Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2007, nr 3(53), s. 131-158

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

Toluen

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 100 mg/m^3
NDSCh: 200 mg/m^3
NDSP: –
DSB: 0,5 mg *o*-krezolu/g kreatyniny w moczu pobranym po zakończeniu zmiany
Ft – substancja działająca toksycznie na płód
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2004
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2005
Aktualizacja: 2007

Słowa kluczowe: toluen, narażenie przemysłowe, NDS.

Key words: toluene, occupational exposure, OEL.

Toluen ma wszechstronne zastosowanie jako surowiec w procesie produkcji gumy, żywic, detergentów, barwników, leków, trinitrotoluenu, kwasu benzoesowego i diizocyanianu toluenu. Toluen jest składnikiem wielu takich produktów rynkowych, jak: farby, szelak, inhibitory korozji, rozcieńczalniki oraz środki czyszczące i sanitarne zawierające rozpuszczalniki organiczne.

Narażenie zawodowe na toluen może występować na etapie produkcji, wytwarzania, konfekcjonowania i przechowywania półproduktów i produktów zawierających toluen, jak również ich stosowania, np. w trakcie malowania farbami i lakierami czy oczyszczania powierzchni.

Toluen może wchłaniać się do organizmu przez płuca, z przewodu pokarmowego i przez skórę. Retencja par toluenu w płucach u ludzi wynosi około 60 ÷ 80%. Szybkość wchłaniania toluenu przez skórę wynosi w przypadku kontaktu 0,69 mg/cm^2/h. Główną drogą przemiany toluenu u ludzi jest utlenianie reszty metylowej do grupy karboksylowej z utworzeniem kwasu benzoesowego, który następnie ulega sprzęganiu z glutationem z utworzeniem kwasu hipurowego. Półokres wydalania kwasu hipurowego z moczem po narażeniu inhalacyjnym wynosi około 3,5 h.

Efekty krytyczne działania toluenu obejmują działanie drażniące na oczy, wpływ na reprodukcję, działanie ototoksyczne i neurotoksyczne. Wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego toluenu (wykonywanie testów psychometrycznych) ustalono na poziomie około 375 mg/m^3. Spontaniczne poronienia występowały u kobiet narażonych zawodowo na toluen o stężeniach rzędu 170 ÷ 550 mg/m^3 (średnio 300 mg/m^3). Narażenie na toluen

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

Metoda oznaczania stężenia toluenu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach PN-78/Z-04115.01 i PN-89/Z-04023.02.

powoduje podrażnienie układu oddechowego, oczu i ból głowy. Stężenie 150 mg/m^3 toluenu przyjęto za wartość NOAEL dla tego typu skutków działania, a stężenie 375 mg/m^3 za wartość LOAEL. Przyjmując za skutek krytyczny działanie drażniące, zaproponowano wartość NDS toluenu równą 100 mg/m^3. Pozostawiono również oznakowanie normatywu literami „Sk" (substancja wchłania się przez skórę) i literami „Ft" (substancja działa toksycznie na płód). Ze względu na działanie drażniące związku ustalono wartość NDSCh toluenu równą 200 mg/m^3.

Oznaczanie stężenia kwasu hipurowego w moczu zastąpiono oznaczaniem stężenia *o*-krezolu. Wartość DSB (dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym) ustalono na poziomie 0,5 mg *o*-krezolu/g kreatyniny w próbkach moczu pobranych po zakończeniu zmiany roboczej.

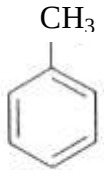
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka toluenu (Toxicological… 2000; Toluen... 1994):

– wzór sumaryczny C_7H_8

– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna	toluen
– nazwa handlowa	methacide
– numer CAS	108-88-3
– numer WE 203-625-9	
– numer indeksowy	601-021-00-3
– synonimy:	methylbenzene, phenylmethane, toluol, met hylbenzol i metylobenzen.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne toluenu (Toxicological… 2000):

– masa cząsteczkowa	92,14
– temperatura topnienia	-95 °C
– temperatura wrzenia	110,6 °C
– gęstość w temp. 20 °C	0,8669 g/cm^3
– gęstość par (powietrze = 1)	3,2
– prężność par w temp. 25 °C	28,4 mmHg (3,73 kPa)
– stężenie pary nasyconej w temp. 25 °C	142 g/m^3
– współczynnik podziału oktanol-woda (log P_{OW})	2,69
– rozpuszczalność w wodzie w temp. 25 °C	534,8 mg/l; miesza się z rozpuszczalnikami organicznymi
– temperatura zapłonu	4 °C
– temperatura samozapłonu	480 °C

– próg wyczuwania zapachu 1,5 ÷ 3,2 mg/m^3
– współczynniki przeliczeniowe 1ppm ≈ 3,75 mg/m^3 i 1 mg/m^3 ≈ 0,267 ppm.

Klasyfikacja i oznakowanie toluenu są zgodne z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674): F; R11; Repro. Kat. 3; R63; Xn; R48/20-65; Xi; R38; R67. Oznaczają one: F – produkt wysoce łatwo palny; Xn – produkt szkodliwy; Xi – produkt drażniący; R11 – substancja wysoce łatwo palna; R38 – działa drażniąco na skórę; R63 – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki; R65 – działa szkodliwie; może powodować uszkodzenie płuc w przypadku połknięcia; R67 – pary mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy; R48/20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Toluen występuje w niewielkich ilościach w ropie naftowej. W wyniku takich różnych procesów, jak kraking czy reforming (cyklizacja parafin i odwodornienie w temperaturze 500 °C) uzyskuje się zwiększenie zawartości toluenu w ropie. Około 17% uzyskanego w ten sposób toluenu ulega następnie wyodrębnieniu. Toluen ma wszechstronne zastosowanie jako surowiec w procesie produkcji: gumy, żywic, detergentów, barwników, leków, trinitrotoluenu, kwasu benzoesowego i diizocyanianu toluenu. Toluen jest także składnikiem wielu takich produktów rynkowych, jak: farby, szelak, inhibitory korozji, rozcieńczalniki oraz środki czyszczące i sanitarne zawierające rozpuszczalniki organiczne.

Narażenie zawodowe na toluen może występować na etapie produkcji, wytwarzania, konfekcjonowania i przechowywania półproduktów oraz produktów zawierających toluen, jak również ich stosowania, np. w trakcie malowania farbami i lakierami czy oczyszczania powierzchni.

Toluen o wysokim stopniu czystości zawiera mniej niż 0,01% benzenu, natomiast w produkcie technicznym zawartość benzenu może być znacznie większa. Mogą się tam także znajdować wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (ACGIH 2001).

W Polsce w 2000 r. 559 osób było narażonych na toluen o stężeniu powyżej wartości NDS wynoszącej 100 mg/m^3 (*Dawydzik* i in. 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W warunkach krótkotrwałego narażenia toluen działa drażniąco na oczy i układ oddechowy oraz narkotycznie na ośrodkowy układ nerwowy. Narażenie ludzi drogą inhalacyjną na toluen o stężeniach 350 ÷ 700 mg/m^3 powodowało bóle głowy i niewielkie podrażnienia górnej części układu oddechowego. Toluen o stężeniu 1400 mg/m^3 powodował u ludzi podrażnienie oczu, łzawienie i wesołkowatość, a o stężeniu 2000 mg/m^3 – znużenie i niewielkiego stopnia nudności. Toluen o stężeniu 2500 mg/m^3 działał drażniąco na oczy i układ oddechowy, powodował senność, ataksję i zawroty głowy.

Dawka śmiertelna toluenu dla ludzi po zatruciu drogą pokarmową mieści się prawdopodobnie w przedziale 50 ÷ 500 mg/kg (ACGIH 2003). Narażenie na toluen o bardzo dużych

stężeniach spowodowane wchłanianiem związku w celach narkotycznych wywoływało ataksję móżdżkową i zaburzenia zdolności poznawczych.

Opisano wiele przypadków zgonów w wyniku wdychania toluenu przez narkomanów (*Winek* i in. 1968; *Bass* 1970; *Chikasue* i in. 1985). Opisano także ostre zatrucia zawodowe toluenem, jednakże nie podano informacji o wielkości narażenia. Zatrucia te kończyły się z reguły utratą przytomności, a nawet zgonem (ACGIH 2003). Przypadkowe narażenie dwóch mężczyzn na toluen o stężeniu około 7000 mg/m^3 przez 2 ÷ 3 h spowodowało okresową utratę przytomności. Nie stwierdzono żadnych skutków działania toluenu na kład krwiotwórczy, nerki i wątrobę (*Meulenbelt* i in. 1990).

Narażano 16 ochotników przez 6 h na toluen o stężeniach: 0; 37,5; 150 lub 375 mg/m^3. U ochotników badano wypływ śluzu z nosa, czynność płuc oraz objawy subiektywne. Przeprowadzono testy psychometryczne. Narażenie na toluen nie spowodowało zwiększenia wypływu śluzu i nie miało wpływu na wyniki badań spirometrycznych i badań pletyzmografii całego ciała. U badanych nie stwierdzono zmian zdolności wykonania 20 testów psychometrycznych. Bóle i zawroty głowy oraz poczucie zatrucia stwierdzano po narażeniu na toluen o stężeniu 375 mg/m^3. Narażenie na toluen o mniejszych stężeniach nie powodowało takich objawów (*Andersen* i in. 1983).

