

dr RENATA SOĆKO
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
ul. św. Teresy 8
90-950 Łódź

1,4-Dichlorobenzen

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 90 mg/m³

NDSch: 180 mg/m³

NDSP: –

DSB: –

I: substancja drażniąca

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2002

Słowa kluczowe: 1,4-dichlorobenzen, działanie drażniące, oczy, skóra, układ oddechowy, NDS, NDSCh.

Key words: 1,4-dichlorobenzene, irritation, eyes, skin, mucous membranes, MAC(TWA), MAC(STEL).

1,4-Dichlorobenzen (*para*-dichlorobenzen, *p*-DCB) występuje w postaci bezbarwnych lub białych kryształów o intensywnym zapachu kamfory.

p-DCB stosowany jest głównie jako środek odstraszający mole, zwalczający mączniaka zbożowego, mrówki i jako fumigant. Ponadto jest stosowany jako środek dezodoryzujący powietrze; odświeżacz toalet i kontenerów zawierających śmieci. Używany jest w produkcji żywic i siarczku polifenylenu oraz jako półprodukt w syntezie takich związków jak 1,2,4-trichlorobenzen. W Polsce *p*-DCB jest produkowany przez Zakłady Chemiczne "Rokita" SA w Brzegu Dolnym.

Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych, w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych *p*-DCB został sklasyfikowany jako substancja drażniąca (Xi) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie: „działa drażniąco na oczy”. Ponadto *p*-DCB zaliczono do substancji niebezpiecznych dla środowiska z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może wywoływać długo utrzymujące się zmiany w środowisku wodnym”.

Najczęściej spotykanymi objawami narażenia na pary i aerozol *p*-DCB u ludzi są: działanie drażniące na oczy, gardło i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Podrażnieniu oczu i nosa towarzyszą obrzęki wokół oczu i wyciek z nosa. U osób narażanych na związek o większym stężeniu występuje depresja ośrodkowego układu

* Wartości normatywne 1,4-dichlorobenzenu obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

W normie PN-Z-04022-2:2000 określono metodę oznaczania stężenia 1,4-dichlorobenzenu w powietrzu na stanowiskach pracy.

nerwowego, zawroty i bóle głowy, zmęczenie i zmniejszenie masy ciała. Mogą występować wymioty, uszkodzenie wątroby i nerek, marskość wątroby, żółtaczka, a czasami nawet śmierć.

Najczęściej obserwowanymi objawami ostrego zatrucia drogą pokarmową u zwierząt są: łzawienie, ślinotok, pobudzenie ruchowe, ataksja, duszności, paraliż mięśni oddechowych oraz zmiany martwicze w wątrobie i w nerkach. Natomiast w wyniku narażenia drogą inhalacyjną obserwowano podrażnienie błony śluzowej nosa i oczu, krwotoki i obrzęk płuc, martwicę wątroby i nerek oraz depresję ośrodkowego układu nerwowego.

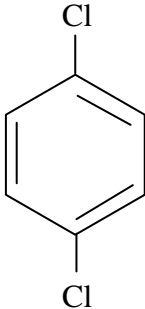
p-DCB nie wykazuje działania mutagennego, natomiast działa teratogennie i wpływa na rozrodczość.

Z danych literaturowych wynika, że *p*-DCB jest czynnikiem rakotwórczym u zwierząt doświadczalnych. Ewidentne przypadki działania rakotwórczego *p*-DCB wykazano zarówno u samic, jak i u samców myszy B6C3F₁ oraz u szczurów (samców) szczepu Fischer 344 narażanych przez dwa lata na ten związek. Korzystając z powyższych wyników badań, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zaliczyła *p*-DCB do grupy 2B, czyli do związków przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia *p*-DCB uwzględniono wyniki badań z doświadczenia półrocznego przeprowadzonego na szczurach (samicach). Otrzymana doświadczalnie wartość LOAEL dla szczurów narażanych na *p*-DCB *per os* wynosi 188 mg/kg m.c./dzień. *p*-DCB w dawce 188 mg/kg m.c. powodował u samic szczura wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach. Na podstawie powyższej dawki wyliczono wartość NDS na poziomie 90 mg/m³. Wartość ta powinna skutecznie zapobiegać skutkom działania drażniącego na oczy i działania toksycznego na nerki w warunkach narażenia zawodowego. Wartość NDSCh 1,4-dichlorobenzenu ustalono na poziomie 120 mg/m³. Zaleca się oznakowanie substancji literą „P” wskazującą na działanie drażniące związku.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2001; HSDB 2001):

– nazwa chemiczna	1,4-dichlorobenzen
– wzór sumaryczny	C ₆ H ₄ Cl ₂
– wzór strukturalny	
– nazwa w rejestrze CAS	1,4-dichlorobenzen
– numer w rejestrze CAS	106-46-7
– numer RTEC	CZ4550000
– numer WE	203-400-5
– numer indeksowy	602-035-00-2
– synonimy:	<i>para</i> -dichlorobenzen, chlorek <i>para</i> -chlorofenyłu, dichloride
– nazwy handlowe:	Paracide, Parazene (R), PDB, Santochlor, Evola, Paradi, Paradow, Paramoth.

Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych, w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych *p*-DCB został

sklasyfikowany jako substancja drażniąca (Xi) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie: „działa drażniąco na oczy” (R36). Ponadto *p*-DCB zaliczono do substancji niebezpiecznych dla środowiska z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może wywoływać długo utrzymujące się zmiany w środowisku wodnym” (R50-53).

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 2001; HSDB 2001):

– postać i wygląd	bezbarwne lub białe kryształy o intensywnym zapachu kamfory
– masa cząsteczkowa	147,01
– temperatura wrzenia	174 °C
– temperatura topnienia	53 °C
– temperatura zapłonu	66 °C (w zamkniętym tyglu) lub 54 °C (w otwartym tyglu)
– gęstość względna (woda = 1)	1,2
– gęstość względna pary (powietrze = 1)	5,08
– gęstość właściwa	1,248 g/cm ³ (w temp. 20 °C)
– prężność pary	170 Pa (w temp. 20 °C)
– Log oktanol/woda	3,52
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 6,0 mg/m ³ (w temp. 25 °C, 760 mmHg), 1 mg/m ³ ≈ 0,17 ppm
– rozpuszczalność w wodzie	bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie (0,0079 g/100 ml wody (w temp. 25 °C))
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	bardzo dobrze rozpuszcza się w eterze, alkoholu, benzenie, chloroformie i disiarczku węgla.

Zastosowanie, produkcja, narażenie (ACGIH 2001; HSDB 2001)

1,4-Dichlorobenzen (*p*-DCB) jest stosowany przede wszystkim jako środek: odstraszający mole, zwalczający mączniaka zbożowego oraz mrówki i jako fumigant. Ponadto stosowany jest jako środek dezodoryzujący powietrze; odświeżacz toalet i kontenerów zawierających śmieci. Używany jest w produkcji żywic i siarczku polifenyleny oraz jako półprodukt w syntezie takich związków jak 1,2,4-trichlorobenzen. W Polsce *p*-DCB jest produkowany przez Zakłady Chemiczne „Rokita” SA w Brzegu Dolnym. W państwach Europy produkcja *p*-DCB wynosi od 50 000 do 100 000 ton rocznie (IUCLID 2000).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Przypadek ostrej anemii hemolitycznej opisano u trzyletniego chłopca, który bawił się kryształami preparatu na mole zawierającego 1,4-dichlorobenzen. W wyniku zatrucia u chłopca wystąpiła apatia, objawy żółtaczki i methemoglobinuria. Po 6 dniach od narażenia

w moczu chłopca stwierdzono 2,5-dichlorohydrochinon i dwa inne fenole. W moczu nie stwierdzono 2,5-dichlorofenolu, głównego metabolitu *p*-DCB (Hallowell 1959).

