

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

Naftalen

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 20 mg/m³
NDSCh: 50 mg/m³
Sk – wchłania się przez skórę
I – substancja drażniąca

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18.10.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.03.2003

Słowa kluczowe: NDS, naftalen, numer CAS 91-20-3.

Key words: OEL, MAC (TWA), naphthalene, CAS No 91-20-3.

Naftalen jest powszechnie stosowany jako surowiec i półprodukt w przemyśle chemicznym, w produkcji tworzyw sztucznych i barwników, a także jako środek odstrasżający mole, odświeżający powietrze i środek powierzchniowo czynny. Naftalen wykorzystuje się w procesach produkcji insektycydów, fungicydów, lakierów, pokostów oraz do zabezpieczania drewna. W medycynie był stosowany w chorobach skóry w postaci pudru oraz jako środek antyseptyczny i lek przeciwbaczy.

Śmiertelna dawka naftalenu dla człowieka waha się w granicach 5 ÷ 15 g. Dane toksykologiczne dotyczące ostrych zatruc naftalenem drogą pokarmową dotyczą głównie wypadków przypadkowego lub umyślnego połknięcia, przez osoby dorosłe lub dzieci, kulek naftalinowych stosowanych jako środek przeciw molom. Toksycznymi efektami działania naftalenu u ludzi po zatruciu drogą pokarmową są: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, krwimocz, niewydolność nerek, martwica kanalików nerkowych, zmiany zachowania, drgawki i śpiączka, która jest następstwem obrzęku mózgu, a także powiększenie wątroby i większa aktywność enzymów wątrobowych oraz anemia hemolityczna. Wdychanie par naftalenu powoduje bóle głowy, brak łaknienia i nudności, a także podrażnienie oczu, a nawet zaćmę. Wyraźne objawy działania drażniącego na oczy stwierdzono u pracowników, którzy przebywali w pomieszczeniach, w których stężenie naftalenu w powietrzu wynosiło powyżej 79 mg/m³ (15 ppm). Wielokrotny kontakt skóry z naftalenem powoduje zaczerwienie i zapalenie skóry, głównie u osób wrażliwych. Wartości medialnych dawek śmiertelnych pozwalają zaliczyć naftalen do substancji szkodliwych.

* Wartości NDS i NDSCh naftalenu są zgodne z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania naftalenu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2002, nr1(34), a także jest zawarta w normach: PN-75/Z-04098/01, PN-75/Z-04098/02 i PN-Z-04098-3:2005.

Naftalen nie wywiera działania mutagennego. Istnieją pewne dane doświadczalne, w których sugeruje się, że związek ten jest rakotwórczy dla samic myszy, ponieważ powoduje wzrost częstości gruczolaków pęcherzykowo-oskrzelowych u samic myszy narażanych 2 lata na naftalen o stężeniu 157 mg/m³ (30 ppm).

Naftalen ulega dość szybko wchłonięciu do organizmu w układzie oddechowym, natomiast wolniej w układzie pokarmowym i przez skórę. Metabolizm naftalenu prowadzi przez aktywny produkt pośredni 1,2-epoksyd do dihydrodiolu i 1-naftolu. W moczu zwierząt (myszy, królików i szczurów) narażanych na naftalen drogą dożołądkową stwierdzono obecność: 1-naftolu, 2-naftolu, 1,2-dihydroksynaftaleno-1,2-diolu, kwasu 1-naftylosiarkowego i 1-naftyloglikuronidu.

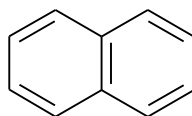
Normatywy higieniczne naftalenu w większości państw ustalono na podobnym poziomie: wartość NDS wynosi 50 mg/m³, a wartość NDSCh – 75 mg/m³. Wartość NDS naftalenu w Unii Europejskiej wynosi również 50 mg/m³. Dotychczasowe normatywy w Polsce wynosiły: wartość NDS – 20 mg/m³ i wartość NDSCh – 75 mg/m³. Polski normatyw jest opatrzony dodatkowo literami „Ft” – substancja fetotoksyczna i „I” – substancja działająca drażniąco. Zespół Ekspertów przyjął wartość NDS naftalenu równą 20 mg/m³ i wartość NDSCh równą 50 mg/m³ oraz dodatkowe oznakowanie związku literami „Sk” – wchłania się przez skórę i „I” – działa drażniąco.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka naftalenu (IUCLID 2000; ACGIH 2000; RTECS 2001):

- nazwa chemiczna naftalen
- wzór sumaryczny C₁₀H₈
- wzór strukturalny



- nazwa CAS naphthalene
- numer CAS 91-20-3
- synonimy: albocarbon, naphthalin, naphthalene, tar camphor, naftalina, mighty 150, mighty RD1 i white tar.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Najważniejsze właściwości fizykochemiczne naftalenu (IUCLID 2000; ACGIH 2000):

- postać i wygląd białe krystaliczne płatki o intensywnym zapachu smoły, które w temperaturze pokojowej sublimują
- masa cząsteczkowa 128,19
- gęstość właściwa 1,145 g/cm³ (w temp. 20 °C)
- temperatura wrzenia 218 °C
- temperatura topnienia 80,5 °C
- prężność par 0,04 hPa (w temp. 20 °C)
- temperatura samozapłonu 540 °C (1013 hPa)
- temperatura zapłonu: 88 °C (metoda tygła otwartego); 79 °C (metoda tygła zamkniętego)