Wyniki 4 testów psychometrycznych u 12 ochotników narażanych na toluen o stężeniu 300 mg/m^3 przez 4,5 h, które przeprowadzono w 2 i 3,5 h po zakończeniu narażenia, nie różniły się od wyników uzyskanych przez te same osoby w atmosferze bez toluenu. Bóle głowy i objawy miejscowego podrażnienia występowały u tych osób częściej po narażeniu na toluen. W czasie narażenia u badanych osób wystąpiło niewielkie zwolnienie akcji serca (o 1 ÷ 2,5 uderzeń na minutę), (*Iregren* 1982).

Na działanie toluenu o stężeniu 300 mg/m^3 przez 4 h narażono 8 osób w wieku od 22 do 50 lat. Nie stwierdzono różnic w wynikach 4 testów psychometrycznych (czas reakcji prostej, czas reakcji z wyborem, przeszukiwanie wizualne i przeszukiwanie wizualne analogowe), które uzyskały osoby narażane w porównaniu do wyników uzyskanych przez te same osoby, gdy oddychały tylko czystym powietrzem (*Cherry* i in. 1983b). W celu uniknięcia sugestii stosowano w tym przypadku placebo. We wszystkich przypadkach zapach toluenu był maskowany olejkiem miętowym. Także u 20 ochotników narażanych na toluen o stężeniu 370 mg/m^3 przez 4 h wyniki testów psychometrycznych (taping, czas reakcji i test precyzji dłoni wg Purdue) nie różniły się od wyników uzyskanych po eksponowaniu tych samych osób na czyste powietrze (*Winneke* i in. 1976).

Grupę 43 drukarzy pracujących w narażeniu na toluen od 9 do 25 lat poddano doświadczalnemu narażeniu. Grupę kontrolną stanowiła odpowiednio dobrana grupa 43 osób, które wcześniej nie były na toluen narażane. Średni wiek osób w obu grupach wynosił 36 lat. Każda z osób była narażana na toluen o stężeniu 375 mg/m^3 lub eksponowana na czyste powietrze przez 6,5 h. Nie stwierdzono różnic w wynikach 10 testów psychometrycznych między osobami z grupy badanej a z grupy kontrolnej. Narażenie na toluen u osób badanych spowodowało: subiektywne odczucie zmęczenia, odczucie silnego, nieprzyjemnego zapachu, senność oraz podrażnienie oczu, błon śluzowych nosa i krtani, a ponadto zmniejszenie sprawności: manualnej, odróżniania kolorów i dokładności percepcji wizualnej (*Baelum* i in. 1985).

Echeverria i in. (1989) przeprowadzili badania, w trakcie których 42 studentów narażano na toluen o stężeniach 281 i 562 mg/m^3 przez 7 h w ciągu kolejnych trzech dni. Studenci wykonywali szereg testów psychometrycznych przed narażeniem oraz po 3 i 8 h od rozpoczęcia narażenia. Zestawy testów obejmowały ocenę: wzroku i słuchu, pamięci krótkotrwałej,

postrzegania, sprawności psychoruchowej, sprawności manualnej oraz nastroju, zmęczenia i zdolności słownej. Każdego dnia studenci stanowili wewnętrzną grupę kontrolną. Narażenie na toluen o stężeniu 562 mg/m^3 spowodowało zmniejszenie zdolności wykonywania testów: symboli cyfr (o 6%), wzoru pamięci (o 5%), rozpoznawania wzorów (o 12,1%), jednego otworu (o 6,5%) i śledzenia (o 3%). Narażanie na toluen o zwiększonym stężeniu powodowało nasilenie objawów w postaci bólu głowy i podrażnienia błon śluzowych. Objawy te były najsilniejsze pierwszego dnia narażenia. Stwierdzono zależność dawka-odpowiedź między wielkością narażenia a zasypianiem studentów. Objaw ten występował u 7% osób z grupy kontrolnej, u 14%, gdy stężenie toluenu wynosiło 281 mg/m^3 i u 22%, gdy stężenie wynosiło 562 mg/m^3. Autorzy badań stwierdzili jednak, że nie uzyskano jednoznacznego obrazu skutków działania neurotoksycznego toluenu spójnego z typem 1. klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia. Subtelne objawy działania związku wystąpiły jednak, gdy stężenia toluenu były zbliżone do stężenia 375 mg/m^3.

Grupa 32 mężczyzn i 39 kobiet została podzielona w sposób losowy na trzy grupy. Pierwsza grupa oddychała czystym powietrzem (grupa kontrolna), druga była narażana na toluen o stężeniu 375 mg/m^3, a trzecia była narażana na toluen o zmiennych stężeniach – 30--minutowe narażenia 14 razy dziennie. Każde narażenie rozpoczynało się wzrostem stężenia do osiągnięcia piku 1125 mg/m^3 po 5 min, a następnie stężenie zmniejszano do stężenia stabilnego 190 mg/m^3 przez 15 min. Średnie stężenie ważone toluenu wynosiło w ciągu całego narażenia 375 mg/m^3. U osób narażonych na toluen wystąpiło podrażnienie układu oddechowego, odczucie zatrucia, bóle i zawroty głowy. Wielkość narażenia miała niewielki wpływ na wyniki testów wykonawczych i wzrokowych. Badani uzyskali nieco gorsze wyniki testu czuwania przy braku różnic w wykonaniu testu kołeczkowego, testu czasu reakcji z wyborem i testu kolorów. Zróżnicowanie narażenia na toluen nie wpływało na obserwowane skutki jego działania (*Baelum* i in. 1990).

Wyniki badań ochotników zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wpływ toluenu na czynność układu nerwowego. Badania z udziałem ochotników

Grupa badana	Czas trwania narażenia	Wartość NOAEL, mg/m^3	Wartość LOAEL, mg/m^3	Piśmiennictwo
Ochotnicy (*n* = 16)	6 h	150 – testy psychometryczne (20 testów) objawy subiektywne badania spirometryczne	375 – objawy subiektywne (bóle głowy)	*Andersen* i in. 1983
Ochotnicy (*n* = 12)	4,5 h	300 – testy psychometryczne (4 testy)	300 – niewielkie spowolnienie akcji serca (*n* = 2,5 uderzeń na minutę) objawy subiektywne ból głowy i miejscowe podrażnienia	*Iregren* i in. 1986
Ochotnicy (*n* = 8)	4 h	300 – testy psychometryczne		*Cherry* i in. 1983b

cd. tab. 1.

Grupa badana	Czas trwania narażenia	Wartość NOAEL, mg/m^3	Wartość LOAEL, mg/m^3	Piśmiennictwo
Ochotnicy (n = 20)	4 h	340 – testy psychometryczne (4 testy)		*Winneke* i in. 1986
Ochotnicy, drukarze zatrudnieni 9 ÷ 25 lat w narażeniu (n = 43)	6,5 h	375 – testy psychometryczne	375 – objawy subiektywne (senność i zmęczenie) podrażnienie oczu i błon śluzowych nosa i krtani, zmniejszenie zdolności rozróżniania kolorów, sprawności manualnej, percepcji wzrokowej	*Baelum* i in. 1985
Ochotnicy (n = 42)	7 h przez trzy dni		562 – zmniejszenie zdolności wykonywania niektórych testów wykonawczych 281– zwiększenie tendencji do zasypiania	*Echeverria* i in. 1989

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Układ nerwowy, objawy subiektywne

Przeprowadzono znaczną liczbę badań przekrojowych, podczas których objawy narażenia na toluen u pracowników porównywano z objawami uzyskanymi od osób z odpowiednio dobranych grup kontrolnych. U osób narażonych występowały objawy subiektywne (znużenie, zaburzenia pamięci, trudności koncentracji, zmienność nastroju, odczucia depresyjne, podrażnienie, zaburzenia snu, parestezja i problemy z pożyciem seksualnym) oraz zaburzenia neuropsychologiczne (neurastenia i zaburzenia pamięci krótkoterminowej).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących objawów subiektywnych i wykonywania testów psychometrycznych u osób narażonych zawodowo, u których dominowało narażenie na toluen, zamieszczono w tabeli 2. Na podstawie przedstawionych wyników wskazano, że wartości NOAEL toluenu wpływające na zmniejszenie sprawności wykonywania testów psychometrycznych wynosiły około 375 mg/m^3. Mniejsze wartości NOAEL, rzędu 150 mg/m^3, stwierdzano w przypadku objawów subiektywnych.

Prace *Vrca* i in. (1995; 1996; 1997), które mogą być istotne z punktu widzenia ustalania wartości NDS toluenu, dotyczą zmian elektrofizjologicznych. Na podstawie wyników tych prac można przypuszczać, że subtelne objawy działania toluenu na układ nerwowy mogą występować w przypadku wieloletniego narażenia na związek o stężeniach rzędu 150 mg/m^3. Znaczenie tych objawów nie jest jednak dostatecznie poznane.

