

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

Chlorobenzen

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 23 mg/m³
NDSCh: 70 mg/m³
NDSP: –
DSB: 4-chlorokatechol 16 mg/g kreatyniny (przed pracą)
80,5 mg/g kreatyniny (na końcu zmiany)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 20.06.2005
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 01.12.2005
Aktualizacja: 2007

Słowa kluczowe: chlorobenzen, działanie toksyczne, wartości NDS i NDSCh.

Key words: chlorobenzene, toxic effects, MAC (TWA) and MAC (STEL) values.

Chlorobenzen jest bezbarwną cieczą stosowaną jako rozpuszczalnik organiczny oraz jako półprodukt do syntezy chemicznej. Narażenie na ten związek w środowisku pracy nie przekracza na ogół wartości dopuszczalnych.

Dotychczas nie opisano symptomatologii ostrego zatrucia tym związkiem u ludzi. W warunkach narażenia przewlekłego obserwowano jego działanie drażniące, neurotoksyczne i mielotoksyczne.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych u zwierząt wskazują, że chlorobenzen jest substancją szkodliwą. Zarówno w warunkach narażenia ostrego, jak i podprzewlekłego związek ten działa hepatotoksycznie, nefrotoksycznie oraz depresyjnie na narządy erytropoetyczne i limfopoetyczne.

Chlorobenzen nie działa mutagennie, nie udowodniono dotychczas rakotwórczego działania tego związku, jak też jego szkodliwego wpływu na ontogenetyczny rozwój organizmu.

Podstawą wartości NDS chlorobenzenu są wyniki badań przeprowadzonych na szczurach narażonych na chlorobenzen o stężeniach: 0; 230; 690 lub 2080 mg/m³ 6 h dziennie, przez 7 dni w tygodniu, w ciągu 10 tygodni. Skutkami krytycznymi narażenia na związek u zwierząt były zmiany nefrotoksyczne (rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych, obecność materiału kwasochłonnego w świetle kanalików, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek oraz ogniska regeneracji nabłonka kanalikowego). Wartość NOAEL dla tych zmian wynosiła 230 mg/m³. Po przyjęciu trzech współczynników niepewności o łącznej wartości 8 obliczono wartość NDS chlorobenzenu, która wyniosła 28,8 mg/m³. Ponadto obliczono wartość NDSCh zgodnie z przyjętymi zasadami. Zaproponowano przyjęcie wartości NDS i wartości NDSCh odpowiednio 23 i 70 mg/m³, co odpowiada warto-

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

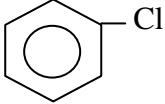
Metoda oznaczania chlorobenzenu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w wydawnictwie „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1998, z. 19 oraz jest zawarta w normie PZ-Z-04022-3: 2001.

ściom normatywnym ustalonym w Unii Europejskiej. Ponadto, na podstawie dobrze udokumentowanych danych kinetycznych, zaproponowano przyjęcie wartości DSB dla 4-chlorokatecholu, głównego metabolitu chlorobenzenu, na poziomie 16 mg/g kreatyniny i 80,5 mg/g kreatyniny w moczu pobranym odpowiednio przed rozpoczęciem pracy i na końcu zmiany roboczej w dowolnym dniu tygodnia.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka chlorobenzenu (ACGIH 2001a; Toxicological... 1990):

– wzór sumaryczny	C_6H_5Cl
– wzór strukturalny	
– nazwa chemiczna	chlorobenzen
– nazwa CAS	chlorobenzene
– numer CAS	108-90-7
– numer RTECS	CZ0175000
– numer indeksowy	602-033-00-1
– numer WE	203-628-5
– synonimy:	chlorek fenylu, monochlorbenzen, chlorek benzenu, MCB i chlorobenzol.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674) chlorobenzen zaklasyfikowano jako produkt łatwo palny (R10) oraz szkodliwy, który działa szkodliwie przez drogi oddechowe (Xn; R20).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne chlorobenzenu (ACGIH 2001a; Patty's... 2001; Sax's... 2000; Merck... 2001):

– postać	klarowna, bezbarwna ciecz o słabym, aromatycznym zapachu
– masa cząsteczkowa	112,56
– próg zapachu	$1 \div 8 \text{ mg/m}^3$
– temperatura topnienia	$-44,9 \text{ }^\circ\text{C}$
– temperatura krzepnięcia	$-55 \text{ }^\circ\text{C}$
– temperatura wrzenia	$131 \div 132 \text{ }^\circ\text{C}$
– gęstość	1,107 (w temp. $20 \text{ }^\circ\text{C}$)
– prężność par	15,7 hPa (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$)
– stężenie par nasyconych w powietrzu	1,55% obj. (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$)
– gęstość par (powietrze = 1)	3,88
– temperatura zapłonu	$29,4 \text{ }^\circ\text{C}$
– temperatura samozapłonu	$637 \text{ }^\circ\text{C}$

– granice stężeń wybuchowych w powietrzu	dolna – 1,8% obj., górna – 9,6% obj.
– wartość log oktanol/woda	2,84
– rozpuszczalność	49 mg/100 ml wody (w temp. 20 °C); rozpuszcza się w benzenie, chloroformie i eterze etylowym
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, ciśn. 1013 hPa)	1 ppm \approx 4,7 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ \approx 0,22 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Chlorobenzen jest związkiem syntetycznym otrzymywanym na drodze katalitycznego chlorowania benzenu w obecności chlorku żelaza (III), chlorku glinu (III) lub chlorku cyny (IV). Produktami tej reakcji są chlorobenzen oraz dichloro- i trichlorobenzeny, które są poddawane destylacji lub krystalizacji celem wyodrębnienia chlorobenzenu (Toxicological... 1990).

Chlorobenzen jest stosowany głównie jako rozpuszczalnik pestycydów w ich postaciach użytkowych, do produkcji diizocyjanianów, do odtłuszczania metalowych detali oraz do syntezy nitrochlorobenzenu. Produkcja chlorobenzenu wykazuje tendencje spadkowe. Na przykład w USA produkcja ta spadła o około 60% w 1987 r. w porównaniu z 1960 r., w którym osiągnęła maksimum (274 000 t). Było to spowodowane zaprzestaniem produkcji DDT i fenolu z chlorobenzenu jako półproduktu.

Narażenie na chlorobenzen występuje podczas jego produkcji, magazynowania, konfekcjonowania i stosowania jako rozpuszczalnika organicznego i półproduktu do syntezy chemicznej.

Monitoring środowiskowy narażenia na chlorobenzen metodą dozymetrii indywidualnej w amerykańskich zakładach chemicznych wykazał, że stężenia tego związku w powietrzu środowiska pracy nie przekraczały 18 mg/m³ (Cohen i in. 1981). W japońskich zakładach chemicznych, gdzie dzienne zużycie chlorobenzenu jako rozpuszczalnika organicznego wynosiło 2 ÷ 3 t, stężenie tego związku w powietrzu wyrażone średnią geometryczną i zakresem stężeń wynosiło około 15 (8 ÷ 27,3) mg/m³ (Yoshida i in. 1986). W innym badaniu japońskim średnie stężenia chlorobenzenu w powietrzu środowiska pracy, ważone 8-godzinnym czasem pracy, nie przekraczały na ogół stężenia 47 mg/m³. Tylko w pojedynczych przypadkach osiągały wartość 188 mg/m³ (Kumagai, Matsunaga 1994).

