

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

Ksylen – mieszanina izomerów

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 100 mg/m³
NDSCh: –
DSB: 1,4 g kwasów metylohipurowych/g kreatyniny lub l mocz
o gęstości 1,024 g/cm³
Sk – substancja wchłania się przez skórę
I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2005

Aktualizacja: 2007

Słowa kluczowe: ksylen, działanie toksyczne, narażenie zawodowe.

Key words: xylene, toxicity, MAC (TWA) value, occupational exposure.

Nazwa ksylen obejmuje wszystkie izomery ksylenu: *orto-*, *meta-* i *para-*. Produkt techniczny zawiera mieszaninę izomerów ksylenu oraz zwykle również etylobenzen, a jej skład jest zmienny i zależy od sposobu jej otrzymywania. W mieszaninie najczęściej jest *m*-ksylenu (44 ÷ 70%), natomiast *p*-ksylen i *o*-ksylen występują w ilości po około 20%, a etylobenzen stanowi 6 ÷ 10%. Ksylen jest otrzymywany podczas katalitycznej rafinacji ropy naftowej, powstaje też jako produkt uboczny pirolizy cięższych frakcji benzyny. Najwięcej produkowanego ksylenu zużywa się do wzbogacania paliw (zawartość 10 ÷ 22%). Stosowany jest on też jako rozpuszczalnik farb, lakierów, klejów, powłok, żywic alkilowych, środków ochrony roślin (zawartość w preparatach 0,5 ÷ 99%), w syntezie organicznej oraz jako środek czyszczący i odtłuszczający. U ludzi narażanych na ksylen o dużym stężeniu występują głównie objawy działania na ośrodkowy układ nerwowy (zaburzenia równowagi, wydłużenie czasu reakcji prostej i zmniejszenie sprawności manualnych) oraz objawy działania drażniącego na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych. Nie ma danych na temat działania przewlekłego ksylenu oraz badań epidemiologicznych ludzi narażonych tylko na ksylen.

W warunkach przemysłowych narażenie na ksylen występuje głównie drogą inhalacyjną. Retencja wszystkich izomerów ksylenu jest taka sama i wynosi około 60%, a 95% wchłoniętego ksylenu ulega przemianom metabolicznym, głównie do kwasów metylohipurowych, które są wydalane z moczem. Z powietrzem wydechym wydalana się 5% ksylenu w postaci niezmiennionej.

Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej i przewlekłej ksylenu u zwierząt wykazano względnie małą toksyczność związku, który nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

* Wartości NDS i DSB są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia ksylenu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach PN-78/Z-04116.01 i PN-89/Z-04023.02.

Za podstawę zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ksyleny przyjęto wyniki badań u ludzi narażanych na ksylen w warunkach kontrolowanych. U ludzi narażanych na ksylen o stężeniu 435 mg/m³ obserwowano zmiany w funkcjach ośrodkowego układu nerwowego mierzone zaburzeniem czasu reakcji prostej i czasu reakcji z wyborem (LOAEL). Do obliczenia wartości NDS zastosowano współczynnik związany z różnicą wrażliwości osobniczej oraz współczynnik wynikający z zastosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL. Proponuje się przyjęcie stężenia 100 mg/m³ ksyleny za jego wartość NDS, co powinno zabezpieczyć pracowników przed możliwością wystąpienia szkodliwych skutków działania związku na ośrodkowy układ nerwowy.

Proponuje się także oznakowanie substancji literami „Sk” ze względu na możliwość jej wchłaniania przez skórę oraz literą „I” ze względu na działanie drażniące ksyleny.

Nie ustala się wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ksyleny ze względu na to, że skutki jego działania drażniącego występują po narażeniu na związek o znacznie większych stężeniach niż wynika to z wyliczeń, w których uwzględniono wartości RD₅₀. Proponuje się przyjąć wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) równą 1,4 g kwasów metylohipurowych/g kreatyniny lub litr moczu o średniej gęstości 1,024.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

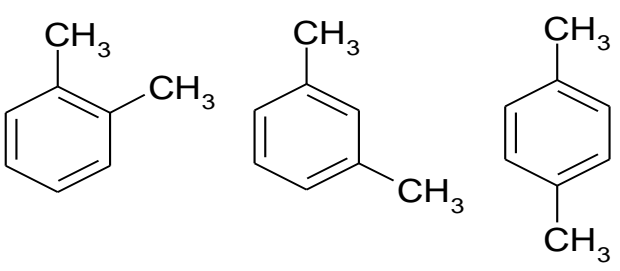
Ogólna charakterystyka substancji

Ogólną charakterystykę izomerów ksyleny podano w tabeli 1. (HSDB 2003).

Nazwa ksylen obejmuje wszystkie izomery ksyleny: *orto*-, *meta*- i *para*-. Produkt techniczny zawiera mieszaninę izomerów ksyleny oraz zwykle również etylobenzen. Skład mieszaniny jest zmienny i zależy od sposobu jej otrzymywania. W mieszaninie najwięcej jest *m*-ksyleny (44 ÷ 70%), *p*-ksyleny i *o*-ksyleny występują w ilości po około 20%, a etylobenzen stanowi 6 ÷ 10% .

Tabela 1.

Ogólna charakterystyka izomerów ksyleny

Nazwa chemiczna	Ksylen – mieszanina izomerów	<i>orto</i> -Ksylen	<i>meta</i> -Ksylen	<i>para</i> -Ksylen
Synonimy	dimetylobenzen – mieszanina izomerów	1,2-dimetylobenzen; 1,2-ksylen; <i>o</i> -metylotoluen	1,3-dimetylobenzen; 1,3-ksylen; <i>m</i> -metylotoluen	1,4-dimetylobenzen; 1,4-ksylen; <i>p</i> -metylotoluen
Wzór sumaryczny	C_8H_{10}			
Wzór strukturalny				

cd. tab.1.

Nazwa chemiczna	Ksylen – mieszanina izomerów	<i>orto</i> -Ksylen	<i>meta</i> -Ksylen	<i>para</i> -Ksylen
Nazwa CAS	ksylen – mieszanina izomerów	<i>o</i> -ksylen	<i>m</i> -ksylen	<i>p</i> -ksylen
Numer CAS	1330-20-7	95-47-6	108-38-3	106-42-3
Numer indeksowy	601-022-00-9			
Numer WE	215-535-7	202-422-2	203-576-3	203-396-5

– współczynniki przeliczeniowe 1 ppm odpowiada 4,34 mg/m³, a 1 mg/m³ odpowiada 0,23 ppm (w temp. 25 °C i ciśn. 1013 hPa).

Klasyfikacja i oznakowanie ksylenu są zgodne z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674): R10; Xn; R20/21; Xi; R38, co oznacza R10 – produkt łatwopalny; Xn – produkt szkodliwy; R20/21 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą; Xi – produkt drażniący; R38 – działa drażniąco na skórę.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne izomerów ksylenu podano w tabeli 2. (HSDB 2003).

Tabela 2.

Własności fizykochemiczne izomerów ksylenu

Nazwa chemiczna związku	Ksylen – mieszanina izomerów	<i>orto</i> -Ksylen	<i>meta</i> -Ksylen	<i>para</i> -Ksylen
Postać	bezbarwna ciecz o charakterystycznym zapachu			
Masa cząsteczkowa	106,17			
Temperatura topnienia	brak danych	-25 °C	-47,9 °C	13 °C
Temperatura wrzenia	137 °C ÷ 140 °C	144 °C	139 °C	138 °C
Gęstość d ₄ ²⁰	0,864 g/cm ³	0,880 g/cm ³	0,864 g/cm ³	0,861 g/cm ³
Gęstość par	3,1 (powietrze =1)			
Ciśnienie pary nasyconej (w temp. 20 °C)	8,1 hPa	6,6 hPa	7,9 hPa	8,6 hPa

cd. tab. 2.

Nazwa chemiczna związku	Ksylen – mieszanina izomerów	<i>orto</i> -Ksylen	<i>meta</i> -Ksylen	<i>para</i> -Ksylen
Współczynnik podziału K_{ow}	3,12	3,12	3,20	3,15
Stała Henry'ego (razy $10^{-3} \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$)	brak danych	5,19	7,66	7,66
Temperatura zapłonu	25 °C (metoda tygła otwartego)	30 °C (metoda tygła zamkniętego)	25 °C (metoda tygła zamkniętego)	25 °C (metoda tygła zamkniętego)
Temperatura samozapłonu	464 °C	463 °C	527 °C	528 °C
Rozpuszczalność	bardzo dobrze rozpuszczalny w etanolu i eterze dietylowym	miesza się z acetonem, benzenem i eterem dietylowym	miesza się z etanolem, eterem dietylowym, oraz innymi rozpuszczalnikami organicznymi	rozpuszcza się w etanolu, eterze dietylowym, oraz innymi rozpuszczalnikami organicznymi

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Ksylen jest otrzymywany podczas katalitycznej rafinacji ropy naftowej, powstaje też jako produkt uboczny pirolizy cięższych frakcji benzyny. Niewielkie ilości ksyleny powstają podczas gazyfikacji węgla kamiennego. Ksylen jest obecny w benzynie, paliwie lotniczym i produktach petrochemicznych. Roczna produkcja ksyleny wynosi około 16 mln ton, w tym czystych izomerów: *para*- około 5 mln ton i *orto*- około 3 mln ton (HSDB 2003; EHC 1997).

Około 92% produkowanego ksyleny zużywa się do wzbogacania paliw (zawartość 10 ÷ 22%), stosuje się go także jako rozpuszczalnik farb, lakierów, klejów, powłok, żywic alkilowych oraz środków ochrony roślin (zawartość w preparatach 0,5 ÷ 99%). Ksylen ma zastosowanie w syntezie m.in.: kwasu benzoowego, bezwodnika ftalowego, kwasu tereftalowego, kwasu izoftalowego oraz włókien i żywic poliestrowych. Ksylen ma też zastosowanie jako środek czyszczący i odłuszczeniowy w przemyśle elektrotechnicznym, skórzanym oraz przy wyrobie lusterek.