Tabela 2.

Skutki narażenia zawodowego pracowników narażanych głównie na toluen

Narażenie	Grupy badane	Skutki zdrowotne	Piśmiennictwo
Stężenie 560 mg/m^3, które uległo zmniejszeniu do 190 mg/m^3; średni okres narażenia 16,5 lat. Sporadycznie występowały większe stężenia	34 drukarzy narażanych na toluen 34 osoby narażone na różne rozpuszczalniki 34 osoby w grupie kontrolnej	wydłużenie czasu reakcji	*Iregren* 1982
Stężenie 375 mg/m^3 w trakcie prowadzenia badań; rok wcześniej dwukrotnie większe stężenia (nawet 1800 mg/m^3)	50 osób badanych 59 osób w grupie kontrolnej	brak wpływów na wykonywanie testów psychometrycznych (czas reakcji, sprawność manualna, pamięć, szybkość wykonywania zadań)	*Cherry* i in. 1983b
Stężenie 3,5 ÷ 525 mg/m^3	193 kobiety narażane na toluen 65 nienarażanych robotników	zwiększenie częstości występowania takich objawów subiektywnych, jak: podrażnienie oczu i błon śluzowych nosa, niezwykły smak i zapach, suchość krtani, uczucie podchmielenia i bóle głowy	*Leo* (1988)
W 1985 r. średnio dla dwóch podgrup osób badanych 43 i 157 mg/m^3; przed 1980 r. stężenia przekraczały 300 mg/m^3	grupa badana 30 drukarzy narażanych przez średnio 29 lat grupa kontrolna 72 mężczyzn	u dużego odsetka osób badanych stwierdzono zmęczenie (60%), problemy z pamięcią krótkoterminową (60%), trudności z koncentracją (10%) i zmienność nastroju (27%) wyniki testów psychometrycznych były gorsze niż w grupie kontrolnej autorzy stwierdzili, że narażenie na związek o stężeniach poniżej 157 mg/m^3 może wywoływać objawy neurastenii; skutkiem narażenia przewlekłego (25 lat) może być zmniejszenie zdolności pamięci przestrzennej	*Orbaek, Nise* 1989

cd. tab. 2.

Narażenie	Grupy badane	Skutki zdrowotne	Piśmiennictwo
Grupa badana – 330 mg/m^3 Grupa kontrolna – 50 mg/m^3	grupa badana – 30 kobiet grupa kontrolna – 50 osób	istotna statystycznie różnica wykonywania testów sprawności manualnej, skanningu wzrokowego, pamięci werbalnej. Brak było skutków klinicznych działania toluenu. Nie wyjaśniono czy te zaburzenia są odwracalne, czy też stanowią zapowiedź znacznie poważniejszych objawów	*Foo* i in. 1990
Średnie stężenie 360 mg/m^3 przez stężenie kwasu hipurowego w moczu 2,7 g/l 300 osób w grupie kontrolnej. Stężenie kwasu hipurowego w moczu < 1,6 g/l	z grupy 300 osób wybrano 40 o normalnym słuchu grupa kontrolna nienarażana na toluen	zaburzenia słuchowych potencjałów wywoławczych. Według autorów toluen może modyfikować mechanizmy fizjologiczne przewodzenia bodźców nawet przy braku jakichkolwiek klinicznych objawów neuropatii	*Abbatte* i in. 1993
Pomiary toluenu we krwi w piątek po zakończeniu zmiany. Stężenia < 0,22 ÷ 7,37 mg/l w części przekraczającej wartość zalecaną 1 mg/l	59 drukarzy	brak wpływu na widzenie w kolorze	*Muttray* i in. 1995
Stężenia toluenu we krwi rano w środę! 0,036 mg/l w grupie badanej i 0,096 mg/l w grupie kontrolnej. Stężenie kwasu hipurowego w moczu: 0,48 g/g kreatyniny grupa badana 0,223 g/g kreatyniny grupa kontrolna. Wartości BEI (ACGIH 2004) toluen we krwi 0,05 mg/l kwas hipurowy w moczu 1,6 g/g kreatyniny	grupa badana 49 drukarzy grupa kontrolna 59 osób nienarażanych narażeni przez około 20 lat	nie stwierdzono różnic poznawczych potencjałów wywołanych VEP 300	*Vrca* i in. 1997
Stężenia toluenu we krwi rano w środę! 0,036 mg/l w grupie badanej i 0,096 mg/l w grupie kontrolnej. Stężenie kwasu hipurowego w moczu: 0,48 g/g kreatyniny grupa badana 0,223 g/g kreatyniny grupa kontrolna. Wartości BEI (ACGIH 2004) toluen we krwi 0,05 mg/l kwas hipurowy w moczu 1,6 g/g kreatyniny	grupa badana 49 drukarzy grupa kontrolna 59 osób nienarażanych narażeni przez około 20 lat	badano wzrokowe potencjały wywołane N 75, P 100 i N 145 w grupie narażanej amplitudy były istotnie większe, a okres latencji był istotnie dłuższy przy fali P 100	*Vrca* i in. 1995

cd. tab. 2.

Narażenie	Grupy badane	Skutki zdrowotne	Piśmiennictwo
Stężenia toluenu we krwi rano w środę! 0,036 mg/l w grupie badanej i 0,096 mg/l w grupie kontrolnej. Stężenie kwasu hipurowego w moczu: 0,48 g/g kreatyniny grupa badana 0,223 g/g kreatyniny grupa kontrolna. Wartości BEI (ACGIH 2004) toluen we krwi 0,05 mg/l kwas hipurowy w moczu 1,6 g/g kreatyniny	grupa badana 49 drukarzy grupa kontrolna 59 osób nienarażanych narażani przez około 20 lat	badano słuchowe potencjały wysyłane z pnia mózgu; u osób narażanych stwierdzono istotne wydłużenie latencji fali P 1, zmniejszenie amplitudy fal: P1, P3, P4 i P5; autorzy stwierdzili, że zmiany spowodowane narażeniem na lotne związki organiczne są zlokalizowane w narządzie Cortiego i w nerwie słuchowym	*Vrca* i in. 1996
Stężenie toluenu w próbach krwi pobranych przed zakończeniem zmiany średnio 1,25 mg/l ± 0,37 mg/l; wartość BAT (DFG 2006) 1 mg/l	29 pracowników narażenie średnio 4,9 lat (od 1 ÷ 13 lat) średni wiek 25,6 lat grupa kontrolna (n = 29) średni wiek 25,1 lat	w grupie badanej stwierdzono zaburzenia pamięci krótkoterminowej, uwagi i koncentracji, skaningu wzrokowego i sprawności manualnej	*Boey* i in. 1997

Wątroba

U 47 osób pracujących w narażeniu na toluen o stężeniach poniżej 300 mg/m^3 stwierdzono istotny wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (*Svensson* i in. 1992a). Zależność tę obserwowano także po wykluczeniu z badań osób nadużywających alkoholu. Aktywność innych enzymów wskazujących na zaburzenia czynności wątroby nie uległa zmianie. Nie obserwowano zależności skutku od skumulowanego narażenia. Ze względu na możliwy jednak wpływ spożycia alkoholu i brak wyników badań eksperymentalnych popierających tę obserwację, wyniki badań można uznać za wątpliwe.

W porównaniu do osób z grupy kontrolnej u 94 osób (38 mężczyzn i 56 kobiet) narażonych zawodowo na toluen o stężeniu 160 mg/m^3 nie stwierdzono: istotnych zmian aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma glutamylotranspeptydazy i całkowitej bilirubiny w surowicy krwi (*Yin* i in. 1987).

Nerki

Wdychanie toluenu w celach narkotycznych powodowało znaczną liczbę objawów działania związku na nerki, w tym były to również skutki nieodwracalne w postaci śródmiąższowego zapalenia nerek (*O'Brien* i in. 1971; *Screicher* i in. 1981; *Venkatamran* 1981; *Russ* i in. 1981).

Wyniki badań osób narażonych na toluen w warunkach przemysłowych nie są jednoznaczne. *Ng* i in. (1990) wykonywali oznaczenia poziomu albuminy i białka wiążącego retinol (RBP) w moczu 45 malarzy narażanych głównie na toluen o stężeniach mniejszych od 376 mg/m^3 oraz u osób w grupie kontrolnej. Wykonywano także oznaczenia kwasu hipurowe-

go i *o*-krezolu w moczu w celu oceny wielkości wchłaniania toluenu. U około 70% pracowników stężenia *o*-krezolu były większe niż wartość BEI (*biological exposure index*) równa 0,5 mg/l (ACGIH 2004) i odpowiadająca stężeniu toluenu w powietrzu równemu 188 mg/m^3. Średnie stężenie RBP w moczu (150 μg/g kreatyniny) i częstość występowania (33%) wartości powyżej 95% poziomu odcięcia były większe niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 88 μg/g kreatyniny i 4,4%). Stężenia albuminy nie różniły się w obu grupach. Stężenia RBP w moczu były skorelowane (r = 0,399; p < 0,006) ze stężeniami *o*-krezolu. Wyniki te wskazują na możliwość wczesnych zaburzeń czynności kanalików nerkowych zależnych od wielkości narażenia na toluen.