Obserwacje kliniczne. Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

W literaturze opisano dolegliwości 58 mężczyzn zawodowo narażonych na 1,4-dichlorobenzen o stężeniu od 470 mg/m³ (80 ppm) do 941 mg/m³ (160 ppm), 8 h dziennie, 5 dni w tygodniu, od 8 miesięcy do 25 lat (średnio 4,75 lat). Osoby narażone uskarżały się na bolesne podrażnienie błon śluzowych nosa; *p*-DCB o stężeniu powyżej 941 mg/m³ powodował zaburzenia oddychania u osób niezaadaptowanych (Hollingsworth i in. 1956).

Objawy anemii aplastycznej opisano u 68-letniej pracownicy magazynu odzieżowego, która przechowywała 5,5 kg *p*-DCB i 7 kg naftalenu w niewentylowanym pomieszczeniu przez okres dłuższy od miesiąca (Harden, Baetjer 1978).

Uszkodzenia wątroby zanotowano u ludzi narażonych przewlekłe drogą oddechową na *p*-DCB. Rozległe zmiany zanikowe w wątrobie oraz zmniejszenie masy ciała wystąpiły u 60-letniego mężczyzny i jego żony narażonych na pary preparatu przeciwmolowego zawierającego *p*-DCB, stosowanego w ich mieszkaniu. Śmierć osób nastąpiła w ciągu roku od chwili narażenia (Cotter 1953).

Zanikową marskość wątroby i żółtaczkę stwierdzano u ludzi narażanych drogą inhalacyjną na pary *p*-DCB (Cotter 1953).

Zmiany skórne (zaczerwienienie skóry, wybroczyny), obrzęk dłoni i stóp wystąpiły u 69-letniego mężczyzny, mającego kontakt w domu przez 3 miesiące z preparatem zawierającym *p*-DCB. U tego mężczyzny za pomocą testu niebezpośredniej degranulacji granulocytów zasadochłonnych stwierdzono silną pozytywną reakcję na *p*-DCB (Nalbandian, Pearce 1965).

Podrażnienie skóry rąk oraz niewielką anemię zaobserwowano u kobiety zatrudnionej przez 18 miesięcy przy produkcji preparatów przeciwmolowych zawierających *p*-DCB (Petit, Champeix 1948).

U 69-letniego mężczyzny *p*-DCB w kontakcie ze skórą wywołał uszkodzenie skóry (obrzęk, odbarwienia skóry), a także uszkodzenie nerek (Nalbandian, Pearce 1965).

U ośmiu pracowników zakładów produkujących preparaty przeciwmolowe zawierające *p*-DCB wystąpiły takie zaburzenia układu nerwowego, jak: niewielki stopotrząs i drżenie palców, a także wystąpiły zmiany w układzie krwiotwórczym. Osoby narażone uskarżały się na brak apetytu (Wallgren 1953).

Kobieta 19-letnia stosowała codziennie w swoim domu przez 2,5 roku granulki preparatu przeciwmolowego. U kobiety wystąpiło drżenie rąk, chwiejny chód i ogólne spowolnienie, które utrzymywało się około 4 miesięcy (Frank, Coen 1961).

Z danych literaturowych wynika, że najczęściej spotykanymi objawami narażenia podprzewlekłego i przewlekłego na pary i aerozol *p*-DCB u ludzi są: działanie drażniące na oczy, gardło i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Podrażnieniu oczu i nosa towarzyszą obrzęki wokół oczu i wyciek z nosa (HSDB 2001). U osób narażanych na związek o większym stężeniu występują: depresja ośrodkowego układu nerwowego, zawroty i bóle głowy, zmęczenie i zmniejszenie masy ciała. Mogą występować wymioty, uszkodzenie wątroby i nerek, marskość wątroby, żółtaczka, a czasami nawet śmierć.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie przeglądowym oraz bazach danych nie znaleziono informacji na temat wyników badań epidemiologicznych narażenia na 1,4-dichlorobenzen.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,4-dichlorobenzenu u zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,4-dichlorobenzenu dla kilku gatunków zwierząt (RTECS 2001, ACGIH 2001)

Gatunek zwierząt	Sposób podania, w mg/kg m.c.		
	po	ip	derm
Szczur	1625 3863	2562	> 6000
Mysz	2950	2000	> 2000
Królik	2830		

po – dożołądkowo, derm – dermalnie, ip – dootrzewnowo.

U szczurów wartości DL_{50} po podaniu drogą dożołądkową wahają się od 1625 do 3863 mg/kg m.c., a u myszy od 3220 do 3950 mg/kg m.c. Dla świnki morskiej i królika wartości te wynoszą odpowiednio 2800 i 2812 mg/kg m.c. (Gaines, Linder 1986; Varshavskaya 1967).

Doświadczalnie wykazano, że wartość DL_{50} w narażeniu dermalnym na *p*-DCB u szczura wynosi powyżej 6000 mg/kg m.c., a u królika – powyżej 5000 mg/kg m.c. (Gaines, Linder 1986).

Jednorazowe podanie dożylnie 200 mg *p*-DCB/kg m.c. szczurom wywołało u zwierząt ostrą zapaść, drżenie mięśni i śmierć w ciągu 30 min (Irie i in. 1973).

Najczęściej obserwowanymi objawami ostrego zatrucia drogą pokarmową u zwierząt są: łzawienie, ślinotok, pobudzenie ruchowe, ataksja i duszności. Śmierć następowała w wyniku porażenia mięśni oddechowych w ciągu trzech dni od narażenia. Na podstawie wyników badań patomorfologicznych zwierząt narażonych wykazano zmiany martwicze w wątrobie i w nerkach (HSDB 2001).

U zwierząt w wyniku narażenia inhalacyjnego obserwowano podrażnienie błony śluzowej nosa i oczu, krwotoki i obrzęk płuc, martwicę wątroby i nerek oraz depresję ośrodkowego układu nerwowego (Hollingsworth i in. 1956).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej u zwierząt narażanych zamieszczono w tabeli 2. Szczury i króliki otrzymywały drogą inhalacyjną 1,4-dichlorobenzen

o stężeniu 100 mg/litr powietrza (100 000 mg/m³) przez 30 min/dzień przez 30 dni (króliki) i 20 min/dzień, w ciągu 11 ÷ 25 dni (szczury szczepu Wistar). *p*-DCB o zastosowanym stężeniu u obu gatunków zwierząt działał narkotycznie i spowodował śmierć większości zwierząt.

U szczurów i królików, które przeżyły, stwierdzono zmniejszenie liczby granulocytów. Liczba granulocytów wracała do normy po przerwaniu narażenia. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego u zwierząt stwierdzono przekrwienie i obrzęk płuc, uszkodzenie wątroby i nerek (uszkodzenie nerek było mniejsze niż wątroby), (Zupko, Edwards 1949).

Tabela 2.

