

prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Heksan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 72 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18.10.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2002

Słowa kluczowe: n-Heksan, wchłania się przez skórę, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

Key words: n-Hexane, skin notation, MAC-value.

Heksan (n-heksan) jest bezbarwną, łatwopalną lotną cieczą stosowaną jako rozpuszczalnik organiczny klejów, lakierów, farb zwykłych oraz drukarskich, a także rozcieńczalnik i środek czyszczący. Związek jest używany w przemyśle gumowym, obuwniczym, spożywczym (do ekstrakcji olejów roślinnych z nasion), farmaceutycznym, kosmetycznym oraz chemicznym.

W Polsce narażenie na heksan występuje głównie w przemyśle obuwniczym i w zakładach kaletniczych. Obecnie są wprowadzane takie zamienniki heksanu, jak metyloheksan i dimetyloheksan. Zgodnie z danymi Instytutu Medycyny Pracy z 2001 r. w Polsce na działanie heksanu o większym stężeniu niż wartość NDS wynosząca 100 mg/m³ było narażonych w środowisku pracy 136 osób.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat padnięć zwierząt w wyniku narażenia na czysty heksan. Wartość LC₅₀ dla mieszaniny heksanu i jego izomerów wyniosła 259 353 mg/m³ dla szczurów narażonych w ciągu 4 h. Stężenie to było znacznie większe niż stężenie wybuchowe (około 38 000 mg/m³).

Wartość DL₅₀ po podaniu szczurom do żołądka wyniosła 15 840 mg/kg.

W przypadku przewlekłego narażenia ludzi na heksan narządem krytycznym jest obwodowy układ nerwowy. Efektem krytycznym jest zespół objawów klinicznych, zmian elektrofizjologicznych oraz morfologicznych w nerwach i mięśniach określany mianem polineuropatii obwodowej. U ludzi narażonych zawodowo na mieszaninę lotnych związków organicznych obecnych w rozpuszczalnikach do klejów i farb skutek ten stwierdzono wielokrotnie. Wyniki badań ludzi narażonych zawodowo na heksan, wprawdzie spójne jakościowo, nie pozwalają jednak na ustalenie zależności dawka-efekt, ze względu na niepełne dane w ocenie

* Wartość NDS heksanu jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

W normie PN-Z-04136-3:2003 określono metodę oznaczania stężenia heksanu w powietrzu na stanowiskach pracy. Metoda ta była wcześniej publikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 1999, z. 22.

narażenia i występowanie narażenia złożonego. Wieloletnie narażenie na heksan o średnim stężeniu (240 mg/m³) nie powodowało tego skutku działania (NOAEL).

Objawy ze strony obwodowego układu nerwowego stwierdzano najwcześniej w wyniku narażenia ciągłego, przekraczającego 18 h dziennie. U szczurów zwyrodnienie aksonów nerwów obwodowych wystąpiło w wyniku narażenia na heksan o stężeniu 1760 mg/m³ (9 tygodni, 7 dni/tydzień, 22 h dziennie). Gdy okres narażenia w ciągu dnia nie przekraczał 12 h, jego skutki były słabiej nasilone. Nie stwierdzano efektów działania toksycznego heksanu na inne układy i narządy.

Wchłanianie heksanu może zachodzić w drogach oddechowych, przez skórę i w przewodzie pokarmowym. Retencja par heksanu w drogach oddechowych człowieka wynosi 28 ÷ 34%. Około 10 ÷ 20% wchłoniętej dawki heksanu ulega przemianom metabolicznym. Heksan ulega utlenieniu z udziałem cytochromu P-450, tworząc 1-heksanol, 2-heksanol i 3-heksanol. W wyniku utlenienia 2-heksanonu i hydroksylacji powstałego związku tworzy się 5-hydroksy-2-heksanon, który ulega dalszemu utlenieniu do 2,5-heksanodionu.

Przyjęcie stężenia 204 mg/m³ heksanu za wartość LOAEL i jednego współczynnika niepewności uwzględniającego wrażliwość osobniczą daje wartość 100 mg/m³, co pozwala na zaakceptowanie wartości NDS równej 72 mg/m³ przyjętej przez Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Stężeń w Środowisku Pracy Unii Europejskiej. Nie ma podstaw do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) heksanu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (IPCS 1991):

– nazwa chemiczna	heksan
– wzór sumaryczny	C ₆ H ₁₄
– wzór strukturalny	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
– numer w rejestrze CAS	110-54-3
– numer indeksowy	601-037-00-0
– synonimy:	n-heksan, hexyl hydride, n-hexane i skellysolve B.

Klasyfikacja substancji wg rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem – aktu wykonawczego do ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych (DzU nr 11, poz. 84, z późniejszymi zmianami): F; R11; Repro. Kat. 3; R62; Xn; R65-48/20; Xi; R38; R67; N; R51-53, co oznacza: Xi – produkt drażniący; F – produkt wysoce łatwopalny; Repro. Kat. 3 – produkt działający szkodliwie na rozrodczość kategorii 3; N – produkt niebezpieczny dla środowiska; R11 – produkt wysoce łatwopalny; R65 – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki; R48/20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; R38 – działa drażniąco na skórę; R67 – pary mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy; R5 – działa toksycznie na organizmy wodne; R53 – może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Właściwości fizykochemiczne (IPCS 1992):

– postać i wygląd ciecżą	heksan jest bezbarwną, łatwopalną i lotną ciecżą
– temperatura topnienia	– 95,35 °C
– temperatura wrzenia	+ 68,74 °C
– gęstość w temp. 20 °C	0,66

– prężność par (w temp. 25 °C)	20 kPa (150 mmHg)
– gęstość par	2,97
– masa cząsteczkowa	86,177
– temperatura samozapłonu	225 °C
– granica stężeń tworzących mieszaninę wybuchową z powietrzem	1,1 ÷ 7,5%
– rozpuszczalność w wodzie (mg/l, w temp. 25 °C)	9,5
– log współczynnika podziału P_{ow} (w temp. 25 °C)	3,6
– współczynniki przeliczeniowe:	1ppm \approx 3,52 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ \approx 0,284 ppm.

Zastosowanie, produkcja, narażenie

Heksan jest otrzymywany w trakcie krakingu oleju surowego (produkt destylacji ropy naftowej). Jest stosowany jako rozpuszczalnik organiczny klejów, lakierów, farb zwykłych i drukarskich oraz rozcieńczalnik i środek czyszczący. Używany jest w przemyśle gumowym, obuwniczym, spożywczym (do ekstrakcji olejów roślinnych z nasion), farmaceutycznym, kosmetycznym i chemicznym.

W Polsce narażenie na heksan występowało przede wszystkim w przemyśle obuwniczym i w zakładach kaletniczych. Obecnie są wprowadzane takie zamienniki heksanu, jak metyloheksan i dimetyloheksan (*Kostrzewski 2001*). Zgodnie z danymi Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z 2001 r. w Polsce na heksan o stężeniach większych od wartości NDS wynoszącej 100 mg/m³ było narażonych w środowisku pracy 136 osób.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Zatrucia ostre

W wyniku badań przeprowadzonych z udziałem ochotników stwierdzono, że wdychanie par heksanu o stężeniu 17 600 mg/m³ w ciągu 10 min powodowało zawroty głowy i stan podniecenia. Objawów tych nie obserwowano podczas narażenia na heksan o stężeniu 7040 mg/m³. Narażenie zawodowe na heksan o stężeniach 3520 ÷ 89 760 mg/m³ w okresie 30 ÷ 60 min powodowało senność.

Kontakt skóry z ciekłym heksanem w okresie 1 ÷ 5 h powodował rumień, a po 5 h – powstawanie pęcherzyków. Naniesienie 1,5 ml heksanu na 3,1 cm² skóry powodowało uczucie pieczenia i przejściowo rumień (*IPCS 1991*).

Zatrucia przewlekłe

W przypadku narażenia na heksan narządem krytycznym jest obwodowy układ nerwowy. Efektem krytycznym jest zespół objawów klinicznych, zmian elektrofizjologicznych i morfologicznych w nerwach i mięśniach określany mianem polineuropatii obwodowej. Doniesienia na temat neuropatii obwodowej po narażeniu na heksan datują się od lat 70. Heksan był stosowany jako rozpuszczalnik do klejów i farb, a obserwacje dotyczące skutków działania toksycznego dotyczyły głównie osób zatrudnionych w małych wytwórniach obuwia (*Herskowitz i in. 1971; Wang i in. 1986; Chang i in. 1991; Huang i in. 1991; Paulson, Waylonis 19976; Nijem i in. 2001; Pastore i in. 1994; Seppalainen i in. 1979;*

Abbritti i in. 1976; Palao, Lalo 1981; Valentino 1996). Toksyczne uszkodzenia obwodowego układu nerwowego miały miejsce również w Polsce (Gluszcz-Zielińska 1999). W większości prac nie było danych o wielkości narażenia i odpowiednich grupach kontrolnych. Objawy działania toksycznego heksanu opisywano także u „wączaczy” klejów (Smith, Albers 1997; Kuwubara i in. 1998).

