

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

Krezol – mieszanina izomerów

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 22 mg/m³

NDSCh: –

NDSP: –

DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

C – substancja żrąca

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18.10.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.03.2003

Słowa kluczowe: izomery krezolu, działanie toksyczne, działanie żrące, NDS.

Key words: cresol isomers, toxic effects, corrosive action, MAC (TWA).

Krezol jest mieszaniną: *o*-, *m*- i *p*-krezolu o konsystencji ciekłej. Stosowany jest w preparatach dezynfekujących i konserwujących oraz jako półprodukt do syntezy organicznej. Narażenie zawodowe na krezole występuje w przemyśle koksochemicznym, naftowym, chemicznym, odlewniczym i in.

Krezole wywierają toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), układ oddechowy, krew obwodową, skórę, błony śluzowe, wątrobę i nerki. Klasyfikuje się je jako substancje toksyczne i żrące. O ile ostre działanie toksyczne tych związków jest dobrze udokumentowane, o tyle dane co do ich działania w warunkach narażenia powtarzanego są bardzo nieliczne. Krezole mogą działać klastogennie oraz są promotorami procesu nowotworowego, a ponadto działają szkodliwie na rozrodczość w modelu wielopokoleniowym.

Podstawą wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) krezoli były wyniki badań paszowych przeprowadzonych na myszach i szczurach w ramach NTP (National Toxicology Program).

Na podstawie wartości LOAEL (wzrostu stężenia kwasów żółciowych i zmian histologicznych w błonie śluzowej nosa) oraz 5 współczynników niepewności, przyjęto za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) krezolu – mieszaniny izomerów stężenie równe 22 mg/m³ z oznakowaniem związku literami „Sk” (wchłanianie przez skórę) i „C” (działanie żrące).

Nie ma podstaw merytorycznych do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) krezolu – mieszaniny izomerów.

* Wartość normatywna krezolu – mieszaniny izomerów jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metodę oznaczania stężenia krezolu – mieszaniny izomerów w powietrzu środowiska pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 1999, z. 22 oraz zawarto w normie PN-77/Z-04079/02.

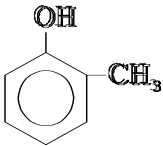
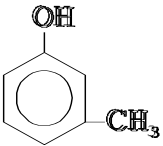
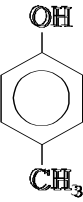
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólną charakterystykę krezoli przedstawiono w tabeli 1. (Toxicological... 1992; ACGIH 2000; The Merck... 2001).

Tabela 1.

Ogólna charakterystyka krezoli (Toxicological... 1992; ACGIH 2000; The Merck... 2001)

Analizowane dane	<i>o</i> -Krezol	<i>m</i> -Krezol	<i>p</i> -Krezol	Mieszanina <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -krezolu
Wzór sumaryczny	C ₇ H ₈ O	C ₇ H ₈ O	C ₇ H ₈ O	C ₇ H ₈ O
Wzór strukturalny				
Masa cząsteczkowa	108,14	108,14	108,14	108,14
Nazwa chemiczna	<i>o</i> -krezol	<i>m</i> -krezol	<i>p</i> -krezol	<i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -krezol
Nazwa CAS	2-methylphenol	3-methylphenol	4-methylphenol	methylphenol
Numer CAS	95-48-7	108-39-4	106-44-5	1319-77-3
Numer RTECS	GO6300000	GO61250000	GO6475000	GO5950000
Numer indeksowy	604-004-00-9	604-004-00-9	604-004-00-9	604-004-00-9
Synonimy	2-hydroksytoluen, kwas <i>o</i> -krezolowy	3-hydroksytoluen, kwas <i>m</i> -krezolowy	4-hydroksytoluen, kwas <i>p</i> -krezolowy	hydroksytoluen, kwas krezolowy

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne krezoli zestawiono w tabeli 2. (Toxicological... 1992; ACGIH 2000).

Klasyfikacja krezoli jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem – T; R24/25; C; R34, co oznacza: T – produkt toksyczny, z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie; R24/25 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu; C – produkt żrący, z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie; R34 – powoduje oparzenia.

Tabela 2.

Właściwości fizykochemiczne krezoli (*Deichmann, Keplinger* 1981; *Toxicological...* 1992; *ACGIH* 2000; *The Merck...* 2001)

Badane właściwości	<i>o</i> -Krezol	<i>m</i> -Krezol	<i>p</i> -Krezol	Mieszanina <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -krezol
Postać i zapach	białe kryształy o zapachu fenolu	ciecz bezbarwna do żółtej o zapachu fenolu	ciało stałe o zapachu fenolu	ciecz bezbarwna, żółtawa lub różowa brak danych
Próg zapachu w powietrzu	2,86 mg/m ³	0,0012 mg/m ³	0,20 mg/m ³	
Temperatura topnienia	30,94 °C	12,22 °C	34,74 °C	11 ÷ 35 °C
Temperatura wrzenia (1013 hPa)	191 °C	202 °C	202 °C	191 ÷ 203 °C
Ciężar właściwy (w temp. 20 °C)	1,0273 g/cm ³	1,0336 g/cm ³	1,0178 g/cm ³	1,03 ÷ 1,05 g/cm ³
Prężność par (w temp. 25 °C)	0,39 hPa	0,19 hPa	0,15 hPa	0,15 ÷ 0,39 hPa
Stężenie par nasyconych (w temp. 5 °C)	0,0323%	0,0201%	0,0142%	brak danych
Temperatura zapłonu (metoda tygła zamkniętego)	81 °C	86 °C	86 °C	82 °C
Rozpuszczalność w: – wodzie – rozpuszczalnikach organicznych	25,95 g/l	22,7 g/l	21,52 g/l	brak danych alkohol, glikol i alkalia
Współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, 1013 hPa)	1 ppm ≈ 4,4 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,227 ppm	1 ppm ≈ 4,4 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,227 ppm	1 ppm ≈ 4,4 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,227 ppm	brak danych

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Handlowy krezol jest mieszaniną izomerów: *o*-, *m*- i *p*-krezolu zawierającą do 5% fenolu, w której dominuje *m*-krezol.