Z dostępnych danych o narażeniu zawodowym wynika, że w 2000 r. żadna grupa zawodowa w Polsce nie była narażona na chlorobenzen o stężeniach przekraczających wartość NDS, tj. 20 mg/m³ (Dawydzik L. i in. 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących symptomatologii i przebiegu ostrego zatrucia chlorobenzenem pobieranym drogą oddechową, pokarmową lub skórą.

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Dane dotyczące przewlekłego zatrucia chlorobenzenem są bardzo nieliczne. Opisano przypadek 70-letniej kobiety z ciężką niedokrwistością i aplazją szpikową zatrudnioną przy produkcji kapeluszy, gdzie używano kleju zawierającego 70% chlorobenzenu jako rozpuszczalnika. Wcześniejsze dolegliwości, które poprzedzały zmiany hematologiczne, obejmowały bóle głowy oraz podrażnienie górnych dróg oddechowych i spojówek oczu (Patty's... 2001).

W badaniach 52 pracowników zawodowo narażonych na chlorobenzen (nie podano wielkości stężeń) tylko u 28 osób zatrudnionych w tym narażeniu przez okres od roku do 2 lat obserwowano objawy działania toksycznego związku. Osoby narażone odczuwały bóle i zawroty głowy, senność i zaburzenia dyspeptyczne. W badaniu lekarskim u 8 osób stwierdzono akroparestezje, u 9 osób spastyczny skurcz mięśni palców, u 4 osób nadmierne napięcie mięśni rąk, u 2 osób spastyczny skurcz mięśnia brzuchatego łydki oraz u 8 osób zaburzenia naczyniowo-ruchowe o charakterze neurowegetatywnym (Chemical... 1976).

Chociaż przytoczone dane nie są wystarczające do sformułowania uogólnień, to jednak wydaje się, że skutki przewlekłego zatrucia chlorobenzenem ludzi mogą być wynikiem drażniącego, neurotoksycznego i miotoksycznego działania związku.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat negatywnych skutków zdrowotnych wśród pracowników narażonych na chlorobenzen.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek śmiertelnych chlorobenzenu u różnych gatunków zwierząt podano w tabeli 1. Zgodnie z klasyfikacyjnymi kryteriami ostrej toksyczności (DzU 2005 r., nr 201, poz. 1674) chlorobenzen można zaliczyć do substancji szkodliwych.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych chlorobenzenu u różnych gatunków zwierząt

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ mg/kg	Piśmiennictwo
Mysz	<i>per os</i>	> 250	Kluwe i in. 1985
Szczur	<i>per os</i>	400 ÷ 1600 > 500	Eastman... 1978 Kluwe i in. 1985
Świnka morska	naskórna	> 11 100	Eastman... 1978
Królik	<i>per os</i>	2830	Eastman... 1978

W warunkach jednorazowego narażenia drogą oddechową na chlorobenzen o stężeniu 101 600 mg/m³ lub 41 600 mg/m³ padły 2 z 3 badanych szczurów odpowiednio po 2,3 i 3 h narażenia (Eastman... 1978).

Szczury i myszy narażano na pary chlorobenzenu przez 30 min. Po narażeniu na chlorobenzen o stężeniu $13\ 800\ \text{mg}/\text{m}^3$ nie obserwowano narkotycznego działania związku. Działanie to wystąpiło, gdy stężenie wynosiło $27\ 000\ \text{mg}/\text{m}^3$ (Price i in. 1978).

Chlorobenzen podany dożołądkowo w jednorazowej dawce $4000\ \text{mg}/\text{kg}$ spowodował śmierć 3/5 samców i 4/5 samic szczurów Fischer-344/N, podczas gdy dawka $250\ \text{mg}/\text{kg}$ była przyczyną padnięć 3/5 i 2/5 zwierząt, kolejno samców i samic myszy B6C3F1. Padnięcia zwierząt występowały między 2. i 10. dniem po podaniu związku. Objawami zatrucia ostrego była przemijająca niezdolność ruchowa, utrudnione oddychanie i krańcowe wyczerpanie. Bezpośrednio po podaniu chlorobenzenu często obserwowano hiperwentylację (Kluwe i in. 1985).

Po jednorazowym dootrzewnowym podaniu chlorobenzenu szczurom w dawkach $225 \div 1655\ \text{mg}/\text{kg}$ obserwowano hepatotoksyczne działanie związku wyrażone wzrostem masy wątroby i retencji bromosulfoftaleiny w wątrobie oraz aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy krwi. W badaniu histopatologicznym stwierdzono martwicę hepatocytów (Dalich, Larson 1985).

U szczurów samców otrzymujących chlorobenzen w dawkach: 0; 200; 400 lub $800\ \text{mg}/\text{kg}$ przez 14 dni nie stwierdzono zmian względnej masy wątroby oraz aktywności dehydrogenazy izocytrynianowej w surowicy krwi i glukozy-6-fosfatazy w tkance wątrobowej (Carlton, Tardiff 1976).

W innym doświadczeniu codzienne podawano szczurom (samcom i samicom) chlorobenzen w dawkach $0 \div 2000\ \text{mg}/\text{kg}$ przez 14 dni, co spowodowało padnięcie wszystkich zwierząt (5/5) otrzymujących ten związek w największych dawkach 1000 i $2000\ \text{mg}/\text{kg}$. Objawami zatrucia było krańcowe wyczerpanie i upośledzona reakcja na bodźce zewnętrzne. W badaniu sekcyjnym zwierząt nie obserwowano istotnych zmian patologicznych (Kluwe i in. 1985).

Chlorobenzen wywierał umiarkowane działanie drażniące na skórę oraz oko świnki morskiej i królika (Eastman... 1978).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że ostre działanie toksyczne chlorobenzenu może manifestować się zmianami morfologicznymi i czynnościowymi wątroby, depresją ośrodkowego układu nerwowego oraz podrażnieniem skóry i oczu.

Toksyczność przewlekła

Na podstawie wyników pojedynczych badań doświadczalnych oceniono podprzewlekłe i przewlekłe działanie toksyczne chlorobenzenu.

Szczury i króliki samce narażano na pary chlorobenzenu o stężeniach: 0; 350 lub $900\ \text{mg}/\text{m}^3$ przez 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 24 tygodnie. Zwierzęta zabijano po 5., 11. i 24. tygodniu narażenia w celu przeprowadzenia badań hematologicznych, biochemicznych oraz anatomo- i histopatologicznych. U szczurów stwierdzono wzrost masy wątroby, wzrost liczby trombocytów we krwi obwodowej w 11. tygodniu doświadczenia oraz spadek objętości erytrocytów, co sugerowało powstanie niedokrwistości mikrocytowej. U królików wystąpił wzrost masy płuc oraz spadek aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w 11. tygodniu doświadczenia. Tylko u szczurów obserwowano sporadyczne, histopatologiczne zmiany ogniskowe w korze nadnerczy i kanalikach nerkowych oraz przekrwienia wątroby i nerek (Dilley, Lewis 1978).