Przewlekłe narażenie na heksan daje objawy kliniczne i elektrofizjologiczne neuropatii obwodowej typu dystalnej aksonopatii, które mogą narastać stopniowo, nawet do kilku miesięcy od ustania narażenia. Typowe objawy to: drętwienie nóg i stóp, osłabienie początkowo dystalnych części kończyn dolnych, a następnie górnych i bolesne kurcze mięśni. W ciężkich przypadkach pojawiają się zaniki mięśni dystalnych oraz niedowład mięśni dosiebnych. Często jest także utrata masy ciała.

Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzano wielogniskowe obrzmienie aksonów ze skupiskami neurofilamentów w obszarze paranodalnym oraz wtórne do tego zjawiska ścieńczenie osłonki mielinowej w zachowanych włóknach nerwowych. Obrzmienie aksonów i agregacja neurofilamentów są związane z zaburzeniami szybkiego i wolnego transportu aksonalnego. Zjawiska te znajdują swoje odbicie w badaniach elektrofizjologicznych w postaci zaburzeń przewodnictwa w nerwach obwodowych. Początkowo występuje zwolnienie szybkości przewodzenia z blokowaniem, a następnie wraz z ubytkiem włókien zmniejszenie amplitudy potencjału wywołanego (Gluszcz-Zielińska 1999).

W wyniku badań osób z objawami polineuropatii nie stwierdzono zaburzeń działania ze strony układu oddechowego, nerek, wątroby czy układu krwiotwórczego (Mutti i in. 1981; Franchini i in. 1983; Iida i in. 1969; Yamamura 1969).

Istotne znaczenie w wyznaczeniu wartości NDS mają wyniki badań epidemio-logicznych o udokumentowanej wielkości narażenia.

Badania epidemiologiczne

Jedno z pierwszych badań epidemiologicznych przeprowadzono w Japonii u 296 pracowników zakładów produkujących sandały (Yamamura 1969), wytypowanych spośród 1662 robotników na podstawie kwestionariuszy. Z tej grupy zakwalifikowano do pogłębionych badań 93 osoby, u których stwierdzono objawy neuropatii obwodowej, czuciowej bądź czuciowo-ruchowej. Narażenie było bardzo duże – stężenia heksanu wynosiły $1760 \div 8800 \text{ mg/m}^3$. Czas narażenia nie został określony. U jednej z osób wynosił 8 miesięcy. Pacjentów podzielono na trzy grupy: I z neuropatią czuciową (53 osoby), II z neuropatią czuciowo-ruchową (32 osoby), III z neuropatią czuciowo-ruchową i zanikiem mięśni. U pacjentów stwierdzano najczęściej we wczesnym stadium drętwienie dystalnej części kończyn (88%) i osłabienie mięśni (14%). W trakcie badań klinicznych stwierdzano: drętwienie (100%), osłabienie mięśni (43%) oraz osłabienie odruchów (38,7%). We wszystkich przypadkach w grupie III stwierdzano nasilenie objawów w okresie 1 ÷ 4 miesięcy od zakończenia narażenia. U 36 pacjentów stwierdzono prawie całkowity zanik objawów po 3 ÷ 18 miesiącach. Częściowy zanik i osłabienie siły mięśni występowały nadal u dwóch pacjentów z grupy III. W badaniach elektrofizjologicznych stwierdzano zmniejszenie szybkości przewodzenia w nerwach łokciowym, pośrodkowym i strzałkowym. Objaw ten był najbardziej nasilony w grupie III, a następnie w grupach II i I. Biopsje nerwów obwodowych u sześciu osób wykazały demielinację i nacieki limfocytów w okolicach okołonaczyniowych. Stwierdzono także zwyrodnienie aksonów.

Sanagi i in. (1980) przeprowadzili badanie epidemiologiczne w dwóch grupach składających się z 14 osób. Jedna z grup była narażona na heksan w zakładzie

produkującym stopy węgla wolframu a druga stanowiła grupę kontrolną. Badane osoby w poszczególnych grupach nie różniły się pod względem wieku, masy ciała, spożycia alkoholu i palenia tytoniu. Stężenia heksanu w powietrzu mierzono dozymetrami indywidualnymi w strefie oddychania pracowników. W ciągu 2 lat obserwacji wykonano 22 pomiary, a wartość stężenia podawano w postaci średniego stężenia ważonego w ciągu 8 h pracy. Średnia wartość w okresie 2 lat wyniosła $204 \pm 144 \text{ mg/m}^3$. Oprócz heksanu stwierdzono w powietrzu jedynie obecność acetonu o średnim stężeniu $92 \pm 71,1 \text{ mg/m}^3$. Okres narażenia wynosił od 1 do 12 lat (średnio 6,2 lat). Obie grupy poddano badaniom neurologicznym (ta sama osoba badająca i metoda ślepej próby). Zakres badań obejmował: badanie nerwów czaszkowych, układ czuciowy i motoryczny, odruchy, koordynację i sposób chodzenia. Ponadto w celu oceny czynności fizjologicznych nerwów obwodowych wykonywano badania: z zastosowaniem ręcznego dynamometru i skakania na jednej nodze w celu oceny siły mięśni oraz utrzymywania pozycji stojącej z zamkniętymi oczami oraz koordynacji. Badania neurofizjologiczne obejmowały elektromiografię mięśni przedramienia i nogi. Badania elektrofizjologiczne obejmowały: badanie szybkości przewodzenia z elektrodami powierzchniowymi nad prawym nerwem pośrodkowym i prawym tylnym nerwem piszczelowym. Badania przewodnictwa przeprowadzono w prawym nerwie łokciowym. Zapisy wykonywano w temperaturze pomieszczenia $24 \pm 26 \text{ }^\circ\text{C}$. Osoby miały 30 min na aklimatyzację. Nie stwierdzono objawów neurologicznych. W badaniach elektrofizjologicznych stwierdzono jednak, że średnia szybkość przewodzenia uległa istotnie zmniejszeniu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Także latencja końcowa w tylnym nerwie pośrodkowym była istotnie wydłużona w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Objawy te były zgodne z obserwowanymi w innych badaniach u ludzi. Zgodnie z opinią ekspertów skutki te, wskazując na możliwe kierunki działania, nie mogą być uznane za skutki szkodliwe. Ze względu na jakość danych badanie to może być uznane za krytyczne, a stężenie 204 mg/m^3 za wartość NOAEL.

Mutti i in. (1982a) przeprowadzili badanie przekrojowe pracowników z fabryki obuwniczej. Grupę kontrolną stanowili pracownicy tego samego zakładu, którzy nie byli narażeni na heksan. Grupa narażona składała się z 95 osób (24 mężczyzn i 71 kobiet). Średnia wieku wynosiła 30,9 lat, a okresu zatrudnienia 9,1 lat. W skład grupy kontrolnej weszło 12 mężczyzn i 40 kobiet. Średnia wieku wynosiła 29,6 lat, a zatrudnienia – 10,2 lat. Grupę narażoną podzielono na dwie podgrupy w zależności od wielkości narażenia (w okresie 2 lat wykonano 108 oznaczeń w strefie oddychania pracowników). Grupa badana była narażona na mieszaninę lotnych związków organicznych. Średnie stężenia w powietrzu wynosiły: heksan 317 mg/m^3 , cykloheksan 315 mg/m^3 , keton metylowoetylowy 115 mg/m^3 i octan etylu 205 mg/m^3 . Określono wielkość zintegrowanego narażenia (stężenie razy lata pracy) dla poszczególnych osób. W obu grupach wykonano badania ogólne i elektrofizjologiczne.

U osób narażonych istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały objawy senności, zawrotów głowy, osłabienia i parestezji. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie szybkości przewodzenia w nerwie pośrodkowym i strzałkowym, lecz nie w nerwie łokciowym. Amplituda wywołanego potencjału mięśniowego uległa zmniejszeniu we wszystkich nerwach. Nie stwierdzono wydłużenia latencji końcowej. Stwierdzono występowanie korelacji między zintegrowanym wskaźnikiem narażenia i szybkością przewodzenia.