Najstarszymi metodami otrzymywania krezoli jest destylacja frakcjonowana smoły węglowej, produktu suchej destylacji węgla kamiennego oraz kraking benzyny ciężkiej, produktu destylacji ropy naftowej. Nowsze metody obejmują katalityczną metylację fenolu do *o*-krezolu, sulfonowanie toluenu, a następnie alkaliczną hydrolizę kwasów *o*- i *p*-metylobenzenosulonowych. Alkaliczna hydroliza chlorotoluenu jest stosowana do otrzymywania mieszaniny krezoli o dużej zawartości *m*-krezolu (*Toxicological...* 1992; *Deichmann, Keplinger* 1981).

Mieszanina krezoli służy jako środek dezynfekujący i konserwujący ze względu na ich działanie bakteriobójcze i grzybobójcze. Surowe krezole są stosowane jako konserwanty drewna. Otrzymywane z mieszaniny *m*- i *p*-krezolu fosforan trikrezylu i fosforan difenylokrezylu są stosowane jako środki uniepalniające masy plastyczne (np. PCV), dodatki do płynów hydraulicznych, olejów i smarów. Mieszaniny krezoli kondensowane z formaldehydem tworzą zmodyfikowane żywice fenolowe. Poszczególne krezole znalazły zastosowanie w syntezie organicznej jako półprodukty, m.in. do otrzymywania 2-metylocykloheksanolu i 2-metylocykloheksanonu (rozpuszczalniki organiczne), kumaryny, karwakrolu (substancje zapachowe) i 2,6-ditertbutylo-*p*-krezolu (BHT), znanego antyoksydanta, herbicydów, insektycydów (pyretroidy) i materiałów wybuchowych (Toxicological... 1992).

W Polsce są dostępne następujące preparaty zawierające krezole: płyn myjąco-dezynfekujący lizol R, lizol, lizol-Rbis, *cresolum crudum*, *cresolum saponatum*, frakcja fenolowo-*o*-krezolowa, rozcieńczalnik do wyrobów poliestrowych do przewodów nawojowych, olej karbolowy, lakier poliestrowy elektroizolacyjny do przewodów nawojowych TH-2, lakier poliestrowy elektroizolacyjny TH-2R, lakier poliestrowy do przewodów nawojowych LSC, lakier poliestrowy elektroizolacyjny LSTE do przewodów nawojowych, lakier poliuretanowy elektroizolacyjny do przewodów do cynowania PSC-5 czerwony, lakier poliuretanowy do przewodów nawojowych Uretol 0450 bezbarwny, lakier syntetyczny elektroizolacyjny poliestrowo-imidowy do przewodów nawojowych E-3511 HT/31 bezbarwny oraz *o*-krezol, *m*-krezol i *p*-krezol.

Narażenie zawodowe na krezole występuje w przemyśle koksochemicznym, naftowym, chemicznym, kosmetycznym, odlewniczym, w chemii gospodarczej i in.

Narażenie na *o*-krezol oraz *p*- i *m*-krezol łącznie w strefie oddychania pracowników (dozymetria indywidualna) w przemyśle koksochemicznym było niewielkie i wynosiło 0,09 oraz 0,13 mg/m³ (Bieniek 1997). Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi w Polsce w 2001 r. nie było przypadków narażenia na działanie krezoli o stężeniach przekraczających wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

Doustne pobranie krezoli w postaci płynnych preparatów dezynfekujących często było przyczyną zejścia śmiertelnego. Kobieta 37-letnia zmarła po 4 dniach po wypiciu około 250 ml preparatu zawierającego krezole (50%), olej lniany, ług potasowy i wodę. Przyczyną śmierci były powikłania po ostrej, wewnątrznaczyniowej hemolizie w postaci zakrzepicy i niewydolności nerek (Chan i in. 1971). Inna kobieta, która wypła 500 ÷ 750 ml nierozcieńczonego preparatu zawierającego krezole, zmarła po 26 h w wyniku zatrzymania pracy serca (Toxicological... 1992). Wśród 52 przypadków ostrego zatrucia krezolami drogą doustną zmarło 2 chorych w ciągu 30 min po wypiciu środków dezynfekujących o zawartości 25 ÷ 50% krezoli (Isaacs 1922). Mężczyzna 44-letni uległ ostremu zatruciu po wypiciu 300 ml mieszaniny krezoli (50%) i mydła stosowanej jako środek dezynfekujący. U chorego doszło do oparzenia skóry, nadżerek przełyku i żołądka, zapalenia płuc, kwasicy metabolicznej i alkalozy oddechowej, hemolizy wewnątrznaczyniowej, ostrej niewydolności nerek oraz utraty świadomości (Wu i in. 1998). U dorosłego człowieka doustna dawka śmiertelna krezoli jest szacowana na 30 ÷ 60 g, ale są doniesienia, że zgon nastąpił również po dawce 8 g krezoli (Budavari 1989).