Narażenie zawodowe na ksylen występuje podczas jego produkcji, stosowania i przetwarzania. Narażenie pozazawodowe wynika między innymi z obecności ksyleny w paliwach.

W Polsce na ksylen o stężeniach przekraczających obowiązującą wartość NDS ($100 \text{ mg}/\text{m}^3$) narażonych było około 800 osób (Dawydzik i in. 2001).

Pracownicy laboratoriów histopatologicznych są narażeni na ksylen o stężeniach około $11 \div 300 \text{ mg}/\text{m}^3$, a pracownicy innych laboratoriów szpitalnych nawet na ksylen o stężeniach dochodzących do $1740 \text{ mg}/\text{m}^3$, natomiast pracownicy drukarni są narażeni na ksylen o stężeniach około $130 \text{ mg}/\text{m}^3$.

W USA szacowane dzienne pobranie ksyleny drogą inhalacyjną dla populacji ogólnej wynosi około 0,07 mg w rejonach rolniczych i poniżej 2 mg w miastach (EHC 1997).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Krótkotrwałe (1 dzień) narażenie ludzi na pary ksyleny o stężeniu około $480 \text{ mg}/\text{m}^3$ powoduje wystąpienie objawów podrażnienia błony śluzowej oczu, nosa i gardła.

Działanie toksyczne ksyleny na ludzi przedstawiono w tabeli 3. *Carpenter i in. (1975)* badali działanie drażniące ksyleny na błonę śluzową oka i górnych dróg oddechowych. U 7 ochotników narażonych przez 4 kolejne dni po 15 min na pary mieszaniny ksylenów o stężeniach: 500; 1000; 2000 lub 3000 mg/m³ obserwowano objawy podrażnienia błon śluzowych oka i krtani. U narażonych na działanie ksyleny o stężeniu 500 mg/m³ obserwowano minimalne objawy podrażnienia. Zawroty głowy wystąpiły u jednego z narażonych ochotników na ksylen o stężeniu 1000 mg/m³ i u jednego z narażonego na ksylen o stężeniu 2000 mg/m³ oraz u czterech narażonych na ksylen o największym stężeniu. Obserwowane objawy ustąpiły po upływie 1 h od zakończenia narażenia.

Tabela 3.

Działanie ksyleny – narażenie inhalacyjne ludzi

Dawka (czas)	Grupa badana	Skutek	Piśmiennictwo
3 000 mg/m ³ (15 min)	6 ochotników	zawroty głowy	<i>Carpenter i in. 1975</i>
2 000 mg/m ³ (15 min)	6 ochotników	uczucie drapania w gardle i objawy podrażnienia błony śluzowej oczu	<i>Carpenter i in. 1975</i>
1 000 mg/m ³ (10 min)	6 ochotników	objawy podrażnienia błony śluzowej oczu	<i>Carpenter i in. 1975</i>
460 mg/m ³ (15 min)	6 ochotników	uczucie drapania w gardle	<i>Carpenter i in. 1975</i>
1300 mg/m ³ (70 min)	15 ochotników	wydłużenie czasu reakcji	<i>Gamberale i in. 1978</i>
435 mg/m ³ 70 min	15 ochotników	subiektywne odczucie zatrucia, ból głowy	<i>Gamberale i in. 1978</i>
860 mg/m ³ (70 min)	5 ochotników	nie obserwowano zmian: ciśnienia krwi, tętna i wydłużenia czasu reakcji prostej	<i>Ogata 1970</i>
900 mg/m ³ (4 h)	6 ochotników	zaburzenia przedsionkowe (serca), zaburzenia widzenia i wydłużony czas reakcji	<i>Savolainen, Linnavuo 1979; Savolainen i in. 1981; Savolainen i in. 1982; Savolainen i in. 1985</i>
900 mg/m ³ (4 h)	6 ochotników	niewielkie zmiany w zapisie EEG	<i>Seppäläinen i in. 1991</i>
600 mg/m ³ (4 h)	6 ochotników	nie stwierdzono zmniejszenia czasu reakcji prostej	<i>Savolainen 1980; Savolainen i in. 1981</i>
450 mg/m ³ (4 h)	6 ochotników	wydłużenie czasu reakcji prostej i reakcji z wyborem	<i>Dudek i in. 1990</i>

cd. tab. 3.

Dawka (czas)	Grupa badana	Skutek	Piśmiennictwo
50 ÷ 500 mg/m ³ 5 lat i więcej	206 pracowników wytwórni ksylenu	zawroty i ból głowy, nadmierna drażliwość, bezsenność, pogorszenie pamięci, zaburzenia wegetatywno-naczyniowe, zasinienie rąk, nadmierne pocenie się, obniżenie temperatury kończyn, utrzymujące się zaczerwienienie skóry, obniżenie ciśnienia krwi, drżenie rąk, u 15% badanych objawy zapalenia skóry i naskórka, częstsze zachorowania na grypę, anginę i wypryskowe choroby skóry	<i>Triebig</i> 1989
30,5 mg/m ³	105 malarzy	w badaniu epidemiologicznym nie stwierdzono różnic w porównaniu z grupą kontrolną	Biuletyn... 1991

Ksylen działa również drażniaco na nieuszkodzoną skórę. U 13 ochotników, którzy na 20 min zanurzyli dłonie w *m*-ksylenie, już po 10 min wystąpiło zaczerwienienie i pieczenie skóry. Objawy pieczenia ustąpiły po 10 min od zakończenia narażenia, ale zaczerwienienie minęło dopiero po kilku godzinach (*Carpenter* 1975).

Liczne badania przeprowadzone z udziałem ochotników miały na celu określenie skutków działania ksylenu na ośrodkowy układ nerwowy. U ludzi narażanych w czasie 4 ÷ 6 h na pary *m*-ksylenu o stężeniach 390 ÷ 1740 mg/m³ obserwowano zaburzenia równowagi, wydłużenie czasu reakcji i zmniejszenie sprawności manualnych. Najmniejsze stężenie ksylenu, po którym obserwowano skutki działania neurotoksycznego u ludzi, wynosiło 390 mg/m³. Nie stwierdzono zależności między stężeniem ksylenu we krwi i stopniem nasilenia objawów (*Savolainen* i in. 1980).

U ochotników narażanych na ksylen w warunkach kontrolowanych o stężeniu 435 mg/m³ w czasie 6 h obserwowano zmiany w funkcjach ośrodkowego układu nerwowego mierzone wydłużeniem czasu reakcji prostej z wyborem (*Dudek* i in. 1990).

U pracowników zawodowo narażonych na rozpuszczalniki zawierające ksylen obserwowano lizozymurię, zwiększenie wydalania albumin, erytrocytów i leukocytów z moczem oraz zwiększoną aktywność beta-glukuronidazy w moczu (ATSDR 1995)

W przypadku ostrego zatrucia ksylenem występuje śpiączka, narkoza i śmierć (HSDB 2003). Opisano kilka przypadków ostrego zatrucia i śmierci na skutek narażenia na ksylen. Utrata przytomności następuje, gdy stężenie ksylenu wynosi około 10 000 mg/m³. Podczas sekcji stwierdzono przekrwienie i obrzęk płuc zarówno po inhalacyjnej, jak i po doustnym narażeniu. U osób, które przeżyły, stwierdzono: śpiączkę, zmiany w zapisie EEG, amnezję, zaburzenia pamięci i oczopląs. Obserwowano też zaburzenia układu pokarmowego i oddechowego, jak również upośledzenie funkcji nerek i wątroby.

Po około godzinnym narażeniu na ksylen o stężeniu około 3040 mg/m³ wystąpiły: ból głowy, nudności, podrażnienie oczu, nosa i krtani oraz zawroty głowy i wymioty. Powrót do zdrowia następował niemal u wszystkich, jednak jeszcze w ciągu 24 h obserwowano zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

Opisano jeden przypadek próby samobójczej 30-letniego mężczyzny, który wstrzyknął sobie dożylnie 8 ml ksylenu. Po 10 min wystąpiły u niego ciężkie, zagrażające życiu zaburzenia oddychania. Pacjenta udało się uratować.

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat przewlekłego narażenia pracowników, którzy byli narażeni wyłącznie na ksylen.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat badań epidemiologicznych pracowników narażonych wyłącznie na ksylen.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

W tabeli 4. zamieszczono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych ksylenu. Z danych tych wynika, że nie ma różnic w sile działania toksycznego zarówno między poszczególnymi izomerami ksylenu, jak i ich mieszaniną.

Tabela 4.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych ksylenu (HSDB 2003; Biuletyn... 1991)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości LD ₅₀ /LC ₅₀
Szczur/samce	dożołądkowo/mieszanina izomerów	4300 mg/kg 3523 mg/kg
Szczur/samice	dożołądkowo/mieszanina izomerów	5950 mg/kg
Szczur	dożołądkowo/ <i>o</i> -ksylen	3600 mg/kg
Szczur	dożołądkowo/ <i>m</i> -ksylen	5000 mg/kg
Szczur	dożołądkowo/ <i>p</i> -ksylen	3900 mg/kg
Mysz/samce	dożołądkowo/mieszanina izomerów	5627 mg/kg
Mysz/samice	dożołądkowo/mieszanina izomerów	5221 mg/kg
Szczur/samce	inhalacyjnie/mieszanina izomerów	29 145 mg/m ³ /4 h
Mysz/samice	inhalacyjnie/ <i>o</i> -ksylen	20 000 mg/m ³ /6 h
Mysz/samice	inhalacyjnie/ <i>p</i> -ksylen	16 926 mg/m ³ /6 h
Myszy/samce	dootrzewnowo/ <i>o</i> -ksylen	1730 mg/kg
Myszy/samce	dootrzewnowo/ <i>o</i> -ksylen	1330 mg/kg
Myszy/samce	dootrzewnowo/ <i>o</i> -ksylen	2110 mg/kg