Szczury (po 30 zwierząt w grupie, samice i samce) narażano na chlorobenzen o stężeniach: 0; 230; 690 lub $2080\ \text{mg}/\text{m}^3$ codziennie przez 6 h, w ciągu 10 tygodni. W grupach zwierząt narażonych na chlorobenzen o większym stężeniu (690 lub $2080\ \text{mg}/\text{m}^3$) obserwo-

wano wzrost względnej masy wątroby, rozszerzenie miedniczek nerkowych i kanalików nerkowych zawierających kwasochłonny materiał, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek oraz ogniska regeneracji nabłonka kanalikowego (Nair i in. 1987; Kadry i in. 1995). Na podstawie wyników badań za wartość NOAEL chlorobenzenu u szczurów można przyjąć stężenie 230 mg/m³.

Zwierzęta w grupach liczących po 10 szczurów F-344/N i 10 myszy B6C3F1 każdej płci otrzymywały dożołądkowo chlorobenzen w dawkach: 0; 60; 125; 250; 500 lub 750 mg/kg przez 5 dni w tygodniu, w czasie 13 tygodni. Największe dawki chlorobenzenu, tj.: 500 lub 750 mg/kg oraz 250; 500 lub 750 mg/kg spowodowały padnięcia szczurów i myszy. Nie obserwowano klinicznych objawów zatrucia. Przyrost masy ciała uległ zahamowaniu u szczurów samców i myszy, począwszy od dawki 250 mg/kg/dzień, a także u szczurów samic, począwszy od dawki 500 mg/kg/dzień. U szczurów samic otrzymujących największe dawki chlorobenzenu (500 lub 750 mg/kg/dzień) obserwowano niewielki statystycznie znamieny wzrost aktywności alkalicznej fosfatazy (ALP) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGT) w surowicy krwi. Chociaż skład chemiczny i morfotyczny moczu nie odbiegały od normy, to jednak u szczurów samców otrzymujących największą dawkę chlorobenzenu (750 mg/kg/dzień) obserwowano wielomocz.

U szczurów samców wystąpił wzrost względnej masy wątroby i nerek w grupach otrzymujących chlorobenzen w dawkach największych (500 lub 750 mg/kg/dzień) oraz spadek względnej masy śledziony po każdym poziomie dawkowania. Również u szczurów samic doszło do wzrostu względnej masy wątroby i nerek w grupach otrzymujących odpowiednio 125 ÷ 750 mg/kg/dzień oraz 500 lub 750 mg/kg/dzień. U myszy samców obserwowano także wzrost względnej masy wątroby po podaniu chlorobenzenu w dawkach 125 lub 250 mg/kg/dzień.

W wątrobie szczurów samic otrzymujących chlorobenzen w dawkach 500 lub 750 mg/kg/dzień stwierdzono podwyższone poziomy porfiryń ogółem. Natomiast u szczurów (samic i samców) i u myszy (samic) obserwowano, po takiej samej wielkości dawkowania, zwiększone wydalanie koproporfiryń w moczu. Ponadto u szczurów (samców) otrzymujących chlorobenzen w dawce 750 mg/kg/dzień wystąpił wzrost wydalania uroporfiryń.

Na podstawie wyników badań histologicznych wykazano zmiany w wątrobie, nerkach, śledzionie, szpiku kostnym i grasicy u szczurów i myszy narażonych na chlorobenzen. Zmiany w wątrobie manifestowały się zwyrodnieniem lipidowym i martwicą hepatocytów w centralnych strefach zrazików wątrobowych i zmiany te narastały wraz z wielkością narażenia. Uszkodzenie nerek polegało na zwyrodnieniu wodniczkowym i ogniskowej martwicy zakrzepowej komórek nabłonkowych kanalików proksymalnych o charakterze rozsianym. W dystalnych kanalikach nerkowych często obserwowano ziarniste i białkopodobne wałeczki. Stopień nasilenia patologicznych zmian w nerkach określono od łagodnego do umiarkowanego. Po większych dawkach chlorobenzenu (500 lub 750 mg/kg/dzień) obserwowano utratę limfopoetycznego i erytropoetycznego utkania grasicy, śledziony i szpiku kostnego. Ponadto u myszy wystąpiła martwica limfoidalnych komórek grasicy od umiarkowanej do ciężkiej.

Przedstawione wyniki badań podprzewlekłych wskazują, że wartość NOAEL chlorobenzenu, zarówno u szczurów, jak i myszy, wynosi 125 mg/kg/dzień, zgodnie z sugestią autorów pracy (Kluwe i in. 1985).

Szczury F-344/N i myszy B6C3F1w grupach liczących po 50 samców i 50 samic otrzymywały dożołądkowo chlorobenzen w dawkach: 0, 60 lub 120 mg/kg/dzień (szczury samce i samice oraz myszy samice) lub 0, 30 i 60 mg/kg/dzień (myszy samce) przez 5 dni w tygodniu w ciągu 103 tygodni.

U zwierząt narażonych na chlorobenzen przyrost masy ciała nie różnił się od masy zwierząt z grupy kontrolnej, jak również nie obserwowano u nich klinicznych objawów zatrucia. Czas przeżycia zwierząt narażonych na chlorobenzen uległ nieznacznemu skróceniu w

grupie szczurów samców otrzymujących związek w dawce 120 mg/kg/dzień oraz w grupie myszy samców otrzymujących dawkę 30 lub 60 mg/kg/dzień. Ponieważ nie było wyraźnych zmian toksycznych lub wyniszczenia zwierząt, które padły podczas doświadczenia (40 szczurów i 4 myszy) nie można było ustalić przyczyny ich padnięcia. Być może padnięcie zwierząt wywołał uraz powstały podczas wprowadzania sondy dożołądkowej. U zwierząt tych obserwowano nowotwory o różnej lokalizacji, co zostanie omówione w dalszej części pracy (Kluwe i in. 1985).

Przytoczone dane doświadczalne wskazują, że chlorobenzen w warunkach narażenia podprzewlekłego jest substancją porfiryngenną, hepatotoksyczną, nefrotoksyczną oraz uszkadzającą narządy erytropoetyczne i limfopoetyczne.

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Chlorobenzen nie wykazywał działania mutagennego u *Salmonella typhimurium* czy *Saccharomyces cerevisiae* w obecności frakcji S9 lub bez jej udziału (NTP 1985). Nie obserwowano wzrostu recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila melanogaster* (Valencia 1982).

Chlorobenzen uszkadzał DNA w limfocytach mysich (test kometowy) w warunkach 3-dniowego, powtarzanego narażenia zwierząt. Natomiast nie wywołał tego rodzaju zmian w komórkach szpiku kostnego (Vaghef, Hellman 1995).

W warunkach in vivo chlorobenzen wiązał się kowalencyjnie z DNA, RNA i białkami wątroby, nerek i płuc. W warunkach in vitro proces ten wymagał aktywacji metabolicznej (Grilli i in. 1985). Wiązanie chlorobenzenu z białkami prowadziło do martwicy hepatocytów (Brodie i in. 1971).

Powstawanie adduktów z kwasami nukleinowymi może więc przyczyniać się do genotoksycznego działania chlorobenzenu.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze chlorobenzenu oceniono u szczurów F-344/N i myszy B6C3F1. Zwierzętom w grupach liczących po 50 samców i 50 samic podawano do żołądka chlorobenzen w roztworach olejowych, w dawkach: 0; 60 lub 120 mg/kg/dzień (szczury samce i samice oraz myszy samice) lub 0, 30 lub 60 mg/kg/dzień (myszy samce) przez 5 dni w tygodniu, w ciągu 103 tygodni.