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> – granice wybuchowości – rozpuszczalność: – próg wyczuwania zapachu – współczynnik rozdziału oktanol/woda – współczynniki przeliczeniowe: | <p>stężenie w powietrzu od 0,9% do powyżej 5,9%</p> <p>rozpuszczalny w benzenie, alkoholu, eterze, acetonie; praktycznie nierozpuszczalny w wodzie (31,7 mg/dm w temp. 20 °C)</p> <p>0,084 ppm (0,44 mg/m³)</p> <p>log Pow 3,3 w temp. 20 °C</p> <p>1 ppm odpowiada 5,24 mg/m³; 1 mg/m³ odpowiada 0,191 ppm.</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Klasyfikacja i oznakowanie substancji: naftalen znajduje się w wykazie substancji niebezpiecznych (DzU nr 201, poz. 1674 z dnia 28 września 2005 r.). Został sklasyfikowany jako:

- substancja szkodliwa (Xn), z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „działa szkodliwie po połknięciu (R 22)”
- substancja niebezpieczna dla środowiska (N), działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może wywoływać długo otrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym (R 50-53)
- substancja rakotwórcza kat. 3., z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „ograniczone dowody działania rakotwórczego (R40)”.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (Toxicological... 1995; Patty`s... 1982)

Naftalen jest jednym z produktów krakowania ropy naftowej, koksovania gazu i suchej destylacji węgla kamiennego. W postaci naturalnej występuje w ekstraktach olejków z korzeni niektórych roślin, np. *Radix* i *Herba anonidis*. Powstaje podczas palenia papierosów i foto-rozkładu Sevinu (karbamatu naftyłu) używanego w rolnictwie.

Naftalen jest powszechnie stosowany jako surowiec i półprodukt w przemyśle chemicznym, w produkcji tworzyw sztucznych i barwników, a także jako środek odstraszający mole, odświeżający powietrze i środek powierzchniowo czynny. Wykorzystuje się go w procesach produkcji insektycydów, fungicydów, lakierów, pokostów oraz do zabezpieczania drewna. W medycynie stosowany był w chorobach skóry w postaci pudru oraz jako środek antyseptyczny i lek przeciwwrobaczy.

Dotychczas obowiązująca w Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) naftalenu wynosząca 20 mg/m³ nie była przekroczona na żadnym stanowisku pracy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Śmiertelna dawka naftalenu dla człowieka waha się w granicach 5 ÷ 15 g. Znane są jednakże przypadki zgonu dziecka po 2 dniach od połknięciu 2 g naftalenu, ale także przeżycia człowieka po przyjęciu 6 g tego związku (ACGIH 2000; Patty`s... 1982).

Dane toksykologiczne na temat ostrych zatruc naftalenem drogą pokarmową dotyczą głównie wypadków przypadkowego lub umyślnego połknięcia, przez osoby dorosłe lub dzieci, kulek naftalinowych stosowanych jako środek przeciw molom. Przypadki te są trudne do oceny ze względu na to, że nieznaną jest dawka naftalenu przyjęta przez te osoby, a ponadto objawy zatrucia były oceniane zarówno kilka godzin po połknięciu, jak i kilka dni po tym

zdarzeniu. Głównymi jednak skutkami toksycznego działania naftalenu są anemia hemolityczna i żółtaczką. Inne toksyczne efekty działania naftalenu u ludzi po zatruciu drogą pokarmową to: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, krwimocz, niewydolność nerek, martwica kanalików nerkowych, zmiany zachowania, drgawki i śpiączka będąca następstwem obrzęku mózgu, a także powiększenie wątroby oraz większa aktywność enzymów wątrobowych. Objawy ze strony układu nerwowego, nerek i wątroby uznaje się za wtórne w stosunku do hemolizy, natomiast żółtaczką często poprzedza wystąpienie anemii hemolitycznej (Toxicological... 1990).

Opisano przypadek 30-letniej kobiety, która umyślnie połknęła 40 kulek naftaliny. Po 5 dniach kobieta zmarła. Podczas sekcji w żołądku znajdowało się 25 dobrze zachowanych kulek. Oceniono, że przyjęta przez nią śmiertelna dawka naftalenu wynosiła około 574 mg/kg (Toxicological... 1990). Anemię hemolityczną stwierdzono natomiast u 16-letniej dziewczyny, która połknęła 6 g naftaliny (111 mg/kg), (*Gidron, Leurer* 1956).

Wdychanie par naftalenu powoduje bóle głowy, brak łaknienia i nudności, a także podrażnienie oczu, a nawet zaćmę. Większą wrażliwość na toksyczne działanie naftalenu wykazują osoby z wrodzoną mniejszą aktywnością dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej w erytrocytach. Przypadki takie częściej występują w populacjach Azjatów, Arabów, Latynosów i czarnoskórych Amerykanów i Afrykanów (ACGIH 2000).

Działanie przewlekłe

Wyraźne objawy działania drażniącego na oczy stwierdzono u pracowników, którzy przebywali w pomieszczeniach, gdzie stężenie naftalenu w powietrzu wynosiło powyżej 79 mg/m³ (15 ppm). W badanym zakładzie pracy były również stanowiska, na których stężenia były znacznie większe; zdarzały się nawet sytuacje, gdy pracownicy nachyleni nad zbiornikiem z ciekłym naftalenem wdychali powietrze, w którym stężenie naftalenu wynosiło nawet około 900 mg/m³ (173 ppm), (*Robbins, Los Alamos* 1951). Nie opisano jednak skutków narażenia ludzi na większe stężenia naftalenu w tym zakładzie.

U 8 z 21 pracowników narażonych na naftalen (stężenie nie podano) po około 5 latach wystąpiło zmętnienie soczewki. Obserwacje te potwierdzono na innej grupie narażonych (ACGIH 2000).