Jednorazowe duże dawki ksylenu (zbliżone do wartości DL_{50}) powodują ospałość, spowolnienie, otępienie, znieczulenie na bodźce dotykowe i bólowe, narkozę oraz śmierć (Carpenter 1975). W badaniu sekcyjnym zwierząt stwierdzano przekrwienie wątroby, nerek i śledziony. Skutki działania ostrego ksylenu na zwierzęta przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Skutki ostrego działania toksycznego ksylenu

Gatunek zwierząt (płeć)	Droga narażenia/izomer	Dawka/stężenie	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury (samce)	inhalacyjnie/ <i>p</i> -ksylen	87 000 mg/m ³	duszność, ataksja, zwiększona reaktywność na bodźce słuchowe, drgawki, wyprężenie ogona, przykurcz kończyn, obfity ślinotok, padnięcie zwierząt po 2 h narażenia	Biuletyn... 1991
Szczury	inhalacyjnie/ <i>p</i> -ksylen	4350; 6525; 8700 mg/m ³ / 4 h	zależny od dawki wzrost aktywności markerów uszkodzenia wątroby w osoczu	Biuletyn... 1991
Szczury/samce	inhalacyjnie/ mieszanina izomerów	2523 mg/m ³	bez skutków działania toksycznego	Carpenter 1975
Szczury/samce	inhalacyjnie/ mieszanina izomerów	56 655 mg/m ³ / 4 h	zaburzenia równowagi po 2-godzinnym narażeniu; powrót do normy po zakończeniu narażenia	Carpenter 1975
Szczury/samce	inhalacyjnie/ mieszanina izomerów	12 180 mg/m ³ / 4 h	objawy osłabienia u wszystkich zwierząt, po 3,5 h narażenia zwierzęta przyjęły pozycję leżącą; po 12 h obserwowano jeszcze zaburzenia równowagi, a po 19 h nastąpił powrót do normy	Carpenter 1975
Szczury/samce	inhalacyjnie/ mieszanina izomerów	261 00 mg/m ³ / 4 h	po 30 min wszystkie zwierzęta przyjęły pozycję leżącą, a 4 zwierzęta padły po 3,5 h	Carpenter 1975
Szczury/samce	inhalacyjnie/ mieszanina izomerów	43 065 mg/m ³	padnięcie wszystkich zwierząt po 2 h 15 min, sekcja wykazała niedodmę, wylewy krwi i obrzęk płuc	Carpenter 1975
Myszy	inhalacyjne/ <i>o</i> -ksylen inhalacyjne/ <i>p</i> -ksylen	6300 mg/m ³ 6300 mg/m ³	wartość RD_{50} wartość RD_{50}	Muller 1984
Myszy	inhalacyjne/ <i>o</i> -ksylen inhalacyjne/ <i>m</i> -ksylen inhalacyjne/ <i>p</i> -ksylen	1096 mg/m ³ 11 718 mg/m ³ 11 400 mg/m ³	wartość RD_{50} wartość RD_{50} wartość RD_{50}	Korsak i in. 1990

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt (płeć)	Droga narażenia/izomer	Dawka/stężenie	Skutki	Piśmiennictwo
Koty (samce)	inhalacyjnie/ mieszanina izomerów	41 325 mg/m ³	ślinotok, ataksja, drgawki kloniczno-toniczne, narkoza, padnięcia zwierząt	<i>Carpenter</i> 1975
Świnka morska	dootrzewnowo/ mieszanina izomerów	1000 mg/kg	nieznaczne stłuszczenie wątroby i wzrost aktywności OCT	<i>Divincenzo,</i> <i>Krasavega</i> 1974
Szczury (samice)	dożołądkowo/ mieszanina izomerów	5950 mg/kg	ospałość, ośpienie, znieczulenie, narkoza i śmierć	Biuletyn... 1991
Szczury (samice)	dożołądkowo/ mieszanina izomerów	3500 ÷ 10 000 mg/kg	umiarkowane przekrwienie wątroby, nerek i śledziony	Biuletyn... 1991
Szczury	dożołądkowo/ mieszanina izomerów	4000 mg/kg 6000 mg/kg	zaburzenia koordynacji ruchowej, wyczerpanie, niedowład kończyn tylnych i padnięcie po 48 h	NTP 1986
Szczury	dożołądkowo/ mieszanina izomerów	2000 mg/kg	nastroszona sierść	NTP 1986
Króliki	na skórę/mieszana nina izomerów	4400 mg/kg/ 4 h dziennie	padnięcie 1/3 zwierząt w 5. dniu narażenia	Biuletyn... 1991

Ksylen wykazuje umiarkowane działanie drażniące na skórę i błony śluzowe oczu (*Carpenter* 1975). Wartości RD₅₀ izomerów *m*- i *p*-ksylenu były zbliżone i wynosiły około 11500 mg/m³, a izomeru *orto*-ksylenu – 1096 mg/m³. Skutki działania toksycznego ksylenu (toksyczność przedłużona) u myszy i szczurów obu płci narażanych na mieszaninę izomerów ksylenu przedstawiono w tabeli 6. U szczurów, które otrzymywały ksylen w dawce 125 mg/kg/dzień, obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej, a po dawce 2000 mg/kg/dzień płytki – utrudniony oddech. Nie obserwowano żadnych zmian w obrębie narządów.

Tabela 6.

Działanie toksyczne ksylenu – toksyczność przedłużona, narażenie drogą dożołądkową i dootrzewnową

Gatunek zwierząt (płeć)	Izomer	Dawka	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur Fisher 344/N (samce i samice)	mieszanina izomerów ksylenu	125; 500; 1000; 2000 mg/kg/dzień przez 14 dni	zmniejszenie przyrostu masy ciała u samic i samców z wyjątkiem samców narażanych na najmniejszą dawkę ksylenu płytki, utrudniony oddech – po dawce 2000 mg/kg brak zmian w obrębie narządów	<i>Fabre</i> 1960
Myszy B6C3F1 (samce i samice)	mieszanina izomerów ksylenu	250; 500; 1000; 2000; 4000 mg/kg/ dzień przez 14 dni	2000 mg/kg/dzień – zmniejszenie przyrostu masy ciała, wyczerpanie, płytki oddech w 1. tygodniu 4000 mg/kg/dzień – padnięcie wszystkich zwierząt	<i>Fabre</i> 1960

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Skutki działania podprzewlekłego i przewlekłego izomerów ksylenu zamieszczono w tabeli 7.

Tabela 7.

Działanie toksyczne ksylenu – działanie podprzewlekłe i przewlekłe

Gatunek zwierząt (pleć)	Izomer	Dawka	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur Fisher 344/N (samce i samice)	mieszanina izomerów ksylenu	62,5; 125; 250; 500; 1000 mg/kg/dzień 5 razy w tygodniu 13 tygodni	1000 mg/kg/dzień – zmniejszenie przyrostu masy ciała, brak objawów działania toksycznego, brak zmian histologicznych w obrębie narządów	NTP 1986
Myszy B6C3F1 (samce i samice)	mieszanina izomerów ksylenu	125; 250; 500; 1000; 2000 mg/kg/dzień 5 razy w tygodniu 13 tygodni	2000 mg/kg/dzień – osłabienie, śpiączka, niemożność przyjęcia pozycji stojącej, drzenie i niedowład kończyn – po ok. 5 ÷ 10 min od podania utrzymujące się do 1 h, zmniejszenie przyrostu masy ciała, brak zmian histologicznych w obrębie narządów	NTP 1986
Szczur (samce i samice)	mieszanina izomerów ksylenu	430; 860 mg/kg dootrzewnowo 2 razy dziennie 3 miesiące	bez zmian czynności elektrycznej serca	Morvai 1976
Szczur Sprague-Dawley (samice i samce)	<i>m</i> -ksylen	0; 100; 200 i 800 mg/kg/dzień 7 razy w tygodniu dożołądkowo 90 dni	zmniejszenie o 11% przyrostu masy ciała u samców z grupy otrzymującej 200 mg/kg, o 25% u samców z grupy otrzymującej 200 mg/kg i o 15% u samic z grupy otrzymującej 800 mg/kg	Wolfe 1988
Szczur Sprague-Dawley (samice i samce)	<i>p</i> -ksylen	0; 100; 200 i 800 mg/kg/dzień 7 razy w tygodniu dożołądkowo 90 dni	bez zmian	Wolfe 1988
Szczur	<i>o</i> -ksylen	15 225 mg/m ³ / 8 h dziennie/ 6 tyg.	nieznaczne zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększone spożycie paszy i wody; zwiększenie masy wątroby bez zmian histopatologicznych	Tátrai, Ungváry 1980
Szczur	<i>o</i> -ksylen 27%, <i>m</i> -ksylen 52%, <i>p</i> -ksylen 21%	3000 mg/m ³ ; 8 h dziennie; 6 razy w tygodniu; 110 ÷ 130 dni	paraliż tylnych kończyn u kilku zwierząt, zmniejszenie przyrostu masy ciała, przejściowa anemia, zwiększenie stężenia mocznika i albumin we krwi, zwiększenie produkcji szpiku kostnego, umiarkowane zmiany przekrwienne nerek, wątroby, serca, nadnerczy, płuc i śledziony, złuszczenie komórek kłębków nerkowych i zmiany martwicze w obrębie kanalików nerkowych	Fabre 1960