Również bezpośredni kontakt skóry z krezolami może być przyczyną zejścia śmiertelnego. Opisano dwa przypadki ostrego zatrucia dermalnego zakończonego zgonem, w tym śmierć 12-miesięcznego dziecka, która nastąpiła po 4 h od obłania skóry głowy 20 ml 90-procentowego wodnego roztworu krezoli (Green 1975). W drugim przypadku mężczyzna wpadł do kadzi z kwasem krezolowym i uległ oparzeniu na powierzchni 15% ciała. Po 36 h u chorego wystąpił bezmocz i podwyższone stężenie mocznika we krwi w wyniku niewydolności nerek. W 9. dniu stracił świadomość, a 10. dnia zmarł (Cason 1959).

Nie opisano przypadków zgonu z powodu ostrego zatrucia krezolami drogą oddechową.

W ostrym zatruciu krezolami drogą doustną i naskórną, oprócz zmian miejscowych w postaci oparzeń i nadżerek, występują objawy układowe ze strony płuc, układu krążenia, OUN, hematologicznego oraz nerek i wątroby. Krezole początkowo stymulują OUN i układ oddechowy, a następnie działają depresyjnie. Krezole powodują obkurczenie oskrzeli oraz obrzęk i zapalenie płuc (Wu i in. 1998). W układzie krążenia obserwowano przyspieszenie akcji serca, komorowe skurcze dodatkowe, migotanie komór i zatrzymanie pracy serca (Toxicological... 1992). Jednym z objawów zatrucia jest wewnątrznaczyniowa hemoliza, czasem hiperurykemia z ostrym atakiem skazy moczanowej (Wu i in. 1998), redukcja poziomu GSH w erytrocytach, powstawanie ciałek Heinza i methemoglobinemia (Côté i in. 1984). Nefrotoksyczne działanie krezoli może obejmować kanaliki nerkowe i/lub kapilary, co prowadzi do martwicy kanalikowej (Green 1975). Zmiany w nerkach są wynikiem bezpośredniego działania krezoli, hemolizy lub powstrząsowej hipoperfuzji nerkowej. W wątrobie dorosłej kobiety obserwowano umiarkowane stłuszczenie (Chan i in. 1971), natomiast u dziecka – rozległą martwicę hepatocytów w części centralnej i pośredniej zrazików wątrobowych (Green 1975).

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

Dane na temat skutków narażenia powtarzanego na krezole w przemyśle są bardzo skąpe.

U siedmiu pracowników narażonych na pary krezoli (nie podano wielkości stężeń) przez okres od 1,5 roku do 3 lat występowały bóle głowy, którym często towarzyszyły nudności i wymioty. U czterech osób stwierdzono podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, objawy upośledzonej czynności nerek, zachwianie równowagi jonów wapnia we krwi oraz umiarkowane drżenie mięśniowe (Proctor i in. 1988).

Dziewięć osób, spośród dziesięciu, które zostały narażone na pary *o*-krezolu o stężeniu 6,2 mg/m³, skarżyło się na podrażnienie górnych dróg oddechowych. Próg działania drażniącego związku oraz czas, po jakim występowały skutki narażenia nie zostały udokumentowane (Agency... 1990).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma epidemiologicznych danych na temat zdrowotnych skutków narażenia na krezole.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀) *o*-, *m*- i *p*-krezolu u różnych gatunków zwierząt podano w tabeli 3. Z wartości tych wynika, że *m*-krezol jest mniej toksyczny od *o*-krezolu

i *p*-krezolu. Zgodnie z obowiązującymi przepisami (DzU nr 201/2005, poz. 1674) *p*-krezol można sklasyfikować jako substancję toksyczną, podczas gdy *o*-krezol i *m*-krezol jako substancje szkodliwe.

Tabela 3.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀) krezoli u różnych gatunków zwierząt, w mg/kg m.c.

Gatunek zwierząt	Droga podania	<i>o</i> -Krezol	<i>m</i> -Krezol	<i>p</i> -Krezol	Piśmiennictwo
Myszy	dożołądkowa	344 (270 ÷ 436)	828 (695 ÷ 985)	344 (266 ÷ 443)	<i>Uzhdavini</i> i in. 1974 <i>Deichmann, Keplinger</i> 1981
	podskórna	350	450	150	
Szczury	dożołądkowa	1470 (1170 ÷ 1830)	2010 (1240 ÷ 3200)	1460 (1260 ÷ 1670)	<i>Uzhdavini</i> i in. 1974
Króliki	dożołądkowa	800	1100	1100	<i>Deichmann, Witherup</i> 1944 <i>Vernot</i> i in. 1977
	naskórna	890 (460 ÷ 1690)	2830	300 (130 ÷ 910)	
Koty	podskórna	600	150	80	<i>Deichmann, Witherup</i> 1944

Campbell (1941) donosił, że myszy tolerowały pojedyncze, krótkoczasowe narażenie na nasycone pary krezolu, ale w wyniku powtarzanego narażenia na te pary 1 h dziennie przez 10 kolejnych dni dochodziło do podrażnienia błony śluzowej nosa i oczu, a nawet padnięć niektórych zwierząt. *Smyth* (1956) obserwował brak efektu śmiertelnego u szczurów narażonych przez 8 h na pary nasycone krezolu w temperaturze pokojowej oraz ciężkie uszkodzenia skóry i rogówki oka przez ciekły krezol po bezpośrednim kontakcie.

Patologiczne zmiany wywołane przez krezole są podobne do zmian spowodowanych przez fenol (*Deichmann, Keplinger* 1981). Obejmują one podrażnienie, nadżerki, krwotoki z przewodu pokarmowego po podaniu tych związków *per os*, uszkodzenie kanalików nerkowych, guzkowate zapalenie płuc oraz przekrwienie wątroby z martwicą hepatocytów.