Skutki toksyczne podprzewlekłego i przewlekłego narażenia na 1,4-dichlorobenzen u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	100000	inhalacyjnie 20 min/dzień 11 ÷ 25 dni	działanie narkotyczne, zmniejszenie liczby granulocytów, padła większość zwierząt; u zwierząt padłych stwierdzono: przekrwienie i obrzęk płuc, uszkodzenie wątroby i nerek	Zupko, Edwards 1949
Króliki	100000	inhalacyjnie 30 min/dzień 30 dni	działanie narkotyczne, zmniejszenie liczby granulocytów, padła większość zwierząt; u zwierząt padłych stwierdzono: przekrwienie i obrzęk płuc, uszkodzenie wątroby i nerek	Zupko, Edwards 1949
Szczury (samce)	300 (LOAEL)	pokarmowo 13 tyg.	uszkodzenie nerek (uszkodzenie i martwica komórek nabłonka kanalików części korowej nerek)	NTP 1987
Szczury	600	pokarmowo 13 tyg.	istotne zmniejszenie masy ciała, uszkodzenie nerek tylko u samców (uszkodzenie i martwica komórek nabłonka kanalików części korowej nerek), uszkodzenie wątroby	NTP 1987
Szczury	900	pokarmowo 13 tyg.	istotne zmniejszenie masy ciała, uszkodzenie nerek tylko u samców (uszkodzenie i martwica komórek nabłonka kanalików części korowej nerek), uszkodzenie wątroby, istotna statystycznie śmiertelność	NTP 1987

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	1200	pokarmowo 13 tyg.	istotne zmniejszenie masy ciała, uszkodzenie nerek tylko u samców (uszkodzenie i martwica komórek nabłonka kanalików części korowej nerek), uszkodzenie i martwica hepatocytów, nieprawidłowe formy komórek szpiku kostnego, częściowy zanik tkanki limfatycznej w śledzionie i w grasicy, martwica nabłonka małżowiny nosa i niewielka martwica błony śluzowej jelita, wzrost poziomu koproporfiryny w moczu, istotna statystycznie śmiertelność	NTP 1987
Szczury	1500	pokarmowo 13 tyg.	istotne zmniejszenie masy ciała, uszkodzenie nerek u samców i samic (uszkodzenie i martwica komórek nabłonka kanalików części korowej nerek), uszkodzenie i martwica hepatocytów, nieprawidłowe formy komórek szpiku kostnego, częściowy zanik tkanki limfatycznej w śledzionie i w grasicy, martwica nabłonka małżowiny nosa i niewielka martwica błony śluzowej jelita, wzrost poziomu koproporfiryny w moczu, istotna statystycznie śmiertelność	NTP 1987
Myszy	600	pokarmowo 13 tyg.	uszkodzenie wątroby (histologiczne i kliniczne)	NTP 1987
Myszy	1500	pokarmowo 13 tyg.	martwica tkanki limfatycznej grasicy, częściowy zanik tkanki limfatycznej śledziony oraz nieprawidłowe formy komórek układu krwiotwórczego śledziony i szpiku kostnego	NTP 1987
Myszy	1800	pokarmowo 13 tyg.	martwica tkanki limfatycznej grasicy, częściowy zanik tkanki limfatycznej śledziony oraz nieprawidłowe formy komórek układu krwiotwórczego śledziony i szpiku kostnego, istotna śmiertelność	NTP 1987
Szczury (samce)	500	pokarmowo 5 dni/tydz., 4 miesiące	martwica komórek części środkowej zrazika wątroby, obrzęk i przekrwienie mięszone kanalików nerkowych i wałeczków ziarnistych	<i>Hollingsworth</i> i in. 1956
Szczury (samice)	18,8	pokarmowo 192 dni	nie obserwowano uszkodzenia wątroby i nerek, nie stwierdzono zmian hematologicznych i nieprawidłowych form komórek szpiku kostnego	<i>Hollingsworth</i> i in. 1956

cd. tabeli 2

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury (samice)	188 (LOAEL)	pokarmowo 192 dni	wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach	<i>Hollingsworth</i> i in. 1956
Szczury (samice)	376	pokarmowo 192 dni	wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach, niewielka marskość wątroby	<i>Hollingsworth</i> i in. 1956

Szczurom podawano przez 13 tygodni drogą *per os* *p*-DCB w dawkach od 37,5 do 1500 mg/kg m.c. Istotna statystycznie śmiertelność występowała po *p*-DCB podanym w dawce 900 mg/kg m.c. i w dawkach większych. Masa ciała zwierząt narażanych na *p*-DCB w dawce 600 mg/kg m.c. i w dawkach większych była istotnie zmniejszona. U zwierząt otrzymujących *p*-DCB w dawce 1200 albo 1500 mg/kg m.c. wystąpiło uszkodzenie i martwica hepatocytów, nieprawidłowe formy szpiku kostnego, częściowy zanik tkanki limfatycznej w śledzionie i w grasicy oraz martwica nabłonka małżowiny nosa i niewielkiego stopnia martwica błony śluzowej jelita. *p*-DCB w dawkach 300 mg/kg m.c. i w większych powodował u samców szczura uszkodzenie nerek, charakteryzujące się uszkodzeniem i martwicą komórek nabłonka kanalików części korowej nerek. Te uszkodzenia zanotowano tylko u samców, natomiast u samic jedynie po dawce 1500 mg/kg m.c. Uszkodzenie wątroby wystąpiło u zwierząt narażanych na *p*-DCB w dawce 600 mg/kg m.c. i dawkach większych. Wzrost poziomu koproporfiryny w moczu wystąpił po *p*-DCB podanym w dawce 1200 mg/kg m.c (NTP 1987).

W 13-tygodniowych badaniach myszy otrzymywały *per os* od 85 do 1800 mg *p*-DCB/kg m.c. Śmiertelność zwierząt wystąpiła tylko po *p*-DCB podanym w dawce 1800 mg/kg m.c. Uszkodzenia wątroby obserwowano po dawce 600 mg *p*-DCB/kg m.c. Po dawkach związku mniejszych nie zanotowano uszkodzeń wątroby. U myszy narażanych na *p*-DCB w dawce 1500 mg/kg m.c. wystąpiła martwica tkanki limfatycznej grasicy, zanik tkanki limfatycznej śledziony oraz nieprawidłowe formy komórek układu krwiotwórczego śledziony i szpiku kostnego (NTP 1987).

Dojrzałym szczyrom (samcom) podawano dożołądkowo w oliwie z oliwek *p*-DCB 5 dni w tygodniu, przez 4 miesiące w dawkach: 10; 100 albo 500 mg/kg m.c. Zwierzęta zabijano następnego dnia po ostatniej dawce. Badaniem patomorfologicznym u szczurów narażanych na dawkę 500 mg/kg m.c./dzień stwierdzono martwicę komórek części środkowej zrazika wątroby, obrzęk i przekrwienie mięszone kanalików nerkowych i wałeczków ziarnistych (*Hollingsworth* i in. 1956).

Dojrzałe szczury (samice) otrzymywały dożołądkowo w oliwie z oliwek zawierającej od 5 do 10% emulsji gumy arabskiej *p*-DCB w dawkach: 18,8; 188 albo 376 mg/kg m.c., przez 192 dni (całkowita liczba dawek – 138). *p*-DCB w dawce 188 mg/kg m.c. powodował wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach. Niewielka marskość wątroby występowała po dawce 376 mg/kg m.c. Nie stwierdzono zmian hematologicznych i nieprawidłowych form komórek szpiku kostnego. Badanych zaburzeń nie stwierdzono po narażeniu na *p*-DCB w dawce 18,8 mg/kg m.c. (*Hollingsworth* i in. 1956).

Szczury, króliki i świnki morskie narażano drogą inhalacyjną na *p*-DCB. Narażenie na *p*-DCB o stężeniu 564,7 mg/m³ (96 ppm), (7 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 6 ÷ 7

miesiący) nie wywołało zmian u 10 samic myszy, 1 królika z każdej płci, 8 świnek morskich i samicy małpy. *p*-DCB o stężeniu 1017,6 mg/m³ (173 ppm), (7 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 16 dni) nie wpływał na masę ciała i śmiertelność szczurów, świnek morskich i królików, natomiast powodował wzrost masy wątroby i nerek szczura oraz zmniejszenie masy śledziony u samców świnki morskiej. Przekrwienie i zwyrodnienie komórek części środkowej zrazika wątroby obserwowano u samic szczura. Obrzęk, przekrwienie płuc i krwotoki z płuc stwierdzono u samców szczura, samic świnek morskich i samic królika (*Hollingsworth* i in. 1956).