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt (pleć)	Izomer	Dawka	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur, świnka morska, małpa, pies	<i>o</i> -ksylen	3400 mg/m ³ 6 h dziennie 5 razy w tygodniu 6 tygodni	nie obserwowano zmian przyrostu masy ciała nie obserwowano zmian parametrów hematologicznych (hematokryt, poziom hemoglobiny, leukocyty)	<i>Jenkins i in.</i> 1970
Szczur, świnka morska, małpa, pies	<i>o</i> -ksylen	340 mg/m ³ narażenie ciągle 90 dni	badania histopatologiczne nie wykazały zmian w obrębie: płuc, serca, wątroby, śledziony, nerek, mózgu i w rdzeniu kręgowym	<i>Jenkins i in.</i> 1970
Szczur, pies	mieszanina izomerów	783; 2000; 2500 mg/m ³ 6 h dziennie 5 razy w tygodniu 13 tygodni	nie obserwowano zmian: przyrostu masy ciała, masy narządów, parametrów hematologicznych i biochemicznych	<i>Carpenter</i> 1975
Szczur	mieszanina izomerów	1300 mg/m ³ 6 h dziennie 5 razy w tygodniu 18 tygodni	po 2 tygodniach zmniejszenie aktywności peroksydazy glutationowej w mózgu, a pod koniec narażenia taka sama jak w grupie kontrolnej, po 5 tygodniach zmniejszenie aktywności nadtlenkowej, a po 18 tygodniach jej wzrost zmniejszenie aktywności ruchowej	<i>Savolainen</i> 1979
Królik	mieszanina izomerów	50 mg/m ³ 4 h dziennie 12 miesięcy	zwiększenie liczby erytrocytów, leukocytów, hemoglobiny, poziomu białek osocza, aktywności acetylocholinoesterazy, zwiększenie wydalania 17-ketosteroidów, zmniejszenie reaktywności immunologicznej	<i>Kashin</i> 1968
Szczur Fisher 344/N Samce i samice	mieszanina izomerów ksylenu	250; 500 mg/kg/dzień 5 razy w tygodniu dożołądkowo 24 miesiące	nie obserwowano zmian przyrostu masy ciała ani zmian histologicznych w obrębie narządów	NTP 1986

W badaniach 3-miesięcznego narażenia inhalacyjnego szczurów szczepu Wistar na *m*-ksylen o stężeniach 0 i 4340 mg/m³ oraz 6-miesięcznego narażenia o stężeniu 434 mg/m³ obserwowano niewielkie zmiany w hepatocytach pod postacią rozrostu gładkiej siateczki śródplazmatycznej (*Rydzynski i in.* 1992). U szczurów nie stwierdzono zmian masy ciała i podstawowych narządów. Na podstawie wyników badań neurobehawioralnych szczurów wykazano zaburzenia koordynacji ruchowej u 60% zwierząt narażanych przez 3 miesiące na ksylen o stężeniu 4340 mg/m³ oraz u 60% narażanych przez 6 miesięcy na związek *o* o stężeniu 434 mg/m³, w tej grupie stwierdzono też u 50% zwierząt zmniejszenie spontanicznej aktywności ruchowej (*Korsak i in.* 1992).

Narażenie szczurów przez 3 miesiące na pary *m*-ksylenu o stężeniach: 0; 217 lub 434 mg/m³ nie wykazało zmian w obrębie narządów, jednak odnotowano zaburzenia koordynacji ruchowej u 8% (217 mg/m³) i 33% (434 mg/m³) zwierząt (*Korsak i in.* 1994). Stężenie 217 mg/m³ par

m-ksylenu jest zatem wartością NOAEL dla skutków neurotoksycznych. Występowanie tych skutków neurotoksycznych badano też na szczurach, które narażano przez 3 miesiące, 6 h dziennie, 5 razy w tygodniu na pary ksylenu o stężeniach: 0; 434 lub 4340 mg/m³. Wpływ narażenia na ksylen na procesy uczenia się i pamięci obserwowano już po narażeniu na ksylen o stężeniu 434 mg/m³ (większa liczba powtórzeń wcześniej odwiedzanych ramion w teście labiryntu promienistego), (Gralewicz i in. 1995). Ci sami autorzy narażali szczury na *m*-ksylen o stężeniach 0 i 434 mg/m³ 6 h dziennie, 5 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. U narażanych zwierząt obserwowano znaczne zaburzenia pamięci krótkotrwałej badane w testach biernego unikania i testach gorącej płytki (Gralewicz, Wiaderna 2001).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach narażanych 6 tygodni, 14 h dziennie na mieszaninę ksylenów o stężeniach: 0; 3472; 4340 lub 5208 mg/m³ wykazano działanie ototoksyczne występujące po narażeniu na ksylen o stężeniu 3472 mg/m³. Podobne wyniki uzyskano po 61-dniowym (18 h/dzień) narażeniu szczurów na mieszaninę ksylenów o stężeniu 4340 mg/m³ (EHC 1997).

Badania przewlekłego działania toksycznego ksylenu przeprowadzono na myszach B6C3F1 i szczurach F344, którym podawano ksylen techniczny (9,1% *o*-ksylenu, 60,2% *m*-ksylenu, 13,6% *p*-ksylenu i 17% etylobenzenu) w oleju w ciągu 103 tygodni (NTP 1986). Zwierzęta obu płci otrzymywały mieszaninę w dawkach: 1000; 500 lub 0 mg/kg/dzień 5 razy w tygodniu (myszy) i 500; 250 lub 0 mg/kg/dzień 5 razy w tygodniu (szczury). Dwa tygodnie po zakończeniu doświadczenia zwierzęta zabijano. U badanych zwierząt stwierdzono nieznaczne (5 ÷ 8%) zmniejszenie przyrostu masy ciała u szczurów, a u myszy, począwszy od 4. tygodnia narażenia obserwowano zwiększoną aktywność ruchową 5 ÷ 30 min po podaniu ksylenu (NTP 1986).

W badaniach Wolfe'a (1988) grupie szczurów (po 20 samic i samców) podawano przez 90 kolejnych dni dożołądkowo *m*-ksylen w oleju w dawkach: 0; 100; 200 lub 800 mg/kg/dzień. Jedynym skutkiem obserwowanym u samców z grupy narażanej na dawkę średnią i dużą było zmniejszenie przyrostu masy ciała odpowiednio o 21 i 25%. U samic narażanych na ksylen w dawce 800 mg/kg/dzień obserwowano 15-procentowe zmniejszenie przyrostu masy ciała między 1. i 5. tygodniem. Zmiany te były związane z mniejszym spożyciem paszy. Nie obserwowano żadnych innych skutków związanych z działaniem ksylenu.

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Wyniki testów działania mutagennego ksylenu w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* przedstawiono w tabeli 8. i 9. Techniczny ksylen oraz poszczególne izomery ksylenu nie wykazują działania mutagennego w testach *in vitro* wykonanych z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej. Ksylen nie wykazuje również działania mutagennego w testach przeprowadzonych w warunkach *in vivo*.

Tabela 8.

Działanie genotoksyczne ksyleny – testy wykonywane w warunkach *in vitro* (ATSDR 1995)

Układ badany	Rodzaj testu/ obserwowany skutek	Wynik		Izomer ksyleny
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
<i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA98, TA100 i TA1535	mutacje	–	–	mieszanina izomerów
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 i TA1537	mutacje	–	–	<i>o</i> -ksylen <i>m</i> -ksylen <i>p</i> -ksylen
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, UTH8414 i UTH8413	mutacje	–	–	<i>o</i> -ksylen <i>m</i> -ksylen <i>p</i> -ksylen
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538	mutacje	–	–	<i>o</i> -ksylen <i>m</i> -ksylen <i>p</i> -ksylen
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 i TA1537	mutacje	–	–	<i>m</i> -ksylen <i>p</i> -ksylen
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538	mutacje	–	–	mieszanina izomerów
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	mutacje	–	–	<i>p</i> -ksylen
<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	mutacje	–	–	<i>p</i> -ksylen
<i>Escherichia coli</i> WP2 (λ) (Ionii, sulA1, trpE65, uvrA, iamB ⁺)	mutacje	–	–	mieszanina izomerów
<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2uvrA, WP67, CM611, WP100, W3110polA ⁺ , p3478polA ⁻ / naprawa DNA	uszkodzenie DNA	–	–	ksylen techniczny
<i>Bacillus subtilis</i> H17, M45	uszkodzenie DNA	–	–	ksylen techniczny
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	mitotyczna kon- wersja genu	–	–	mieszanina izomerów
Hodowla mysich komórek chłoniaka (L5178Y, TK+/-)	mutacje	–	–	mieszanina izomerów
Hodowla ludzkich limfocytów	wymiana chro- matyd siostrza- nych i aberracje chromosomów	nie testowano	–	brak danych

cd. tab. 8.

Układ badany	Rodzaj testu/ obserwowany skutek	Wynik		Izomer ksylenu
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Hodowla ludzkich limfocytów	wymiana chro- matyd siostrza- nych	nie testowano	–	mieszanina izomerów
Hodowla komórek jajnika chomika syryjskiego	wymiana chro- matyd siostrza- nych i aberracje chromosomów	–	–	mieszanina izomerów
Hodowla komórek jajnika chomika syryjskiego	wymiana chro- matyd siostrza- nych	–	–	mieszanina izomerów

Tabela 9.

Działanie genotoksyczne ksylenu – badania wykonane w warunkach in vivo (ATSDR 1995)

Układ badany	Rodzaj testu	Droga narażenia	Wynik	Izomer
Ludzkie limfocyty	wymiana chromatyd siostrzanych i aberra- cje chromosomów	zawodowe nara- żenie inhalacyjne	–	ksylen techniczny
Ludzkie limfocyty	wymiana chromatyd siostrzanych	zawodowe nara- żenie inhalacyjne	–	mieszanina izomerów
Ludzkie limfocyty	wymiana chromatyd siostrzanych	inhalacyjnie; trzykrotnie	–	mieszanina izomerów
Szczur – komórki szpiku kostnego	test mikrojąderkowy	dootrzewnowo	–	ksylen techniczny (11,4% <i>o</i> -ksylenu; 0,3% <i>p</i> -ksylenu; 36,1% etylobenzenu)
Szczur – komórki szpiku kostnego	test mikrojąderkowy	dootrzewnowo	–	ksylen techniczny (11,4% <i>o</i> -ksylenu; 0,3% <i>p</i> -ksylenu; 36,1% etylobenzenu)
Mysz – komórki szpiku kostnego	test mikrojąderkowy	dootrzewnowo dwukrotnie	– – –	<i>o</i> -ksylen <i>m</i> -ksylen <i>p</i> -ksylen
Szczur – plemniki	zmiany morfologii plemnika	dootrzewnowo	–	<i>o</i> -ksylen

Działanie embriotoksyczne oraz wpływ na rozrodczość

W badaniach przewlekłego działania toksycznego ksylenu przeprowadzonych przez NTP na myszach i szczurach, którym przez 103 tygodnie podawano dożołądkowo ksylen techniczny (9,1% *o*-ksylenu, 60,2% *m*-ksylenu, 13,6% *p*-ksylenu i 17% etylobenzenu), nie stwierdzono zmian patologicznych w obrębie układu rozrodczego u samic i samców (NTP 1986).