Gdy 95 osób narażonych podzielono na dwie podgrupy, w zależności od wielkości stężenia heksanu (65 osób – 234 mg/m^3 i 30 osób – 475 mg/m^3), stwierdzono, że zmniejszenie szybkości przewodzenia i wydłużenie latencji końcowej było zależne od

wielkości narażenia (*Mutti i in.* 1982b). Możliwość wnioskowania zakłóca jednoczesne występowanie w środowisku ketonu metyloewoetylowego o stężeniach 59 i 224 mg/m³, odpowiednio w grupach o mniejszym i większym narażeniu. Związek ten potęguje działanie neurotoksyczne heksanu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat padnięć zwierząt w wyniku ich narażenia na czysty heksan. Wartość LC₅₀ dla mieszaniny heksanu i jego izomerów wyniosła 259 353 mg/m³ dla szczurów narażanych w ciągu 4 h (*Hine, Zuidema* 1970). Stężenie to było znacznie większe niż stężenie wybuchowe (około 38 000 mg/m³).

Wartość DL₅₀ po podaniu szczurom do żołądka wyniosła 15 840 mg/kg (*Kimura i in.* 1971).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniach inhalacyjnych na zwierzętach stwierdzano objawy działania drażniącego heksanu na układ oddechowy oraz zmniejszenie masy ciała, a także objawy działania na obwodowy układ nerwowy, co potwierdziło wyniki badań u ludzi (tab. 1.).

Tabela 1.

Skutki działania heksanu u zwierząt doświadczalnych – narażenie inhalacyjne
(*Toxicological...* 1999)

Gatunek zwierząt	Czas trwania narażenia	Układ/narząd	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³	Piśmiennictwo
Narażenie przewlekłe					
Padnięcie zwierząt					
Szczury	11 t, 6 d/t, 24 h/d			3520; padło 5 szczurów na 10	<i>Howd i in.</i> 1983
Szczury	11 t, 5 d/t, 24 h/d			5280; padły 4 szczury na 8	<i>Robert, Sorenson</i> 1983
Szczury	16 t, 7 d/t, 12 h/d			10 700; padły 2 szczury na 7	<i>Takeuchi i in.</i> 1980
Króliki	24 t, 5 d/t, 8 h/d			10 560; padły 2 króliki na 12	<i>Lungarella i in.</i> 1984
Działanie układowe					
Szczury	8÷26 t, 5 d/t, 6 h/d	układ krwiotwórczy	454		<i>Bio Dynamix</i> 1978
Szczury	13t, 5d/t, 6 h/d	układ: oddechowy, sercowo-naczyniowy, pokarmowy, nerki, masa ciała	35 200 35 200 35 200 35 200	22 800; zmniejszenie o 11%	<i>Cavender i in.</i> 1984

Gatunek zwierząt	Czas trwania narażenia	Układ/narząd	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczury	16 t, 7 d/t, 12 h/d	masa ciała	1760	padły 4 szczury z 24 zmniejszenie o 13%	<i>Huang</i> i in. 1989
Szczury	6 m, 7 d/t, 22godz/g	układ: oddechowy, sercowo-naczyniowy, pokarmowy, wątroba	1760 1760 1760 500		IRDC 1981
Szczury	28÷6/d, 7 d/t 18÷21 h/d	układ mięśniowo-szkieletowy		3410; nasilony zanik tylnych kończyn	<i>Nylen</i> i in. 1989
	16t, 7d/t, 12 h/d	układ mięśniowo-szkieletowy		10 700; atrofia, odnerwienie, zaburzenia ultrastrukturalnych elementów kurczliwych mięśni	<i>Takeuchi</i> i in. 1980
Myszy	13 t, 5d/t, 22 h/d	układ oddechowy		3520; niewielkiego stopnia regeneracja wielogniskowa; metaplazja nabłonka węchowego	<i>Dunnick</i> i in. 1989; NTP 1991
		układ: sercowo-naczyniowy, pokarmowy, krwiotwórczy oraz wątroba i nerki	3520 3520 3520 3520		
Myszy	13t, 5 d/t, 6 h/d	układ oddechowy	1760	3520; niewielkiego stopnia regeneracja wielogniskowa i metaplazja nabłonka węchowego; 35 200, wielogniskowe nadżerki, stany zapalne metaplazja nabłonka węchowego i płuc	<i>Dunnick</i> i in. 1989; NTP 1991
Króliki	24t, 5 d/t, 8 h/d	układ oddechowy		10 560; rozedma centralnej części płacika płuc, złuszczenie nabłonka, podrażnienie	<i>Lungarella</i> i in. 1984
Myszy	13t, 5 d/t, 6 h/d	układ odpornościowy	35 200		<i>Dunnick</i> i in. 1989; NTP 1991
Szczury	9 t, 7 d/t, 22 h/d	układ nerwowy		1760; działanie narkotyczne, zwyrodnienie aksonów nerwów obwodowych, obumieranie aksonów szyjnej części rdzenia kręgowego	<i>Altenkirch</i> i in. 1982
Szczury	40 t, 7 d/t,	układ nerwowy	2460		<i>Altenkirch</i> i in. 1982

Gatunek zwierząt	Czas trwania narażenia	Układ/narząd	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczury	8 h/d 14t, 5 d/t, 9 h/d	układ nerwowy	5280	17 600; zwyrodnienie aksonów nerwu piszczelowego	<i>Frontali</i> i in. 1981
Szczury	11 t, 6 d/t, 24 h/d	układ nerwowy		3520; paraliż tylnych kończyn	<i>Howd</i> i in. 1983
Myszy	13 t, 5 d/t, 6 h/d	układ nerwowy	14 080	35 200; zmniejszenie aktywności poruszania, obrzęki przywężłowe w nerwie piszczelowym	<i>Dunnick</i> i in. 1989; NTP 1991
Myszy	13t, 5 d/t, 22 h/d	układ nerwowy		3520; obrzęki przywężłowe w nerwie piszczelowym	<i>Dunnick</i> i in. 1989; NTP 1991

d – dzień; t – tydzień.

Dunnick i in. (1989) przeprowadzili badania myszy (10/pleć/stężenie) narażonych na czysty heksan (99%). Stężenia heksanu w powietrzu wynosiły: 0; 1762; 3525; 14 099 i 35 247 mg/m³. Narażenie trwało 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu w ciągu 13 tygodni. Dokonywano oceny ogólnego stanu zwierząt, pomiaru masy ciała, wykonywano badania histopatologiczne neuropatologiczne i behawioralne. Wszystkie myszy przeżyły narażenie. Obserwowano u zwierząt kichanie po narażeniu na heksan o stężeniu 35 247 mg/m³ i zmniejszenie masy ciała po narażeniu na heksan o stężeniach 3525 i 35 247 mg/m³. Zmiany histopatologiczne obejmowały niewielkie zmiany zapalne, nadżerki i zmiany regeneracyjne nabłonka węchowego i nabłonka oddechowego jamy nosowej po narażeniu na heksan o stężeniu 3525 mg/m³ i większych. Jedynym efektem neurobehawioralnym było zmniejszenie aktywności ruchowej samic po narażeniu na heksan o stężeniach 3525 i 35 247 mg/m³. W nerwie piszczelowym stwierdzono przywężłowe obrzmienia aksonów w grupach narażanych na heksan o stężeniach 3525 i 35 247 mg/m³. Zgodnie z opinią autorów heksan wykazywał niewielkie działanie toksyczne na układ nerwowy i oddechowy u myszy. USEPA uznała to badanie za badanie krytyczne u zwierząt. Przyjmując za efekt krytyczny działanie na układ oddechowy, stężenie 1762 mg/m³ heksanu uznano za wartość NOAEL (IRIS 2001).

Pozostałe wyniki badań doświadczalnych nie wnoszą informacji, które mogą mieć znaczenie z punktu widzenia ustalenia wartości NDS heksanu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie nie stwierdzono działania mutagennego heksanu (Toxicological ... 1999).

Działanie rakotwórcze

Nie prowadzono badań epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego heksanu. Nie prowadzono także badań nad rakotwórczym działaniem heksanu u zwierząt doświadczalnych po podaniu związku do przewodu pokarmowego lub na skórę.

W badaniu przewlekłym narażano myszy B6C3F₁ (50/płeć/wielkość narażenia) na handlowy heksan (51,5% heksanu) 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu w ciągu 2 lat.

Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstości powstawania nowotworów wątroby (gruczolak, rak) jedynie u samic narażanych na heksan o największym stężeniu 31 563 mg/m³. Częstość przypadków gruczolaków u samic wynosiła: 4/50; 6/50; 4/50 i 10/50 po narażeniu na heksan o stężeniach: 0; 3150; 10 500 i 31 563 mg/m³. Częstość przypadków raka w tych warunkach narażenia wynosiła: 3/50; 2/50; 5/50 i 6/50. U samców całkowita liczba nowotworów wynosiła odpowiednio: 17/49; 16/50/ 17/50 i 13/50 i nie wykazywała zależności od dawki (Bio Dynamix 1995).