Tylko u szczurów samców otrzymujących chlorobenzen w dawce 120 mg/kg/dzień stwierdzono statystycznie znamienne wzrost częstości występowania guzów nowotworowych w wątrobie w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej nie otrzymujących oleju jako *vehiculum* lub otrzymujących olej, a także ze zwierzętami z obu grup kontrolnych łącznie. Częstość występowania nowotworów w wątrobie wynosiła: 6/100, 4/49 i 8/49, odpowiednio w grupach kontrolnych oraz w grupach narażonych na chlorobenzen w dawkach 60 i 120 mg/kg/dzień. Ponadto u szczurów samców otrzymujących chlorobenzen w dawkach 60 lub 120 mg/kg/dzień stwierdzono brodawczaki pęcherza moczowego (2 przypadki), a u jednej samicy otrzymującej badany związek w dawce 120 mg/kg/dzień wykazano obecność gruczolakoraka komórek nabłonkowych kanalików nerkowych. Nowotwory te nie występowały u zwierząt w grupach kontrolnych (Kluwe i in. 1985). Ponieważ badanie wykonane przez Kluwe i in. (1985) było jedynym badaniem nad rakotwórczym działaniem chlorobenzenu u gryzoni, otrzymane wyniki nie mogą być wystarczające do oceny rakotwórczości chlorobenzenu.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ocenę toksyczności chlorobenzenu na rozrodczość przeprowadzono na szczurach w doświadczeniu dwupokoleniowym (Nair i in. 1987).

Szczury Sprague-Dawley w grupach liczących po 30 samców i 30 samic (pokolenie F₀) narażano na pary chlorobenzenu o stężeniach: 0; 230; 690 lub 2080 mg/m³ przez 6 h dziennie, 7 dni w tygodniu, w ciągu 10 tygodni poprzedzających kojarzenie. Narażenie zwierząt kontynuowano w okresie ciąży i laktacji, z wyjątkiem okresu porodowego (4 dni od 20. dnia ciąży), aż do czasu zaprzestania karmienia przez matki (pokolenie F₁). Wówczas zwierzęta pokolenia F₀ zabijano, natomiast zwierzęta pokolenia F₁ podzielone na grupy narażano na chlorobenzen, w taki sam sposób jak zwierzęta pokolenia F₀ przez okres co najmniej 11 tygodni przed kojarzeniem. Potomstwo zwierząt pokolenia F₂ zabijano w 21. dniu laktacji.

Nie obserwowano wpływu chlorobenzenu na płodność samców i samic w pokoleniu F₀ i F₁ na wskaźniki przeżywalności noworodków i miotów pokolenia F₂. W konkluzji stwierdzono, że chlorobenzen o podanych stężeniach nie wywiera szkodliwego działania na płodność samców i samic w okresie dwóch kolejnych pokoleń.

Ciężarne szczury F-344 i króliki nowozelandzkie narażano na pary chlorobenzenu o stężeniach: 0; 350; 970 lub 2730 mg/m³ przez 6 h dziennie między 6. ÷ 15. (szczury) oraz 6. ÷ 18. (króliki) dniem ciąży. Tylko po narażeniu na chlorobenzen o stężeniu 2730 mg/m³ obserwowano wzrost względnej masy wątroby samic obu gatunków oraz zahamowanie przyrostu masy ciała i spożycia paszy u szczurów. Nie wykazano embriotoksycznego i teratogennego działania chlorobenzenu u szczurów. U królików kilka płodów wykazywało deformacje trzewiowe (rozszerzone miedniczki nerkowe i wady serca) oraz dodatkowe żebra, które nie występowały u zwierząt w grupie kontrolnej (John i in. 1984).

Na podstawie przedstawionych danych nie można wykluczyć teratogennego działania chlorobenzenu.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Chlorobenzen jest wchłaniany do organizmu w drogach oddechowych i przez skórę. Dobra rozpuszczalność tego związku we krwi, wyrażona współczynnikiem podziału krew/powietrze (w zakresie 31 ÷ 62) wskazuje na jego łatwe wchłanianie w drogach oddechowych (Béliveau, Krishnan 2000).

Na podstawie współczynnika podziału oktanol/woda (log P = 2,46) obliczono, że wchłanianie chlorobenzenu przez skórę wynosi 0,24 mg/cm²/h (ACGIH 2001b). Stała szybkości wchłaniania chlorobenzenu u szczura z przewodu pokarmowego wynosi 0,56/h, podczas gdy z otrzewnej – 0,49/h (Thrall i in. 2004).

Rozmieszczenie

Na podstawie wyników badań nad kowalencyjnym wiązaniem [¹⁴C]chlorobenzenu z kwasami nukleinowymi i białkami u szczurów Wistar i myszy BALB/c po podaniu dootrzewnowym, należy stwierdzić, że po 22 h od podania związku występował on w wątrobie, nerkach i płucach. Ilość znacznika w nerkach była 2-krotnie większa niż w wątrobie u obu gatunków. Ilość

znacznika w płucach szczurów była podobna jak w wątrobie, natomiast w płucach myszy była podobna jak w nerkach. Za takie rozmieszczenie związku odpowiada głównie wiązanie znacznika z białkami i RNA. Udział wiązania z DNA był niewielki i wynosił około 3,2%. W komórkach wątrobowych zarówno szczura, jak i myszy znacznik występował głównie w jądrze komórkowym i cytozolu, a następnie w mitochondriach i siateczce śródplazmatycznej gładkiej, gdzie jego poziom był 2-krotnie niższy niż w jądrze komórkowym (*Grilli i in.* 1985).

U szczurów narażonych na chlorobenzen o stężeniu w zakresie $460 \div 3200 \text{ mg/m}^3$, raz dziennie przez 5 kolejnych dni, największe stężenia tego związku stwierdzono w tkance tłuszczowej najądrzy i okołonerkowej oraz w wątrobie, nerkach i płucach (*Sullivan i in.* 1983).

U królików, którym podano [^{14}C]chlorobenzen, stwierdzono w moczu 19,6% znacznika (w przeliczeniu na dawkę), 1,6% w kale i około 0,05% w tkankach. Zwierzęta narażano przez 4 dni, a następnie obserwowano je przez 3 dni po narażeniu. Próbkę moczu pobierano po 7 dniach od narażenia (*Lindsay Smith i in.* 1972).