Ciężarnym myszom między 6. ÷ 15. dniem ciąży podawano mieszaninę ksylenu w dawce 2060 mg/kg/dzień. U płodów stwierdzono znaczne zwiększenie częstości występowania rozszczepu podniebienia i mniejszą masę urodzeniową (ATSRD 1995).

Ciężarne samice szczura Wistar narażano między 4. i 21. dniem ciąży 6 h dziennie na pary ksylenu o stężeniach 0 lub 870 mg/m³. Nie stwierdzono objawów działania toksycznego u ciężarnych samic, natomiast u płodów stwierdzono opóźnienie kostnienia szczęki. Młode, których matki były narażane na ksylen, miały nieco większą masę ciała i mniejszą sprawność motoryczną, co dotyczyło w większym stopniu potomstwa płci żeńskiej (EHC 1997).

Ksylen w dawce 3100 mg/kg/dzień powodował 31,5-procentową śmiertelność płodów. Obserwowany skutek był wynikiem działania toksycznego związku na matki (ATSRD 1995).

W badaniach działania teratogennego *m*-ksylen podawany w dawkach 2000 mg/kg/dzień nie wywoływał uszkodzenia płodów myszy (Seidenberg i in. 1986).

Działanie rakotwórcze

W celu stwierdzenia, czy ksylen wykazuje działanie rakotwórcze przeprowadzono dwa badania, w których zwierzętom podawano drogą dożołądkową ksylen techniczny. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10.

Badanie działania rakotwórczego ksylenu

Gatunek zwierząt (płeć – liczba zwierząt)	Droga podania	Dawka	Skutek	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley (samice – 40, samce – 40) Grupa kontrolna (50)	dożołądkowo w oleju	500 mg/kg/dzień; 0 mg/kg/dzień; 4 ÷ 5 razy w tygodniu przez 104 tygodnie	naturalne padnięcie wszystkich zwierząt w 141. tygodniu grasiczak u samców 1/34 (grupa kontrolna 0/45), u samic 0/36 (grupa kontrolna 0/49) nieokreślonego rodzaju nowotwory układu naczyniowego (<i>haemolymphoreticular tumors</i>) u samców 4/34 (3/45), u samic 3/36 (1/49); całkowita liczba nowotworów złośliwych u samców 13/38 (11/45), u samic 22/40 (10/45)	mieszanina ksylenów nie jest możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej poszczególnych typów nowotworów; zwierzęta badane były zbyt stare	<i>Maltoni</i> i in. 1985

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt (płeć – liczba zwierząt)	Droga podania	Dawka	Skutek	Uwagi	Piśmiennictwo
Myszy, B6C3F1 (samce – 50, samice – 50)	dożoładkowo w oleju	1000 mg/kg/dzień; 500 mg/kg/dzień; 0 mg/kg/dzień; 5 razy w tygodniu przez 103 tygodnie	zwierzęta zabijano w 105. tygodniu; przeżywalność samców: 27 (0), 35 (500 mg), 36 (1000 mg); samice: 36 (0), 35 (500 mg), 31 (1000 mg) nie stwierdzono zależnego od wielkości narażenia zwiększenia częstości przypadków raka	9,1% <i>o</i> -ksylenu 60,2% <i>m</i> -ksylenu 13,6% <i>p</i> -ksylenu 17% etylobenzenu	NTP 1986
Szczury Fisher 344 (samce – 50, samice – 50)	dożoładkowo w oleju	500 mg/kg/dzień; 250 mg/kg/dzień; 0 mg/kg/dzień; 5 razy w tygodniu przez 103 tygodnie	zwierzęta zabijano w 105. tygodniu; przeżywalność samców: 36 (0), 25 (250 mg), 20 (500 mg); samice: 38 (0), 33 (250 mg), 35 (500 mg) nie stwierdzono zależnego od wielkości narażenia zwiększenia częstości przypadków raka	9,1% <i>o</i> -ksylenu 60,2% <i>m</i> -ksylenu 13,6% <i>p</i> -ksylenu 17% etylobenzenu	NTP 1986

Badanie działania rakotwórczego ksylenu przeprowadzono na myszach B6C3F1 i szczurach F344, którym podawano ksylen techniczny (9,1% *o*-ksylenu, 60,2% *m*-ksylenu, 13,6% *p*-ksylenu i 17% etylobenzenu) w oleju w ciągu 103 tygodni (NTP 1986). Zwierzęta obu płci otrzymywały mieszaninę w dawkach: 1000; 500 lub 0 mg/kg/dzień 5 razy w tygodniu (myszy) i 500; 250 lub 0 mg/kg/dzień 5 razy w tygodniu (szczury). Dwa tygodnie po zakończeniu doświadczenia zwierzęta zabijano. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania przypadków nowotworów w zależności od wielkości narażenia na ksylen. *Maltoni* przeprowadził badania na grupie szczurów Sprague-Dawley (po 40 zwierząt obu płci w grupie), którym podawano w ciągu 104 tygodni ksylen (nie zdefiniowano jego składu) w oleju, w dawce 0 lub 500 mg/kg/dzień przez 4 ÷ 5 razy w tygodniu (*Maltoni* i in. 1985). Wszystkie zwierzęta obserwowano do naturalnego padnięcia, które nastąpiło w 141. tygodniu. Wyniki badań przedstawiono jako sumę nieokreślonych typów nowotworów pochodzenia naczyniowego, bez podania narządów, w których one występowały. Nie bez znaczenia jest fakt, że obserwacje prowadzono wśród bardzo starych zwierząt, a badania te nie spełniały kryteriów oceny działania rakotwórczego.

IARC zaliczył ksylen do grupy 3. – nieklasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi (IARC 1989), a ACGIH (2004) – do grupy A4.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Główną drogą wchłaniania ksyleny w warunkach narażenia przemysłowego są płuca. Retencja wszystkich izomerów ksyleny w płucach jest taka sama i wynosi około 60% (EHC 1997). Podczas narażenia ochotników na ksylen o stężeniu 435 mg/m³ część z nich wykonywała jednocześnie pracę (150 W). Stwierdzono, że ilość ksyleny wchłoniętego u ochotników wykonujących pracę była pięciokrotnie większa niż w stanie spoczynku (*Åstrand* 1978).

W eksperymencie z udziałem ochotników określono udział dermalnej drogi wchłaniania podczas narażenia na pary *m*-ksyleny o stężeniach 1305 lub 2610 mg/m³ przez 3,5 h. Stwierdzono, że tą drogą wchłania się około 1,4% ksyleny podczas narażenia inhalacyjnego (*Riihimaki* i in. 1979). Obliczona szybkość wchłaniania par ksyleny wynosi 0,6 µg/cm²/h (w postaci cieczy – 0,113 mg/cm²/h). Według *Engström* (*Engström* i in. 1977) szybkość ta wynosiła 0,12 mg/cm²/h. Podana wartość jest sprzeczna z danymi uzyskanymi przez *Fiserovą-Bergerovą*, wg której szybkość ta wynosi 0,46 mg/cm²/h dla *o*-ksyleny oraz 0,53 mg/cm²/h dla izomerów *meta*- i *para*-ksyleny (*Fiserova-Bergerova* i in. 1990).

Rozmieszczenie, metabolizm

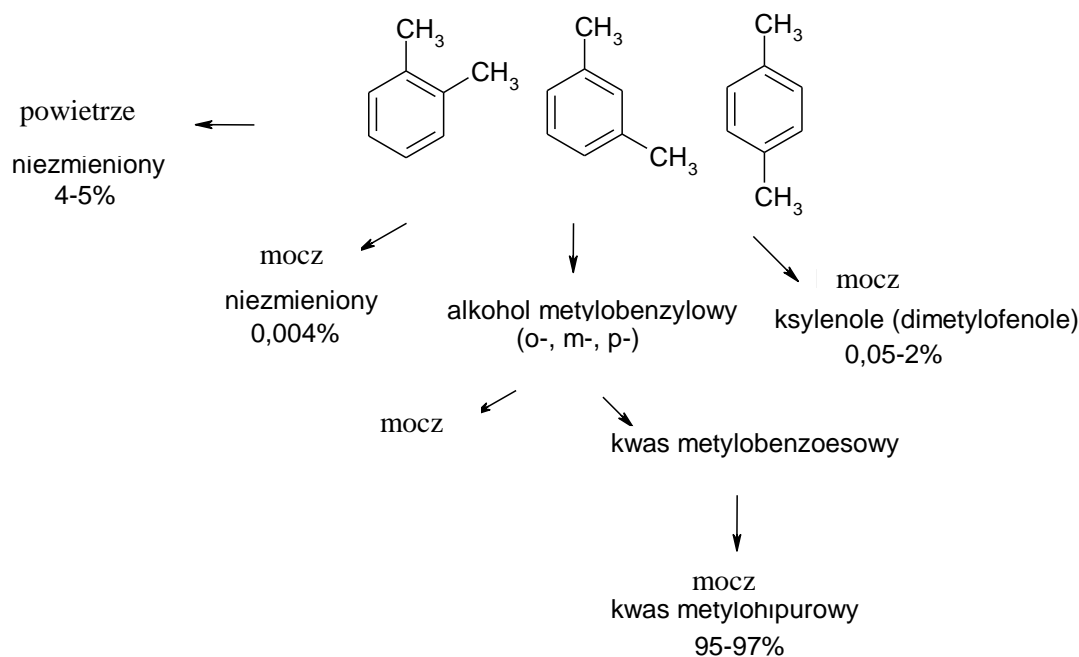
Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na myszach stwierdzono, że po wchłonięciu ksyleny ulega rozmieszczaniu głównie w mózgu, tkance tłuszczowej i krwi oraz w wątrobie i nerkach. Stwierdzono, na podstawie wyników badania podprzewlekłego działania toksycznego u szczurów narażanych na ksylen o stężeniu 1300 mg/m³ przez okres 18 tygodni, że największe stężenie ksyleny w tkance tłuszczowej było w 5. tygodniu narażenia i wynosiło 67,6 µg/g tkanki, a w 18. tygodniu zmniejszyło się prawie dwukrotnie do 36,6 µg/g tkanki (ATSDR 1995).