Heksan nie został sklasyfikowany jako czynnik rakotwórczy przez IARC, NTP, EPA, ACGIH, OSHA NIOSH i DFG (Toxicological... 1999; ACGIH 2001).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Na podstawie wyników badań szczurów po narażeniu inhalacyjnym i myszy po podaniu związku do przewodu pokarmowego nie uzyskano dowodów na działanie embriotoksyczne i teratogenne heksanu.

Narażenie grup liczących 7 ÷ 9 ciężarnych samic szczura na heksan o stężeniu 3520 mg/m³ w ciągu 6 h dziennie między 8. ÷ 12.; 12. ÷ 16. i 8. ÷ 16. dniem ciąży nie powodowało wzrostu resorpcji płodów i częstości deformacji kośćca i narządów wewnętrznych (Bus, Tyl 1979; Bus i in. 1979). Stwierdzano jedynie niewielkie, nieznamiennie statystycznie skutki w postaci rozszerzenia miedniczek nerkowych u noworodków i niewyrównanego czwartego segmentu mostka u zwierząt ze wszystkich badanych grup.

Grupę 14 ciężarnych samic szczura narażano na heksan 99-procentowy w ciągu 6 h dziennie między 8. i 16. dniem ciąży (Bus, Tyl 1979; Bus i in. 1979). Liczbę noworodków ograniczono do 6 na miot, a obserwacja po narodzeniu była prowadzona w ciągu 7 tygodni (4 tygodnie karmienia mlekiem matki). Po zakończeniu okresu obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic między średnią masą ciała zwierząt w grupie narażanej i w grupie kontrolnej. Mniejszą masę ciała stwierdzano przejściowo w grupie badanej do 6. tygodnia. Nie stwierdzono objawów neuropatii.

W wyniku badania noworodków, których matki były narażone na heksan o stężeniach: 352; 7040 i 35 200 mg/m³ od 15. dnia przed poczęciem do 18. dnia ciąży w ciągu 7 h dziennie, nie stwierdzono wad wrodzonych, różnic wzrostu po urodzeniu czy czasu od urodzenia do otwierania oczu (Howell 1979; Howell, Cooper 1981).

Myszom podawano codziennie *per os* heksan 99-procentowy między 6. i 15. dniem ciąży w dawkach: 0 (37 zwierząt); 260 (13 zwierząt); 660 (6 zwierząt); 1320 (6 zwierząt) i 2200 mg/kg (14 zwierząt) w trzech dzielonych dawkach. Zwierzęta zabito 18. dnia ciąży. Nie stwierdzono skutków działania embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego (Marks i in. 1980). W badaniu ponowionym zastosowano większe dawki heksanu: 2170 (24 zwierzęta); 2830 (25 zwierząt); 7920 (34 zwierzęta) i 9900 mg/kg (33 zwierzęta) dziennie między 6. i 15. dniem ciąży. Zwierzęta zabito 18. dnia ciąży. Padnięcia matek wzrastało w zależności od dawki, począwszy od dawki 2830 mg/kg. Statystycznie istotne zmniejszenie masy ciała płodów miało miejsce po dwóch największych dawkach. Nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia liczby resorpcji płodów czy wad wrodzonych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

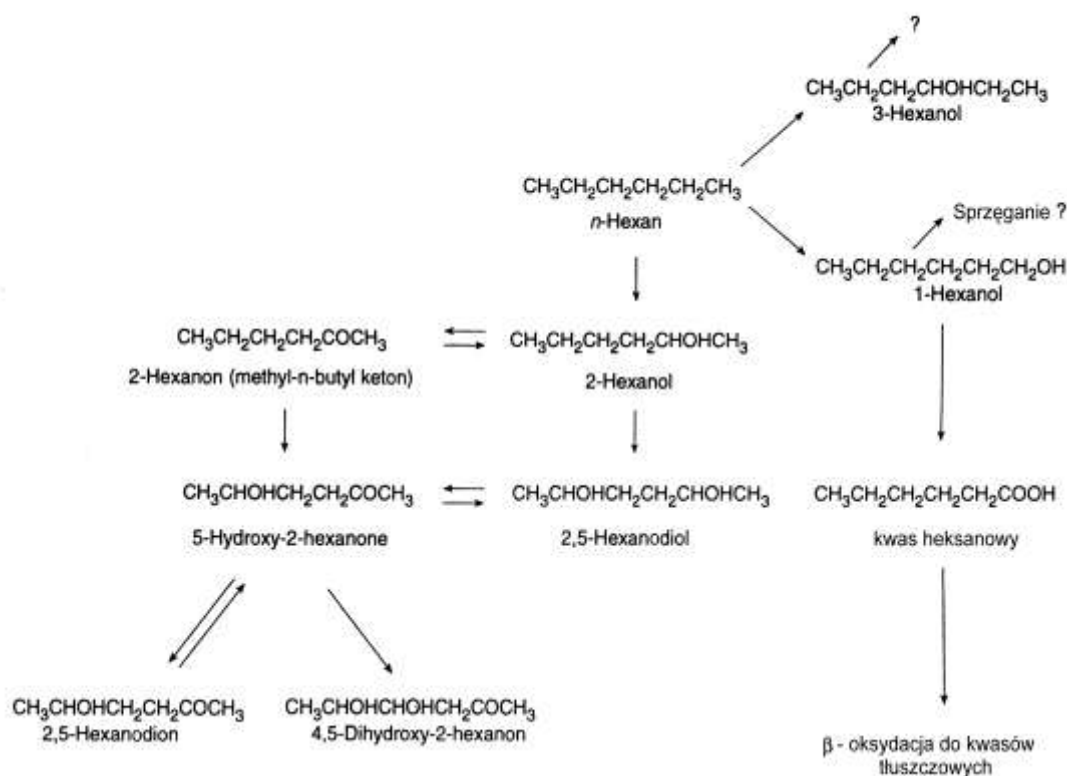
Wchłanianie heksanu może zachodzić w drogach oddechowych, przez skórę i w przewodzie pokarmowym. Retencja par heksanu w drogach oddechowych człowieka wynosi 28 ÷ 34%. Równowaga między wchłanianiem a wydalaniem ustala się u ludzi po 2 h narażenia (Nomiyama, Nomiyama 1974ab). Szybkość wchłaniania przez skórę wynosi 0,31 mg/cm²/h (Fisherova-Bergerova, Pierce 1989).

U szczurów narażanych na heksan o stężeniu 17 000 mg/m³ w ciągu 10 h po 4 ÷ 5 h stwierdzono całkowite wysycenie mózgu, nerek i nadnerczy badanym związkiem. Wielkość kumulacji heksanu zależała od zawartości tłuszczu w tkankach (Bohlen i in. 1973).

Metabolizm

Około 10 ÷ 20% wchłoniętej dawki heksanu ulega przemianom metabolicznym. Szlak przemian heksanu przedstawiono na rysunku 1.

Heksan ulega utlenieniu z udziałem cytochromu P-450, tworząc: 1-heksanol, 2-heksanol i 3-heksanol. W wyniku utlenienia 2-heksanolu i hydroksylacji powstałego związku tworzy się 5-hydroksy-2-heksanon, który ulega dalszemu utlenieniu do 2,5-heksanodionu. 5-Hydroksy-2-heksanon może powstawać również alternatywną drogą w wyniku hydroksylacji 2-heksanolu do 2,5-heksanodiolu. W moczu szczurów zebranych w ciągu 24 h po narażeniu na heksan o stężeniu 3520 mg/m³ głównymi metabolitami były 2-heksanol i 2,5-heksanodion, odpowiednio 99- i 90-procentowe sprzężone z kwasem glukuronowym i siarkowym (Fedtke, Bolt 1986a).



Rys. 1. Metabolizm heksanu (Toxicological... 1999)

Fedtke, Bolt (1987) donieśli o identyfikacji 4,5-dihydroksy-2-heksanonu jako metabolitu heksanu. Może on powstawać w wyniku hydroksylacji 5-hydroksy-2-heksanonu lub redukcji jednej z grup ketonowych 2,5-heksanodionu. Teoretycznie nowy metabolit może również powstawać z utworzonego uprzednio 3-heksanolu. Na podstawie wyników badań kinetycznych przeprowadzonych na szczurach przez *Filsera* i in. (1987) wynika, że szybkość metabolizmu heksanu była proporcjonalna do stężeń związku w powietrzu atmosferycznym w zakresie poniżej 1080 mg/m^3 (300 ppm). Powyżej stężenia $10\ 800 \text{ mg/m}^3$ (3000 ppm) heksanu szybkość przemiany osiąga wartość graniczną V_{max} . Autorzy sugerują, że dane farmakokinetyczne uzyskane na szczurach można ekstrapolować na ludzi, po uwzględnieniu niezbędnych parametrów fizjologicznych.