Na związek o stężeniu 2005 mg/m³ (341 ppm) narażano 20 samców szczura, 8 samców i 8 samic świnki morskiej, samca i samicę królika. Zwierzęta narażano 7 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 6 miesięcy. Wzrost masy wątroby i nerek obserwowano u szczura. Zmętnienie i obrzęk, zwyrodnienie tłuszczu i ogniska martwicze wystąpiły w wątrobie samców świnki morskiej. Ponadto u samców świnki morskiej wystąpiło niewielkie zmniejszenie masy ciała. Narażenie na związek o stężeniu 4694 mg/m³ (798 ppm), (8 h/dzień, 20 ÷ 69 narażenia) spowodowało śmierć 2 z 19 samców szczura, 2 z 15 samic szczura, 2 z 16 samców świnki morskiej, żadnej z 7 samic świnki morskiej, 3 z 8 samców królika i 1 z 8 samic królika. Wśród objawów zatrucia dominowały: zmniejszenie masy ciała, drgawki ciała, osłabienie i utrata przytomności. Objawy podrażnienia i niewielkie przekrwienie płuc oraz rozedmę płuc stwierdzono u 2 królików. Badaniem mikroskopowym stwierdzono zmiany, od niewielkich do średnich, w wątrobie, a także obrzęk i martwicę komórek części środkowej zrazika wątroby. Przekrwienie mięszkowe kanalików nerkowych obserwowano u samic szczura (*Hollingsworth* i in. 1956).

Królikom podano drogą dożołądkową *p*-DCB w dawce 500 mg/kg m.c., 5 dni w tygodniu przez 367 dni (całkowita liczba dawek – 263) albo 1000 mg/kg m.c. (92 dawki w ciągu 219 dni). Narażenie na dawkę 500 mg/kg m.c. spowodowało powiększenie wątroby i martwicę jej okolic. Narażane zwierzęta były, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, osłabione. Obserwowano u nich zmniejszenie masy ciała i drgawki. W grupie zwierząt narażanych na dawkę większą było kilka przypadków śmiertelnych. U zwierząt narażanych nie stwierdzono zmian hematologicznych (*Hollingsworth* i in. 1956).

Myszom podawano drogą *per os* *p*-DCB w dawce 300 albo 600 mg/kg m.c. przez 2 lata. *p*-DCB powodował u samców i samic wzrost przypadków uszkodzenia wątroby typu nienowotworowego. Uszkodzenia polegały na: zmianach w wielkości komórek, zwyrodnieniu i zmianach martwiczych pojedynczych komórek hepatocytów oraz cytomegalii i karyomegalii. *p*-DCB powodował również wzrost przypadków nefropatii u samców i samic. U samic obserwowano proces regeneracji kanalików nerkowych (NTP 1987).

Z danych doświadczalnych wynika, że *p*-DCB uszkadza przede wszystkim wątrobę i nerki.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Wyniki uzyskane z badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* na pro- i eukariotycznych organizmach wskazują, że *p*-DCB nie wykazuje działania mutagennego i genotoksycznego (tab. 3 i 4).

Uważa się, że mechanizm powstawania nowotworów pod wpływem *p*-DCB nie ma podłoża genotoksycznego. Na podstawie wyników wcześniejszych badań na szczurach wykazano, że *p*-DCB może działać jako promotor nowotworów wątroby (*Smith* 1985).

Tabela 3.

Wyniki oceny mutagenności 1,4-dichlorobenzenu testem Ames

Gatunek/linia komórkowa	Wynik		Piśmiennictwo
	z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
<i>S. typhimurium</i> TA98	–	–	<i>Shimizu</i> i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA100	–	–	<i>Shimizu</i> i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA1535	–	–	<i>Shimizu</i> i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA1538	–	–	<i>Shimizu</i> i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA1537	–	–	<i>Haworth</i> i in. 1983

– wynik negatywny.

Tabela 4.**Wyniki oceny genotoksyczności 1,4-dichlorobenzenu w badaniach in vitro i in vivo**

Gatunek/linia komórkowa	Test	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją	bez aktywacji	
in vitro				
Limfocyty człowieka	nieplanowa synteza DNA	–	–	<i>Perocco</i> i in. 1983
Komórki wątroby człowieka	pęknięcia nici DNA	–	–	<i>Canonero</i> i in. 1997
Komórki jajnika chomika chińskiego	chromosomalne aberracje, wymiana chromatyd siostrzanych	–	–	NTP 1987
Hepatocyty szczura	pęknięcia nici DNA	n.b.	+	<i>Canonero</i> i in. 1997
Komórki płuc chomika chińskiego	mutacje genowe	–	–	Instituto... 1986b
Komórki L5178Y/TK chłoniaka u myszy	mutacje genowe	–*	–	NTP 1987
in vivo				
Erytrocyty myszy	mikrojądrowy test		–	NTP 1987
Hepatocyty myszy	nieplanowa synteza DNA		–	<i>Steinmetz, Spanggard</i> 1987a
Komórki nerek szczura	wzrost replikacji DNA		+	<i>Charbonneau</i> i in. 1989

+ wynik pozytywny; n.b. – nie badano; – wynik negatywny; * – nieznaczny wynik pozytywny.

Działanie rakotwórcze

Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowali 1,4-dichlorobenzen do grupy 2B, czyli do czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi, uznając za wystarczające dowody działania rakotwórczego tego związku u eksperymentalnych zwierząt, przy braku wystarczających dowodów działania rakotwórczego u ludzi (IARC 1999).

W Stanach Zjednoczonych *p*-DCB został uznany za kancerogen przez Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (NIOSH) oraz Amerykańską Konferencję Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH), (grupa A3). Unia Europejska nie klasyfikuje *p*-DCB pod względem działania rakotwórczego.

W Polsce *p*-DCB z uwagi na to, że został przez IARC zaliczony do grupy czynników przypuszczalnie rakotwórczych (grupa 2B) nie został zamieszczony w wykazach substancji rakotwórczych i prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, które stanowią załączniki do rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej z 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki.

Działanie rakotwórcze *p*-DCB badano na myszach i szczurach. Wyniki badań zamieszczono w tabeli 5.

Tabela 5.