Stężone krezole wkroplone do worka spojówkowego oka królika powodowały trwałą utratę przezroczystości rogówki i jej unaczynienie. Kropla 33-procentowego roztworu krezolu wprowadzona do oka królika i usunięta przez płukanie w ciągu 60 s spowodowała odwracalne, umiarkowane uszkodzenie oka (*Proctor* i in. 1988).

Toksyczność przewlekła

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach 28-dniowego doświadczenia paszowego wynika, że toksyczność krezoli u myszy jest większa niż u szczurów (tab. 4 i 5). W każdej grupie badanej było pięć zwierząt każdej płci. U myszy otrzymujących *m*- lub *p*-krezol o stężeniu 300 mg/kg paszy występowały zmiany w postaci zwiększonej masy wątroby lub zmian w błonie śluzowej nosa. U szczurów nie obserwowano zmian po narażeniu na dawki do 1000 mg/kg paszy. W przypadku *o*-krezolu zmiany u myszy występowały po narażeniu na dawki związku o stężeniu 3000 mg/kg paszy, podczas gdy u szczurów dopiero po narażeniu na dawki od 10 000 mg/kg paszy. Mieszanina *m*-/*p*-krezol (60: 40) u myszy powodowała zmiany po narażeniu na dawki 3000 mg/kg paszy, podczas gdy u szczurów od 3-krotnie mniejszych, tj. 1000 mg/kg paszy.

Tabela 4.

Toksyczność krezoli w 28-dniowym doświadczeniu paszowym u myszy B6C3F1 (NTP 1992)

Substancja badana	Dawka, mg/kg paszy	Skutki narażenia
<i>o</i> -Krezol	0	
	300	bez zmian
	1000	bez zmian
	3000	wzrost względnej masy wątroby
	10 000	spadek masy ciała, atrofia macicy
	30 000	padły 2 samce i 1 samica, drżenia mięśniowe, atrofia jajników
<i>m</i> -Krezol	0	
	300	zwiększona masa wątroby
	1000	zwiększona masa wątroby
	3000	wzrost masy nerek
	10 000	padła 1 samica
	30 000	wzrost masy mózgu, atrofia jajników, macicy i sutków, padły 2 samce i 2 samice; kliniczne objawy zatrucia
<i>p</i> -Krezol	0	
	300	zmiany w błonie śluzowej nosa
	1000	zmiany w błonie śluzowej nosa
	3000	podwyższona masa wątroby
	10 000	padł 1 samiec, kliniczne objawy zatrucia, zmniejszona masa ciała
	30 000	padły wszystkie zwierzęta
Mieszanka <i>m</i> -/ <i>p</i> -krezolu (60: 40)	0	
	300	bez zmian
	1000	bez zmian
	3000	hiperplazja płuc, przetyku i przedzołądka, zanik macicy i jajników
	10 000	hiperplazja płuc, przetyku i przedzołądka, zanik macicy i jajników
	30 000	kliniczne objawy zatrucia, metaplazja i zanik nabłonka nosa

Tabela 5.

Toksyczność krezoli w 28-dniowym doświadczeniu paszowym u szczurów F344 (NTP 1992)

Substancja badana	Dawka, mg/kg paszy	Skutki narażenia
<i>o</i> -Krezol	0	
	300	bez zmian
	1000	bez zmian
	3000	bez zmian
	10 000	wzrost względnej masy wątroby
	30 000	spadek masy ciała, wzrost masy nerek, umiarkowana atrofia macicy

cd. tab.5.

Substancja badana	Dawka, mg/kg paszy	Skutki narażenia
<i>m</i> -Krezol	0	
	300	bez zmian
	1000	bez zmian
	3000	bez zmian
	10 000	wzrost masy wątroby
	30 000	spadek masy ciała, wzrost masy nerek, umiarkowana atrofia macicy
<i>p</i> -Krezol	0	
	300	bez zmian
	1000	bez zmian
	3000	wzrost masy wątroby
	10 000	wzrost masy nerek
	30 000	zmniejszona masa ciała, szorstka sierść, atrofia macicy, uszkodzenie szpiku i błony śluzowej nosa
Mieszanina <i>m</i> -/ <i>p</i> -krezolu (60: 40)	0	
	300	bez zmian
	1000	zmiany histopatologiczne i wzrost masy wątroby
	3000	zmiany histopatologiczne i wzrost masy wątroby
	10 000	wzrost masy nerek
	30 000	zmniejszona masa ciała

Wyniki badania nad toksycznością podprzewleklą krezoli przeprowadzone u myszy i szczurów w ramach badań NTP przedstawiono w tabeli 6. W każdej grupie narażanych zwierząt było dziesięć samców i samic myszy oraz dwadzieścia samców i samic szczurów. U myszy najmniejsze stężenia *o*-krezolu oraz mieszaniny *m*-/*p*-krezolu (60: 40) wywołujące zmiany (wzrost masy wątroby i nerek) wynosiło 2500 mg/kg paszy, któremu odpowiadały dawki pobrane 400 ÷ 469 mg/kg/dzień. U szczurów *o*-krezol wywoływał zmiany w postaci wzrostu masy wątroby, wydłużenia cyklu rujowego i zaburzenia w szpiku kostnym po dawce 510 ÷ 513 mg/kg/dzień. Po mieszaninie *m*-/*p*-krezolu obserwowano zmiany po każdej wielkości dawkowania. Zatem wartość LOAEL krezoli wynosi 123 ÷ 131 mg/kg/dzień. Po takiej dawce krezoli obserwowano zwiększone stężenie kwasów żółciowych i zmiany histologiczne w nabłonku nosowym.