Wydalenie

W okresie po zakończeniu narażenia około 10 ÷ 60% wchłoniętej dawki heksanu zostaje u ludzi wydalone z powietrzem wydechowym w postaci niezmienionej (*Nomiyama, Nomiyama* 1974ab; *Veulemans* i in. 1982). Eliminacja rozpuszczalnika z płuc przebiega zgodnie z modelem dwufazowym, a okresy połowicznego zaniku wynoszą odpowiednio dla pierwszej i drugiej fazy: 11 i 99 min.

Produkty przemiany heksanu są wydalone przez nerki. Tą drogą jest m.in. wydalany 2,5-heksanodion (2,5-HD) charakteryzujący się działaniem neurotoksycznym.

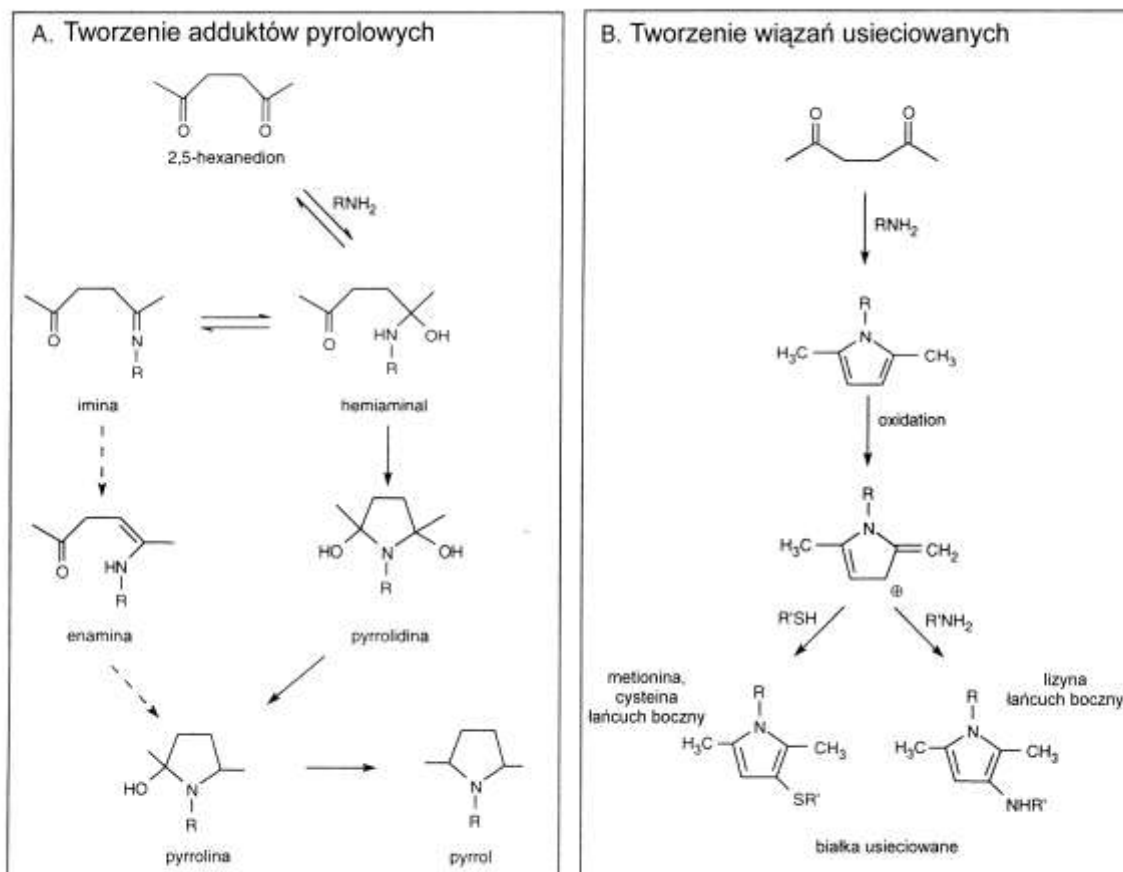
Badając wydalenie 2,5-heksanodionu, *Perbellini* i in. (1985) stwierdzili, że maksimum wydalenia metabolitu występuje w 3 ÷ 5 h po zakończeniu 8 h narażenia ($n = 10$), natomiast wg *Ahonen, Schimberga* (1988) w 4 ÷ 7 h po jego zakończeniu. Półokres wydalenia 2,5-heksanodionu w moczu wynosi 14,2 h ($k = 0,049/\text{h}$).

Oznaczanie 2,5-heksanodionu w moczu jest wykorzystywane do monitoringu biologicznego zawodowego narażenia na heksan (ACGIH 2002).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Związki o charakterze γ -diketonów lub związki, które metabolizują do γ -diketonów, powodują powstawanie zmian morfologicznych w aksonach nerwów obwodowych. Mechanizm działania neurotoksycznego wydaje się polegać na reakcji γ -diketonu z wolnymi grupami ϵ -aminowymi reszt lizyny w łańcuchach polipeptydowych formujących włókna nerwowe, tworząc addukty o strukturze zbliżonej do pirolu (*De Caprio* i in. 1982; *De Caprio, O'Neil* 1985; *De Caprio* i in. 1988; *Genter* i in. 1987; *Genter* i in. 1988). Dalsze procesy "autoutlenienia" pirolowych adduktów prowadzą do występowania kowalencyjnie, poprzecznie usieciowanych białek (*De Caprio* i in. 1988; *Genter* i in. 1988), co powoduje powstawanie wiązań usieciowanych oraz zaburzenie transportu składników odżywczych oraz metabolizmu w obrębie aksonu (rys. 2).

Mechanizm ten został udowodniony w odniesieniu do heksanu i jego neurotoksycznego metabolitu 2,5-heksanodionu.



Rys. 2. Mechanizm działania toksycznego 2,5-heksanodiolu (Toxicological... 1999)

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Narażenie złożone na heksan i keton metyloewtylowy (MEK) powoduje zwiększenie działania toksycznego heksanu. Skutki działania na układ nerwowy u szczurów narażonych na mieszaninę heksanu o stężeniu 31328 mg/m^3 i MEK o stężeniu 3250 mg/m^3 (15 tygodni, 8 h dziennie, 7 dni w tygodniu) były większe niż u szczurów narażonych wyłącznie na heksan o stężeniu 35200 mg/m^3 (Altenkirch i in. 1978).

Stwierdzono skrócenie czasu potrzebnego do wywołania niedowładu tylnych kończyn u szczurów narażanych w sposób ciągły na heksan (1408 mg/m^3) i MEK (295 mg/m^3)

w porównaniu ze szczurami narażanymi wyłącznie na heksan o stężeniu 1760 mg/m^3 (Altenkirch i in. 1982). U szczurów narażanych w ciągu 20 tygodni (12 h dziennie) na heksan (352 mg/m^3) i MEK (590 mg/m^3) stwierdzono zmniejszenie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych. Skutku tego nie stwierdzano w wyniku narażenia na pojedyncze związki (Takeuchi i in. 1983).

Istotne zwiększenie objawów klinicznych zaburzeń czynności kończyn stwierdzono u szczurów narażanych na heksan o stężeniu 2464 mg/m^3 (23 h dziennie, 7 ÷ 9 tygodni), którym przed i w trakcie narażenia na heksan podawano octan ołowiu. Skutku tego nie stwierdzano po podaniu wyłącznie heksanu (Wagner i in. 1984).

Działanie neurotoksyczne heksanu ulegało zmniejszeniu w wyniku łącznego narażenia z toluenem. Wpływ na przewodzenie w nerwach obwodowych był mniejszy u

szczurów narażanych w ciągu 16 tygodni (12 h dziennie) na mieszaninę heksanu (3696 mg/m³) i toluenu (3940 mg/m³) niż u szczurów narażanych na sam heksan (*Takeuchi i in.* 1981). Było to prawdopodobnie spowodowane kompetycyjnym zmniejszeniem przemiany heksanu do toksycznego 2,5-heksanodionu przez toluen. Po narażeniu w granicach obecnych wartości NDS heksanu mechanizm ten prawdopodobnie nie ma znaczenia.