Występowanie nowotworów u szczurów po narażeniu dożołądkowym na 1,4-dichlorobenzen

Gatunek, szczep (pleć)	Dawka, w mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Umiejscowienie i częstość występowania nowotworu	Piśmiennictwo
Szczury Fischer 344 (samce)	150	2 lata	gruczolakoraki z komórek kanalików nerkowych: u zwierząt narażanych 6%, u zwierząt kontrolnych 2%	NTP 1987
	300		gruczolakoraki z komórek kanalików nerkowych: u zwierząt narażanych 14%, u zwierząt kontrolnych 2%	
Samice	300 600		u narażanych samic nie stwierdzono występowania nowotworów	
Myszy B6C3F ₁ (samce i samice)	300	2 lata	raki z komórek wątroby: u zwierząt narażanych 10,4%, u zwierząt kontrolnych 10%	NTP 1987
			gruczolaki wątrobowokomórkowe: u samców narażanych 26,2%, u samców kontrolnych 10% u samic narażanych 12,5%, u samic kontrolnych 20%	
	600		<i>pheochromocytomas</i> nadnerczy u 2 z 48 narażanych samców	
			raki z komórek wątroby: u zwierząt narażanych 38%, u zwierząt kontrolnych 10%	
			gruczolaki wątrobowokomórkowe: u samców narażanych 32%, u zwierząt kontrolnych 10% u samic narażanych 42%, u samic kontrolnych 20%	
			wątrobiak zarodkowy sam lub łącznie z rakami z komórek wątrobowych u 4 samców	
			rozrost komórek pęcherzykowych tarczycy u samców	
			guz chromochłonny nadnerczy u 3 z 49 narażanych samców	

Szczurom szczepu Fischer 344 podawano przez dwa lata drogą *per os* *p*-DCB w dawkach: 150 i 300 mg/kg m.c./dzień (samce) i 300 albo 600 mg/kg m.c./dzień (samice). Przeżywalność zwierząt była istotnie zmniejszona u samców narażanych na 300 mg *p*-DCB/kg m.c./dzień. Istotnie zmniejszona była również masa ciała samców narażanych na *p*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień i samic narażanych na *p*-DCB w dawce 600 mg/kg m.c./dzień. Obserwowano zależny od dawki istotny wzrost częstości przypadków gruczolakoraka z komórek kanalików nerkowych samców szczura (u zwierząt kontrolnych – 2%; u zwierząt narażanych na dawkę mniejszą – 6% i u zwierząt narażanych na dawkę większą – 14%). Opisanych wcześniej zmian nowotworowych nie stwierdzono u samic. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że *p*-DCB działał rakotwórczo na samce szczura, ale nie na samice (NTP 1987).

Ewidentne działanie rakotwórcze *p*-DCB wykazano zarówno u samic, jak i u samców myszy B6C3F₁, na podstawie istotnego wzrostu przypadków raka z komórek wątroby i gruczolaka wątrobowokomórkowego. Myszom podawano *per os* *p*-DCB w dawce 300 albo 600 mg/kg m.c./dzień przez 2 lata. Wzrost przypadków raka z komórek wątroby wystąpił u samców narażanych na dawkę większą (u zwierząt kontrolnych – 10%; u zwierząt narażanych na dawkę mniejszą: 10,4% i u zwierząt narażanych na dawkę większą – 38%). Wzrost przypadków gruczolaka wątrobowokomórkowego wystąpił u samców, narażanych zarówno na małą, jak i dużą dawkę (u zwierząt kontrolnych – 10%; u zwierząt narażanych na dawkę mniejszą – 26,2% i u zwierząt narażanych na dawkę większą – 32%) oraz u samic (u zwierząt kontrolnych – 20%; u zwierząt narażanych na dawkę mniejszą – 12,5% i u zwierząt narażanych na dawkę większą – 42%). U 4 samców narażanych na dawkę większą wystąpił wątrobiak zarodkowy (rzadka forma raka z komórek wątrobowych) sam lub łącznie z rakami z komórek wątrobowych. U samców narażanych na dawkę większą częściej obserwowano rozrost komórek pęcherzykowych tarczycy. Zmiany te były znikome u samic. Przypadki guza chromochłonnego nadnerczy obserwowano tylko u narażanych samców – u 2 zwierząt z 48 narażanych na dawkę mniejszą i u 3 z 49 zwierząt narażanych na dawkę większą. Stwierdzono także rozrost części rdzeniowej nadnerczy oraz ogniska rozrostu torebki łącznotkankowej nadnerczy (NTP 1987).

Z przedstawionych danych wynika, że *p*-DCB wywołuje działanie rakotwórcze u zwierząt doświadczalnych. Ewidentne przypadki działania rakotwórczego *p*-DCB wykazano zarówno u samic, jak i u samców myszy szczepu B6C3F₁ oraz u szczurów (samców) szczepu Fischer 344 narażanych przez dwa lata na ten związek. Korzystając z powyższych wyników badań, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zaliczyła *p*-DCB do grupy 2B, czyli do związków przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi (IARC 1999).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ciężarne samice myszy otrzymywały dożołądkowo 1,4-dichlorobenzen w dawkach: 50; 100; 200; 250; 500; 750 albo 1000 mg/kg m.c. między 6. a 15. dniem ciąży. Zmniejszenie masy ciała u narażanych matek wystąpiło po dawce 500 mg/kg m.c. i po dawkach większych, natomiast zmniejszenie masy ciała płodów obserwowano tylko po dawce 1000 mg/kg m.c. U płodów, których matki otrzymywały *p*-DCB w dawkach: 500; 750 lub 1000 mg/kg m.c., wystąpiły wady budowy kośćca polegające na większej częstości wystąpienia dodatkowych

żeber. Nie stwierdzono zmian u płodów szczurów narażanych na dawki: 50; 100 czy 200 mg *p*-DCB/kg m.c. (Ruddick i in. 1983).

W badaniach na szczurach nie stwierdzono zmian u płodów, których matki narażano przez 6 h dziennie na *p*-DCB o stężeniach: 441; 1176 albo 2941 mg/m³ (75; 200 albo 500 ppm), między 6. a 15. dniem ciąży (Hodge i in. 1977).

U królików narażanych przez 6 h dziennie na *p*-DCB o stężeniu: 588; 1764,7 albo 4705,8 mg/m³ (100, 300 albo 800 ppm), między 6. a 18. dniem ciąży wystąpiło niewielkie zmniejszenie masy ciała matek narażanych na dawkę największą, utrzymujące się w czasie pierwszych trzech dni od narażenia. Ani u płodów, ani u matek narażanych nie stwierdzono innych zaburzeń (Hayes i in. 1985).

Wpływ *p*-DCB na nasienie badano na szczurach, którym podawano dootrzewnowo związek w dawce 800 mg/kg m.c. Obserwowano wzrost częstości przypadków zmian morfologicznych plemników; nadmierne wygięcie z deformacją główek i witek (Murthy i in. 1987).

Na podstawie przedstawionych wyników badań stwierdzono, że *p*-DCB wykazuje działanie teratogenne i wpływa na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenia

Na podstawie wyników badań na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że 1,4-dichlorobenzen wchłania się bardzo dobrze z pokarmem i inhalacyjnie.

Rozmieszczenie w badanych tkankach szczurów szczepu CFY (samice) znakowanego węglem ¹⁴C *p*-DCB było podobne zarówno po podaniu drogą inhalacyjną, pokarmową, jak i drogą podskórną (Hawkins i in. 1980). Największe stężenia *p*-DCB u zwierząt narażanych stwierdzono w wątrobie, w nerkach, płucach, a także w tkance tłuszczowej.

W badaniach przeprowadzanych w Japonii i w USA stwierdzono u ludzi narażonych drogą inhalacyjną na *p*-DCB, obecność związku we krwi, w tkankach, w których był deponowany, oraz w mleku matek karmiących (Morita; Ohio 1975). U 42 kobiet będących w okresie laktacji zawartość *p*-DCB w mleku wynosiła od 0,04 do 68 mg/ml (EPA 1983b). Na podstawie wyników badań wykazano, że rozmieszczenie *p*-DCB w organizmie, zarówno po podaniu drogą inhalacyjną, pokarmową, jak i podskórną było podobne (Hawkins i in. 1980). Największe stężenia *p*-DCB występowały w tkance tłuszczowej, w nerkach, w wątrobie oraz we krwi (Charbonneau i in. 1989b; Hawkins i in. 1980). W organizmie stwierdzono jakościowo obecność *p*-DCB od 48 do 72 h po narażeniu. W tkankach, w których był deponowany, *p*-DCB utrzymywał się nawet do 120 h po narażeniu (Charbonneau i in. 1989b).