Tabela 6.

Toksyczność krezoli w 13-tygodniowym doświadczeniu paszowym (NTP 1992)

Gatunek zwierząt	Substancja badana	Dawka, mg/kg paszy	Skutki narażenia
Myszy B6C3F1	<i>o</i> -krezol	0	
		1250	bez zmian
		2500	wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby i nerek
		5000	spadek masy ciała
		10 000	kliniczne objawy zatrucia
		20 000	wydłużenie cyklu rujowego, przerost przedłożądka

cd.tab.6.

Gatunek zwierząt	Substancja badana	Dawka, mg/kg paszy	Skutki narażenia
Myszy B6C3F1	<i>m-/p</i> -krezol	0	
		625	bez zmian
		1250	bez zmian
		2500	wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby i nerek
		5000	hiperplazja w drogach oddechowych
		10 000	spadek masy ciała, kliniczne objawy zatrucia
Szczury F344N	<i>o</i> -krezol	0	
		1880	bez zmian
		3750	bez zmian
		7500	zwiększona masa wątroby, wydłużenie cyklu rujowego, zmiany w szpiku kostnym
		15 000	zwiększona masa nerek i wzrost stężenia kwasów żółciowych
		30 000	spadek masy ciała
	<i>m-/p</i> -krezol	0	
		1880	zwiększona ilość soli kwasów żółciowych, zmiany histologiczne w nabłonku nosowym
		3750	zmiany w tarczycy
		7500	wydłużenie rui, wzrost masy nerek i wątroby
		15 000	zmiany w szpiku, atrofia macicy
		30 000	spadek masy ciała i kliniczne objawy zatrucia

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Krezole indukowały aberracje chromosomowe w komórkach cebuli *Allium cepa* (Sharma, Ghosh 1965). Również w komórkach ssaków, tj. komórkach jajnika chomika chińskiego *o*-krezol indukował aberracje chromosomowe i wymiany chromatyd siostrzanych (SCEs), podczas gdy *p*-krezol wywoływał tylko aberracje chromosomowe, natomiast *m*-krezol nie wykazywał tego rodzaju działania (Hazleton... 1988; Litton... 1981). Nie stwierdzono SCEs w ludzkich fibroblastach *in vitro* oraz w komórkach szpiku kostnego myszy, makrofagach pęcherzykowych i regenerujących się hepatocytach pod wpływem *m*- i *p*-krezolu w warunkach *in vitro* (Cheng, Kligerman 1984). Przytoczone wyniki badań wydają się wskazywać, chociaż niejednoznacznie, że szczególnie *o*-krezol w pewnych warunkach może działać klastogennie.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rakotwórczego działania krezoli na ludzi. Działanie rakotwórcze *p*-krezolu po podaniu dożołądkowym oceniono u chomików i szczurów w doświadczeniach krótkoterminowych. U chomików, którym *p*-krezol podawano w paszy przez 20 tygodni, obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperplazji nabłonka przełyku spowodowaną działaniem drażniącym związku (Hirose i in. 1986). Tego rodzaju zmian nie obserwowano u szczurów w innym, podobnym doświadczeniu (Altman i in. 1986).

Oceniano również promocyjne działanie krezoli w przypadku raka skóry indukowanego przez 9,10-dimetylo-1,2-benzoantracen (DMBA). Myszom podawano naskórną jednorazową dawkę DMBA, a następnie 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni 20-procentowe roztwory *o*-, *m*- lub *p*-krezolu w benzenie. Obserwowano zwiększoną liczbę brodawczaków skóry w przeliczeniu na mysz i wzrost odsetka myszy z co najmniej jednym brodawczakiem pod wpływem działania krezoli w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej otrzymującymi DMBA i benzen. Nie obserwowano wystąpienia przypadków nowotworów złośliwych u zwierząt badanych i w grupach kontrolnych. Najsilniejsze działanie promocyjne wywierał *o*-krezol, natomiast *p*-krezol wywierał działanie najsłabsze (Boutwell, Bosch 1959).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W wyniku wstępnej obserwacji wydłużenia cyklu rujowego u myszy Swiss CD-1 narażonych na krezole przez 90 dni, podjęto ocenę wpływu tych związków na rozrodczość w badaniu dwupokoleniowym. Myszy samice wymienionego szczepu otrzymywały w paszy mieszaninę *m*-/*p*-krezolu o stężeniach: 0; 0,25; 1 i 1,5%. Pobierane dawki tych związków wynosiły: 0; 370; 1500 i 2100 mg/kg/dzień. W pokoleniu F₀ padło kolejno: 3, 1, 1 i 2 samice z przyczyn niezwiązanych z narażeniem na krezole. W pokoleniu tym nie obserwowano wpływu krezoli na liczbę noworodków ogółem, podczas gdy liczba żywych noworodków w miocie była zmniejszona o około 20%, a masa ciała w grupie zwierząt otrzymujących krezole o stężeniu 1,5% była zmniejszona o 5% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. W tej samej grupie czas porodu uległ wydłużeniu o 1 ÷ 4 dni, zaś poporodowa masa ciała osesków samic i samców była zmniejszona o około 10%. Masa ciała samic karmiących oseski przez 21 dni była zmniejszona o 3% po narażeniu na średnią dawkę krezoli oraz o 12% po narażeniu na dawkę największą. O ile wszystkie noworodki przeżyły, to masa ich ciała zmniejszyła się o 10 ÷ 28% w 7. i 21. dniu po urodzeniu. W pokoleniu F₁ obserwowano spadek masy ciała osesków samców i samic po odstawieniu od matek po każdym poziomie dawkowania, a spadek masy ciała dorosłych zwierząt po narażeniu na krezole o stężeniu 1 i 1,5% oraz wzrost względnej masy nerek i wątroby we wszystkich grupach narażonych na krezole. W grupie narażonej na krezole o największym stężeniu (1,5%) obserwowano spadek masy ciała noworodków, spadek bezwzględnej masy jąder i najądrzy oraz prostaty i pęcherzyków nasiennych (m-/p-Cresol 1997).