Celem pracy *Askergrena* i in. (1981) było porównanie wydalania markerów czynności kłębuszków i kanalików nerkowych u pracowników narażonych na rozpuszczalniki organiczne oraz u tych, którzy nie byli narażeni. Grupa badana składała się ze 134 osób narażonych na działanie: styrenu, toluenu i ksylenu. Stężenia toluenu w powietrzu wynosiły 300 ÷ 400 mg/m^3. Grupa kontrolna składała się z 48 osób nienarażanych na toluen. Wydalanie albuminy w moczu w grupie badanej było istotnie większe niż u osób w grupie kontrolnej. Wydalanie β_2-mikroglobuliny w moczu (β_2-M) było zbliżone u osób w obu grupach. Nie stwierdzono zmian czynności nerek u 118 malarzy w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Osoby narażane pracowały średnio przez 9 lat, a w czasie badań stężenia toluenu w powietrzu określono na około 94 mg/m^3 (*Franchini* i in. 1983).

Układ krążenia

Badano 325 drukarzy narażanych na toluen o stężeniach około 375 mg/m^3 przez 20 lat. Stwierdzono niewielkie podwyższenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. U 133 osób mierzono ciśnienie krwi przed przerwą w pracy i po przerwie trwającej 6 tygodni. Przerwa spowodowała istotne obniżenie ciśnienia. Nie stwierdzono zmian ciśnienia rozkurczowego (*Morck* i in. 1985).

U 94 osób (38 mężczyzn i 56 kobiet) narażonych zawodowo na toluen o średnim stężeniu 160 mg/m^3 nie stwierdzono istotnych zmian w: wartości hematokrytu, stężeniu hemoglobiny czy liczbie erytrocytów we krwi w stosunku do wyników osób z grupy kontrolnej. Stwierdzono u nich jedynie marginalne zwiększenie liczby leukocytów (*Yin* i in. 1987).

Badania epidemiologiczne

Wyniki badań przekrojowych prowadzonych w warunkach narażenia zawodowego na toluen podano w poprzednim rozdziale.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości DL_{50} po podaniu toluenu dożołądkowo, dootrzewnowo i na skórę zamieszczono w tabeli 3. Wartości RD_{50} u myszy wynosiły 12 590 mg/m^3 (*Muller, Greff* 1984); 12 650 mg/m^3 (*de Ceaurriz* i in. 1981) i 19 875 mg/m^3 (*Nielsen, Alarie* 1982).

Tabela 3.

Wartości LC_{50} i DL_{50} toluenu ustalone na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach (*Ostergaard* 2000)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LC_{50} lub DL_{50}
Szczur	inhalacyjna 1 h	> 100 000 mg/m^3
Szczur	inhalacyjna 6 h	22 000 ÷ 23 500 mg/m^3
Szczur	inhalacyjna 6,5 h	45 800 mg/m^3
Mysz	inhalacyjna 6 h	24 000 ÷ 27 900 mg/m^3
Mysz	inhalacyjna 6 h	26 000 mg/m^3
Mysz	inhalacyjna 7 h	14 900 mg/m^3
Szczur	Pokarmowa	7,5 g/kg
Szczur	Pokarmowa	5,9 g/kg
Szczur	Pokarmowa	5,5 g/kg
Szczur	Pokarmowa	5,6 g/kg
Szczur	Pokarmowa	7,0 g/kg
Królik	Dermalna	12,4 g/kg
Szczur	dootrzewnowa	1,6 g/kg
Mysz	dootrzewnowa	2,15 g/kg

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wartości NOAEL i LOAEL dla różnych skutków działania toluenu na zwierzęta eksperymentalne narażane drogą inhalacyjną zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wartości LOAEL i NOAEL toluenu ustalone na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach

Gatunek zwierząt	Wielkość narażenia	Czas narażenia	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur	30 000 mg/m^3	4 ÷ 6,5 h	wartość DL_{50}	*Pozzani* i in. 1959; *Smyth* i in. 1969
Szczur	3750 mg/m^3	2 tygodnie	wartość LOAEL dla toksycznego działania na słuch	*Pryor* i in. 1984
Szczur	3750 mg/m^3	9 ÷ 21 dni ciąży	wartość LOAEL dla zmniejszenia masy urodzeniowej i zaburzeń rozwoju płodów	*Thiel, Chahoud* 1997
Szczur	2625 mg/m^3	16 tygodni	wartość NOAEL dla toksycznego działania na słuch	*Pryor* i in. 1984
	2250 mg/m^3		wartość LOAEL – zniszczenie nabłonka węchowego, zmiany zwyrodnieniowe nabłonka układu oddechowego, uszkodzenie nerek	*Huff* 1990

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Wielkość narażenia	Czas narażenia	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur	2250 mg/m^3	9 ÷ 21 dni ciąży	wartość NOAEL – zmniejszenie masy urodzeniowej i zaburzenia rozwoju płodu	*Thiel, Chahoud* 1997
Szczur	1125 mg/m^3	2 lata	wartość NOAEL – uogólnione działanie toksyczne	*Gibson, Hardisty* 1983

Przeprowadzono badania, w trakcie których szczury (samce i samice szczepu F344/N) były narażane na toluen o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 112; 375 i 1125 mg/m^3 (*Gibson, Hardisty* 1983). Zwierzęta narażano 6,5 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez dwa lata. Po zakończeniu narażenia u zwierząt nie stwierdzono różnic masy ciała, zmian hematologicznych lub zmian biochemicznych we krwi lub moczu w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Na podstawie wyników badań sekcyjnych nie wykazano u narażanych zwierząt zmian patologicznych i histopatologicznych. Stężenie toluenu 1125 mg/m^3 można uznać za wartość NOAEL.

W innym eksperymencie szczury były narażane w tych samym okresie na toluen o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 2250 i 4500 mg/m^3 (*Huff* 1900). Narażenie na toluen o stężeniu 4500 mg/m^3 spowodowało zmniejszenie masy ciała zwierząt o 4 ÷ 8% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono objawów klinicznych zatrucia lub różnic w okresie przeżycia między zwierzętami w grupach. Zniszczenie nabłonka węchowego i zmiany zwyrodnieniowe nabłonka układu oddechowego występowały istotnie częściej u zwierząt narażanych na toluen. Narażenie na toluen powodowało także niewielkie zwiększenie częstości występowania owrzodzenia przedżołądka i uszkodzenia nerek. Wartość LOAEL dla tych skutków działania toluenu ustalono na poziomie 2250 mg/m^3.

Przeprowadzono szereg badań dotyczących wpływu narażenia na toluen na zaburzenia słuchu u zwierząt (*Pryor* i in. 1983; 1984; *Rebert* i in. 1983; *Loquet* i in. 1999). Zależność dawka-odpowiedź między wielkością narażenia na toluen i utratą słuchu badano w serii eksperymentów przeprowadzonych na szczurach (*Pryor* i in. 1984). Stwierdzono, że zaburzenia słuchu u szczurów występowały, gdy stężenia toluenu w powietrzu i okres narażenia przekroczyły określony próg. Nie stwierdzono działania szkodliwego związku, gdy zwierzęta były narażane na toluen o stężeniu 2625 mg/m^3 przez 16 h dziennie w ciągu 16 tygodni (wartość NOAEL). Narażenie zwierząt w tym samym czasie na związek o stężeniu 3750 mg/m^3 spowodowało obniżenie progu słuchu (wartość LOAEL).

Na podstawie wyników badań z zastosowaniem mikroskopu elektronowego stwierdzono, że narażenie zwierząt na toluen o stężeniach około 5000 mg/m^3 przez 2 ÷ 4 tygodnie spowodowało istotne zmniejszenie liczby komórek włoskowatych w narządzie Cortiego (*Loquet* i in. 1999; *Johnson, Canlon* 1994).

Ze względu na dużą liczbę informacji dotyczących skutków ostrego i przewlekłego działania toluenu na ludzi wyniki badań eksperymentalnych nie wnoszą istotnych informacji służących do wyznaczenia wartości NDS toluenu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze na ludzi

Przeanalizowano: świadectwa zgonów, dane uzyskane w wyniku autopsji oraz uzyskane z rejestru nowotworów 1020 drukarzy zatrudnionych w drukarniach rotograwiurowych od 1925

do 1985 r. i narażanych na toluen o stężeniach 25 ÷ 1690 mg/m^3 (*Svensson* i in. 1990). Nie stwierdzono zwiększonej liczby zgonów – 129 zgonów w stosunku do 125 oczekiwanych (SMR = 1,03 – standaryzowany wskaźnik umieralności) czy zwiększenia umieralności w wyniku chorób nienowotworowych. Nie stwierdzono także nadwyżek liczby nowotworów, z wyjątkiem nowotworów układu oddechowego. Nie uwzględniono jednak wpływu takich czynników zakłócających, jak palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu.