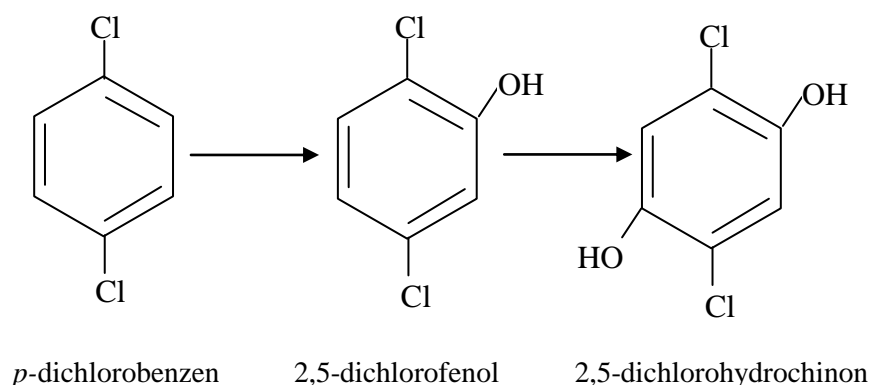
Metabolizm i wydalanie

W doświadczeniach na zwierzętach oraz u ludzi wykazano, że *p*-DCB jest metabolizowany do 2,5-dichlorofenolu w wyniku procesu oksydacyjnego, a następnie eliminowany z moczem lub z kałem. Schemat metabolizmu *p*-DCB przedstawiono na rysunku 1.

Wykazano, że sposób podania związku nie ma wpływu na jego metabolizm i wydalanie (Azouz i in. 1955; Hawkins i in. 1980; Ghittori i in. 1985).

Podany *per os* królikom *p*-DCB został wydalany z moczem w postaci metabolitów 2,5--dichlorofenolu (około 25% podanej dawki) oraz 2,5-dichlorohydrochinonu (6%), związanych z resztą kwasu glukuronowego i siarkowego (Azouz i in. 1955).

Wydalenie *p*-DCB i jego metabolitów badano u samców szczura, które otrzymały dożołądkowo jednorazowo ten związek w dawce 200 mg/kg m.c. Zwierzęta obserwowano przez 120 h po narażeniu. W ciągu 48 h po narażeniu 90% pobranej dawki zostało wydalone. W ciągu pierwszych 12 h od narażenia oznaczono we krwi, moczu, tłuszczu, wątrobie i w nerkach dwa metabolity zawierające siarkę: 2,5-dichlorofenylosulfotlenek metylu oraz 2,5- -dichlorofenylosulfon metylu. Największe stężenie 2,5-dichlorofenylosulfotlenku metylu we krwi zaobserwowano po 15 h od narażenia, a następnie uległo ono szybkiemu zmniejszeniu. W przypadku 2,5-dichlorofenylosulfonu metylu wystąpiły 2 piki; jeden po 18 h, a drugi po 48 h od narażenia. Autorzy pracy sugerowali, że 2,5-dichlorofenylosulfon metylu może ulegać ponownemu wchłanianiu w jelitach i transformacji w wątrobie (Kimura i in. 1979).



Rys. 1. Schemat metabolizmu *p*-dichlorobenzenu (Przeździecki 1976)

Samce szczura otrzymały jednorazowo *per os* znakowany węglem ^{14}C *p*-DCB w dawkach: 10; 50 albo 250 mg/kg m.c. Znakowane pochodne *p*-DCB stwierdzono w moczu w postaci połączeń z resztą kwasu glukuronowego (30%) lub siarkowego (60%). Woreczek żółciowy zwierząt narażanych zawierał w zależności od dawki 5 lub 30% całkowitej radioaktywności (Hissink i in. 1997).

Dojrzałe samice szczura szczepu CFY narażano drogą inhalacyjną 3 h dziennie przez 10 dni na *p*-DCB znakowany węglem ^{14}C o stężeniu 1000 ppm (6000 mg/m³). Analiza metabolitów zawartych w moczu wykazała obecność 50% 2,5-dichlorofenolu związanego z kwasem siarkowym (Hawkins i in. 1980).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat mechanizmu działania 1,4-dichlorobenzenu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Opisano pięć przypadków wystąpienia białaczki u ludzi narażonych na 1,4- lub 1,2-dichlorobenzen lub na mieszaninę chlorowanych benzenów – w tym był jeden przypadek przewlekłej białaczki limfatycznej, dwa przypadki ostrej białaczki szpikowej (białaczka mieloblastyczna) i jeden przypadek zespołu mieloproliferacyjnego. Inne osoby były narażone na rozpuszczalniki zawierające 1,2-; 1,3- i 1,4-dichlorobenzeny (odpowiednio: 80; 2 i 15%). Jedna z osób z białaczką szpikową była narażona na te rozpuszczalniki, a druga osoba – na produkt zawierający 37% 1,2-dichlorobenzenu. Osoba z zespołem mieloproliferacyjnym miała kontakt z wieloma związkami chemicznymi m.in. z 1,2-dichlorobenzenem (*Girard i in.* 1969).

Na podstawie wyników badań uzyskanych z narażenia łącznego nie można jednoznacznie stwierdzić, że *p*-DCB wykazuje działanie białaczkotwórcze.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Wyniki badań przedstawiające zależność dawka-efekt zamieszczono w tabeli 2. Szczurom podawano przez 13 tygodni drogą *per os* *p*-DCB w dawkach od 37,5 do 1500 mg/kg m.c. Istotna statystycznie śmiertelność występowała po dawce 900 mg/kg m.c. i po dawkach większych. Masa ciała zwierząt narażonych na dawkę 600 mg/kg m.c. i na dawki większe była istotnie zmniejszona. U zwierząt otrzymujących *p*-DCB w dawce 1200 albo 1500 mg/kg m.c. wystąpiło uszkodzenie i martwica hepatocytów, nieprawidłowe formy komórek szpiku kostnego, zanik tkanki limfatycznej śledziony i grasicy oraz martwica nabłonka małżowiny nosa i niewielka martwica błony śluzowej jelita. *p*-DCB w dawkach 300 mg/kg m.c. i w większych powodował u samców szczura uszkodzenie nerek, charakteryzujące się uszkodzeniem i martwicą komórek nabłonka kanalików części korowej nerek. Te uszkodzenia zanotowano tylko u samców, natomiast u samic dopiero po dawce 1500 mg/kg m.c. Wartość 300 mg/kg m.c. przyjęto za wartość LOAEL. Uszkodzenie wątroby wystąpiło u zwierząt narażonych na *p*-DCB w dawce 600 mg/kg m.c. i większych. Wzrost poziomu koproporfiryny w moczu wystąpił po *p*-DCB podanym w dawce 1200 mg/kg m.c. (NTP 1987).

W 13-tygodniowych badaniach myszy otrzymywały *per os* od 85 do 1800 mg *p*-DCB/kg m.c. Śmiertelność zwierząt wystąpiła tylko po *p*-DCB podanym w dawce 1800 mg/kg m.c. U myszy narażonych na *p*-DCB w dawce 1500 mg/kg m.c. wystąpiła martwica tkanki limfatycznej grasicy i częściowy zanik tkanki limfatycznej śledziony oraz nieprawidłowe formy komórek układu krwiotwórczego śledziony i szpiku kostnego. Uszkodzenia wątroby obserwowano po dawce 600 mg/kg m.c. Po dawkach mniejszych nie zanotowano uszkodzeń wątroby (NTP 1987).