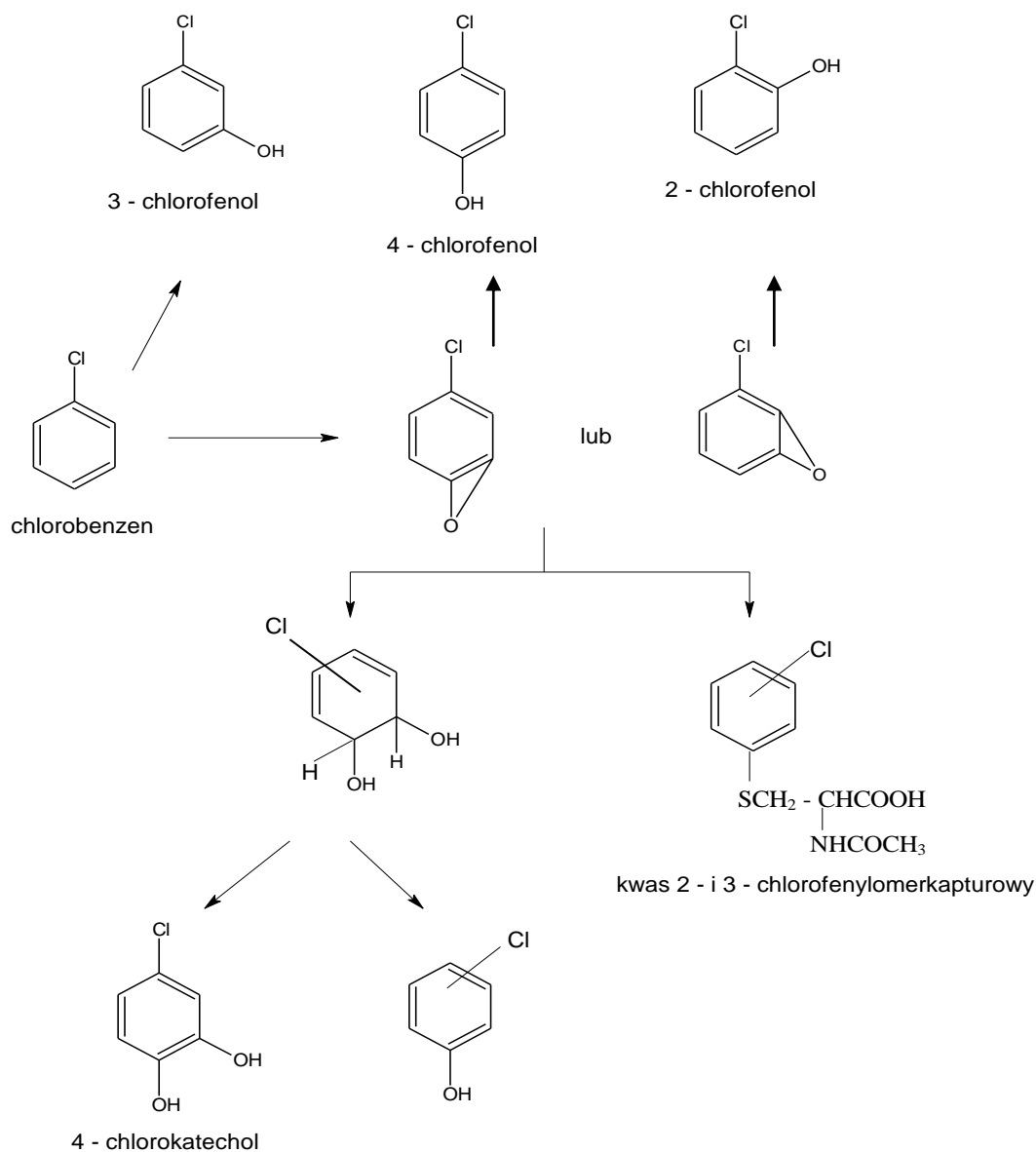
Metabolizm

Chlorobenzen ulega utlenianiu głównie przy udziale CYP2E1 w mikrosomach wątroby szczura i człowieka (*Nedelcheva i in.* 1998) do epoksydów, tj. 3,4-dihydro-3,4-epoksychlorobenzenu lub 2,3-dihydro-2,3-epoksychlorobenzenu. Metabolity te łączą się bezpośrednio z makrocząsteczkami, tworząc addukty, ulegają hydrolizie do 3,4-dihydro-3,4-dihydroksychlorobenzenu lub 2,3-dihydro-2,3-dihydroksychlorobenzenu, które są następnie przekształcane do 3,4-dihydroksychlorobenzenu (4-chlorokatecholu) i chlorofenoli. Ponadto epoksydy chlorobenzenu ulegają sprzęganiu ze zredukowanym glutationem przy udziale transferazy glutationowej. Produktem tej reakcji jest 3,4-dihydro-3-hydroksy-4-S-glutationylochlorobenzen lub 2,3-dihydro-2-hydroksy-3-S-glutationylochlorobenzen. Koniugaty te w reakcjach III fazy (utrata glicyny i glutaminy oraz acetylacja grupy aminowej cysteiny) tworzą kwasy 2-chlorofenylomerkapturowy i 3-chlorofenylomerkapturowy (rys. 1). Końcowe metabolity chlorobenzenu zawierające grupy fenolowe ulegają sprzęganiu z kwasem glukuronowym i siarkowym (*Ogata, Shimada* 1983; *Yoshida i in.* 1986; *Knecht, Woitowitz* 2000).

Stwierdzono, że u pracowników narażonych na chlorobenzen w przemyśle dominującymi metabolitami tego związku w moczu były 4-chlorokatechol (76,9%) i 4-chlorofenol (12,4%). Pozostałe metabolity, tj. 3-chlorofenol (7,1%), 2-chlorofenol (3,2%) i kwas 4-chlorofenylomerkapturowy (0,4%) stanowiły łącznie 10,7% wszystkich metabolitów (*Yoshida i in.* 1986).

U szczurów otrzymujących chlorobenzen dootrzewnowo w jednorazowej dawce 2,0 mmol/kg metabolity stanowiły 30% dawki w moczu z pierwszej doby. Największy udział miał kwas 4-chlorofenylomerkapturowy (19,9%), a następnie chlorofenole (4-chlorofenol 4,8%, 3-chlorofenol 3,6% i 2-chlorofenol 1,6%). Na 4-chlorokatechol przypadało 1,6% dawki chlorobenzenu (*Yoshida, Hara* 1985).

Po uwzględnieniu modelu farmakokinetycznego (PB-PK) obliczono, że stałe szybkości metabolizmu tego związku u szczurów po podaniu dożołądkowym lub dootrzewnowym wynoszą: $K_m = 0,04 \text{ mg/l}$, $V_{\max} = 5,97 \text{ mg/h/kg m.c.}$, a stała eliminacji dla reakcji I rzędu wynosi 13,5/h (*Thrall i in.* 2004).



Rys. 1. Tory metaboliczne chlorobenzenu (Knecht, Voitowitz 2000)

Wydalanie

Niezmieniony chlorobenzen jest wydalany przez drogi oddechowe, natomiast jego metabolity są wydalone przez nerki. W moczu ochotników narażonych na pary chlorobenzenu w zakresie stężeń $46 \div 300 \text{ mg/m}^3$ przez 7 h zidentyfikowano 4-chlorokatechol (42,7% dawki) i 4-chlorofenol (13,2% dawki) oraz 2- i 3-chlorofenole (10,8% dawki). Mocz pobrano po 12 h od zakończenia narażenia (ACGIH 2001b).

U 8 ochotników narażonych na chlorobenzen o stężeniu 47 mg/m^3 (wartość MAK) w komorze toksykologicznej przez 8 h dziennie w ciągu 5 kolejnych dni oceniono poziomy macierzystego związku we krwi oraz jego metabolitów w moczu. U osób obciążonych wysiłkiem fizycznym (75 W) średnie stężenie chlorobenzenu we krwi bezpośrednio po zakończeniu 8 h narażenia wynosiło $217 \pm 42 \text{ } \mu\text{g/l}$. Stosunek stężeń tego związku we krwi u badanych osób w spoczynku oraz po wysiłku 50 i 75 W wynosił 1: 1,7: 2,8. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) chlorobenzenu wynosił 53 min i 150 min odpowiednio dla pierwszej i drugiej fazy eliminacji. Wskazuje

to na brak kumulacji związku macierzystego. Średnie stężenie 4-chlorokatecholu w moczu (główny metabolit) pobranym na końcu 5-dniowego okresu narażenia wynosiło 150 ± 13 mg/g kreatyniny oraz 25 mg/g kreatyniny bezpośrednio przed rozpoczęciem następnego narażenia u osób obciążonych wysiłkiem fizycznym (75 W). Odpowiednie stężenia 4-chlorofenolu wynosiły 25 ± 2 i 9 ± 2 mg/g kreatyniny. Okresy półtrwania dla 4-chlorokatecholu oraz 2-, 3- i 4-chlorofenolu wynosiły odpowiednio: 6,4 i 16,5 oraz 15,8 i 12,4 h (Knecht, Woitowitz 2000).