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Istnieje znaczna liczba wyników badań wskazujących na brak działania mutagennego toluenu u standardowych szczepów *Salmonella typhimurium*. W związku z tym toluen jest uważany za związek, który nie ma działania mutagennego w teście Amesa (*Ostergaard* 2000).

Toluen nie wydaje się indukować istotnego biologicznie zwiększenia mutacji, wymian chromatyd siostrzanych, mikrojąder lub uszkodzeń DNA w warunkach in vitro w komórkach ssaków w dawkach mniejszych niż dawki działające cytotoksycznie. Badano także działanie klastogenne toluenu. Uważa się, że toluen został wystarczająco przebadany i jest uważany za związek, który nie ma działania genotoksycznego w warunkach in vivo (*Ostergaard* 2000; Toxicological… 2000).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Szczury F344 (po 120 samic i samców) narażano na toluen (99,98%) o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 113; 374 lub 1121 mg/m^3 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lata. U badanych zwierząt nie stwierdzono zwiększenia liczby nowotworów, lecz jedynie zmiany rozrostowe, zapalne i zwyrodnieniowe uznane za spójne z historycznymi danymi dla grup kontrolnych i fizjologiczną odpowiedzią na przewlekłe narażenie na toluen (*Gibson, Hardisty* 1983).

Ungvary i in. (1980) narażali 27 samców i 30 samic szczura na toluen o stężeniu 100 mg/m^3 przez 6 miesięcy. U zwierząt stwierdzono zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie masy wątroby i stężenia cytochromu P-450. Zmiany histopatologiczne występujące w wątrobie uznano za kompensacyjną, fizjologiczną odpowiedź na narażenie.

Grupy 60 samców i samic myszy szczepu B6C3F1 narażano na toluen o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 450; 2250 i 4500 mg/m^3 przez 6,5 h dziennie, 5 dni w tygodniu w ciągu 2 lat. Nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych i nienowotworowych w tkankach badanych zwierząt (NTP 1990).

Grupy 60 samców i samic szczura szczepu F344/N narażano 6,5 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lata na toluen o stężeniach: 0; 2250 i 4500 mg/m^3. U prawie wszystkich zwierząt wystąpiły objawy nefropatii. W nabłonku nosa i układu oddechowego wystąpiły zmiany zwyrodnieniowe w postaci stanu zapalnego w części nosowej i metaplazji nabłonka węchowego (głównie u samic). U samców nie stwierdzono występowania zależnych od narażenia na toluen nowotworów, a stwierdzone u samic nieliczne guzy o różnej lokalizacji nie były związane z narażeniem na toluen. Eksperci U.S. National Toxicology Program (NTP 1990) stwierdzili brak dowodów działania rakotwórczego toluenu u szczurów i myszy narażanych na związek o stężeniach do 4500 mg/m^3.

Toluen został zaliczony do kategorii 3. w klasyfikacji IARC, kategorii D w klasyfikacji EPA i do kategorii A4 w klasyfikacji ACGIH (ACGIH 2004), czyli do substancji nie zaliczanych do czynników rakotwórczych dla ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

Badaniom poddano 20 mężczyzn (średni wiek 48,2) narażanych zawodowo na toluen o stężeniach 30 ÷ 416 mg/m^3 (średnio 142 mg/m^3) pracujących w drukarni (średnio przez 25 lat) oraz odpowiednio dobrane osoby tworzące grupę kontrolną. W grupie narażanej stwierdzono istotnie zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH) i wolnego testosteronu. Nie stwierdzono korelacji między skumulowanym narażeniem i stężeniem hormonów. U 8 pracowników poziomy FSH i LH wzrosły w ciągu 4 tygodni wakacji, co wskazuje na odwracalność obserwowanego zjawiska. Opisywane skutki były niewielkie, a poziomy hormonów mieściły się w zakresie wartości referencyjnych (*Svensson* i in. 1992a).

W innych badaniach przeprowadzonych przez *Svenssona* i in. (1992b) ocenie poddano pracowników dwóch drukarni A i B. Średni okres pracy w drukarni A (n = 28) wyniósł 18 lat, a w drukarni B (n = 19) 14,5 lat. W drukarni A wyodrębniono trzy grupy osób, które narażano odpowiednio na stężenia toluenu wynoszące: < 19 ; 19 ÷ 37 lub 37 ÷ 56 mg/m^3. W drukarni B narażano ludzi na toluen o stężeniach: 75 ÷ 94; 130 ÷ 169 lub > 169 mg/m^3. Na podstawie otrzymanych wyników nie stwierdzono różnic w wielkości stężenia hormonów między całą grupą badaną a grupą kontrolną, jednakże młodsi pracownicy narażeni na toluen mieli mniejsze stężenia: FSH, LH i testosteronu w osoczu krwi, a wraz ze wzrostem narażenia ulegało zmniejszeniu stężenie LH i testosteronu. Nie stwierdzono korelacji między skumulowanym narażeniem a wielkością stężenia hormonów. Zaobserwowane skutki narażenia na toluen nie mogą być uważane za skutki szkodliwe, gdyż wielkości stężenia hormonów mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, a skutki działania toluenu były odwracalne.

Przeprowadzono również badania doświadczalne z udziałem ochotników, kobiet i mężczyzn w wieku 19 ÷ 45 lat. Kobiety w fazie pęcherzykowej i w fazie ciałka żółtego cyklu miesięcznego oraz mężczyzn narażano w sposób przypadkowy na toluen o stężeniu 187 mg/m^3 lub eksponowano na czyste powietrze przez 3 h. Próby krwi pobierano: 3 h przed narażeniem, w trakcie badań i 3 h po zakończeniu badań. Narażenie na toluen nie spowodowało zmiany profilu sekrecji LH i FSH, jakkolwiek stwierdzono niewielki wpływ narażenia na wydzielanie LH u mężczyzn i kobiet w fazie ciałka żółtego. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie zostało wyjaśnione (*Luderer* i in. 1999).

W badaniu przekrojowym poddano badaniu ankietowemu, zgodnie z europejskim kwestionariuszem dotyczącym bezpłodności i zmniejszonej zdolności do posiadania potomstwa, 150 mężczyzn i 90 kobiet zatrudnionych w drukarniach. Współczynnik zdolności do posiadania potomstwa FR (*fecundability ratio*) określono na podstawie czasu do zajścia w ciążę (TTP) lub okresu stosunków bez stosowania środków antykoncepcyjnych nieprowadzących do ciąży (PUNP). Uwzględniono wpływ potencjalnych czynników zakłócających. U mężczyzn narażanych na toluen o różnych stężeniach (małe < 38 mg/m^3, średnie 38 ÷ 110 mg/m^3 i duże 180 < 700 mg/m^3) i ich partnerek nie stwierdzono zaburzeń zdolności do posiadania potomstwa. U kobiet narażanych na toluen wyłącznie o małych stężeniach (< 38 mg/m^3) zdolność do posiadania potomstwa uległa zmniejszeniu (FR: zerowy, 47- i 95-procentowy przedział ufności 0,29 ÷ 0,77).

Oceniono zaburzenia miesiączkowania u 231 kobiet narażonych na toluen (170 ÷ 550 mg/m^3, średnio 300 mg/m^3) i innych kobiet z tego zakładu narażonych w znacznie mniejszym stopniu (0 ÷ 95 mg/m^3) oraz w grupach nienarażanych (n = 187). Stwierdzono, że

narażenie na toluen nie powodowało u badanych kobiet zaburzeń miesiączkowania (*Ng* i in. 1992a).

Porównano liczbę spontanicznych poronień u 55 kobiet (na 105 ciąż) narażonych na toluen o stężeniach 170 ÷ 550 mg/m^3 (średnio 300 mg/m^3) z danymi uzyskanymi od 31 kobiet (na 68 ciąż) pracujących na innym oddziale (stężenia toluenu 0 ÷ 90 mg/m^3) oraz z grupą nienarażaną na toluen (190 kobiet, 444 ciąże). Uwzględniono możliwy wpływ na przebieg ciąży czynników zakłócających. Liczba spontanicznych poronień w grupie o największym narażeniu wynosiła 12,4 na 100 przypadków i była istotnie większa niż w pozostałych grupach (2,9/100 i 4,5/100). U kobiet narażanych na toluen stwierdzono istotną różnicę w liczbie spontanicznych poronień przed rozpoczęciem pracy (2,9/100) i w trakcie pracy (12,6/100), (*Ng* i in. 1992a).

Przedstawione wyniki narażenia na rozpuszczalniki organiczne potwierdzają hipotezę, że rozpuszczalniki organiczne mogą wpływać na regulację hormonalną lub, że ta grupa związków powoduje zwiększenie liczby spontanicznych poronień. Kobiety w ciąży lub te, które mają zamiar zajść w ciążę, nie powinny więc pracować w narażeniu na rozpuszczalniki organiczne.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach stosowano toluen o bardzo dużych stężeniach. Zależne od wielkości stężenia toluenu zmniejszenie liczby plemników i zmniejszenie masy najądrzy stwierdzono u szczurów narażanych na związek o stężeniu 7500 mg/m^3 przez 6 h dziennie w ciągu 90 dni. Wartość NOAEL dla takiego skutku określono na poziomie 2250 mg/m^3 (*Ono* i in. 1996).