Dojrzałym szczurom (samcom) podawano dożołądkowo w oliwie z oliwek, *p*-DCB 5 dni w tygodniu, przez 4 miesiące w dawkach: 10; 100 albo 500 mg/kg m.c. Zwierzęta zabijano pierwszego dnia po ostatniej dawce. Badaniem patomorfologicznym u szczurów narażonych na *p*-DCB o stężeniu 500 mg/kg m.c./dzień stwierdzono martwicę komórek części środkowej zrazika wątroby, obrzęk oraz przekrwienie mięsiste kanalików nerkowych i wałeczków ziarnistych (*Hollingsworth i in.* 1956).

Dojrzałe szczury (samice) otrzymywały dożołądkowo w oliwie z oliwek, zawierającej od 5 do 10% emulsji gumy arabskiej, *p*-DCB w dawkach: 18,8; 188 albo 376 mg/kg m.c. przez 192 dni (całkowita liczba dawek – 138). *p*-DCB w dawce 188 mg/kg m.c., którą przyjęto za wartość LOAEL, powodował wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach. Niewielka marskość wątroby występowała po dawce 376 mg/kg

m.c. Nie stwierdzono zmian hematologicznych i nieprawidłowych form komórek szpiku kostnego. Badanych zaburzeń nie stwierdzono po narażeniu na *p*-DCB w dawce 18,8 mg/kg m.c. (*Hollingsworth* i in. 1956).

Królikom podano drogą dożołądkową *p*-DCB w dawce 500 mg/kg m.c., 5 dni w tygodniu przez 367 dni (całkowita liczba dawek – 263) albo 1000 mg/kg m.c. (92 dawki w ciągu 219 dni). Narażenie na dawkę 500 mg/kg m.c. spowodowało powiększenie wątroby i martwicę jej okolic. Zwierzęta narażane w porównaniu do zwierząt kontrolnych były słabsze. Obserwowano u nich zmniejszenie masy ciała i drgawki. W grupie zwierząt narażanych na dawkę większą było kilka przypadków śmiertelnych. U narażanych zwierząt nie stwierdzono zmian hematologicznych (*Hollingsworth* i in. 1956).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych 1,4-dichlorobenzenu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6.

Wartości normatywów higienicznych *p*-dichlorobenzenu w poszczególnych państwach (RTECS 2001)

Państwo/instytucje/organizacje	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³
Australia	450	675
Austria	substancja rakotwórcza	–
Belgia	451	661
Finlandia	450	690 Sk
Niemcy	300	II,1
Japonia	300 substancja rakotwórcza 2B	–
Holandia	450	–
Polska	20	–
Rosja	300	–
Szwecja	450	700
Szwajcaria	450	900
Wlk. Brytania	450	661
UE	122	306
USA: – ACGIH	60 A3	–

- NIOSH	-	-
- OSHA	450	

A3 – substancja rakotwórcza dla zwierząt.

Kategoria II, 1 oznacza, że dla substancji o działaniu układowym wartość pikowych stężeń nie może częściej niż 2 razy, w ciągu 30 min przekraczać 2-krotnie wartości MAK, tj. w przypadku *p*-DCB – 600 mg/m³.

W Polsce obowiązuje wartość NDS *p*-DCB na poziomie 20 mg/m³. Eksperci Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zalecili wartość TLV-TWA *p*-DCB na poziomie 60 mg/m³ (10 ppm), zapewniając, że wartość ta zabezpieczy ludzi przed działaniem drażniącym na oczy i działaniem toksycznym na nerki. Ponadto higieniści amerykańscy uznali *p*-DCB za związek rakotwórczy dla zwierząt (grupa A3).

p-DCB został uznany za kancerogen również przez Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (NIOSH). Eksperci Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem zaklasyfikowali *p*-DCB do grupy 2B, czyli do czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi. Zdaniem ekspertów IARC nie ma wystarczających dowodów, aby uznać *p*-DCB za rakotwórczy dla ludzi, natomiast istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego tego związku u zwierząt doświadczalnych. W Polsce *p*-DCB nie został zamieszczony w wykazach substancji rakotwórczych i prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi stanowiących załączniki do rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej z 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (DzU nr 121, poz. 571).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Na podstawie przedstawionych w niniejszym opracowaniu wyników badań działania toksycznego 1,4-dichlorobenzenu można stwierdzić, że związek ten wykazuje działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych i oczu oraz działanie układowe na: ośrodkowy układ nerwowy, układ pokarmowy i układ wydalniczy. *p*-DCB uszkadza przede wszystkim wątrobę i nerki.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia *p*-DCB wykorzystano wyniki badań z doświadczenia półrocznego przeprowadzonego na szczurach (samicach). Otrzymana doświadczalnie wartość LOAEL dla szczurów narażanych na *p*-DCB *per os* wynosi 188 mg/kg m.c./dzień (Hollingsworth i in. 1956). *p*-DCB w dawce 188 mg/kg m.c. powodował u samic szczura wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach. W celu obliczenia wartości NDS *p*-DCB zastosowano wzór:

$$D_c = D_w \cdot W_h / V_h,$$

w którym:

- W_h – masa człowieka (70 kg)
- V_h – objętość powietrza wdychana przez 8 h (10 m³).

$$D_c = 188 \text{ mg/kg m.c.} \cdot 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 = 1316 \text{ mg/m}^3,$$

$$\text{NDS} = D_c / U_F,$$

w którym:

- U_F – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników: $a = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania; $b = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej; $d = 2$, współczynnik w przypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL oraz $e = 2$, współczynnik

modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutkach odległych).

Po podstawieniu do wzoru otrzymano:

$$\text{NDS} = 1316 \text{ mg/m}^3 / 16 = 82,25 \text{ mg/m}^3.$$

Wyliczona wartość NDS *p*-DCB po zaokrągleniu wynosi 90 mg/m³. Wartość ta powinna skutecznie zapobiegać skutkom działania drażniącego *p*-DCB na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych osób narażanych, a także chronić przed działaniem toksycznym na wątrobę i nerki w warunkach narażenia zawodowego.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, niezbędnej do ustalenia ze względu na działanie drażniące *p*-DCB, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log Sg$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)},$$

gdzie:

- $u(P) = 1,86$, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- Sg – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2,0)
- $\log Sg$ – w granicach od 0,18 do 0,30.

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 167,31 \div 259,92 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 90 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 90 \text{ mg/m}^3$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponujemy przyjąć stężenie 180 mg/m³ za wartość NDSCh 1,4-dichlorobenzenu. Zaleca się oznakowanie substancji literą „I” wskazującą na działanie drażniące związku.

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

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na drogi oddechowe, spojówki i skórę.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na drogi oddechowe, spojówki i skórę.
Częstość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na drogi oddechowe, spojówki i skórę.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe, zanikowe i przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne spojówek oraz przewlekłe choroby zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Documentation of threshold limit values. Ed. 6. Cincinnati.

Azouz W.M., Parke D.V., Williams R.T. (1955) The metabolism of halogenobenzenes. *ortho*- and *para*-Dichlorobenzenes. *Biochem. J.* 59, 410-415.

Canonero R. i in. (1997) Testing of *p*-dichlorobenzene and hexachlorobenzene for their ability to induce DNA damage and micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutagenesis* 12 (1), 35-9 (cyt. za Toxicological Profile 1998).

Charbonneau M. i in. (1989a) 1,4-Dichlorobenzene – induced neurotoxicity: similarity with unleaded gasoline (UG) induced renal effects. W: *Nephrotoxicity: in vitro to in vivo. Animals to man.* New York, Plenum Press, 557-562 (cyt. za Toxicological Profile 1998).

Charbonneau M. i in. (1989b) Involvement of reversible binding to $\alpha_2\mu$ -globulin in 1,4-dichlorobenzene – induced nephrotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 123-132.