Wielokrotny kontakt skóry z naftalenem powoduje zaczerwienienie i zapalenie skóry, głównie u osób wrażliwych. U osób przewlekłe zawodowo narażonych na pary naftalenu występowały bóle głowy, wymioty i złe samopoczucie. Możliwe było również dodatkowe narażenie drogą pokarmową, gdyż pracujący tam mężczyźni palili papierosy i spożywali posiłki bez uprzedniego umycia rąk. Przypuszcza się ponadto, że stwierdzona u dwóch z nich zaćma mogła być także następstwem zatarcia oczu rękami zanieczyszczonymi naftalenem (Toxicological... 1990; *Patty's...* 1981).

Ostrą anemię hemolityczną, a ponadto podwyższony poziom bilirubiny w surowicy, obecność ciałek Heinza i rozpad erytrocytów stwierdzono u 21 dzieci, które wdychały naftalen służący do zabezpieczenia przed molami koców i odzieży wełnianej (*Valaes i in.* 1963). Opisano także przypadki anemii hemolitycznej w następstwie inhalacyjnego, długotrwałego narażenia na naftalen w słabo wietrzonych, ale dobrze ogrzewanych mieszkaniach (Toxicological... 1990).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych ludzi narażonych na naftalen.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

W tabeli 1. podano wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych naftalenu u zwierząt, które pozwalają zaliczyć naftalen do substancji szkodliwych.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀) i stężeń śmiertelnych naftalenu dla zwierząt (LC₅₀)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ , wartość LC ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	490 mg/kg	RTECS 2001
Szczur	dożołądkowa	1800 mg/kg	ACGIH 2000
Szczur	dożołądkowa	2600 mg/kg	Toxicological...1995
Szczur	dożołądkowa	>2000 mg/kg	IUCLID 2000
Mysz	dożołądkowa	316 mg/kg	RTECS 2001
Mysz	dożołądkowa	♂ 533 mg/kg	Toxicological...1995
Mysz	dożołądkowa	♀ 710 mg/kg	Toxicological... 1995
Świnka morska	dożołądkowa	1200 mg/kg	RTECS 2001
Mysz	dootrzewnowa	150 mg/kg	RTECS 2001
Mysz	dootrzewnowa	380 mg/kg	IUCLID 2000
Mysz	podskórna	969 mg/kg	RTECS 2001
Mysz	podskórna	5100 mg/kg	ACGIH 2000
Mysz	dożylna	100 mg/kg	RTECS 2001
Szczur	dermalna	>2500 mg/kg	RTECS 2001
Królik	dermalna	>20 000 mg/kg	RTECS 2001
Szczur	inhalacyjna	>340 mg/m ³ /1h	RTECS 2001
Szczur	inhalacyjna	>524 mg/m ³ /8h	IUCLID 2000

Z istniejących danych wynika, że myszy są gatunkiem wrażliwszym na toksyczne działanie naftalenu niż szczury i króliki. Krzywa zależności dawka-odpowieź, jeśli chodzi o efekt śmiertelny u myszy, którym naftalen podawano *per os*, ma stromy przebieg. W grupie otrzymującej dawkę 250 mg/kg/dzień przez 8 dni nie odnotowano skutku śmiertelnego, podczas gdy padły wszystkie myszy otrzymujące dawkę 500 mg/kg/dzień. Około 15-procentową śmiertelność odnotowano w grupie otrzymującej dawkę 300 mg/kg/dzień. Wartość wyznaczonej w tym badaniu dawki LD₅₀ wynosiła 354 mg/kg (Plasterer i in. 1985).

W innym doświadczeniu, w którym przez 14 dni podawano myszom naftalen *per os* w zróżnicowanych dawkach, padło 10% samców i 5% samic otrzymujących dawkę 267 mg/kg/dzień, natomiast przeżyły wszystkie zwierzęta z grup narażanych na mniejsze dawki naftalenu wynoszące 27 i 53 mg/kg/dzień (Shopp i in. 1984). Dwukrotne podanie *per os* dawki równej 1000 mg/kg wywołało u szczurów niewielkiego stopnia podrażnienie oczu, natomiast podanie *per os* królikom 5-krotne 2000 mg/kg wywołało zaćmę, podczas gdy dawka 1000 mg/kg po-

dana jedno- lub dwukrotnie powodowała u królików zmiany rozpoczynające rozwój zaćmy (ACGIH 2000).

Jednym z głównych skutków toksycznych narażenia zwierząt na naftalen są zmiany hematologiczne. Skrócenie czasu protrombinowego i wzrost odsetka leukocytów kwasochłonnych stwierdzono u myszy otrzymujących testowany związek *per os* przez 14 dni w dawkach do 267 mg/kg/dzień (Shopp i in. 1984). Autorzy pracy stwierdzili jednak, że zastosowany szczep myszy CD-1 nie jest właściwy do oceny hemolitycznego działania związków chemicznych i dlatego właśnie u narażanych zwierząt nie obserwowano anemii hemolitycznej.

Anemię hemolityczną wywołało natomiast jednorazowe podanie psom w paszy dawki 1525 mg/kg naftalenu lub podawanie przez 7 dni tego związku w paszy innej grupie psów w dawce dziennej 263 mg/kg (Zuelzer, Apt 1949).

U samców szczura, którym przez 10 dni podawano dawkę 1000 mg/kg/dzień naftalenu, stwierdzono zwiększenie masy wątroby oraz umiarkowany wzrost aktywności hydroksylazy anilinowej i peroksydazy lipidowej w tkankach (Rao, Pandya 1981). Podobnie większą aktywność peroksydazy lipidowej w wątrobie stwierdzono u samców szczura po 18 dniach podawania naftalenu *per os* w dawce 1000 mg/kg/dzień (Yamauchi i in. 1986).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Shopp i in. (1984) nie stwierdzili działania hepatoksycznego, nefrotoksycznego ani też anemii hemolitycznej u myszy, którym przez 90 dni podawano dożołądkowo naftalen w dawce dziennej 133 mg/kg masy ciała.