Rozmieszczenie ksyleny w ustroju jest zależne od wartości współczynników podziału tkanka-krew. U szczura współczynnik podziału krew-powietrze mierzony w temperaturze 37 °C wynosił około 30; tkanka tłuszczowa-krew – 97; tkanki narządów bogato unaczynionych-krew 2 ÷ 4, a tkanka mięśniowa-krew – 1,6 (*Biuletyn...* 1991), co sugeruje możliwość kumulacji materialnej w tkance tłuszczowej u ludzi. W badaniach, którym poddano ludzi narażanych na ksylen, stwierdzono, że po upływie 22 h w tkance tłuszczowej znajdowało się jeszcze około 5% dawki ksyleny (*Biuletyn...* 1991).

Około 90% wchłoniętego ksyleny wiąże się z białkami osocza. U ludzi około 95% wchłoniętego ksyleny ulega przemianom metabolicznym, a 3 ÷ 6% wydalana jest w postaci niezmięnionej przez płuca. Główną drogą przemian ksyleny jest utlenianie jednej z grup metyloowych do grupy karboksylowej i utworzenie odpowiedniego kwasu metylobenzolesowego. Schemat przemian metabolicznych izomerów ksyleny przedstawiono na rysunku 1.

U człowieka kwasy te ulegają sprzężaniu z glicyną i tworzą kwasy: *o*-, *m*- lub *p*-metylohipurowe, które są wydalane z moczem (95 ÷ 99% dawki). Około 2% wchłoniętej dawki ksyleny ulega hydroksylacji z utworzeniem ksylenoli.

Stwierdzono, na podstawie wyników badań przeprowadzonych na ochotnikach, że w warunkach 8-godzinnej narażenia na ksylen o stężeniu do 800 mg/m³ istnieje liniowa zależność między stężeniem w powietrzu i wydajnością przemiany tego związku (*David* i in. 1979).



Rys. 1. Schemat przemian metabolicznych ksylenu u ludzi

Wydalenie

Produkty przemiany ksylenu są szybko wydalone z moczem. Maksimum wydalania przypada na koniec narażenia inhalacyjnego. Kinetyka wydalania metabolitów ksylenu przebiega dwufazowo, a okres połowicznego zaniku dla pierwszej fazy wynosi około 1 ÷ 3 h, natomiast dla drugiej – około 20 ÷ 30 h (ATSDR 1995). Wartości te są większe u osób otyłych, a $t_{1/2}$ dla podskórnej tkanki tłuszczowej wynosi około 58 h (Biuletyn... 1991).

Podczas 8-godzinnego narażenia około 71% wchłoniętej dawki ksylenu wydalana się z moczem, w tym 28% w ciągu dwóch ostatnich godzin. Pierwsza, szybka faza wydalania ma decydujące znaczenie dla całego procesu, ponieważ większość metabolitów wydalana się w ciągu 16 h od zakończenia narażenia.

Po narażeniu ludzi na pary *p*-ksylenu klirens z krwi wynosił 2,6 ÷ 1,6 l/kg/dobę (o stężeniu 87 ÷ 304 mg/m³), (EHC 1997).

Istnieje liniowa zależność między wielkością narażenia na ksylen a ilością wydalanego kwasu metylohipurowego. Na tej podstawie przyjęto oznaczanie kwasów metylohipurowych w moczu pobieranym pod koniec zmiany roboczej za wskaźnik narażenia na ksylen. W ACGIH przyjęto za wartość BEI (*biological exposure index*) wartość 1,5 g kwasów metylohipurowych/g kreatyniny (TLV-TWA 434 mg/m³), (ACGIH 2004).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego ksylenu nie został całkowicie poznany. Objawy działania toksycznego występujące na skutek narażenia na ksylen o dużym stężeniu są związane z

obecnością ksylenu w części lipidowej błony komórek nerwowych (EPA 1985; *Savolainen Pfaffli* 1980). Prawdopodobnie ksylen zaburza działanie białek istotnych dla funkcjonowania neuronów. Działanie takie jest zbliżone do sposobu działania środków anestetycznych, czyli zaburzeń układów lipidowych, w których działają proteiny błony komórkowej powodujące czasem interakcje z hydrofilowo-hydrofobowym układem przestrzennym białek błonowych. Zmiany poziomu różnych neurotransmiterów oraz składu lipidów obserwowano w niektórych obszarach mózgu po ostrym lub podprzewlekłym narażeniu na ksylen (*Andersson* i in. 1981; *Honma* i in. 1983; *Savolainen, Seppalainen* 1979). Nie jest jasne czy jest to bezpośredni skutek działania ksylenu, czy też zmiany wtórne wywołane niespecyficznym działaniem depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy. Niektórzy autorzy sugerują, że takie produkty pośrednie przemian metabolicznych, jak tlenki aromatyczne czy aldehyd metylobenzoesowy, mogą być odpowiedzialne za toksyczne działanie ksylenu (*Savolainen, Pfaffli* 1980).

Utlenianie ksylenu do tych produktów pośrednich przez enzymy mikrosomalne może zachodzić w mózgu (*Savolainen, Pfaffli* 1980).

W płucach obserwowano inhibicję enzymów mikrosomalnych (głównie CYP 2B1, 2E1 i 4B1) po narażeniu na ksylen, co było spowodowane powstawaniem toksycznych reaktywnych metabolitów (alkoholu metylobenzylowego i aldehydu metylobenzoesowego). W doświadczeniu narażenia inhalacyjnego szczurów na ksylen (434 i 1300 mg/m³) oraz jego metabolity o stężeniu dwukrotnie mniejszym, stwierdzono zahamowanie aktywności enzymów: CYP2B1, 2E1 i 4B1 w płucach i komórkach błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Podobne wyniki uzyskano w eksperymencie przeprowadzonym w warunkach *in vitro* (*Vaidyanathan* i in. 2003).

Mechanizm nefrotoksycznego działania ksylenu może być związany z reaktywnymi metabolitami, które działają drażniąco lub bezpośrednio upłynniają błonę komórkową (EPA 1985). Obserwowane u ludzi narażenie na rozpuszczalniki zawierające ksylen zwiększona aktywność beta-glukuronidazy w moczu była prawdopodobnie spowodowana przyspieszonym metabolizmem w komórkach nabłonka kanalików nerkowych. Obserwowana lizozymuria i zwiększenie wydalania albumin z moczem mogą wskazywać na uszkodzenie kanalików nerkowych i kłębuszków nerkowych. Zwiększone wydalanie erytrocytów i leukocytów wskazują na toksyczne uszkodzenie nerek.

Mechanizm działania fetotoksycznego ksylenu nie został całkowicie poznany. Na podstawie wyników badań na szczurach narażanych na *p*-ksylen, u których obserwowano opóźnienie rozwoju zarodków, sądzi się, że mogło to być spowodowane zmniejszeniem stężenia progesteronu i estradiolu. Obniżenie poziomu tych hormonów może być spowodowane zwiększeniem aktywności enzymów mikrosomalnych i zwiększeniem katabolizmu hormonów.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Indukcja enzymów fenobarbitem u ohotników narażanych przez 8 h na pary ksylenu o stężeniu 400 mg/m³ nie powodowała wzrostu jego stężenia we krwi ani zmiany kinetyki wydalania jego metabolitów. U szczurów skutek indukcji enzymów fenobarbitem obserwowano po narażeniu na ksylen o stężeniach 2000 lub 4000 mg/m³ (ATSDR 1995). Alkohol etylowy w dawce 800 mg/kg powodował zmniejszenie wydajności przemiany ksylenu o około 50% przy jednoczesnym 1,5 ÷ 2-krotnym wzroście stężenia ksylenu we krwi.

Ponieważ narażenie na ksylen może powodować zmiany aktywności niektórych enzymów z grupy cytochromu P-450, to w wypadku narażenia złożonego może nastąpić

zwiększenie lub zmniejszenie toksyczności w obrębie niektórych narządów. Istnieje wiele prac poświęconych łącznemu narażeniu na działanie etanolu i ksyleny. Etanol hamuje metabolizm ksyleny, co prowadzi do zwiększenia stężenia ksyleny we krwi i zmniejszenia wydalania kwasów metylohipuowych z moczem. Etanol (137 g) przyjmowany przez dwa dni przed narażeniem na pary ksyleny o stężeniu 435 lub 1740 mg/m³ indukował wątrobowe enzymy metabolizujące ksyleny. Obserwowano zmniejszenie stężenia ksyleny we krwi i w powietrzu wydychanym oraz zwiększenie wydalania kwasów metylohipuowych u ochotników narażonych na ksyleny o większym stężeniu (*Tardif i in.* 1995)

Na podstawie wyników badań na szczurach, które były narażane inhalacyjnie na mieszaninę 188,5 mg toluenu/m³ i 217 mg/m³ ksyleny, wykazano, że metabolizm ksyleny jest hamowany kompetycyjnie przez toluen (EHC 1997).

Łączne 4-godzinne narażenie szczurów na *m*-ksylen (2436 mg/m³) i etylobenzen (1390 mg/m³) spowodowało 40-procentowy wzrost stężenia ksyleny w mózgu i 50-procentowy we krwi w stosunku do narażenia na sam *m*-ksylen. Nie stwierdzono takich zmian w wypadku narażenia na etylobenzen (EHC 1997).

Narażenie szczurów na metyloetyloketon (MEK), (1770 mg/m³) i *m*-ksylen (1300 mg/m³) wykazało inhibicję metabolizmu ksyleny przez MEK (EHC 1997). Wchłanianie *m*-ksyleny przez skórę było zmniejszone w obecności izobutanolu (*Riihimaki* 1979).