W innym badaniu (Ogata i in. 1991), przeprowadzonym na ochotnikach (5 mężczyzn) narażonych na chlorobenzen o stężeniach 55 lub 280 mg/m³ przez 7 h z przerwą 1-godzinną, potwierdzono dwufazowe wydalanie 4-chlorokatecholu i 4-chlorofenolu w moczu – głównych metabolitów tego związku u człowieka. Wartości parametrów kinetycznych dla obu metabolitów zamieszczono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości parametrów kinetycznych dla 4-chlorokatecholu i 4-chlorofenolu u człowieka (Ogata i in. 1991)

Metabolit	Faza I (szybka)		Faza II (wolna)			
	A ₁ , mg/g kr.	k ₁ , h ⁻¹	t _{1/2} , h	A ₂ , mg/g kr	k ₂ , h ⁻¹	t _{1/2} , h
4-Chlorokatechol	7,88	0,315	2,2	1,03	0,040	17,3
4-Chlorofenol	0,65	0,233	3,0	0,70	0,057	12,2

kr = kreatynina.

Parametry kinetyczne są czynnikami równania dwuwykładniczego opisującego wydalanie każdego z metabolitów w moczu ($A_t = A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t}$).

U królików, którym [¹⁴C]chlorobenzen podawano do żołądka, na całkowitą ilość metabolitów (98,8%) przypadało: 33,9% eterosiarczanów, 33,6% glukuronidów, 23,8% kwasów merkapturowych, 4,2% difenoli, 2,8% monofenoli oraz 0,57% 3,4-dihydro-3,4-dihydroksychlorobenzenu (Lindsay Smith i in. 1972).

U szczurów narażonych na pary chlorobenzenu ($460 \div 3200$ mg/m³) wydalanie niezmiennego związku przez drogi oddechowe miało charakter dwufazowy z t_{1/2} odpowiednio w zakresie $0,6 \div 3,65$ h (szybka faza) i $5,23 \div 9,24$ h (wolna faza), (Sullivan i in. 1983).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Chlorobenzen jest związkiem hepatotoksycznym i nefrotoksycznym powodującym wzrost względnej masy wątroby, spadek aktywności glukozy-6-fosfatazy (marker siateczki śródplazmatycznej gładkiej) oraz ogniskowe zmiany martwicze w obu narządach (Dilley 1978; Kluwe i in. 1985). Zmiany martwicze, zwłaszcza w centralnych strefach zrazików wątrobowych są związane z metaboliczną aktywacją chlorobenzenu do odpowiednich epoksydów, które wiążą się kowalencyjnie z białkami, RNA i DNA, powodując śmierć komórki (Reid, Krishna 1973). Ponadto epoksydy chlorobenzenu powodują deficyt zredukowanego glutationu, z którym tworzą koniugaty, co sprzyja procesom prooksydacyjnym. Fenobarbital przez indukcję CYP2B1/2 stymuluje biotransformację chlorobenzenu i nasila zmiany martwicze w wątrobie (Brodie i in. 1971).

Chlorobenzen jest ponadto substancją porfirynogenną i jako induktor syntazy kwasu delta-aminolewulinowego (ALA-S) stymuluje przepływ metabolitów w cyklu bursztynoglicynowym, co może prowadzić do wystąpienia objawów porfirii wątrobowej (Kluwe i in. 1985).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma informacji na temat łącznego działania chlorobenzenu z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Szczury (samice i samce) narażano na pary chlorobenzenu o stężeniach: 0; 230; 690 lub 2080 mg/m³ przez 6 h dziennie, w ciągu 10 tygodni. Tylko w grupach poddanych działaniu związku o największych stężeniach (690 lub 2080 mg/m³) obserwowano wzrost względnej masy wątroby, zmiany w miedniczkach i kanalikach nerkowych (rozszerzenie kanalików nerkowych) oraz zespół przewlekłego, śródmiąższowego zapalenia nerek i ogniska regeneracji komórek nabłonka kanalikowego (Nair i in. 1987; Kadry i in. 1995). Wartość NOAEL chlorobenzenu u szczurów wynosi 230 mg/m³.

Podczas narażenia drogą dożołądkową myszy B6C3F1 i szczury F-344/N (samice i samce) otrzymywały chlorobenzen w dawkach: 0; 60; 125; 250; 500 lub 750 mg/kg/dzień przez 5 dni tygodniowo w ciągu 13 tygodni. Największe dawki chlorobenzenu, tj.: 250; 500 lub 750 mg/kg/dzień u myszy oraz 500 lub 750 mg/kg/dzień u szczurów spowodowały padnięcia zwierząt. U szczurów samców i myszy samców i samic obserwowano zahamowanie przyrostu masy ciała, począwszy od dawki 250 mg/kg/dzień, a u szczurów samic po dawkach 500 lub 750 mg/kg/dzień. U szczurów samic otrzymujących związek w dawce 500 lub 750 mg/kg/dzień wystąpił wzrost aktywności ALP i GGT w surowicy krwi oraz wielomocz. U szczurów samic obserwowano wzrost względnej masy wątroby i nerek już po dawce chlorobenzenu wynoszącej 125 mg/kg/dzień, podczas gdy u samców wzrost ten występował po dwóch największych dawkach chlorobenzenu – 500 lub 750 mg/kg/dzień. Po największych dawkach badanego związku: 500 lub 750 mg/kg/dzień u samic i samców szczurów obserwowano porfiryurię. Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono zmiany w: wątrobie (zwyrodnienie lipidowe i martwica centralnej strefy zrazików wątrobowych), nerkach (zwyrodnienie wodniczkowe i ogniskowa martwica nabłonka kanalików proksymalnych), śledzionie, szpiku kostnym oraz grasicy (zanik tkanki erytropoetycznej i limfopoetycznej) zarówno u myszy, jak i u szczurów. Wartość NOAEL chlorobenzenu u obu gatunków oszacowano na 125 mg/kg/dzień (Kluwe i in. 1985).

Myszy B6C3F1 i szczury F-344/N (samice i samce) otrzymywały dożołądkowo chlorobenzen w dawkach: 0; 30 lub 60 mg/kg/dzień (myszy) oraz: 0, 60 lub 120 mg/kg/dzień (szczury) przez 5 dni w tygodniu, w ciągu 103 tygodni. U zwierząt tych nie obserwowano klinicznych objawów zatrucia lub zahamowania przyrostu masy ciała. Czas przeżycia samców myszy otrzymujących związek w dawce 30 lub 60 mg/kg/dzień i szczurów otrzymujących dawkę 120 mg/kg/dzień uległ nieznacznemu skróceniu. U zwierząt obserwowano nowotwory o różnej lokalizacji (Kluwe i in. 1985).