W 2-letnim badaniu kancerogenności (NTP 1992) u myszy B6C3F1 narażanych inhalacyjnie na naftalen o stężeniach 50 i 150 mg/m³ (10 i 30 ppm) nie stwierdzono anemii hemolitycznej. Komentując ten wynik, autorzy opracowania stwierdzili, że myszy podobnie jak szczury są gatunkami znacznie mniej wrażliwymi na działanie czynników hemolitycznych niż psy i ludzie. Może być to spowodowane różnicą aktywności reduktazy methemoglobiny w erytrocytach różnych gatunków ssaków. Aktywność ta u mało wrażliwych gatunków jest 2 ÷ 4-krotnie większa niż u ludzi (Robin, Harley 1966).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działania mutagenne

Naftalen nie indukuje wzrostu częstości mutacji w testowych szczepach *Salmonella typhimurium* zarówno w modelu z użyciem układu metabolizującego, jak i wówczas, gdy nie używano tego układu (Toxicological... 1995). Ocena uszkodzeń i naprawy DNA w hepatocytach szczura, transformacji nowotworowej w hodowli komórek zarodka szczura i gruczołu piersiowego myszy czy też częstość mikrojąder w szpiku kostnym myszy wskazują, że naftalen nie działa genotoksycznie. Dodatni wynik uzyskano, badając aberracje chromosomowe w hodowli komórek jajnika chomika, a wynik niejednoznaczny – w teście częstości wymian chromatyd siostrzanych w takiej samej hodowli (Toxicological... 1995).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego naftalenu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Badania rakotwórczości naftalenu prowadzono, stosując inhalacyjną bądź pokarmową drogę narażenia zwierząt. Myszy narażano na naftalen o stężeniu około 52 mg/m³ (10 ppm), a także 157 mg/m³ (30 ppm) 6 h dziennie przez 6 miesięcy (Adkins i in. 1986). Nie stwierdzono wzrostu częstości gruczolaków płuc w przeliczeniu na zwierzę. Autorzy pracy podali, że częstość występowania gruczolaków w grupie kontrolnej była mniejsza niż w grupach kontrolnychch jednocześnie prowadzonych badań nad rakotwórczością innych związków w tym laboratorium, ale nie różniła się istotnie od częstości występującej w kontroli historycznej (Adkins i in. 1986).

W ramach programu NTP (1992) wykonano badania rakotwórczości na myszach. Myszy B6C3F1 obu płci po 50 zwierząt w grupie narażano inhalacyjnie 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 103 tygodnie na naftalen o stężeniach: 0; 50 i 150 mg/m³ (0; 10; 30 ppm). Nie stwierdzono wzrostu częstości nowotworów u samców myszy narażanych na testowany związek. Natomiast u samic z grupy narażanej na naftalen o stężeniu 150 mg/m³ częstość gruczolaków pęcherzykowo-oskrzelowych płuc wynosiła 21% i była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, w której stwierdzono 7% takich gruczolaków. U obu płci stwierdzono ponadto przewlekłe zmiany zapalne, metaplastę nabłonka węchowego i hyperplazję nabłonka oddechowego. Nasilenie tych zmian oceniono jako niewielkie lub umiarkowane. Zarówno u samic, jak i u samców obserwowano również przewlekłe zmiany zapalne w płucach. W podsumowaniu podano, że wyniki tego badania wykazały, że naftalen nie jest czynnikiem rakotwórczym dla samców myszy oraz, że istnieją pewne dowody wskazujące na kancerogenność naftalenu dla samic myszy (NTP 1992).

Nie stwierdzono nowotworów u szczurów, którym przez 2 lata podawano w paszy naftalen w dawce 41 mg/kg/dzień (Toxicological... 1995).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Naftalen wywiera działanie embriotoksyczne na myszy, na co wskazują wyniki badania, w którym w okresie od 7. do 14. dnia ciąży podawano ten związek samicom *per os* w dawce dziennej 300 mg/kg. Liczba żywych płodów w miotach samic narażanych była mniejsza w grupie kontrolnej. Wad wrodzonych u potomstwa narażanych samic nie stwierdzono (Plasterer i in. 1985). Nie stwierdzono także zaburzeń rozwoju prenatalnego królików i szczurów, których matkom podawano naftalen *per os* w dawce 400 mg/kg od 6. do 18. dnia ciąży (króliki) i w dawce 450 mg/kg od 6. do 15. dnia ciąży (szczury), (Toxicological... 1995).

W dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia, że naftalen, przenikając przez łożysko, może powodować żółtaczkę u płodów kobiet ciężarnych narażanych drogą pokarmową na ten związek (Toxicological... 1995).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Naftalen ulega dość szybko wchłonięciu do organizmu w układzie oddechowym, natomiast wolniej w układzie pokarmowym i przez skórę (Patty`s... 1982; Toxicological ...1995). Podczas narażenia drogą pokarmową lub inhalacyjną naftalen prawdopodobnie przenika przez ścianę jelit lub błonę pęcherzyków płucnych drogą biernej dyfuzji. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych ilościowych na temat wchłaniania naftalenu.

Oceniono rozmieszczenie naftalenu i jego metabolitów u młodych świń, którym związek znakowany ^{14}C podano dożołądkowo w dawce 0,123 mg/kg jednorazowo. Największy odsetek aktywności ^{14}C w przeliczeniu na 1 mg tkanki stwierdzono po 24 h od podania w tkance tłuszczowej (około 3,5% dawki), następnie w nerkach (około 1% dawki), wątrobie (0,26%) i płucach (0,16%). Po 72 h od podania największą aktywność wykazano nadal w tkance tłuszczowej i wątrobie, jednak była ona mniejsza od stwierdzanej po 24 h. Odsetek znakowanego ^{14}C naftalenu stwierdzany w nerkach i płucach w obu punktach czasowych był taki sam (Eisele 1985).