Na podstawie przedstawionych wyników stwierdzono, że mieszanina *m*- i *p*-krezolu wywiera toksyczne działanie na proces reprodukcji u myszy Swiss CD-1. Działanie to manifestuje się spadkiem liczby potomstwa w miocie pokolenia F₁ i redukcją masy ciała potomstwa w obu pokoleniach, a także zmniejszeniem masy narządów rozrodczych w pokoleniu F₀ i F₁.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Krezole wchłaniają się do organizmu z przewodu pokarmowego, przez skórę i w drogach oddechowych. Bray i in. (1950) wykazali, że wydajność wchłaniania wszystkich trzech krezoli z przewodu pokarmowego dochodzi do 65 ÷ 84%. W dostępnym piśmiennictwie nie ma natomiast ilościowych danych dotyczących wchłaniania krezoli przez skórę i w drogach oddechowych.

Rozmieszczenie w organizmie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rozmieszczenia krezoli w organizmie.

Metabolizm

Krezole ulegają sprzężeniu z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym do glukuronidów typu eterowego i eterosiarczanów. U królików po dożołądkowym podaniu krezoli glukuronidy w moczu odpowiadały $60 \div 72\%$ dawki, podczas gdy eterosiarczany – $10 \div 15\%$ dawki (Bray i in. 1950). W przypadku *o*- i *m*-krezolu może dochodzić do hydroksylacji pierścienia aromatycznego i powstania 2,5-dihydroksytoluenu (około 3% dawki), który również ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym i siarkowym. *p*-Krezol nie ulega hydroksylacji, natomiast jest utleniany na grupie metylowej do kwasu *p*-hydroksybenzoesowego. W postaci niezmienionej jedynie $1 \div 2\%$ dawki krezolu występuje w moczu (Bray i in. 1950).

Ostatnio wykazano, że *p*-krezol może ulegać sprzężeniu z glutationem przez aktywny metabolit pośredni chinometinowy, który powstaje przy udziale cyt. P-450 (Thompson i in. 1995).

Wydalenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wydalania krezoli po narażeniu dermalnym i inhalacyjnym. Po narażeniu dożołądkowym około $65 \div 84\%$ dawki zostało wydalone w moczu w ciągu 24 h, głównie w postaci eteroglukuronianu i eterosiarczanu (Bray i in. 1950).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Krezole mogą wywierać szkodliwe działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), układ oddechowy, nerki, wątrobę, skórę i narząd wzroku. Siła działania toksycznego tych związków jest zróżnicowana. W badaniach *in vitro* na skrawkach wątroby szczura wykazano, że *p*-krezol jest 5 ÷ 10 razy bardziej cytotoksyczny niż pozostałe dwa izomery (Thompson i in. 1994). *p*-Krezol wykazywał większą zdolność do zmniejszania poziomu glutationu komórkowego niż *o*- i *m*-krezol.

Dokładny mechanizm toksycznego działania krezoli nie został poznany. Wykazano, że *p*-krezol inaktywuje beta-hydroksylazę dopaminy, co prowadzi do upośledzenia biosyntezy noradrenaliny (De Wolf i in. 1988). U płazów wykazano, że *m*-krezol znacznie nasila biologiczną aktywność insuliny (Gallucci, Micelli 1992). Zaburzenia te wskazują, że krezole mogą prowadzić do odpowiedzi ze strony OUN, krążenia i metabolizmu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat działania łącznego krezoli z innymi związkami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat zależności między skutkami działania toksycznego a wielkością narażenia na krezole.

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

Istniejące wartości NDS

Wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego dla krezoli istniejące w Polsce i innych państwach przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Wartości normatywne krezoli w różnych państwach (ACGIH 2006; Dyrektywa 91/322/EWG)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³
Francja	22,0	–
Norwegia	22,0 Skin	–
Polska	5,0	15,0
Unia Europejska (dyrektywa 91/322/EWG)	krezol – mieszanina izomerów 22,0	–
Niemcy	MAK-3A ^a ; Skin	–
USA:		
– ACGIH (1961)	22,0 Sk	
– OSHA	22,0 Sk	
– NIOSH	10,0	

^a 3A – substancje spełniające kryteria klasyfikacji, które pozwalają na zaklasyfikowanie ich do kategorii 4. lub 5., w przypadku których dostępne dane są niewystarczające do wyznaczenia dla nich wartości MAK.

Normatywy amerykańskie (REL-TWA i PEL-TWA) zostały ustalone przez analogię do normatywów fenolu, ze względu na brak liczbowych danych odnośnie do toksyczności krezoli oraz brak informacji różnicujących poziomy narażenia na krezole i fenol (ACGIH 2000).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Krezole wywierają toksyczne działanie na OUN, układ oddechowy, krew obwodową, skórę, błony śluzowe, nerki i wątrobę. O ile ostre działanie toksyczne tych związków jest dobrze

udokumentowane, o tyle dane na temat ich toksyczności w warunkach narażenia powtarzane-go są nieliczne. Krezole mogą działać klastogennie oraz mogą promować proces nowotworo-wy, a ponadto wykazują szkodliwe działanie na rozrodczość gryzoni.