Cotter L.H. (1953) Paradichlorobenzene poisoning from insecticides. *N.Y. State J. Med.* 53, 1690-1692.

Dyrektywa Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 r. o ujednoczeniu ustaw, rozporządzeń i innych przepisów prawnych i administracyjnych dotyczących klasyfikacji, pakowania i oznakowania niebezpiecznych substancji chemicznych wraz z późniejszymi zmianami.

Dyrektywa Komisji 98/98/WE z dnia 15 grudnia 1998 r. 25 ATP do dyrektywy Rady 67/548/EWG.

EPA (1983b) Chemical identified in human breast milk. A literature search. Office of pesticides and toxic substances. Washington, DC. EPA U.S. 560/5-83-009 (cyt. za Toxicological Profile 1998).

Frank S.B., Cohen H.J. (1961) Fixed drug eruption due to paradichlorobenzene. N.Y. State J. Med. 61, 4079.

Gaines T.B., Linder R.E. (1986) Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. Fund. Appl. Toxicol. 7, 299-308.

Girard R. i in. (1969) Hemopathies graves et exposition des derives chlores du benzene (a propos de 7 cas). Lyon, J. Med. 50, 771-773.

Ghittori S. i in. (1985) Urinary elimination of *p*-dichlorobenzene (*p*-DCB) and weighted exposure concentration. G. Ital. Med. Lav. 7(23), 59-63.

Guide to occupational exposure values (2001) ACGIH.

Hallowell M. (1959) Acute haemolytic anaemia following the ingestion of *para*-dichlorobenzene. Arch. Dis. Child. 34, 74-75.

Harden R.A., Baetjer A.M. (1978) Aplastic anemia following exposure to *para*-dichlorobenzene and naphthalene. J. Occup. Med. 20, 820-822.

Hawkins D.R. i in. (1980) The distribution, excretion and biotransformation of *p*-dichloro [14C] benzene in rats after repeated inhalation, oral and subcutaneous doses. Xenobiotica 10, 81-95.

Haworth S. i in. (1983) *Salmonella mutagenicity* test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen 1, 3-142 (cyt. za Toxicological Profile 1998).

Hayes W.C. (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. Fund. Appl. Toxicol. 5, 190-202.

Hissink E. i in. (1997) Hepatic epoxide concentrations during biotransformation of 1,2- and 1,4-dichlorobenzene. Biological Reactive Intermediates V. New York, Plenum Press.

Hodge M.C.E. i in. (1977) Paradichlorobenzene: teratogenicity study in rats. Report nr CTL/P/340. Macclesfield, Imperial Chemical Industries Limited, UK.

Hollingsworth R.L. i in. (1956) Toxicity of paradichlorobenzene. Arch. Ind. Health 14, 138-147.

HSDB (2001), (komputerowa baza danych).

IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon 73, 223-276.

Instituto di Ricerche Biomediche (1986b) Study of the capacity of the test article *para*-dichlorobenzene to induce gene mutation in V79 Chinese hamster lung cells. Experiment nr 1030 (cyt. za Toxicological Profile 1998).

Irie D. i in. (1973) Acute toxicity, inhalation toxicity and skin irritation of cyclododecane (CD), tricyclododecane (TCD), naphthaline (NP) and *para*-dichlorobenzene (PZ). Toho Igakkai Zasshi 20(5/6), 772-775.

Kimura R. i in. (1979) Identification of sulfur-containing metabolite of *p*-dichlorobenzene and their disposition in rats. J. Pharmacodyn. 2, 237-244.

List of MAK and BAT Values (1998) Report nr 34.

- Morita M., Ohio G. (1975) Para-dichlorobenzene in human tissue and atmosphere in Tokyo metropolitan area. Environ. Pollut. 8, 269-274 (cyt. za Toxicological Profile 1998).*
- Murthy R.C. i in. (1987) Effect of para-dichlorobenzene on testes of rats. Adv. Contracept. Delivery Syst. 3, 35-39.*
- Nalbandian R.M., Pearce J.F. (1965) Allergic purpura induced by exposure to p-dichlorobenzene. JAMA 194, 828-829.*
- NTP (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene. Technical Report Series nr 319, National Toxicology Program.
- Perocco P., Bolognesi S., Alberghini W. (1983) Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured in vitro. Toxicol. Lett. 16, 69-75.*
- Petit G., Champeix J. (1948) Does an intoxication caused by para-dichlorobenzene exist? Arch. Mal. Prof. Med. 9, 311-312.*
- Przędziecki Z. (1976) Biologiczne przemiany substancji toksycznych. Warszawa, Państwowe Wydawnictwo Naukowe.*
- Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 11 września 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników narażonych na te czynniki. DzU nr 121, poz. 571.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 79, poz. 513 z późniejszymi zmianami; DzU 2001, nr 4, poz. 36.
- RTECS (2001), (komputerowa baza danych).
- Ruddick J.A. i in. (1983) A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rat. Teratology. 27, 73-74A.*
- Shimizu N., Yasui Y., Matsumoto N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* – a series of chloro- or fluoro-nitrobenzene derivatives. Mutat. Res. 116, 217-238 (cyt. za Toxicological Profile 1998).*
- Smith A. (1985) Unpublished data presented at the International Symposium on Hexachlorobenzene (HCB), June 24-28. Lyon, International Agency for Research on Cancer.*
- Steinmetz K.L., Spangord R.J. (1987b) Evaluation of the potential of p-dichlorobenzene to induce unscheduled DNA synthesis or DNA replication in the in vivo – in vitro rat kidney DNA repair assay (cyt. za Toxicological Profile 1998).*
- Ustawa z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych. DzU nr 11, poz. 84.
- Wallgren K. (1953) Chronic intoxication in the manufacture of moth proofing agents consisting of mainly paradichlorobenzene. Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz 3, 14-15.*
- Varshavskaya S.P. (1967) The hygienic standardization of mono- and dichlorobenzenes in reservoir waters. Nauch. Tr. Aspir. Ordinatorov. Pervyi Mosk. Med. Inst. 175-177.*
- Zupko A., Edwards L. (1949) A toxicological study of p-dichlorobenzene. J. Am. Pharm. Assoc. 38, 124-131 (cyt. za NTP 1987).*

RENATA SOĆKO, SŁAWOMIR CZERCZAK

1,4-Dichlorobenzene

A b s t r a c t

1,4-Dichlorobenzene is a white crystalline material with a penetrating, camphoraceous odor. 1,4-Dichlorobenzene has been used as an insecticide and a fumigant for control of mildew and molds and for moth control.

The acute toxicity of 1,4-dichlorobenzene for laboratory animals is low by all routes of administration. The subcutaneous LD₅₀ for rabbit is >2000 mg/kg, and the oral LD₅₀ for the rat is 1625 ÷ 3863 mg/kg.

The liquid and vapour phases of 1,4-dichlorobenzene are irritating to the eyes, skin and mucous membranes. Injury of the liver and injury of the kidneys occur at high concentrations. 1,4-Dichlorobenzene can cause severe dermatitis, headaches, dizziness, depression of the central nervous system and other systemic injury.

Basing on the results obtained after exposure of rats to 1,4-dichlorobenzene per os in dose of 188 mg/kg body weight for six months, which caused injury of the kidneys and liver, the concentration of 90 mg of 1,4-dichlorobenzene/m³ is proposed as a maximum exposure limit (maximum admissible concentration) with an I (irritation) notation. According to the irritant effect of 1,4-dichlorobenzene, the value of MAC(STEL) 180 mg/m³ is recommended.

A maximum admissible concentration MAC(TWA) of 90 mg/m³ for 1,4-dichlorobenzene is recommended to protect against eye irritation reported in humans and renal toxicity observed in rats.