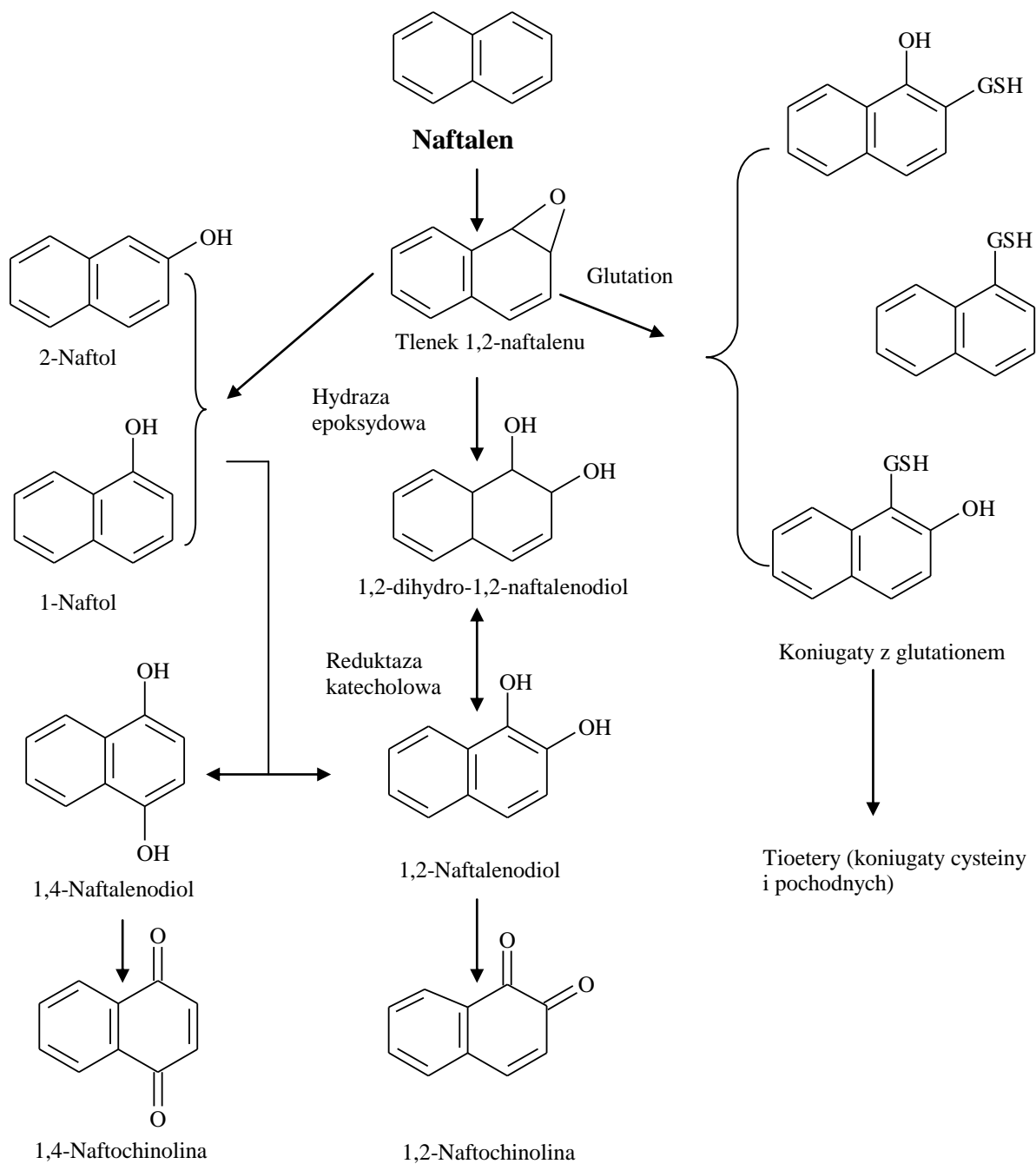
Inny, niż opisany wcześniej, rozkład ^{14}C w tkankach świń stwierdzono, podając *per os* przez 31 dni znakowany ^{14}C naftalen w dawce dziennej 0,006 mg/kg. Największą aktywność znakowanego ^{14}C naftalenu obserwowano w płucach (0,15% dawki/mg tkanki), następnie w wątrobie i sercu (0,11%). Tkanka tłuszczowa wykazywała zaś małą aktywność (0,03% dawki/mg tkanki), (Eisele 1985).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm naftalenu rozpoczyna produkt pośredni, którym jest epoksyd (tlenek 1,2-naftalenu). Kolejne produkty utleniania to związki tri- i tetrahydroksylowe. Niektóre z metabolitów ulegają połączeniu z glutationem, kwasem glikuronowym i siarczanami. Połączenia z glutationem w następstwie kolejnych reakcji przechodzą w pochodne cysteiny – tioetery. Reakcję powstawania produktu pośredniego – 1,2-epoksydu i kolejne reakcje utleniania do naftalenodihydrodiolu i do alfa naftolu katalizują monooksygenazy siateczki śródplazmatycznej wątroby (ACGIH 2000). Szlak metaboliczny naftalenu przedstawiono na rysunku 1.

W moczu zwierząt myszy, królików i szczurów narażanych na naftalen drogą dożołądkową stwierdzono obecność: 1-naftolu, 2-naftolu, 1,2-dihydroksynaftaleno-1,2-diolu, kwasu 1-naftylosiarkowego i 1-naftyloglikuronidu (ACGIH 2000).