Łączne narażenie szczurów na heksan i inne izomery tego związku nie zwiększało skutków działania heksanu (IPCS 1991).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat interakcji między heksanem i acetonem, chociaż istnieją wyniki badań łącznego działania acetonu i 2,5-heksanodionu. Podanie do przewodu pokarmowego szczurom acetonu powodowało potęgowanie neurotoksycznego działania 2,5-heksanodionu podanego w ten sposób (*Ladefoged i in.* 1989; 1994). Podanie doustne acetonu szczurom w dawce 650 mg/kg/dzień powodowało istotne statystycznie zmniejszenie przewodzenia nerwów motorycznych po 6 tygodniach. Łączne podawanie acetonu i 2,5-heksanodionu potęgowało skutek działania samego 2,5-heksanodionu (*Ladefoged i in.* 1989). Jest możliwe, że aceton powoduje zmniejszenie klirensu ustrojowego 2,5-heksanodionu (*Ladefoged, Perbellini* 1986). Łączne podanie podskórne acetonu i 2,5-heksanodionu powodowało zwiększenie szczytowego stężenia 2,5-heksanodionu w nerwie kulszowym szczura w porównaniu z podaniem samego 2,5-heksanodionu (*Zhao i in.* 1998).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Układem krytycznym toksycznego działania heksanu u ludzi i zwierząt doświadczalnych jest obwodowy układ nerwowy, a efektem krytycznym polineuropatia obwodowa objawiająca się zmniejszeniem szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych czuciowych i czuciowo-ruchowych.

U ludzi narażonych zawodowo na mieszaninę lotnych związków organicznych obecnych w rozpuszczalnikach do klejów i farb skutek ten stwierdzono wielokrotnie. Stężenie 204 mg/m³ heksanu jest największym stężeniem, które nie powoduje wystąpienia tego skutku w wyniku wieloletniego narażenia (*Sanagi i in.* 1980). Wyniki badań ludzi narażonych zawodowo, wprawdzie spójne jakościowo, nie pozwalają jednak na ustalenie zależności dawka-efekt, ze względu na niepełne dane w ocenie narażenia i występowanie narażenia złożonego.

U zwierząt doświadczalnych stwierdzano zmiany zapalne w jamie nosowej myszy po 13-tygodniowym narażeniu o stężeniu 3520 mg/m³. Nie stwierdzano tego typu objawów po narażeniu na heksan o stężeniu 1760 mg/m³ (*Dunnick i in.* 1986; IRDC 1981). Masa ciała szczurów uległa zmniejszeniu o 13% w wyniku 16-tygodniowego narażenia na heksan o stężeniu 1760 mg/m³ (7 dni w tygodniu, 12 h dziennie), (*Huang i in.* 1989).

Objawy ze strony obwodowego układu nerwowego stwierdzano najwcześniej w wyniku narażenia ciągłego, przekraczającego 18 h dziennie. U szczurów zwyrodnienie aksonów nerwów obwodowych wystąpiło w wyniku narażenia na heksan o stężeniu 1760 mg/m³ (9 tygodni, 7 dni/tydzień i 22 h dziennie), (*Altenkirch i in.* 1982). Gdy okres narażenia w ciągu dnia nie przekraczał 12 h, skutki były słabiej nasilone (tab. 1). Nie stwierdzono skutków działania toksycznego heksanu na inne układy i narządy (tab. 1).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W USA, według NIOSH wartość TLV wynosi 176 mg/m^3 , według ACGIH wartość REL – 176 mg/m^3 , a według OSHA wartość PEL – 1800 mg/m^3 (ACGIH 2005). Uzasadnienie wartości TLV było krytykowane jako niewystarczające (*Lanska* 1999). W Niemczech wartość MAK wynosi 180 mg/m^3 , a wartości chwilowe 360 mg/m^3 (4 razy 30 min w ciągu zmiany), (DFG 1999). Według Unii Europejskiej indykatoryjna dopuszczalna wartość narażenia zawodowego (IOELV) w ciągu 8 h wynosi 72 mg/m^3 (projekt dyrektywy UE). Nie ustalono wartości NDSch. Wartość ta występuje jedynie w Zjednoczonym Królestwie (RTECS 2001). W Polsce wartość NDS wynosi 100 mg/m^3 , natomiast wartość NDSch – 400 mg/m^3 .

Wartości NDS w różnych państwach zamieszczono w tabeli 2.

W dokumentacji ACGIH stwierdzono, że w środowisku pracy polineuropatię wykrywano po narażeniu na heksan o stężeniach 1760 mg/m^3 , a minimalna wielkość narażenia, która może spowodować wystąpienie tego skutku, nie została określona (ACGIH 2000). Stwierdzono także celowość zamieszczenia oznakowania dotyczącego wchłaniania związku przez skórę oraz brak dostatecznych danych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) heksanu. Nie uwzględniono wyników badań *Sanagi* i in. (1980), które nie wskazywały na występowanie wczesnych skutków działania heksanu u ludzi na obwodowy układ nerwowy w wyniku przewlekłego narażenia na związek o stężeniach rzędu 200 mg/m^3 . Praca ta oraz wyniki badań na zwierzętach w odniesieniu do działania na układ oddechowy (*Dunnick* i in. 1989) zostały uznane za prace kluczowe do przyjęcia wartości RfD przez US EPA (IRIS 2001).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma uzasadnienia dla wartości przyjętej w Unii Europejskiej.

Tabela 2.

Wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia NDS dla heksanu obowiązujące w różnych państwach

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość, NDSch mg/m^3
Austria	180	
Belgia	176	
Dania	90	
Finlandia	180	530
Francja	170	
Niemcy	180 Sk	
Węgry	100 Sk	200
Japonia	140 Sk	
Holandia	90	
Norwegia	90	
Polska	100	400

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość, NDSCh mg/m ³
Szwecja	90	180
Szwajcaria	180	360
Zjednoczone Królestwo (U.K.)	7	
USA:		
– ACGIH	180 Sk	
– OSHA	1800	
– NIOSH	180	
Unia Europejska (propozycja SCOEL)	72	

Istniejące wartości DSB i ich podstawy

W celu oceny wchłaniania heksanu wykonuje się oznaczenia 2,5-heksanodionu w moczu. Średnie poziomy referencyjne 2,5-heksanodionu w próbkach moczu poddanych kwaśnej hydrolizie określono na 0,40±20 mg/l w Niemczech (*Fedtke, Bolt* 1986 BM) oraz na 0,19 mg/l (kobiety) i 0,27 mg/l (mężczyźni) we Włoszech (*Bavazzano* i in. 1998). Stosowanie kwaśnej hydrolizy moczu w celu uwolnienia 2,5-heksanodionu z połączenia z kwasem glukuronowym było powszechną praktyką analityczną w badaniach określających zależność między stężeniem heksanu w powietrzu i wydalaniu 2,5-heksanodionu w moczu, co powodowało przemianę wydalanego w moczu metabolitu 4,5-dihydroksy-2,5-heksanodionu (rys. 1) w 2,5-heksanodion. Obecnie zalecane wartości DSB dotyczą prawdopodobnie sumy tych metabolitów (DFG 1994).

W Niemczech wartość ta wynosi 5 mg/l w próbkach moczu pobranych po zakończeniu zmiany. Wartości te odpowiadają stężeniu 180 mg/m³ heksanu w powietrzu.

Z przedstawionej przez *Saito* i in. (1991) zależności:

$$y = 0,05 \cdot x + 0,08,$$

gdzie:

– y – stężenie 2,5-heksanodionu w moczu

– x – stężenie heksanu w powietrzu, w ppm,

wynika, że stężeniu heksanu w powietrzu równemu 20 ppm (70 mg/m³) odpowiada stężenie 2,5 ÷ 1,08 mg/l heksanodionu. Ze względu na poziomy referencyjne wskaźnik ten nie nadaje się do oceny narażenia na heksan o stężeniach poniżej 70 mg/m³. Według ACGIH (2003) celowe jest wykonywanie oznaczeń 2,5-heksanodionu w próbkach moczu, które nie poddawano kwaśnej hydrolizie. Związek ten bowiem nie występuje normalnie w moczu. ACGIH (2003) proponuje wartość DSB równą 0,4 mg/l jako odpowiednik stężenia 176 mg/m³ heksanu w powietrzu. Stężeniu w powietrzu 70 mg/m³ heksanu odpowiada stężenie około 0,2 µg/l 2,5-heksanodionu w próbkach moczu pobranych pod koniec zmiany roboczej.

Podstawy proponowanych wartości NDS i DSB

Za podstawę proponowanej wartości NDS przyjęto wyniki przedstawione w pracy *Sanagi* i in. (1980), którzy przeprowadzili badania 14 osób narażonych w ciągu średnio 6,5 lat na heksan i aceton. W grupie badanej średnie stężenie heksanu w powietrzu wynosiło 204 mg/m³.