Zmniejszenie masy płodów i masy urodzeniowej oraz opóźnienia w rozwoju potomstwa stwierdzono na podstawie znacznej liczby publikacji (*da Silva* i in. 1990; *Hass* i in. 1999; *Hougaard* i in. 1999; *Hudak, Ungvary* 1978; *Thiel, Chahoud* 1997). Wartości LOAEL mieściły się w zakresie 3750 ÷ 7500 mg/m^3 z wyjątkiem dwóch prac, w których wartość LOAEL wyniosła około 1100 mg/m^3 (*da Silva* i in. 1990; *Hudak, Ungvary* 1978). Prace te jednak nie były w pełni wartościowe ze względu na sposób zaplanowania eksperymentu. Wartości NOAEL toluenu określono na poziomie 1500 ÷ 2800 mg/m^3. Za wartość LOAEL dla skutków behawioralnych działania toluenu przyjęto stężenie 4500 mg/m^3 i nie określono wartości NOAEL (*Ostergaard* 2000).

Courtney i in. (1986) stwierdzili wystąpienie objawów działania fetotoksycznego u myszy narażanych na toluen o stężeniu 1500 mg/m^3. *Jones* i *Balster* (1998) stwierdzili zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie przyrostu masy po urodzeniu i zmniejszenie szybkości odruchów przy braku działania toksycznego u matek, gdy stężenie toluenu wynosiło 7500 mg/m^3. Stężenie 1500 mg/m^3 przyjęto za wartość NOAEL toluenu.

Hougaard i in. (1999) badali wpływ narażenia na toluen samic szczura na rozwój potomstwa. Samice narażano między 7. i 20. dniem ciąży na toluen o stężeniu 6750 mg/m^3 przez 6 h dziennie. Nie zaobserwowano objawów toksycznego działania toluenu na matki. Masa ciała potomstwa z matek narażonych była o 17% mniejsza bezpośrednio po urodzeniu niż potomstwa w grupie kontrolnej i uległa wyrównaniu w 10. dniu życia. Wyniki badań neurobehawioralnych potomstwa nie wykazały wpływu narażenia na czynności motoryczne (*rotarod*), spontaniczną aktywność lokomotoryczną (otwarte pole) oraz reakcję na hałas. Pomiar potencjałów

wywołanych z pnia mózgu ujawnił niewielki wpływ narażenia na toluen u samców. Badania procesu uczenia się i pamięci prowadzono z zastosowaniem labiryntu wodnego Morrisa. Nie stwierdzono różnic w wykonywania testu przez samce, natomiast samice z grupy narażanej potrzebowały istotnie więcej czasu na lokalizację platformy. Podczas badania zwierzęta narażano na toluen tylko o jednym bardzo dużym stężeniu, dlatego trudno jest ocenić znaczenie otrzymanych wyników.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Toluen ulega wchłanianiu przez płuca. Retencja związku wynosi około 50 ÷ 60%. Wchłanianie przez skórę ma miejsce w przypadku kontaktu z ciekłym toluenem. Szybkość wchłaniania wynosi 0,69 mg/cm^2/h (ACGIH 2001). Wchłanianie toluenu przez skórę z fazy gazowej nie ma znaczenia. Ilość toluenu wchłonięta tą drogą wynosi około 1% ilości wchłoniętej przez płuca (*Riihimaki, Pfaffli* 1978).

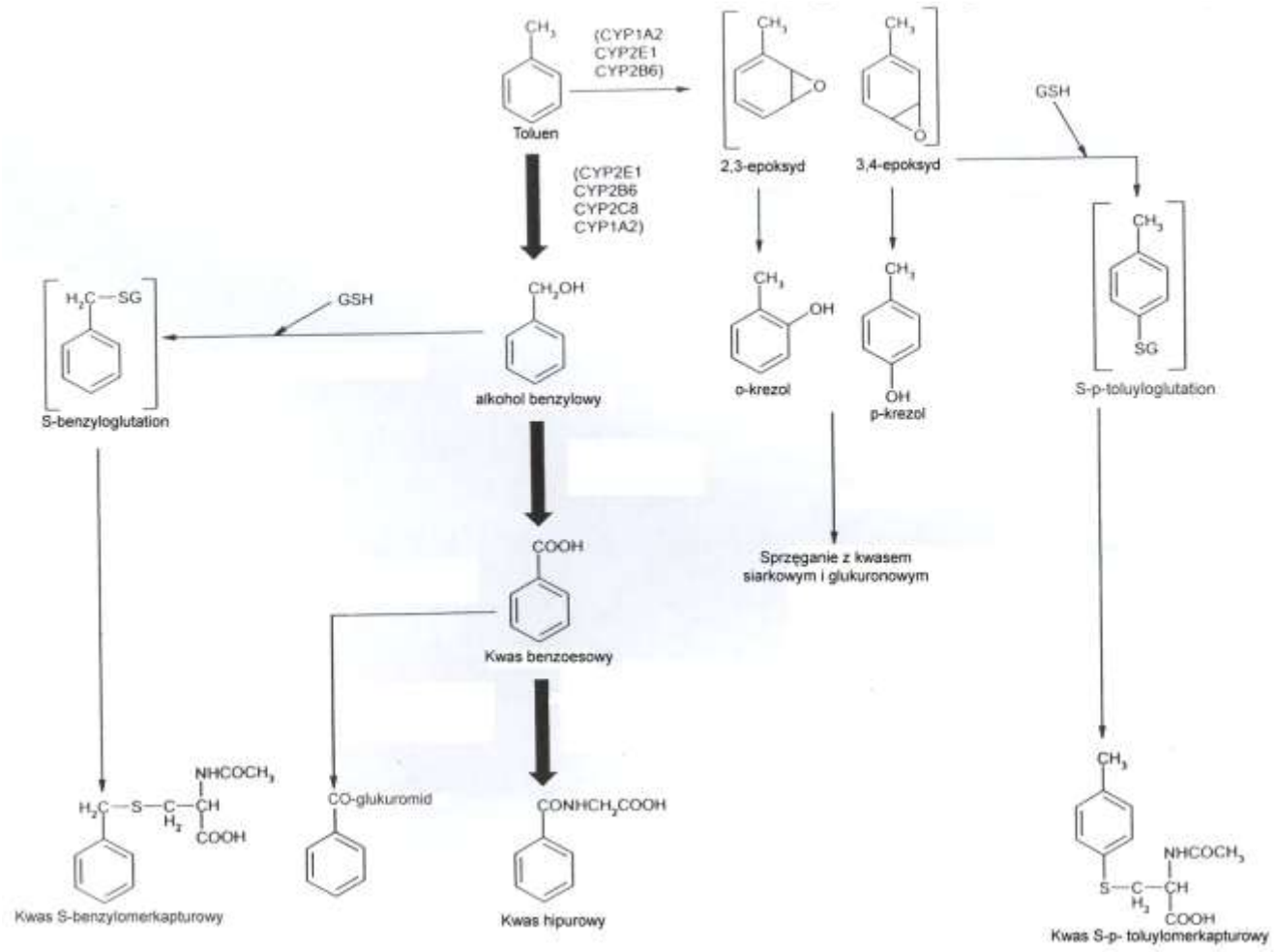
Wchłanianie toluenu z przewodu pokarmowego zachodzi wolniej niż przez płuca. U szczurów stężenie związku we krwi osiągnęło wartość maksymalną po 2 h od podania. Wydajność wchłaniania z przewodu pokarmowego u szczurów wynosiła 100% (*Pykko* i in. 1977).

Rozmieszczenie i metabolizm

Współczynnik podziału krew-powietrze w temperaturze 37 °C wynosi dla toluenu 11,2 ÷ 15,6. Rozmieszczenie toluenu w organizmie jest zależne od wartości współczynników podziału tkanka-krew. U królika współczynniki te wyniosły dla mózgu, serca, wątroby i jelit 2,3, dla mięśni – 1,6, dla tkanki tłuszczowej – 74,3, a dla tkanki łącznej i płuc – 1,9 (*Sato* i in. 1974). Toluen przenika przez łożysko. Po 2 h od zakończenia 24-godzinnego narażenia inhalacyjnego na toluen o stężeniach 1375 lub 2700 mg/m^3 stężenie toluenu we krwi płodów wynosiło 74% stężenia we krwi matek (*Ungvary* 1984).

Metabolizm toluenu zachodzi głównie na drodze utleniania. Wyniki badań prowadzonych u osób narażonych zawodowo lub u ochotników wskazują, że większość toluenu ulega utlenieniu do alkoholu benzylowego, a następnie do kwasu benzoesowego. W niewielkim odsetku związku wchłoniętego drogą inhalacyjną ma miejsce hydroksylacja pierścienia z utworzeniem *meta*- i *para*-krezolu.

Schemat przemiany toluenu u ludzi i zwierząt zamieszczono na rysunku 1.