Po dootrzewnowym podaniu naftalenu szczurom w dawce 100 mg/kg około 20 ÷ 30% dawki wydalilo się z moczem i około 5 ÷ 10% z żółcią (Patty`s...1982).



Rys. 1. Szlak metaboliczny naftalenu (cyt. za Toxicological ... 1995)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Główne kierunki działania toksycznego naftalenu to wywoływanie hemolizy, udział w rozwoju zaćmy i działanie toksyczne na płuca.

Właściwości hemolityczne przypisuje się 1- i 2-naftolom oraz 1,2-naftochinonowi, natomiast zdolność wywoływania zaćmy – 1,2-naftochinonowi. Działanie toksyczne na płuca jest związane z obecnością glutationowych adduktów 1,2-tlenku naftalenu (*Buckpitt* i in. 1984).

Przyпуска się, że proces hemolizy krwinek czerwonych jest związany z działaniem czynników utleniających, w wyniku czego żelazo hemowe jest utleniane i powstaje methe-

moglobina. To z kolei powoduje powstanie ciałek Heinza, tj. ziarnistości zdenaturowanej hemoglobiny w erytrocytach. Najprawdopodobniej wolne rodniki tlenowe zmieniają lipidy błony komórkowej, w wyniku czego ulega ona osłabieniu i lizie. Rozpad erytrocytów powoduje zmniejszenie ich liczby we krwi i wzmacnia proces hematopoezy, co manifestuje się między innymi większą liczbą retikulocytów we krwi obwodowej. Liza krwinek powoduje wydostanie się z nich hemu i białek do krwi. Hem ulega przekształceniu w bilirubinę i biliwerdynę, co objawia się żółtaczką, w moczu zaś pojawiają się erytrocyty i wzrasta poziom urobilinogenu (Toxicological... 1995)

Metabolit naftalenu – naftaleno-1,2-diol jest utleniany do 1,2-naftochinonu i nadtlenu wodoru. Metabolit chinonowy wiąże się z takimi składnikami soczewki, jak: białko, aminokwasy, glutation i uszkadza jej integralność. Ponieważ nadtlenek wodoru powstaje także w procesie utleniania 1,2-dihydroksynaftalenu, nadtlenuki mogą odgrywać istotną rolę w procesie powstawania zaćmy (Toxicological... 1995).

Stopień uszkodzenia płuc i pewnych ich obszarów przez naftalen zależy od obecności niespecyficznego izomeru cytochromu P-450 w tchawicy i oskrzelach. Z badań na zwierzętach wynika, że najbardziej wrażliwe na toksyczne działanie naftalenu na układ oddechowy są myszy, następnie chomiki i szczury. U myszy poważne uszkodzenia komórek Clara występują w końcowych oskrzelikach, podczas gdy u chomików poważniejsze zmiany patologiczne spotyka się częściej w proksymalnych niż w dystalnych częściach dróg oddechowych. Szczury nie są wrażliwe na jakiegokolwiek uszkodzenia komórek Clara przez naftalen (Toxicological ... 1995).

W perfundowanych płucach myszy liczba komórek Clara w oskrzelikach końcowych zmniejszyła się z 63 do 20% w ciągu 4 h narażenia na naftalen w dawce 0,13 mg (*Kanekal i in.* 1990). Komórki Clara ulegają złuszczeniu i przechodzą do światła dróg oddechowych. Nieurzęsione komórki Clara są bardzo wrażliwe na uszkodzenia wywołane naftalenenem i innymi czynnikami utleniającymi w przeciwieństwie do urzęsionych komórek nabłonka dróg oddechowych, ponieważ te ostatnie charakteryzuje duże stężenie oksydaz o funkcji mieszanej (Toxicological... 1995).

Glutation i transferaza glutationowa powodują zmniejszenie uszkodzeń komórek Clara przez naftalen. Ograniczona dostępność glutationu zmienia wzajemne proporcje pośrednich metabolitów naftalenu, w wyniku czego rośnie liczba bardziej toksycznych metabolitów. Jednym z najbardziej toksycznych metabolitów naftalenu jest 1,4-naftochinon, a mniej toksycznym jest 1,2-naftochinon. Tlenek naftalenu jest silniej cytotoksyczny dla komórek Clara niż 1,2-dihydro-naftaleno-1,2-diol lub 1-naftol (Toxicological... 1995).

Przypuszcza się, że cytotoksyczność dla komórek jest następstwem interakcji między aktywnymi metabolitami naftalenu i istotnymi białkami komórkowymi lub kwasami nukleinowymi (*O'Brien i in.* 1989).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Stwierdzono, że naftalen lub metylo- i etylonaftaleny w mieszaninie z benz[*a*]pirenem (B[*a*]P) powodują zahamowanie rozwoju nowotworów skóry indukowanych benz[*a*]pirenem. Sugeruje się, że naftaleny współzawodniczą z B[*a*]P o te same grupy aktywne enzymów, w wyniku czego metabolizm B[*a*]P ulega zmianie i powstaje mniej toksycznych metabolitów tego związku (Toxicological... 1990).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne dane toksykologiczne są niewystarczające do wykazania zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia na naftalen.

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

Istniejące wartości NDS

W tabeli 2. przedstawiono wartości normatywów higienicznych naftalenu obowiązujące w różnych państwach.

Tabela 2.

