxic hexacarbon compounds. *J. Neurochem.* 32(3), 683–9.
- Saida K., Mendell J.R., Weiss H.S.* (1976) Peripheral nerve changes induced by methyl n-butyl ketone and potentiation by methyl ethyl ketone. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 35, 207–225.
- Schrenk H.H., Yant W.P., Patty F.A.* (1936) Acute response of guinea pigs to vapors of some noncommercial organic compounds. X. Hexanone (methyl butyl ketone). *Pub. Health Rep.* 51, 624–631 [cyt. za ACGIH 2005].
- Smyth Jr. H.F.* i in. (1954) Range-Finding Toxicity Data: List V. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 10, 61–68 [cyt. za ACGIH 2005].
- Specht H.* i in. (1940) Acute response of guinea pigs to the inhalation of ketone vapors. National Institute of Health Bulletin no. 176. U.S. Washington, Dc, Government Printing Office [cyt. za ACGIH 2005].
- Spencer P.S.* i in. (1975) Nervous system degeneration produced by the industrial solvent methyl n-butyl ketone. *Arch. Neurol.* 32, 219–222.
- Spencer P.S.* i in. (1977) Ultrastructural studies of the dying-back process. IV. Differential Vulnerability of PNS and CNS Fibers in Experimental Central-Peripheral Distal Axonopathies. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 36, 300–320.
- Spencer P.S.* i in. (1979) Does a defect of energy metabolism in the nerve fiber underline axonal degeneration in polyneuropathies. *Annals of Neurology* 5(6), 501–507.
- Spencer P.S.* i in. (1980) n-Hexane and methyl n-butyl ketone. [W:] Experimental and clinical neurotoxicology. [Red.] P.S. Spencer, H.H. Schaumburg, Williams and Wilkins, 456–475.
- Streletz L.J., Duckett S., Chambers R.A.* (1976) Motor nerve conduction study in experimental methyl n-butyl ketone neuropathy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 57, 605.
- Tanii H., Tsuji H., Hashimoto* (1986) Structure-toxicity relationship of monoketones. *Toxicol. Lett.* 30, 13–17 [cyt. za Patty's 2001].
- ATSDR (1992) U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for 2-hexanone. TP-91/18. Atlanta, GA. U.S. Public Health Service.

**Hexsan-2-one**

**A b s t r a c t**

Hexsan-2-one is a colorless, volatile liquid with a characteristic, pungent, acetone-like odor. Hexsan-2-one is a ketonic solvent used in a wide variety of materials, including paints, lacquers, ink thinners, nitrocellulose, glues, resins, oils, fats, waxes and in printing plasticized fabrics.

Acute intoxication of hexsan-2-one causes eye and upper respiratory tract irritation, coma, narcosis and death. Several investigators have reported peripheral and central distal axonopathy in animals exposed by inhalation to hexsan-2-one.

Chronic hexsan-2-one intoxication leads to neurologic disturbances with characteristic electrodiagnostic abnormalities. Muscle weakness and electromyographic abnormalities are predominantly distal. Sensory deficits are distal and limited to pain, touch and temperature discrimination, with occasional loss of vibration sense.

On the basis of literature data  $204.85 \text{ mg/m}^3$  has been accepted as a LOAEL and the MAC value of hexsan-2-one in Poland has been established at  $10 \text{ mg/m}^3$  with Sk symbols (substance absorbed through the skin).