Zaletą pracy jest staranny dobór grupy kontrolnej, pomiar narażenia w ciągu dwóch lat oraz, co niezwykle istotne – ograniczenie narażenia wyłącznie do heksanu i acetonu. W innych badaniach epidemiologicznych narażenie obejmowało znacznie szerszy zakres lotnych związków organicznych w powietrzu, w tym takich, które mogą powodować interakcje toksykokinetyczne i toksykodynamiczne. Wyniki badań neurologicznych nie wykazywały różnic między grupami. Badania elektrofizjologiczne dotyczyły przewodzenia w nerwach obwodowych: łokciowym, pośrodkowym i piszczelowym. Jedynie w dwóch skutkach działania na sześć przebadanych i to wyłącznie w nerwie piszczelowym stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupą badaną i kontrolną. Zgodnie z opinią ekspertów skutki te, wskazując na możliwe kierunki działania, nie mogą być jednak uznane za skutki szkodliwe, przy uzyskanym stopniu nasilenia. W związku z tym uznano, że stężenie 204 mg/m³ można uznać za górną granicę wartości NOAEL. Po uwzględnieniu jednego współczynnika niepewności równego 2, uwzględniającego wrażliwość osobniczą, proponowana wartość NDS wynosi 100 mg/m³.

Wyniki badań *Dunnicka* i in. (1989) wskazywały na występowanie niewielkich, odwracalnych zmian zapalnych nabłonka jamy nosowej po narażeniu na heksan o stężeniu 3520 mg/m³ (LOAEL) i niewystępowanie takich zmian po narażeniu na heksan o stężeniu 1760 mg/m³ (NOAEL). Po uwzględnieniu jednego współczynnika niepewności równego 2, a dotyczącego wrażliwości osobniczej (90-dniowy eksperyment inhalacyjny; większa wrażliwość myszy niż ludzi, ze względu na oddychanie wyłącznie przez nos) heksan o stężeniu około 880 mg/m³ może powodować działanie drażniące w obrębie górnych dróg oddechowych. Dane te nie pozwalają na przyjęcie wartości NDSCh heksanu.

Uwzględniając jednak fakt, że w środowisku pracy osób badanych przez *Sanagi* i in. (1980) występował także aceton, który mógł wzmacniać skutki działania heksanu, można zaakceptować wartość NDS równą 72 mg/m³ przyjętą przez Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Stężeń w Środowisku Pracy Unii Europejskiej. Istniejące dane nie pozwalają na określenie wartości DSB heksanu.

Ze względu na możliwość wchłaniania heksanu przez skórę proponuje się wprowadzenie oznakowania „Sk”.

Wartość DSB heksanu zaproponowana przez ACGiH (2003) wymaga walidacji dla mniejszego (< 70 mg/m³) zakresu stężeń heksanu w powietrzu.

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

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

90-950 Łódź

ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Badanie ogólnolekarskie, ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe i badanie neurologiczne.

Zakres badań okresowych

Badanie ogólnolekarskie, ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, badanie neurologiczne oraz badanie elektroneurograficzne w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, badanie neurologiczne, a także badanie elektroneurograficzne w zależności od wskazań.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy oraz górne drogi oddechowe.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego oraz przewlekłe nieżyty zanikowe i przerostowe górnych dróg oddechowych.

U w a g a

Podczas badania wstępnego w badaniu podmiotowym należy zwrócić uwagę na wywiad w kierunku innych chorób, w których przebiegu może wystąpić polineuropatia. Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania 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

Abbritti G. i in. (1976) Shoe makers' polyneuropathy in Italy: the aetiological problem. *Br. J. Ind. Med.* 33, 92-99.

ACGIH (2005a) Guide to occupational exposure values.

ACGIH (2005b) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

ACGIH (2003) Documentation of the TLV and BEI_s. n-Hexane.

Ahonen I., Schimberg R.W. (1988) 2,5-Hexanedione excretion after occupational exposure to n-hexane. *Br. J. Ind. Med.* 45, 133-136.

Altenkirch H., Stoltenburg-Didinger G., Wagner H.M. (1978) Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl ethyl ketone (MEK). *J. Neurol.* 291, 159-170.

Altenkirch H. i in. (1982) Nervous system responses of rats to subchronic inhalation of n-hexane and n-hexane plus methyl ethyl ketone mixtures. *J. Neurol. Sci.* 57, 209-219.

Bavazzano P. i in. (1998) Determination of urinary 2,5-hexanedione in the general Italian population. *Int. Arch. Occup. Environ Health.* 71, 284-288.

Bio/Dynamix Inc. (1978) 26 Week inhalation toxicity study of n-hexane in the rat. Unpublished report prepared for the American Petroleum Institute, Washington, DC. EPA-FYI-1081-0137 (cyt. za *Toxicological...* 1999).

Bio/Dynamix. (1995) An inhalation oncogenicity study of commercial hexane in rats and mice. 2. Mice, abridged final report. American Petroleum Institute. Washington, DC. EPA-FLY-AX-1081-0137 (cyt. za *Toxicological...* 1999).

Bohlen P., Schlunegger U.P., Lauppi E. (1973) Uptake and distribution of hexane in rat tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25, 242-249.

Bus J.S., Tyl R.W. (1979) Perinatal toxicology of n-hexane in Fischer 344 rats. *Teratology* 19, 22A.

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

Cavender F.L., Casey H.W., Salem H. (1984) A 13-week vapor inhalation study of n-hexane in rats with emphasis on neurotoxic effects. *Fund. Appl. Toxicol.* 4, 191-201.

Chang Y.Ch. (1991) An electrophysiological follow up of patients with n-hexane polyneuropathy. *B.J. Ind. Med.* 48, 12-17.

De Caprio A.P., Olajos E.J., Weber P. (1982) 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.

De Caprio A.P., O'Neil E.A. (1985) Alterations in rat axonal cytoskeletal proteins induced by in vivo and in vitro 2,5-hexanedione exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 78, 235-247.

De Caprio A.P. i in. (1988) Comparative neurotoxicity and pyrrole-forming potential of 2,5-hexanedione and pendent 2,5-hexanedione in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 92, 75-85.

De Martino C., Malroni W., Amantini M.C. (1987) Effects of respiratory treatment with n-hexane on rat testis morphology. A light microscopic study. *Ex. Mol. Pathol.* 46, 199-216.

DFG (1994) Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens. T.1. VHC, Weinheim.

DFG (1999) List of MAK and BAT Values. Report No 35.

Dunnick J.K. i in. (1989) Thirteen-week toxicity study of n-hexane in B6C3F₁ mice after inhalation exposure. *Toxicology* 57, 163-172.

Fedtke N., Bolt H.M. (1986a) Methodological investigations on the determination of n-hexane metabolites in urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 57, 149-158.

Fedtke N., Bolt H.M. (1986b) Detection of 2,5-hexanedione in the urine of persons not exposed to n-hexane. *Int. Arch. Occup. Environ Health.* 57, 143-148.

Fedtke N., Bolt H.M. (1987) 4,5-dihydroxy-2-hexanone: a new metabolite of n-hexane and of 2,5-hexanedione in rat urine. *Biochem. Environ. Mass. Spectrom* 14, 563-572.

Franchini I. i in. (1983) Ear1, 1-9.

Frontali N., Amantini M.C., Spagnolo A.M. (1981) Experimental neurotoxicity and urinary metabolites of the C5-C7 aliphatic hydrocarbons used as glue solvents in shoe manufacture. *Clin. Toxicol.* 18, 1357-1367.

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

Genter i in. (1988) Pyrrole oxidation and protein crosslinking as necessary steps in the development of γ -diketone formation. *Chem. Res. Toxicol.* 1, 179-185.

Gluszcz-Zielińska A. (1991) Zawodowa toksyczna polineuropatia po narażeniu na n-heksan- Obserwacja kliniczna i neurofizjologiczna. *Med. Pracy* 50, 31-36.

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

Herskowitz A., Ishii N., Schaumberg H. (1971) n-Hexane neuropathy. A syndrome occurring as a result of industrial exposure. *New. Engl. J. Med.* 285, 82-85.

Hine C.H., Zuidema H.H. (1970) The toxicological properties of hydrocarbon solvents. *Ind. Med.* 39, 39-44.

Howd R.A., Rebert C.S., Dickinson J. (1983) A comparison of the rates of development of functional hexane neuropathy in wrenling and young adult rats. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 5, 63.

Howell W.E. A neurobehavioural evaluation of the prenatal toxicity of n-hexane in rats. Cincinnati, Ohio, University of Ohio. Dissertation abstract Int. B., No 1610B (cyt. za IPCS 1991).

Howell W.E., Cooper G.P. (1981) Neurophysiological evaluation of prenatal n-hexane toxicity. *Toxicologist* 1, 152.

Huang J., Kato K., Shibata E. (1989) Effects of chronic n-hexane exposure on nervous system-specific and muscle-specific proteins. *Arch. Toxicol.* 63, 381-385.

Huang Ch-Ch. i in. (1991) n-Hexane polyneuropathy in a ball-manufacturing factory. *J. Occup. Med.* 33, 139-142.

Iida M., Yamamura Y., Sobue I. (1969) Electromyographical findings and conduction velocity in n-hexane polyneuropathy. *Electromyography* 9, 247-261.