Wartości normatywów higienicznych naftalenu

Państwo/ instytucja/organizacja	Rok ustanowienia normatywu	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Uwagi	Piśmiennictwo
Australia	1999	50			RTECS 2001
Belgia	1993	52	79		RTECS 2001
Dania	1999	50			RTECS 2001
Finlandia	1999	50	100		RTECS 2001
Francja	1999	50			RTECS 2001
Niemcy	–			H, 3B	MAK 2001
Polska	–	20	75	Ft, I	RTECS 2001
Rosja	1993	–	20		RTECS 2001
Wlk.Brytania	2000	53	80		RTECS 2001
USA:					
– ACGIH	1996	52	79	Sk, A4	ACGIH 2001
– NIOSH	1992	50	75		ACGIH 2001
– OSHA	1994	50			ACGIH 2001
Unia Europejska	–	50			Dyrektywa 2000

3B – możliwy kancerogen dla ludzi, jednakże istniejące dane są niewystarczające, aby podjąć ostateczną decyzję w tej sprawie.

H – wchłania się przez skórę.

Sk – wchłania się przez skórę.

A4 – substancja nieklasyfikowana pod względem działania rakotwórczego.

Ft – substancja fetotoksyczna.

I – działa drażniąco.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Naftalen jest czynnikiem, który powoduje anemię hemolityczną, a także działa drażniąco na oczy i powoduje zaćmę. Działanie drażniące na oczy stwierdzono u pracowników narażonych zawodowo na ten związek o stężeniach większych niż 79 mg/m³ (15 ppm).

I. Do wyliczenia wartości NDS naftalenu wykorzystano wyniki badań *Shopp* i in. (1984), w których przez 90 dni podawano myszom *per os* naftalen w dawce dziennej 133 mg/kg.

U narażanych zwierząt nie stwierdzono działania hepatotoksycznego, nefrotoksycznego ani anemii hemolitycznej. Przyjęto więc wartość 133 mg/kg naftalenu za wartość NOAEL.

$$D_h = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h},$$

gdzie:

- D_h – równoważne stężenie naftalenu w powietrzu dla człowieka
- D_w – dawka naftalenu podana myszom *per os*
- W_h – masa ciała człowieka (70 kg)
- V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h pracy (10 m^3).

Podstawiając wartości do wzoru, otrzymujemy:

$$D_h = \frac{133 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 931 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyliczenia wartości NDS przyjmujemy następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, różnice we wrażliwości osobniczej na działanie naftalenu wynikające z różnej aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej
- $B = 3$, różnice międzygatunkowe i droga podania inna niż inhalacyjna; myszy są mniej wrażliwe niż ludzie na działanie czynników hemolitycznych
- $C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 1$, stosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 3$, współczynnik modyfikujący wynikający ze skąpości danych dotyczących skutków narażenia zawodowego i ewentualnych odległych efektów toksycznych.

Podstawiając wartości współczynników do wzoru, obliczamy wartość NDS:

$$\text{NDS} = \frac{931 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 3} = 25,9 \text{ mg/m}^3.$$

Wyliczona w ten sposób wartość NDS naftalenu wynosi 25 mg/m^3 .

Wyliczenie wartości NDSCh:

- $\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$
- $u(P) = 1,53$
- $\log S_g$ – logarytm standardowego geometrycznego odchylenia ($0,18 \div 0,30$)
- $\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 25 \text{ mg/m}^3 = 46 \text{ mg/m}^3$ (dolna granica)
- $\text{NDSCh} = 2,888 \cdot 25 \text{ mg/m}^3 = 72 \text{ mg/m}^3$ (górną granicą).

Z przedstawionych wyliczeń wynika, że wartość NDS powinna wynosić 25 mg/m^3 , a wartość NDSCh w zakresie $46 \div 72 \text{ mg/m}^3$.

II. Do wyliczenia wykorzystano wyniki działania drażniącego naftalenu na ludzi. Stwierdzano powyższe skutki, gdy stężenie związku wynosiło powyżej 79 mg/m^3 . Wartość tę przyjęto za wartość LOAEL.

Przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, różnice we wrażliwości osobniczej na działanie drażniące naftalenu
- $B = 1$, różnice międzygatunkowe i droga podania inna niż inhalacyjna
- $C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych
- $D = 2$, stosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikujący.

Po podstawieniu do wzoru otrzymujemy:

$$\text{NDS} = \frac{79 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2} = 19,8 \text{ mg/m}^3.$$

Wyliczenie wartości NDSCh:

- $\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$
- $u(P) = 1,53$
- $\log S_g$ – logarytm standardowego geometrycznego odchylenia (od 0,18 do 0,30)
- $\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 20 \text{ mg/m}^3 = 37 \text{ mg/m}^3$ (dolna granica)
- $\text{NDSCh} = 2,888 \cdot 20 \text{ mg/m}^3 = 58 \text{ mg/m}^3$ (górną granicę).

Z przedstawionych powyżej wyliczeń wynika, że wartość NDS powinna wynosić 20 mg/m^3 , a wartość NDSCh w zakresie od 37 do 58 mg/m^3 .

Proponuje się pozostawienie wartości NDS na poziomie 20 mg/m^3 i zmniejszenie wartości NDSCh do 50 mg/m^3 . Dotychczas obowiązująca w Polsce wartość normatywu NDS wynosząca 20 mg/m^3 nie była przekroczona na żadnym stanowisku pracy (Dawydzik i in. 2001).

Ze względu na możliwość wywołania zatrucia po wchłonięciu drogą dermalną oraz ze względu na działanie drażniące naftalenu, normatyw higieniczny należy opatrzyć odpowiednimi literami: „Sk” – wchłanianie się przez skórę oraz „I” – działa drażniąco.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, układ moczowy i nerwowy. Badanie okulistyczne, morfologia krwi pełna, bilirubina, badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy w zależności od wskazań oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.

Zakres badań okresowych

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, układ moczowy i nerwowy. Badanie okulistyczne, morfologia krwi pełna, bilirubina, badanie ogólne moczu,

kreatynina w surowicy w zależności od wskazań oraz zdjęcie rentgenowskie płuc w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ: oddechowy, moczowy i nerwowy, a także skórę. Badanie okulistyczne, morfologia krwi pełna, bilirubina, badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy w zależności od wskazań, zdjęcie rentgenowskie płuc w zależności od wskazań.