Podstawą wartości NDS krezoli są wyniki badań nad toksycznością mieszaniny *m-/p-*-krezolu (60: 40) u szczurów F344 w paszowym doświadczeniu podprzewlekłym (13 tygo-dni). W doświadczeniu tym wykazano, że na każdym poziomie dawkowania u narażanych zwierząt występowały zmiany, począwszy od wzrostu stężenia kwasów żółciowych w żółci i zmian w nabłonku nosowym, poprzez zmiany w tarczycy, wydłużeniu cyklu rujowego, wzro-stu masy wątroby i nerek, aż do zmian w szpiku kostnym, atrofii macicy i spadku masy ciała. Za wartość LOAEL krezoli przyjęto dawkę 127 mg/kg/dzień.

Wartość NDS krezoli obliczono na podstawie wzoru:

$$D_h = \frac{D_w \cdot M_h}{W_h} = \frac{127 \cdot 70}{10} = 889 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

- D_h = równoważna dawka dla człowieka
- D_w = dawka wchłonięta przez szczura
- M_h = masa człowieka
- W_h = wentylacja płuc człowieka ($10 \text{ m}^3/8 \text{ h}$).

Do obliczenia wartości NDS krezoli przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami we wrażliwości osobniczej człowieka
- $B = 2$, współczynnik dotyczący różnic wynikających z drogi podania
- $C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do prze-wlekłych
- $D = 2$, współczynnik związany z przejściem z wartości LOAEL do wartości NOAEL
- $E = 2$, współczynnik dotyczący oceny eksperta o kompletności danych oraz poten-cjalnych skutkach odległych.

Po podstawieniu do wzoru wartości współczynników niepewności otrzymano wartość NDS krezoli:

$$\text{NDS} = \frac{889}{32} = 26 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie wartości NDS dla krezoli równej stężeniu 22 mg/m^3 analogicznie do wartości OEL przyjętej w Unii Europejskiej. Wartość ta odpowiada normatywowi w Unii Europejskiej i w innych państwach. Należy zastosować oznakowanie substancji lite-rami „Sk” (wchłanianie przez skórę) oraz „C” (działanie żrące).

Obecnie nie ma podstaw do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) krezoli.

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

dr BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

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

Rtg. klatki piersiowej w zależności od wskazań, morfologia krwi pełna, badanie ogólne moczu, badania czynności wątroby oraz kreatynina w surowicy w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, skórę, układ oddechowy, wątrobę i nerki.

Rtg. klatki piersiowej w zależności od wskazań, morfologia krwi pełna, badanie ogólne moczu, badania czynności wątroby oraz kreatynina w surowicy w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

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 lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, skórę, układ oddechowy, wątrobę i nerki.

Rtg. klatki piersiowej w zależności od wskazań, morfologia krwi pełna, badanie ogólne moczu, badania czynności wątroby oraz kreatynina w surowicy w zależności od wskazań.

Układy (narządy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy, skóra, wątroba i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe stany zapalne skóry, przewlekłe choroby nerek przebiegające z niewydolnością nerek, przewlekłe choroby wątroby z uszkodzeniem miąższu wątroby, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz przewlekłe zanikowe i przerostowe nieżyty górnych dróg oddechowych.

U w a g a

Krezole (mieszanina izomerów) wchłaniają się przez skórę, mają działanie żrące.

Ze względu na prawdopodobne nasilenie aktywności biologicznej insuliny, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób przebiegających z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

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

ACGIH (2000) Cresol, all isomers. 6 ed. ACGIH [baza danych na CD].

ACGIH (2006) TLVs and BEIs based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati (OH).

Agency for toxic substances and disease registry: draft toxicological profile for cresols: *o*-cresol, *p*-cresol, *m*-cresol. Prepared by Syracuse Research Corporation under subcontract to Clement Associates, Inc., under Contract No. 205-88-0608. DHHS, PHS, ATSDR, Division of Toxicology, Atlanta, GA (October 1990), (cyt. za ACGIH 2000).

Altmann H.J., Grunow W., Mohr U. (1986) Effects of BHA and related phenols on the forestomach of rats. *Food Chem. Toxicol.* 24, 1183-1188 (cyt. za *Toxicological...* 1992).

Bieniek G. (1997) Urinary excretion of phenols as an indicator of occupational exposure in the coke-plant industry. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 30, 334-340.

Boutwell R.K., Bosch D.K. (1959) The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res.* 413-424 (cyt. za *Dean* 1978).

Bray H.G., Thrope W.V., White K. (1950) Metabolism of derivatives of toluene. *Biochem. J.* 46, 275-278 (cyt. za *Toxicological Profile* 1992).

Budavari S. (1989) Cresols. [W:] *The Merck index. Encyclopedia of chemicals. Drugs and Biologicals.* 11 ed. NJ, Merck and Co Inc, Rahway 404.

Campbell J. (1941) Petroleum cresylic acids- a study of their toxicity and the toxicity of cresylic disinfectants. *Soap Sanit. Chem.* 17, 103-111 (cyt. za ACGIH 2000).

Cason J.S. (1959) Report on three extensive industrial chemical burns. *Br. Med. J.* 1, 827-829 (cyt. za *Toxicological...* 1992).

Chan T.K., Mak L.W., Ng R.P. (1971) Methemoglobinemia, Heinz-bodies and acute massive intravascular hemolysis in Lysol poisoning. *Blood* 38, 739-744.