Rys. 1. Schemat metabolizmu toluenu u ludzi i zwierząt (za Toxicological… 2000)

Wydalanie

Według *Pierce* i in. (2002), którzy narażali 33 mężczyzn na toluen znakowany stabilnym izotopem ($^2H_8$) o stężeniu 188 mg/m^3, wydalaniu w postaci niezmienionej w powietrzu wydychanym uległo 13,1± 6,16% wchłoniętej dawki. W moczu 74,9±6,42% znacznika wydaliło się w postaci kwasu hipurowego: 0,307±0,224% jako *o*-krezol, 0,53±0,438% jako *m*-krezol oraz 11,1 ±3,81% jako *p*-krezol.

Niezmieniony toluen ulegał eliminacji z krwi po zakończeniu narażenia inhalacyjnego ochotników na toluen o stężeniu 374 mg/m^3 przez 4 h zgodnie z trójprzedziałowym modelem otwartym. Wartości biologicznych okresów półtrwania poszczególnych faz wynosiły 4 min oraz 1,8 i 24,5 h (*Kostrzewski*, *Piotrowski* 1991).

U drukarzy narażonych na toluen o stężeniach 35 ÷ 246 mg/m^3 przez 5 dni biologiczny okres półtrwania w tkance tłuszczowej wyniósł średnio 79 h (44 ÷ 178 h), (*Nise* i in. 1989). Wydalanie kwasu hipurowego i *o*-krezolu miało charakter jednofazowy z biologicznym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio 2 ÷ 3 h (*Piotrowski* 1977) i 3 h (*Baelum* i in. 1987).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Dokładny mechanizm działania toksycznego toluenu nie jest znany. Przypuszcza się, że toluen może zmieniać lipidową strukturę błony komórkowej i wpływać na komunikację między komórkami oraz przepływ jonów i/lub cząstek organicznych. Toluen reaguje z hydrofobową częścią białek komórki i wpływa na aktywność związanych z błoną enzymów lub specyficzność receptorów (*Ostergaard* 2000).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Przeprowadzono szereg badań dotyczących możliwej interakcji toluenu i alkoholu etylowego. *Iregren* i in. (1986) narażali ochotników na toluen o stężeniu 300 mg/m^3 przez 4 h, następnie na etanol w dawce 15 mmol/kg, a także podawano im oba czynniki łącznie lub stosowano warunki kontrolne bez narażania. Badając wpływ obu związków na wykonywanie czterech testów (czas reakcji z wyborem, czas reakcji prostej, odtwarzanie pamięciowe i rozpoznawanie kolorów), nie stwierdzono interakcji związków. Z kolei *Cherry* i in. (1983a) stwierdzili, że alkohol w dawce 0,4 ml/kg masy ciała powodował istotne zaburzenia wykonywania testów psychomotorycznych. Toluen o stężeniu 300 mg/m^3 nie powodował tego typu objawów, a po podawaniu łącznym stwierdzano niewielką tendencję do zwiększania zaburzeń w wykonywaniu testów. Otrzymane wyniki wskazują raczej na brak interakcji toksykodynamicznych.

Stwierdzono, że u ochotników narażanych na toluen o stężeniu 300 mg/m^3 przez 4,5 h podawanie etanolu w 70 ÷ 85 min po rozpoczęciu narażenia inhalacyjnego powodowało zwiększenie stężenia toluenu we krwi z 7,4 do 12,5 μmol/l. Eliminacja toluenu z krwi uległa spowolnieniu w wyniku zahamowania metabolizmu toluenu przez etanol (*Wallen* i in. 1984). Spowolnienie metabolizmu toluenu przez etanol w trakcie łącznego narażenia ochotników na te związki stwierdzili także *Riihimaki* i in. (1982). *Waldron* i in. (1983) stwierdzili jednak, że jakkolwiek w warunkach eksperymentalnego narażenia na toluen jednoczesne podanie etanolu powoduje inhibicję metabolizmu toluenu, to u pracowników narażonych na toluen najmniejsze stężenia tego związku w krwi występowały u osób regularnie pijących etanol. Świadczy to o indukcji metabolizmu toluenu przez etanol.

Przeprowadzono także badania dotyczące interakcji toluenu z innymi rozpuszczalnikami organicznymi w warunkach narażenia ochotników (*Wallen* i in. 1985; *Tardiff* i in. 1991; *Jakubowski, Kostrzewski* 1989). Podsumowania wyników tych prac dokonał *Ikeda* (1995), wskazując, że wystąpienie tej interakcji jest możliwe powyżej pewnej granicy stężeń toluenu i nie powinny one występować w warunkach łącznego narażenia w granicach obecnych wartości dopuszczalnych stężeń, to znaczy poniżej łącznego stężenia wynoszącego około 600 mg/m^3.

Przeprowadzono badania słuchu u 50 osób narażanych na hałas (88 ÷ 98 dB), 51 osób narażanych na hałas i toluen (375 ÷ 1125 mg/m^3) i 39 osób narażanych na mieszaninę rozpuszczalników (toluenu, ksylenu i ketonu metyloetylowego). Grupę kontrolną stanowiło 50 osób nienarażonych na te czynniki. Przeprowadzono badania audiometrii tonalnej i audiometrii impendancyjnej. Badane grupy były porównywalne pod względem wieku, poprzedniego narażenia na hałas i czynniki chemiczne, choroby (cukrzyca, nadciśnienie, infekcje ucha, stosowanie leków ototoksycznych oraz stylu życia związanego z hałasem (myślistwo, strzelectwo, sporty motorowe, głośna muzyka, głośne narzędzia i służba wojskowa), (*Morata* i in. 1997). Obustronne zmniejszenie progu słuchu w zakresie wysokich tonów stwierdzono u 8% osób nienarażanych, u 26% narażonych wyłącznie na hałas, u 53% narażonych na hałas i toluen i u 7% narażonych na mieszaninę rozpuszczalników organicznych. W grupie narażonej na hałas i toluen było istotnie więcej osób z utratą słuchu w zakresie słabego hałasu o wysokiej częstotliwości (30 ÷ 40 dB) niż w innych grupach. Na podstawie pomiarów refleksu słuchowego wykazano, że zmniejszenie refleksu było największe w grupie narażonej na tolu-

en i hałas. Ryzyko zmniejszenia progu słyszenia oceniane metodą regresji wielokrotnej było największe w grupie narażanej na toluen + hałas (10,9), a następnie w grupie narażonej na rozpuszczalniki (5,0) i wyłącznie na hałas (4,1). Wyniki badania wskazują jednoznacznie na to, że narażenie na toluen zwiększa ryzyko utraty słuchu w zakresie wysokich tonów powodowanych przez hałas.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane o zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia na toluen zamieszczono w tabeli 4. (w rozdziale: Działanie toksyczne na zwierzęta) oraz w tabeli 5.

Tabela 5.

Zależność skutków działania toluenu od wielkości narażenia ludzi drogą inhalacyjną

Wielkość narażenia	Grupa badana	Czas trwania narażenia	Skutki działania	Piśmiennictwo
565 mg/m^3	42 ochotników	7 h (testy w 0, 3 i 7 h narażenia)	wartość LOAEL dla pamięci głosowej i wizualnej, uwagi, czynności psychomotorycznych i zwiększenia senności	*Echeverria* i in. 1989
375 ÷ 1125 mg/m^3	51 (hałas + toluen) 50 nienarażani 50 (hałas)	narażenie zawodowe	zwiększona częstość ubytków słuchu w zakresie wysokich częstości (hałas)	*Morata* i in. 1997
375 mg/m^3	16 ochotników	6 h	wartość LOAEL – działanie drażniące na oczy i błony śluzowe nosa, ból głowy, ospałość i odczuwanie zatrucia	*Andersen* i in. 1983
300 mg/m^3	55 narażonych 31 kontrola wewnętrzna 190 kontrola zewnętrzna	narażenie zawodowe	zwiększona częstość samorzutnych poronień	*Ng* i in. 1992
150 mg/m^3	16 ochotników	6 h	wartość NOAEL – działanie drażniące na oczy i błony śluzowe nosa, ból głowy, ospałość i odczuwanie zatrucia	*Andersen* i in. 1983
Toluen we krwi (przed zmianą 0,036 mg/l (BEI 0,05 mg/l, ACGIH 2004)	47 osób narażanych i podobna grupa kontrolna	narażenie zawodowe	wartość LOAEL – potencjały wzrokowe i potencjały słuchowe wywołane z pnia mózgu	*Vrca* i in. 1995; 1996
375 mg/m^3	16 ochotników	6 h	wartość LOAEL – odczucie zapachu i dyskomfortu	*Andersen* i in. 1983

Uzyskane w wyniku badań eksperymentalnych na zwierzętach dane (tab. 4.) wskazują, że u szczurów narażanych na toluen o stężeniu 1125 mg/m^3 przez 2 lata nie występowały objawy uogólnionego działania toksycznego związku. U szczurów narażanych na toluen o stężeniu 2625 mg/m^3 przez 16 tygodni nie stwierdzano ubytków słuchu. Narażenie ciężarnych samic na toluen o stężeniu 2250 mg/m^3 w okresie od 9. do 21. dnia ciąży nie powodowało zmniejszenia masy urodzeniowej i zaburzeń rozwoju płodu. W związku z tym, stężenie 1125 mg/m^3 toluenu w powietrzu można przyjąć za wartość NOAEL u szczurów.