U w a g a

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

Układy (narządy) krytyczne

Aparat przezierny i ochronny oka, krwinki czerwone, skóra, błona śluzowa dróg oddechowych i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Zaćma, przewlekłe stany zapalne spojówek, niedokrwistości, przewlekłe stany zapalne skóry, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz przewlekłe choroby nerek z uszkodzeniem funkcji nerek.

U w a g a

Substancja wchłania się przez skórę. Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów. Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz, przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

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

ACGIH (2001) Guide to occupational exposure values ACGIH.

Adkins B. Jr. i in. (1986) Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J. Toxicol. Environ. Health* 17, 311-322.

Buckpitt A.R. i in. (1984) Hepatic and pulmonary microsomal metabolism of naphthalene to glutathione adducts. Factors affecting the relative rates of conjugate formation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 231, 291-300.

Dawydzik L. i in. (2001) Sprawozdanie z realizacji umowy nr IMP-6/01. Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 roku. Łódź, IMP.

Dyrektywa Komisji 2000/39/EC z dnia 8 lipca 2000 r.

Dyrektywa Rady 67/548/EWG o ujednoczeniu ustaw, rozporządzeń i innych przepisów prawnych i administracyjnych dotyczących klasyfikacji pakowania i oznakowania niebezpiecznych substancji chemicznych z późniejszymi poprawkami do 28 ATP włącznie (Dyrektywa Komisji 2001/59/WE z dnia 6 sierpnia 2001 r.).

Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej nr 11, poz. 84 z dnia 14 lutego 2001 r.

Eisele G.R. (1985) Naphthalene distribution in tissues of laying pullets, swine, and dairy cattle. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 34, 549-556.

Gidron E., Leurer J. (1956) Naphthalene poisoning. *Lancet* (February 4) 228-230.

IUCLID Dataset (2000) European Commission – European Chemicals Bureau.

Kanekal S. i in. (1990) Metabolic activation and bronchiolar Clara cell necrosis from naphthalene in the isolated perfused mouse lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252, 428-437.

MAK, List of MAK and BAT Values (2001) Deuts Forschungsgemeinschaft. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 37. Wiley-VCH.

NTP (1992) NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS NO. 91-20-3) IN B6C3F1 mice (inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services.

O'Brien K.A. i in. (1989) Tolerance to multiple doses of the pulmonary toxicant, naphthalene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 487-500.

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1982) [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. 3rd rev. ed. T. 2B. Toxicology. New York, John Wiley & Sons.

Plasterer M.R. i in. (1985) Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, *p*-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea and four glycol ether derivatives. *Toxicol. Environ. Health* 15, 25-38.

Rao G.S., Pandya K.P. (1981) Biochemical changes induced by naphthalene after oral administration in albino rats. *Toxicol. Lett.* 8, 311-315.

Robin H., Harley J.D. (1966) Factors influencing response of mammalian species to the methemoglobin reduction test. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 44, 519-526.

Robins M.C., Los Alamos N.M. (1951) Determination of naphthalene in air. *Ind. Hyg. Occup. Med.*

RTECS (2001) [komputerowa baza danych].

Shopp G.M. i in. (1984) Naphthalene toxicity in CD-1 mice. *General toxicology and immunotoxicology. Fundam. Appl. Toxicol.* 4, 406-419.

Toxicological Profile for naphthalene, 2-methylnaphthalene (1990) U.S. Department of Health & Human Services.

Toxicological Profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene (1995) U.S. Department of Health and Human Services.

Valaes T. i in. (1963) Acute hemolysis due to naphthalene inhalation. *J. Pediatr.* 63, 904-915.

Yamauchi T. i in. (1986) Serum lipid peroxide levels of albino rats administered naphthalene. *Biochem. Int.* 13, 1-6.

Zuelzer W.W., Apt L. (1949) Acute hemolytic anemia due to naphthalene poisoning. A clinical and experimental study. *JAMA* 141, 185-190.

Naphthalene

A b s t r a c t

Naphthalene is a white, crystalline powder with a characteristic odor. It is insoluble in water, slightly soluble in methanol, ethanol, and soluble in benzene, ether and chloroform. Naphthalene is widely used in industrial processes. It is used in the manufacture of dyes, naphthols, and as a moth repellent, as a preservative, a disinfectant, and an illuminant.

Inhaled naphthalene fumes produce visual disturbances, headache, nausea, and vomiting. Naphthalene may be acutely irritant to eyes and the respiratory tract. Oral intoxication in industry is unlikely. Naphthalene is rapidly absorbed by the human body when inhaled, but slowly by skin and by ingestion. Experiments in the rat showed that naphthalene was readily converted to 1- or 2-naphthol and 1,2-dihydro-1,2-naphthalenediol, and excreted free or as 1- or 2-hydroxyglucuronide or 1-sulfate. Naphthalene was negative for the induction of gene mutations in *Salmonella typhimurium*, induced sister chromatid exchanges in a test with *Chinese hamster* ovary cells. Under the conditions of these 2-year inhalation studies there was no evidence of carcinogenic activity of naphthalene in male B6C3F1 mice exposed to 10 or 30 ppm (50 and 150 mg/m³).

There was some evidence of carcinogenic activity in female B6C3F1 mice, based on increased instances of pulmonary alveolar/bronchiolar adenomas.

The Expert Group recommends a MAC of 20 mg/m³ for naphthalene and – according to its irritative effects – MAC-STEL of 50 mg/m³. Because percutaneous absorption of naphthalene has caused systemic toxicity, the “Sk” notation is considered appropriate. The “I” – irritation notation is also recommended.