Cheng M., Kligerman A.D. (1984) Evaluation of the genotoxicity of cresols using sister-chromatid exchange (SCE). *Mutat. Res.* 137, 51-55.

Côté M.A., Lyonnais J., Leblond P.F. (1984) Acute Heinz-body anemia due to serve cresol, poisoning: successful treatment with erythrocytopenesis. *Can. Med. Assoc.* 130, 1319-1322.

m-/p-Cresol (1997) *Environ. Health Persp.* 105, suppl. 1, 295-296.

Dean B.J. (1978) Genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes, and phenols. *Mutat. Res.* 47, 75-97.

Deichmann W.B., Keplinger M.L. (1981) Phenols and phenolic compounds. [W:] Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3 rd. Rev. ed., vol. 2A, Toxicology [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. New York, John Wiley and Sons 2597-2601.

Deichman W.B., Witherup S. (1944) Phenolic studies VI: the acute and comparative toxicity of phenol and *o*-, *m*-, and *p*-cresols for experimental animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 80, 233-240 (cyt. za ACGIH 2000).

De Wolf W. E. i in. (1988) Inactivation of dopamine beta-hydroxylase by *p*-cresol: isolation and characterization of covalently modified active site peptides. *Biochemistry* 27, 9093-9101.

Dyrektywa 91/322/EWG. Dyrektywa Komisji 91/322/EWG z dnia 29 maja 1991 w sprawie ustanowienia indykatorych wartości granicznych w wykonaniu dyrektywy Rady 80/1107/EWG w sprawie ochrony pracowników przed ryzykiem związanym z narażeniem na działanie czynników chemicznych, fizycznych i biologicznych w miejscu pracy. DzU L 177 z 7.07.1994.

Gallucci E., Micelli S. (1992) Potentiation by *m*-cresol on transepithelial sodium transport across frog skin induced by insulin. *Comp. Biochem. Physiol.* 103C, 593-595.

Green M.A. (1975) A household remedy misused – fatal cresol poisoning following cutaneous absorption – (a case report). *Med. Sci. Law* 15, 65-66.

Hazleton Laboratories. Mutagenicity testes on *o*-, *m*-, and *p*-cresol in an in vitro cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in CHO cells. Unpublished data submitted to EPA/OTS. Fiche no. OTSO517691 (cyt. za Toxicological... 1992).

Hirose M., Inoue T., Asamoto M. (1986) Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labeling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis* 7, 1285-1289 (cyt. za Toxicological... 1992).

Isaacs R. (1922) Phenol and cresol poisoning. *Ohio State Med. J.* 18, 558-561 (cyt. za Toxicological ... 1992).

Litton Bionetics. Sister chromatid exchange assay, Ames assay, mouse lymphoma forward mutation assay, and cell transformation on *o*-cresol. Unpublished data submitted to EPA/OTS. Fiche no. OTSO517531 (cyt. za Toxicological Profile 1992).

Proctor N.H., Hughes J.P., Fischman M.L. (1988) Cresol (all isomers) [W:] Chemical hazards of the workplace. 2 nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co. 164-165 (cyt. za ACGIH 2000).

Rozporządzenie ministra zdrowia w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem z dnia 28 września 2005 r. DzU nr 201, poz. 1674.

Sharma A.K., Ghosh S. (1965) Chemical basis of the action of cresols and nitrophenols on chromosomes. *Nucleus (Calcutta)* 8, 183-190 (cyt. za Toxicological... 1992).

Smyth H.F., Jr. (1956) Improved communication-hygienic standards for daily inhalation. *Am. Ind. Hyg. Assoc. Q.* 17, 129-185 (cyt. za ACGIH 2000).

The Merck Index (2001) An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. Merck and CO. INC. NJ, Whitehouse Station 2607.

Thompson D.C. i in. (1994) Cresol isomers: comparison of toxic potency in rat liver slices. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125, 51-58.

Thompson D.C., Perera K., London R. (1995) Quinone methide formation from para isomers of methyl (cresol), ethylphenol, and isopropylphenol: relationship to toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 8, 55-60.

Toxicological profile for cresols: *o*-cresol, *m*-cresol (1992) U.S. Department of Health and Human Services. TP-91/11.

NTP, National Toxicology Program (1992) Toxicity studies of cresols (CAS nos. 95-48-7, 108-39-4, 106-44-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, NTP.

Uzhdavini E.R., Astafieva I.K., Mamieva A.A. (1974) Ostraja toksicnost nizsich fenolov. Gig. Tr. Prof. Zabol. 18, 58-59.

Vernot E.H. i in. (1974) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solvents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 42, 417-423.

Wu M.L. i in. (1998) Concentrated cresol intoxication. Vet. Human Toxicol. 40, 341-343.

ANDRZEJ STAREK

Cresol, all isomers

A b s t r a c t

Cresol is a liquid which consists of its three isomers, i.e. *o*-, *m*-, and *p*-cresol. It is used as a disinfecting and preserving agent and as an intermediate in organic synthesis. Occupational exposure to cresols may occur in coke plants, the petrochemical and chemical industry, foundry work and during other industrial activities.

Cresols exert toxic effects on the central nervous system, respiratory system, peripheral blood, skin, mucous membranes, liver, and kidneys. These chemicals are classified as toxic and corrosive substances. Cresols demonstrate clastogenic and tumor promotion activity. They exert an adverse effect on reproduction in a multigeneration model.

The MAC (TWA) value was calculated on the basis of LOAEL value (for an increase in the concentration of bile in bile and histological changes in nasal mucosa) in rodents. A MAC (TWA) value at the level of 22 mg/m³ was proposed. Skin ("Sk") and corrosive ("C") notations are recommended.