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

Istniejące wartości NDS

Wartości dopuszczalnych stężeń chlorobenzenu w powietrzu środowiska pracy w Polsce i innych państwach podano w tabeli 3.

Podstawą normatywu wg ACGIH było działanie hepatotoksyczne chlorobenzenu u szczurów narażonych na ten związek o stężeniu 350 mg/m³ (Dilley, Lewis 1978) oraz wzrost masy wątroby u szczurów samców w badaniu dwupokoleniowym po stężeniu 230 mg/m³ (Nair i in. 1987).

Tabela 3.

Wartości normatywne chlorobenzenu zalecane w różnych państwach (ACGIH 2006; DFG 2003; Rozporządzenie... DzU 2002, nr 217, poz. 1833; ze zm. DzU 2005, nr 212, poz. 1769; dyrektywa 2006/15/WE)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Polska	47	94	–
Niemcy	47	II(2)	C
UE (2006/15/WE)	23	70	–
Belgia	46	92	–
Wielka Brytania	4,6	13,8	skin
Finlandia	46	92	–
USA:			
– ACGIH (1996)	46	–	A3
– NIOSH	–	–	–
– OSHA	350	–	–

A3 – kancerogen zwierzęcy o nieznanym znaczeniu dla człowieka. Grupa C, Niemcy – nie wpływa na rozróżnienie przy przestrzeganiu wartości MAK i BEI.

Według SCOEL (SCOEL 2003) chlorobenzen nie stwarza wartości ryzyka wystąpienia zmian genotoksycznych i kancerogennych w warunkach narażenia zawodowego. Za podstawę wartości MAC (TWA) przyjęto wyniki badań dwupokoleniowych nad reprodukcją szczurów. Na podstawie wartości LOAEL 230 mg/m³ i łącznego współczynnika niepewności równego 10 obliczono i zaproponowano wartość normatywną chlorobenzenu na poziomie 23 mg/m³. Komitet podkreślił, że zaproponowana wartość normatywy będzie chroniła pracowników przed potencjalnymi zmianami hematotoksycznymi oraz przed podrażnieniem błon śluzowych za wartość MAC (STEL) chlorobenzenu zaproponowano przyjęcie stężenia 70 mg/m³.

Ponadto istnieje możliwość biologicznego monitorowania narażenia na chlorobenzen. ACGIH rekomenduje oznaczanie całkowitego stężenia (wolnego + sprzężonego) 4-chlorokatecholu lub 4-chlorofenolu w moczu pobranym pod koniec zmiany roboczej w końcu tygodnia pracy. Za wartość biologicznych wskaźników narażenia (BEIs) chlorobenzenu zaleca przyjęcie stężenia 150 mg/g kreatyniny i 25 mg/g kreatyniny odpowiednio dla 4-chlorokatecholu i 4-chlorofenolu. Wartości te są miarą aktualnego narażenia na chlorobenzen na poziomie 46 mg/m³ (TLV), (ACGIH 2006). W 2007 r. zaproponowano przyjęcie nowych wartości BEI: 100 mg/g kreatyniny i 20 mg/g kreatyniny odpowiednio dla 4-chlorokatecholu i 4-chlorofenolu (ACGIH 2007).

Niemiecka Komisja ds. Badania Zagrożeń Zdrowia Związkami Chemicznymi w Środowisku Pracy zaleciła również następujące wartości BAT dla 4-chlorokatecholu: 35 mg/g kreatyniny i 175 mg/g kreatyniny w próbkach moczu pobranych odpowiednio przed rozpoczęciem pracy w kolejnym dniu narażenia i na końcu zmiany roboczej (DFG 2006).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą wartości NDS chlorobenzenu są wyniki podprzewlekłych badań przeprowadzonych na szczurach Sprague-Dawley (samice i samce), narażonych na związek o stężeniach: 0; 230; 690 lub 2080 mg/m³ przez 6 h dziennie, 7 dni tygodniowo i w ciągu 10 tygodni.

Efektami krytycznymi narażenia były zmiany nefrotoksyczne (rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych, obecność materiału kwasochłonnego w świetle kanalików, przewłokę śródmiąższowe zapalenie nerek oraz ogniska regeneracji nabłonka kanalikowego). Wartość NOAEL dla tych zmian wynosiła 230 mg/m³ (Nair i in. 1987).

Do obliczenia wartości NDS chlorobenzenu przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, dla różnic wrażliwości osobniczej
- $B = 2$, dla różnic wrażliwości gatunkowej
- $C = 2$, badanie podprzewlekłe
- $D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Obliczono wartość NDS chlorobenzenu na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \text{NOAEL} / A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E \\ \text{NDS} &= 230 \text{ mg/m}^3 / 8 = 28,8 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Wartość NDSCh obliczono na podstawie następującego wzoru:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(p) \cdot \log S_g,$$

w którym:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- S_g – standardowe odchylenie geometryczne (w granicach 1,5 ÷ 2,0)
- $\log S$ – w granicach 0,18 ÷ 0,30.

Po podstawieniu wartości do wzoru, otrzymano:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 28,8 \div 2,888 \cdot 28,8 \\ \text{NDSCh} &= 53,5 \div 83,2 \\ \text{NDSCh} &= 70 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

W związku z powyższym, zaproponowano przyjęcie wartości NDS i NDSCh chlorobenzenu na poziomie odpowiednio 23 i 70 mg/m³. Proponowane wartości są zgodne z wartościami przyjętymi w Unii Europejskiej. Ze względu na brak dostatecznych dowodów na fetotoksyczne działanie chlorobenzenu, proponuje się usunięcie dotychczasowej notacji „Ft”.

Ponadto proponuje się biomonitoring narażenia na chlorobenzen oparty na oznaczaniu 4-chlorokatecholu w próbkach moczu pobranych przed rozpoczęciem pracy i na końcu zmiany roboczej w dowolnym dniu. Proponowane wartości DSB chlorobenzenu wynoszą odpowiednio 16 i 80,5 mg/g kreatyniny.

Kumulacja metabolitu w ciągu tygodnia nie wpływa na wyniki oznaczenia (ACGIH 2004).

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, wątrobę, nerki i stan skóry, a także badanie ogólne moczu, badanie poziomu kreatyniny w surowicy oraz badania czynności wątroby.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, wątrobę, nerki i stan skóry, a także badanie ogólne moczu, badanie wielkości kreatyniny w surowicy i badania czynności wątroby, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne i dermatologiczne.

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 lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, a także badanie ogólne moczu, badanie poziomu kreatyniny w surowicy, badania czynności wątroby, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne i dermatologiczne.

Układy (narządy) krytyczne

Układ nerwowy, wątroba, nerki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby miększu wątroby, przewlekłe choroby nerek oraz stany zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001a) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Chlorobenzene. CD-ROM, 1-4.

ACGIH (2001b) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Chlorobenzene BEI. CD-ROM, 1-4.

ACGIH (2006) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Guide to Occupational Exposure Values. ACGIH Worldwide.

ACGIH (2007) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Guide to Occupational Exposure Values. Chlorobenzene BEI. Supplement.

Béliveau M., Krishnan K. (2000) Concentration dependency of rat blood:air partition coefficients of some volatile organic chemicals. *J. Toxicol. Environ. Health*, 60, 377-389.