IPCS (1991) Environmental health criteria 122. n-Hexane. WHO, Geneva.

IRDC (1981) Six-month continuous inhalation exposure of rats to hexane mixtures-Phase II. Unpublished study by International research and Development Corporation, Mattawan MI. Prepared for the American Petroleum Institute, Washington DC. EPA-FYI-AX-0282-0166.

Kimura E.T., Ebert D.M., Dodge P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19, 699-704.

Kuwabara S. i in. (1999) n-Hexane neuropathy caused by addictive inhalation: Clinical and electrophysiological features. *Eur. Neurol.* 41, 163-167.

Kostrzewski P. (2001) Nowe źródła narażenia zawodowego występujące w modyfikowanych lub nowych procesach technologicznych. *Medycyna Prac* 52,445-450.

Lanska D.J. (1999) Limitations of occupational air contaminant standards, as exemplified by the neurotoxin n-hexane. *J. Public. Health. Policy.* 20, 441-447.

Lungarella G., Barni-Comparini I., Fonzi L. (1984) Pulmonary changes induced in rabbits by long-term exposure to n-hexane. *Arch. Toxicol.* 55, 224-228.

Marks T.A., Fisher P.W., Staples R.E. (1980) Influence of n-hexane on embryo and fetal development in mice. *Drug. Chem. Toxicol.* 3, 393-406.

Mast T.A., Decker J.R., Clark M.L. Inhalation developmental toxicology studies: teratology study of n-hexane in rats: Final report. Department of Energy, Washington DC. NTIS No-DE88006812. PNL-6453.

Mast T.J., Decker J.R., Stoney K.H. Inhalation developmental toxicology studies. Teratology study of n-hexane in mice. Department of Energy, NTIS No. DE88012680. PLN-6590.

Mutti A. i in. (1981) Organic solvents and chronic glomerulonephritis. A cross-sectional study with negative findings for aliphatic and acyclic C5 - C7 hydrocarbons. *J. Appl. Toxicol.* 1, 224-226.

Mutti A. (1982a) Neurological changes in workers exposed to organic solvents in a shoe factory. *Scand. J. Work Environ. Health.* 8 (suppl. 1), 136-141.

- Mutti A. i in. (1982b) Neurophysiological effect of long term exposure to hydrocarbon mixtures. Arch. Toxicol. Suppl. 5, 120-124.
- Nijem K. i in. (2001) Prevalence of neuropsychiatric and mucous membrane irritation complaints among Palestinian shoe factory workers exposed to organic solvents and plastic compounds. Am. J. Ind. Med. 40, 192-198.
- Nomiyama K., Nomiyama H. (1974a) Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethylacetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 75-83.
- Nomiyama K., Nomiyama H. (1974b) Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethylacetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 85-91.
- Nylen P. (1989) Testicular atrophy and loss of nerve growth factor-immunoreactive germ cell line in rats exposed to n-hexane and a protective effect of simultaneous exposure to toluene or xylene. Arch. Toxicol. 63, 296-307.
- Palao A., Lajlo J.L. (1981) Toxic polyneuropathy as a consequence of the use of glue and chemical solvents in the shoe industry. Arch. Neurobiol. 44, 35-48.
- Pastore C. i in. (1994) Early diagnosis of n-hexane-caused neuropathy. Muscle and Nerve 17, 981-986.
- NTP (1991) Toxicity studies of n-hexane in B6C3F1 (inhalation studies) National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC.U.S. Department of Health and Human services. Public Health Service. National Institutes Health Publication 91-3121.
- Perbellini L. i in. (1985) Toxicokinetic aspects of n-hexane 2,5-hexanodione in the biomonitoring of occupational exposure to n-hexane. Annu. Conf. Ind. Hyg. 12, 357-364.
- Paulson G.W., Waylonis G.W. (1976) Polyneuropathy due to n-hexane. Arch. Intern. Med. 136, 880-882.
- Robert C., Sorenson A. (1983) Concentration-related effects of n-hexane on evoked responses from brain and peripheral nerve of the rat. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 5, 69-76.
- Saito I. i in. (1991) Determination of urinary 2,5-hexanodione concentration by an improved analytical method as an index of exposure to n-hexane. Br. J. Ind. Med. 48, 568-574.
- Sanagi S. (1980) Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 47, 69-79.
- Seppalainen A.M., Raitta Ch., Huuskonen M.S. (1979) n-Hexane induced changes in visual evoked potentials and electroretinograms of industrial workers. Electroenceph Clin Neurophys 47, 499-502.
- Smith A.G., Albers J.W. (1997) n-Hexane neuropathy due to rubber cement sniffing. Muscle and Nerve 20, 1445-1450.
- Takeuchi Y., Ono Y., Hisanaga N. (1980) A comparative study on the neurotoxicity of n-pentane, n-hexane, and n-heptane in the rat. Brit. J. Ind. Med. 37, 241-247.
- Takeuchi Y., Ono Y., Hisanaga N. (1981) An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. Br. J. Ind. Med. 38, 14-19.
- Takeuchi Y. i in. (1983) An experimental study of the combined effects of n-hexane and methyl ethyl ketone. Br. J. Ind. Med. 40, 199-203.
- Valentino M. (1996) Residual electroneurographic modifications in subjects with n-hexane induced polyneuropathy. A follow up study. Med. Lav. 87, 289-296.
- Toxicological profile for hexane (1999) U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia.
- Veulemans H. i in. (1982) Experimental human exposure to n-hexane. Study of the respiratory uptake and elimination, and of n-hexane concentration in peripheral venous blood. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 49, 251-263.
- Wagner H.M., Steppart R., Altenkirch H. (1984) Animal experiments on the neurotoxicity of organic solvents in rats challenged with heavy metals. Schriftenr Ver Wasser Boden Lufthyg 59, 191-200.

Wang J.D. i in. (1986) An outbreak of n-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Taipei. *Am. J. Ind. Med.* 10, 111-118.

Yamamura Y. (1969) n-Hexane polyneuropathy. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 23, 45-57.

Zhao W.Y., Misumi J., Yasui T. (1998) Effects of methyl ethyl ketone, acetone, or toluene coadministration on 2,5 hexanodione concentration in the sciatic nerve, serum, and urine of rats. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, 236-244.

MAREK JAKUBOWSKI

n-Hexane. Documentation

A b s t r a c t

n-Hexane is a colorless liquid, readily volatile with a boiling point of 69 °C. Technical grade hexane is a mixture of n-hexane and isomers of methylpentane and heptane. n-Hexane is commonly used as a solvent component of paints and thinners and especially glues. It is also present in gasoline. Occupational exposure to n-hexane may occur in rubber, chemical, pharmaceutical and shoe industries.

n-Hexane is readily absorbed by all routes of exposure. In industrial settings, absorption takes place primarily via respiration. Retention rate of 28 – 34% has been reported. The rate of absorption of liquid hexane through the skin is 0.31 mg/cm²/h.

Metabolism of n-hexane is important from the point of view of toxic effects. The metabolite, 2,5-hexanodione (2,5-HD), is responsible for toxic effects on peripheral nervous system inducing polyneuropathy. 2,5-HD can be derived in vivo from n-hexane via 2-hexanol, to either 2,5-hexanediol or methyl butyl ketone, and then to 5-hydroxy-2-hexanone, the last being interconvertible with 2,5-HD. n-Hexane is eliminated unchanged in exhaled air. After termination of exposure concentration in exhaled air it declines rapidly after cessation of exposure with apparent half-lives of 5 to 10 minutes and 100 minutes. Urinary excretion is negligible. The major elimination pathway is metabolism. The major metabolite is 2,5-hexanodione, which is eliminated with an apparent half-life of 13 – 14 hours and therefore, has a potential for accumulation over the workweek.

Occupational exposure shows that n-hexane is toxic to the peripheral nervous system. Cases of sensorimotor to amyotrophic polyneuropathy have been observed among workers exposed to n-hexane in concentrations of up to 9000 mg/m³ for 48 hours or longer per week. Some of the affected individuals had exposure below 1800 mg/m³. In spite of numerous investigations in the industrial setting the dose-effect and dose-response relationships have not been established because workers were usually exposed to a mixture of solvents. The toxicity of n-hexane to induce polyneuropathy after repeated exposures was further confirmed by animal experiments. In rats, degeneration of axons in peripheral nerves occurred as a result of exposure to n-hexane in concentration of 1760 mg/m³ (9 weeks, 7 days/week, 22 h/day).

The proposed occupational exposure limit (OEL-TWA) of 100 mg/m³ is based on the NOAEL (204 mg/m³) value derived from long-term (6.5 years) observation of the group of 14 persons exposed to a mixture of n-hexane and acetone and the uncertainty factor of 2.