W doświadczeniu na myszach stwierdzono znaczne zmniejszenie wartości RD₅₀ dla mieszaniny ksyleny i toluenu (7163 mg/m³) w stosunku do narażenia na pojedyncze związki (17908 mg/m³ dla toluenu i 10600 mg/m³ dla ksyleny), (*Korsak i in.* 1988).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektu toksycznego u ludzi od wielkości stężenia ksyleny w powietrzu przedstawiono w tabeli 3. Podczas 10 ÷ 15-minutowego narażenia inhalacyjnego 6 ochotników na pary ksyleny obserwowano nasilające się objawy działania drażniącego ksyleny: uczucie drapania w gardle – po narażeniu na ksyleny o stężeniu 460 mg/m³, objawy podrażnienia błony śluzowej oczu – 1000 mg/m³, uczucie drapania w gardle i podrażnienie błony śluzowej oczu – 2000 mg/m³ oraz zawroty głowy 3000 mg/m³. Narażenie inhalacyjne ochotników przez 4 h na pary ksyleny o stężeniu 900 mg/m³ spowodowało wystąpienie zaburzeń przedsionkowych (serca), zaburzeń widzenia oraz wydłużony czas reakcji (*Savolainen i in.* 1979; 1981; 1982; 1985) oraz niewielkie zmiany w EEG (*Seppalainen i in.* 1991). W doświadczeniu *Savolainena* (1980, 1981) nie wykazano zmniejszenia reakcji prostej u ochotników narażanych na ksyleny o stężeniu 600 mg/m³ przez 4 h. Natomiast wyniki nowszych badań wykonanych z udziałem ochotników narażanych przez 4 h na ksyleny o stężeniu 450 mg/m³ wykazały wydłużenie czasu reakcji prostej oraz czasu reakcji z wyborem (*Dudek i in.* 1990). Obserwowane zmiany wskazują na możliwość wystąpienia objawów szkodliwego działania ksyleny na ośrodkowy układ nerwowy.

W długotrwałym 2-letnim doświadczeniu na zwierzętach doświadczalnych, którym podawano dożołądkowo ksyleny techniczny, nie stwierdzono żadnych szkodliwych skutków działania szkodliwego w zakresie dawek: 0; 250 ÷ 500 mg/kg/dzień (szczury) i 0; 500 ÷ 1000 mg/kg/dzień (myszy). Na podstawie wyników otrzymanych po narażeniu 4-godzinnym szczurów na pary *m*-ksyleny o stężeniu około 30 000 mg/m³ ustalono wartość LC₅₀.

Wartości RD₅₀ dla poszczególnych izomerów ksyleny wynoszą: *orto*-ksylen 10960 mg/m³, *meta*-ksylen 11718 mg/m³ i *para*-ksylen o stężeniu 11400 mg/m³.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach narażanych 5 tygodni, 14 h dziennie na mieszaninę ksylenów wykazano działanie ototoksyczne występujące po

narażeniu na mieszaninę ksylenów o stężeniu 3472 mg/m³. Podobne wyniki uzyskano po 61-dniowym (18 h dziennie) narażeniu szczurów na mieszaninę ksylenów o stężeniu 4340 mg/m³ (EHC 1997).

Stężenie 434 mg/m³ ksylenów jest wartością LOAEL dla skutków neurobehawioralnych u szczurów.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości NDS ksylenów w różnych państwach przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11.

Wartości normatywów higienicznych ksylenów w różnych państwach

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Austria	440	–	
Szwajcaria	435	870	
Niemcy	440	–	II, Skin BEI ^a
Szwecja	200	450	
Dania	150	–	Skin
Holandia	210	–	Skin
Norwegia	108	–	
Finlandia	435	650	Skin
Wielka Brytania	441	650	Skin
USA:			
– ACGIH	434	651	A4, BEI ^b
– OSHA	435	–	
– NIOSH	435	650	
Unia Europejska Dyrektywa 2000/39/ WE:			
– <i>o</i> -ksylen	221	442	Skin
– <i>p</i> -ksylen	221	442	Skin
– <i>m</i> -ksylen	221	442	Skin
Polska	100	350	

^a BEI, Niemcy – 1,5 mg ksylenów/l krwi; 2g kw. metylohipurowych/l moczu.

^b BEI, ACGIH – 1,5g kw. metylohipurowych/g kreatyniny.

ACGIH

Nie występują istotne różnice w działaniu toksycznym poszczególnych izomerów ksyleny oraz ich mieszaniny. Pary ksyleny działają drażniaco na oczy, błony śluzowe oraz skórę. Ksylen o dużych stężeniach ma działanie narkotyczne. Ciekły ksylen działa drażniaco na skórę oraz wywołuje rumień, wysuszenie i jej odłuszczenie. U osób, u których narażenie na pary ksyleny spowodowało wystąpienie objawów zatrucia i utratę przytomności, stwierdzano także przemijające objawy *nefro-* i *hepatotoksyczności*. U ochotników narażonych na pary ksyleny o stężeniach od 278 do 652 mg/m³ oraz 1305 do 1740 mg/m³ nie obserwowano objawów działania neurotoksycznego. Nie stwierdzono zależności między wielkością narażenia i częstością mrugania powiekami u ochotników narażanych na ksyleny o zakresie stężeń 278 ÷ 1740 mg/m³.

Ochotnicy narażani przez 3 ÷ 5 min na pary ksyleny o stężeniu 870 mg/m³ uskarżali się na podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych. Stężenie 434 mg/m³ ksyleny przez 8 h uznano za „satisfakcjonujące”, zatem proponowana wartość NDS ksyleny wynosi 434 mg/m³, a wartość NDSCh – 651 mg/m³ dla mieszaniny izomerów ksyleny oraz poszczególnych izomerów. Wartości te powinny ograniczyć do minimum działanie drażniące związku oraz zabezpieczyć przed możliwością wystąpienia działania narkotycznego lub wystąpienia przewlekłych zmian na skutek narażenia zawodowego na ksyleny o tym stężeniu.

U szczurów, którym nanoszono na skórę ksyleny, nie stwierdzono istotnej odpowiedzi nowotworowej, dlatego ksyleny i jego izomery oznaczono symbolem A4, czyli uznano za nieklasyfikowane jako kancerogeny dla ludzi. Nie ma wystarczających danych do oznaczenia wartości SEN ksyleny.

Wartości NDS, DSCh i DSB w Polsce

Podstawą ustalenia wartości NDS ksylenów były niepublikowane nigdzie wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na 105-osobowej grupie malarzy pokojowych. Wyniki te nie wykazały szkodliwych skutków zdrowotnych narażenia na działanie ksyleny o stężeniu 30,5 mg/m³ (Biuletyn... 1991). Na podstawie wyników badań 206 pracowników wytwórni ksyleny, gdzie stężenie tego związku było równe 50 mg/m³, a u 23% badanych dochodziło do 500 mg/m³, opisano wiele szkodliwych skutków zmian spowodowanych narażeniem na działanie ksyleny (Biuletyn... 1991). Uwzględniono też wyniki kontrolowanego 6-godzinnego narażenia na ksyleny o stężeniu 390 mg/m³, który spowodował zaburzenia równowagi, wydłużenie czasu reakcji i zmniejszenie sprawności manualnych (Biuletyn... 1991).

Zaproponowano utrzymanie obowiązującej w Polsce wartości NDS ksyleny na poziomie 100 mg/m³ i wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 350 mg/m³. Nie zmieniono również wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1 g kwasów metylohipurowych/g kreatyniny.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę do zaproponowania wartości NDS ksylenów przyjęto wyniki badań wykonanych u ludzi narażanych na ksyleny w warunkach kontrolowanych, u których po narażeniu na ksyleny o stężeniu 435 mg/m³ obserwowano zmiany w funkcjach ośrodkowego układu nerwowego mierzone zaburzeniem czasu reakcji prostej i czasu reakcji z wyborem (*Dudek i in.* 1990).

Wartość NDS ksyleny obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E},$$

gdzie:

- $A = 2$, różnice wrażliwości osobniczej
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- $C = 2$, zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $D = 1$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny, brak potencjalnych skutków odległych działania związku.

Wartość NDS ksylenu wynosi:

$$\text{NDS} = \frac{435 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1} = 108,75 \text{ mg/m}^3 \approx 100 \text{ mg/m}^3.$$

Zaproponowana wartość NDS ksylenu i jego izomerów na poziomie 100 mg/m^3 powinna zabezpieczyć pracowników przed możliwością wystąpienia szkodliwych skutków działania związku na ośrodkowy układ nerwowy.

Wartości RD_{50} dla poszczególnych izomerów ksylenu ustalono na poziomie: 10960 mg/m^3 – 1,2-; 11718 mg/m^3 – 1,3-; i 11400 mg/m^3 – 1,4-. Stężenia zabezpieczające przed działaniem drażniącym związków powinny się znajdować w przedziale $0,01 \div 0,1 \text{ RD}_{50}$, czyli na poziomie od około 110 do 1100 mg/m^3 . Nie ustalano wartości NDSCh ze względu na to, że skutki działania drażniącego ksylenu występują po znacznie większych stężeniach (rzędu 435 mg/m^3) niż 3-krotna wartość NDS (300 mg/m^3) oraz niż wynika to z wyliczeń uwzględniających wartości RD_{50} . Proponuje się także oznakowanie związku literami „Sk” ze względu na możliwość wchłaniania się substancji przez skórę oraz literą „I” ze względu na działanie drażniące ksylenu.

Wartość DSB ksylenu proponuje się przyjąć na poziomie 1,4 g kwasów metylohipurowych/g kreatyniny lub l moczu o średniej gęstości 1,024.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i skórę. Badanie neurologiczne, testowe badania psychologiczne w zależności od wskazań, morfologia krwi i badanie ogólne moczu.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i skórę. Badanie neurologiczne, testowe badania psychologiczne w zależności od wskazań, badanie ogólne moczu, kreatynina w moczu, kwas metylohipurowy w moczu w zależności od wskazań i morfologia krwi.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i skórę. Badanie neurologiczne, testowe badania psychologiczne w zależności od wskazań, badanie ogólne moczu, kreatynina w moczu, kwas metylohipurowy w moczu w zależności od wskazań i morfologia krwi.