Brodie B.B. i in. (1971) Possible mechanism of liver necrosis caused by aromatic organic compounds. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68, 160-164.

Carlson G.P., Tardiff R.G. (1976) Effect of chlorinated benzenes on the metabolism of foreign organic compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36, 383-394.

Chemical Manufacturers Association, Worldwide literature search on chlorobenzenes (1976) Tech. Rep. Manufacturing Chemists Association, Washington, DC [cyt. za Patty's Toxicology 2001].

Cohen J.M., Dawson R., Koketsu M. (1981) Extent-of-exposure survey of monochlorobenzene. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluation, and Field Studies. NTIS PB-183963 [cyt. za Toxicological... 1990].

Dalich G.M., Larson R.E. (1985) Temporal and dose-response features of monochlorobenzene hepatotoxicity in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 105-116.

Dawydzik L. i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 r. Łódź, IMP.

DFG (2000) List of MAK and BAT Values Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Report 36. Commission for Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Weinheim, Wiley-VCH, FRG 2000, 178.

DFG (2006) List of MAK and BAT values maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Report 42. Commission for Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Weinheim, Wiley-VCH, FRG.

Dilley J.V., Lewis T.R. (1978) Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 327 (abstr.).

Dyrektywa 2006/15/WE z dnia 7 lutego 2006 r. ustanawiająca drugi wykaz indykatorowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego Dz UE L 38/36.

Eastman Kodak Company (1978) Toxicity and health hazard summary. NY, Rochester (August 24), [cyt. za ACGIH 2001a].

Greim H. (2003) Mechanistic and toxicokinetic data reducing uncertainty in risk assessment. *Toxicol. Lett.* 138, 1-8.

Grilli S. i in. (1985) In vivo and in vitro covalent binding of chlorobenzene to nucleic acids. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* 76, 745-751.

John J.A. i in. (1984) Inhalation teratology study on monochlorobenzene in rats and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76, 365-373.

Kadry A.M., Skowronski G.A., Abdel-Rahman M.S. (1995) Evaluation of the use of uncertainty factors in deriving RfDs for some chlorinated compounds. *J. Toxicol. Environ. Health* 45, 83-95.

Kluwe W.M. i in. (1985) Toxic responses to acute, subchronic, and chronic oral administrations of monochlorobenzene to rodents. *J. Toxicol. Environ. Health* 15, 745-767.

Knecht U., Woitowitz H.J. (2000) Human toxicokinetics of inhaled monochlorobenzene: latest experimental findings regarding re-evaluation of the biological tolerance value. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73, 543-554.

Kumagai S., Matsunaga I. (1994) Concentrations of urinary metabolites in workers exposed to monochlorobenzene and variation in the concentration during a workshift. *Occup. Environ. Med.* 51, 120-124.

Lindsay Smith J.R. i in. (1972) Mechanisms of mammalian hydroxylation. Some novel metabolites of chlorobenzene. *Xenobiotica* 2, 215-226.

Merck Index (2001) An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th ed. Merck & Co., Inc. NJ, Whitehouse Station, 366.

Nair R.S. i in. (1987) A two-generation reproduction study with monochlorobenzene vapor in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 9, 678-686.

Nedelcheva V. i in. (1998) Cytochrome P450 catalyzed oxidation of monochlorobenzene, 1,2- and 1,4-dichlorobenzene in rat, mouse, and human liver microsomes. *Chem.-Biol. Interact.* 115, 53-70.

NTP, National Toxicology Program (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of chlorobenzene (CAS No. 108-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) NTP Technical Report No. 261. DHHS (NIH) Pub. No. 86-2517. NTP, Research Triangle Park, NC 1985 [cyt. za ACGIH 2001a].

Ogata M., Shimada Y. (1983) Difference in urinary monochlorobenzene metabolites between rats and humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54, 51-57.

Ogata M. i in. (1991) Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC: concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine and of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63, 121-128.

Patty's Toxicology (2001) Halogenated benzenes. 5th ed., vol. 5. New York, Wiley, Inc. 453-504.

Price N.H. i in. (1978) Toxicity data for establishing "immediately dangerous to life or health" (IDLH) values. Report TR1510-005, Contract No. CDC-210-76-0143. Salt Lake city, University of Utah Research Institute, UBTL Division, UT [cyt. za ACGIH 2001a].

Reid W.D., Krishna G. (1973) Centrolobular hepatic necrosis related to covalent binding of metabolites of halogenated aromatic hydrocarbons. *Exp. Mol. Pathol.* 18, 80-99.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 roku w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2002, nr 217, poz. 1833; ze zm. DzU 2005, nr 212, poz. 1769.

Sax's Dangerous properties of industrial materials (2000) Chlorobenzene. [Red.] R.J. Lewis 10th ed. New York, Wiley 789.

SCOEL/SUM/42 final. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Monochlorobenzene. January 2003.

Sullivan T.M. in. (1983) The pharmacokinetics of inhaled chlorobenzene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 71, 194-203.

Thrall K.D., Woodstock A.D., Kania M.R. (2004) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chlorobenzene in F-344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 67, 525-536.

Toxicological profile for chlorobenzene (1990) U.S. Department of Health & Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. TP-90-06. December, 9-46.

Vaghef H., Hellman B. (1995) Demonstration of chlorobenzene-induced DNA damage in mouse lymphocytes using the single cell gel electrophoresis assay. *Toxicology* 96, 19-28.

Valencia R. (1982) *Drosophila* sex-linked recessive lethal test on monochlorobenzene. Report to Bioassay Systems Corporation, Woburn, MA. University of Wisconsin, Madison, WI (February 5) [cyt. za ACGIH 2001a].

Yoshida M., Hara I. (1985) Composition of urinary metabolites and variation of urinary taurine levels in rats injected with chlorobenzene. *Ind. Health* 23, 239-243.

Yoshida M., Sunaga M., Hara I. (1986) Urinary metabolite levels in workers exposed to chlorobenzene. *Ind. Health* 24, 255-258.

ANDRZEJ STAREK

Chlorobenzene

A b s t r a c t

Chlorobenzene is a colorless liquid used as an organic solvent and an intermediate in organic synthesis. Data from environmental monitoring indicate that exposure to chlorobenzene does not exceed acceptable values.

Symptomatology of acute poisoning with chlorobenzene in human has not been described to date. Headaches and both upper respiratory tract and eye irritation have been reported in workers exposed to this chemical.

Acute oral and dermal toxicity of chlorobenzene in animals is low. This chemical exerts hepatotoxic, nephrotoxic and hematotoxic effects during acute and subchronic exposure. Chlorobenzene is not mutagenic though it has been shown to bind with liver, kidney and lung DNA, RNA, and proteins in rats and mice. There is no evidence of embryotoxic, fetotoxic, teratogenic and carcinogenic effects.

On the basis of the NOAEL value (230 mg/m^3) obtained in a subchronic experiment in rats and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value of 27.3 mg/m^3 was calculated. In accordance with European Commission Directions the MAC (TWA) value of 23 mg/m^3 has been suggested. On the basis of MAC (TWA), the MAC (STEL) value of 70 mg/m^3 has been calculated.

Moreover, monitoring total (free and conjugated) 4-chlorocatechol in urine specimens collected at the beginning of a new shift and at the end of exposure or at the end of the shift with BEI values of 16 mg/g creatinine and 80,5 mg/g creatinine, respectively, is recommended.