Układy (narządy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy, górne drogi oddechowe, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe zanikowe i przerostowe stany zapalne górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek, ciąża, choroby układu krwiotwórczego z uwagi na ryzyko narażenia na etylobenzen obecny w ksylenie technicznym.

U w a g a

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

Andersson K. i in. (1981) Production of discrete changes In dopamine and noradrenaline levels and turnover In various part sof the rat brain following exposure to xylene, *ortho*-, *meta*-, and *para*-xylene, and ethylbenzene. Toxicol. Apel. Pharmacol. 60, 535-548.

ACGIH (2004) Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure indices. Xylenes. Cincinnati.

Åstrand I., Engström J., Övrum P. (1978) Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination In man. *Scand. J. Work Environ. Health*. 4, 185-194.

ATSDR (1995) Toxicological profile for xylenes. U.S. Department of Health & Human Services. Atlanta, ATSDR, contract 205-88-0608.

Biuletyn Międzyresortowej Komisji do spraw Aktualizacji Wykazu Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy (1991) 7, 109-137.

Carpenter C.P. i in. (1975) Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33, 543-58.

David A. i in. (1979) Influence of phenobarbital on xylene metabolism in man and rats. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 44, 117-125.

Divincenzo G.D., Krasavage W.J. (1974) Serum ornithine carbamyl transferase as liver response test for exposure to organic solvents. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J* 1, 21-29.

Dudek B. i in. (1990) Neurobehavioral effects of experimental exposure to toluene, xylene and their mixture. *Polish. J. Occup. Med.* 3, 109-116.

EHC 190 (1977) Environmental Health Criteria Xylenes 190. Genewa, WHO.

Engström K. i in. (1977) Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 39, 3, 181-198.

EPA (1985) Drinking water criteria dokument for xylenes. Cincinnati, OH. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office for the Office of Drinking Water, Washington, DC. EPA-600/X-84-185 PB86-117942.

Fabre R. i in. (1960) Toxicological research on substitute solvents for benzene. IV. Study of xylenes. *Arch. Mal. Prof.* 21, 301-313.

Fiserova-Bergerova V., Pierce T.I., Droz P.O. (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617-635.

Gamberale F., Annwall G., Hultengren M. (1978) Exposure to xylene and ethylbenzene. III. Effects on central nervous functions. *Scand. J. Work. Environ. Health* 4, 204-211.

Gralewicz S., Wiaderna D., Tomas T. (1995) Development of spontaneous, age-related nonconvulsive seizure electrocortical activity and radial-maze learning after exposure to m-xylene in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 8, 347-360.

Gralewicz S., Wiaderna D. (2001) Behavioral effects following subacute inhalation exposure to m-xylene or trimethylbenzene in the rat. A comparative study. *Neuro. Toxicology* 22, 79-89.

Honma T. i in. (1983) Significant changes in the amounts of neurotransmitter and related substances in rat brain induced by subacute exposure to low levels of toluene and xylene. *Ind. Health*. 21, 3, 143-151.

HSDB (2003) [baza komputerowa].

IARC (1989) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some organic solvents, resin monomers, and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacturing and painting. Vol. 47: Lyon, France, WHO, International Agency for Research on Cancer 219, 250-278.

Jenkins L. J. Jr. i in. (1970) Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, o-xylene, and cumene on experimental animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16, 818-823.

Kashin L.M. i in. (1968) Changes in the animal organism under the effect of chronic action of small concentrations of xylol. *Vrach. Delo* 8, 109-112 [za Biuletyn... 1991].

Korsak Z. i in. (1988) Toxic effects of combined exposure to toluene and xylene in animals. I. Acute inhalation study. Polish. J. Occup. Med. 1, 45-50.

Korsak Z. i in. (1990) Toxic effects of acute exposure to particular xylene isomers in animals. Polish. J. Occup. Med. Vol. 3, 2, 221-226.

Korsak Z., Sokal J.A., Górny R. (1992) Toxic effects of combined exposure to toluene and *m*-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. Polish. J. Occup. Med. Environ. Health 5, 27-33.

Korsak Z., Wiśniewska-Knypl J., Świercz R. (1994) Toxic effects of subchronic combined exposure to *n*-butyl alcohol and *m*-xylene in rats. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 7, 155-166.

Maltoni C. i in. (1985) Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. Am. J. Ind. Med. 7, 415-446.

Morvai V. i in. (1976) ECG changes in benzene, toluene and xylene poisoned rats. Acta Med. Acad. Sci. Hung. 33, 275-286 [za Biuletyn... 1991].

Muller J., Greff G. (1984) Relation between the toxicity of molecules of industrial value and their physico-chemical properties: test of upper airway irritation applied to 4 chemical groups. Food Chem. Toxicol. 22, 8, 661-664.

NTP, National Toxicology Program (1986) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis of xylenes (mixed), (60% *m*-xylene, 13.6% *p*-xylene, 17.0% ethylbenzene, and 9.1% *o*-xylene) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC. NTP TR 327, NIH Publ. no. 86-2583.

Ogata M., Fujii T. (1979) Urinary excretion of hippuric acid and *m*-methylhippuric acid after administration of toluene and *m*-xylene mixture to rats. Int. Arch. of Occup. Environ. Health 43, 45-51.

Riihimaki V. i in. (1979) Kinetics of *m*-xylene in man: general features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. Scand. J. Work Environ. Health 5, 217-231.

Riihimaki V. (1979) Percutaneous absorption of *m*-xylene from a mixture of *m*-xylene and isobutyl alcohol in man Scand. J. Work Environ. Health. 5, 143-150.

Rydzynski K. i in. (1992) The toxic effects of combined exposure to toluene and *m*-xylene in animals. IV. Liver ultrastructure after subchronic inhalatory exposure. Pol. J. Occup. Med. Environ. Health 5, 35-42.

Savolainen K., Linnavuo M. (1979) Effects of *m*-xylene on human equilibrium measured with a quantitative method. Acta Pharmacol. Toxicol. 44, 315-318.

Savolainen H., Seppäläinen A.M. (1979) Biochemical and physiological effects of organic solvents on rat axon membranes isolated by a new technique. Neurotoxicology 1, 467-477.

Savolainen K., Pfaffli P. (1980) Effects of short-term *m*-xylene exposure and physical exercise on the central nervous system. Int. Arch. Occup. Environ. Health 45, 105-121

Savolainen K. i in. (1981) Short term exposure of human subjects to *m*-xylene and 1,1,1-trichloro ethane. Int. Arch. Occup. Environ. Health 49, 89-98

Savolainen K. i in. (1982) Biphasic effects of inhaled solvents on human equilibrium. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh). 51, 3, 237-242-

Savolainen K. i in. (1984) Immediate effects of *m*-xylene on the human central nervous system. Arch. Toxicol. Suppl. 7, 412-417.

Seppäläinen A.M. i in. (1983) Visual evoked potentials in short-term exposure of human subjects to *m*-xylene and 1,1,1-trichloroethane. Appl Behav. Pharmacol. Toxicol. 1983, 349-352.

Seppäläinen A.M. i in. (1991) Electroencephalographic findings during experimental human exposure to *m*-xylene. *Arch. Environ. Health* 46, 16-24.

Seidenberg J.M. i in. (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 6, 5, 361-374.

Tardif R. i in. (1995) Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a mixture of toluene and xylene in humans. *Risk. Anal.* 15, 335-342.

Tátrai E., Ungváry G. (1980) Changes induced by *o*-xylene inhalation in the rat liver. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 37, 211-216.

Tátrai E. i in. (1981) The effect of long-term inhalation of *o*-xylene on the liver. *Ind. Environ Xenobiotics Proc. Int. Conf.* 293-300.

Triebig G. (1989) Occupational neurotoxicology of organic solvents and solvent mixtures. *Neurotoxicol. Teratol.* 11, 6, 575-8.

U.S. EPA. Environmental Protection Agency (2002) Toxicological review of xylenes (CAS 1330-20-7). Washington, National Center for Environmental Assessment, DC. [<http://www.epa.gov/iris>].

Uchida Y. i in. (1993) Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 597-605.

Ungváry G. (1990) The effect of xylene exposure on the liver. *Acta Morphol. Hung.* 38, 245-258.

Ungváry G., Tátrai E. (1985) On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch. Toxicol. suppl.* 8, 425-430.

Ungváry G. i in. (1980) Studies on the embryotoxic effects of *ortho*-, *meta*- and *para*-xylene. *Toxicology* 18, 61-74.

Vaidyanathan A., For J.W.D, Schatz R.A. (2003) Inhibition of rat respiratory-tract cytochrome P-450 isozymes following inhalation of *m*-xylene: possible role of metabolites. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 66, 1133-1143.

Wolfe G.W. (1988) Subchronic toxicity study in rats with *p*-xylene. Report by Hazleton Laboratories America, Inc. Sponsored by Dynamac Corporation. Rockville MD. Project no. 2399-110.

DANUTA LIGOCKA

Xylene (all isomers)

A b s t r a c t

Xylene occurs in three isomeric forms: *ortho*, *meta*, and *para*. Commercial xylene is a mixture of the three isomers with *m*-xylene usually the principal component. There is no difference in the toxicity of the individual isomers. Liquid xylene is absorbed through intact human skin. However inhalation is the main way of occupational exposure to xylene. The available data do not provide evidence for the carcinogenicity of xylenes in humans. In experiment on mice RD_{50} for xylenes was about 10 000 mg/m³. In human volunteers exposed 4 h to 435 mg/m³ xylene impairment of performance on tests of memory and reaction time was observed (LOAEL). According to the above, the MAC-STEL of 100 mg/m³ and the skin (Sk) and irritation (I) notation is recommended. The measurement of total methylhippuric acids in urine collected at the end of shift is recommended. The BEI value is 1.4 g/g creatinine or 1 l of urine of density 1.024g/cm³.