U ochotników narażanych na toluen o stężeniu 375 mg/m^3 przez 6 h (tab.5.) wystąpiły objawy podrażnienia oczu i błon śluzowych nosa, bóle głowy, ospałość i odczuwanie dyskomfortu. Narażenie na toluen o stężeniu 150 mg/m^3 nie powodowało takich objawów (*Andersen* i in. 1983). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych z zastosowaniem metod elektrofizjologicznych przez *Vrca* i in. (1995; 1996; 1997) u drukarzy narażonych na toluen przez około 20 lat wykazano możliwość występowania subtelnych objawów działania związku na układ nerwowy. Stężenie około 300 ÷ 350 mg/m^3 toluenu można przyjąć za wartość NOAEL dla sprawności wykonywania testów psychometrycznych, natomiast stężenie 560 mg/m^3 toluenu za wartość LOAEL.

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

Istniejące wartości NDS i DSB i ich podstawy

Informacje o wartościach NDS toluenu w różnych państwach zamieszczono w tabeli 6. Wartości te mieszczą się w przedziale 94 ÷ 750 mg/m^3.

Tabela 6.

Wartości dopuszczalnych stężeń toluenu ustalone w różnych państwach

Państwo (rok ustalenia)	Wartość NDS, mg/m^3 (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m^3 (ppm)	Adnotacje
Austria (1999)[a]	380 (100)		
Dania (1999)[a]	130 (35)	–	Sk
Finlandia (1999)[a]	375(100)	550 (150)	Sk
Niemcy (2006)[b]	190 (50)		Sk
Francja (1999)[a]	375 (100)	550 (150)	_
Holandia (2003)[a]	150 (40)	–	–
Norwegia (1999)[a]	95 (25)	–	_
Polska (2005)[c]	100 (27)	350 (93)	Sk, Ft
Szwecja (1999)[a]	200 (5)	400 (106)	Sk
Wielka Brytania (2000)[a]	190 (50)	550 (150)	Sk

cd. tab. 6.

Państwo (rok ustalenia)	Wartość NDS, mg/m^3 (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m^3 (ppm)	Adnotacje
UE[d]	192 (50)	384 (100)	Sk
USA[e]:			
– ACGIH (2007)	75 (20)	–	Sk
– OSHA (2007)	200 (750)	300(1125) C	
– NIOSH (2007)	100 (375)	150(560)	

Sk – substancja wchłania się przez skórę; Ft – substancja działająca toksycznie na płód; C – stężenie pułapowe.
[a]RTESC (2006), [b]DFG (2006), [c] CIOP-PIB (2005), [d]Comission Directive (2006), [e]ACGIH (2007).

Dopuszczalne stężenia w materiale biologicznym

W ACGIH (2003) zaproponowano trzy biologiczne wskaźniki wchłaniania toluenu: kwas hipurowy (HA-U), (1,6 g/g kreatyniny), *o*-krezol (0,5 mg/l) w próbkach moczu pobranych przed zakończeniem zmiany oraz oznaczanie toluenu w próbkach krwi pobranych przed ostatnią zmianą tygodnia pracy (0,05 mg/l).

W niemieckiej DFG (2006) zaleca się wykonywanie oznaczeń toluenu w próbkach krwi pobieranych przed zakończeniem zmiany (1,0 mg/l) i *o*-krezolu w próbkach moczu pobranych przed zakończeniem zmiany po kilku dniach narażenia (3 mg/l). Proponowano także wykonywanie pomiarów niezmienionego toluenu w próbkach powietrza wydechowego (*Pierce* i in. 2002) i w moczu (*Ghittori* i in. 1987; *Kawai* i in. 1993).

Wszystkie te przedstawione możliwości mają jednak pewne niedogodności. Pomiar kwasu hipurowego w moczu stosowany powszechnie w przeszłości nie może być zalecany obecnie w warunkach znacznie mniejszego narażenia, ze względu na wysokie poziomy występujące w populacji ogólnej. Ich zakres wynosi 0,5 ÷ 1,5 g/g kreatyniny. Zgodnie z ACGIH poziomy fizjologiczne kwasu hipurowego mogą się nakładać na stężenia odpowiadające wydalaniu wynikającemu z narażenia zawodowego na toluen o stężeniu TLV-TWA 188 mg/m^3 wynoszącemu około 1,6 mg/g kreatyniny. Zgodnie z opinią *Kawai* i in. (1993) stężenia HAU w moczu większe niż górne ograniczenie poziomów normalnych mogą być wynikiem narażenia na toluen o stężeniach ≥ 110 mg/m^3.

Stężenia *o*-krezolu w moczu osób nienarażanych na toluen są mniejsze niż 0,1 mg/l. U ochotników narażanych na toluen w warunkach eksperymentalnych stężenia *o*-krezolu w moczu odpowiadające stężeniu 188 mg/m^3 toluenu w powietrzu wynosiły 0,68 mg/g kreatyniny (*Dossing* i in. 1983) lub 1,0 mg/g kreatyniny (*Baelum* i in. 1987). Według ACGIH (2003) wyniki badań prowadzonych w warunkach przemysłowych wskazują na wartość BEI równą 0,5 mg *o*-krezolu/l moczu.

Ze względu na to, że toluen jest metabolizowany w organizmie do *o*-krezolu z niewielką wydajnością, precyzja wnioskowania o narażeniu na podstawie wydalania tego metabolitu jest mała. *Pierce* i in. (2002) na podstawie wyników badań 33 ochotników narażanych na toluen o stężeniu 188 mg/m^3 przez 2 h stwierdzili, że średnie stężenia HA-U wyniosły 171 μmol/h ± 29%, *o*-krezolu – 0,237 μmol/h ± 80% oraz *m*-krezolu 0,346 μmol/h ±83%. Stwierdzono także, że wpływ poziomów fizjologicznych na wielkość stężenia metabolitów toluenu w moczu był najmniejszy w przypadku *o*-krezolu.

Na wyniki oznaczeń toluenu we krwi w próbkach pobranych przed zakończeniem zmiany istotny wpływ wywiera kinetyka eliminacji w pierwszej bardzo szybkiej fazie. Z tego powodu w ACGIH (2006) dokonano zmiany wartości BEI z 1 mg toluenu/l krwi pobranej

przed zakończeniem zmiany na 0,05 mg/l w próbkach krwi pobranej przed rozpoczęciem zmiany, po przynajmniej trzech dniach narażenia.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Wartości LOAEL i NOAEL toluenu zamieszczone w tabeli 5. wskazują, że u ochotników narażanych na toluen o stężeniu 375 mg/m^3 przez 6 h wystąpiły objawy działania drażniącego związku na oczy i błony śluzowe nosa, ból głowy, ospałość i odczuwanie dyskomfortu. Po przyjęciu tej wartości za wartość LOAEL, a także wartości określonych współczynników niepewności – wartość NDS toluenu można określić na podstawie wzoru:

$$\mathrm{NDS} = \frac{375\ \mathrm{mg/m^3}}{A \cdot D} = 94\ \mathrm{mg/m^3},$$

w którym:
– A = 2 – różnice wrażliwości indywidualnej u ludzi
– B = 1 – różnice międzygatunkowe i droga podania inna niż inhalacyjna
– C = 1 – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
– D = 2 – stosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
– E = 1 – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutkach odległych).

W związku z tym, proponuje się utrzymanie w Polsce dotychczasowej wartości NDS toluenu wynoszącej 100 mg/m^3, która powinna zabezpieczyć pracowników nie tylko przed wymienionymi powyżej objawami, lecz także przed skutkami działania związku na czynność ośrodkowego układu nerwowego, słuch i reprodukcję.

Ze względu na działanie drażniące związku, proponuje się przyjęcie stężenia 200 mg/m^3 za wartość NDSCh toluenu. Biorąc pod uwagę dużą wydajność wchłaniania toluenu przez skórę, należy także przyjąć oznakowanie związku literami „Sk", a także „Ft" ze względu na jego możliwy wpływ na reprodukcję.

Za wskaźnik monitoringu biologicznego narażenia (DSB) na toluen przyjęto oznaczenie poziomu *o*-krezolu w próbkach moczu pobranych po zakończeniu zmiany, zamiast oznaczania poziomu kwasu hipurowgo w moczu. Określono wartość DSB toluenu na 0,5 mg *o*-krezolu/g kreatyniny.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i skórę. Badanie neurologiczne, zapis EEG, testowe badania psychologiczne w zależności od wska-

zań, morfologia krwi, zapis EKG oraz badanie ogólne moczu.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i skórę. Badanie neurologiczne, zapis EEG, testowe badania psychologiczne w zależności od wskazań, morfologia krwi w zależności od wskazań, zapis EKG w zależności od wskazań, badanie ogólne moczu, kreatynina w moczu oraz *o*-krezol w moczu pobranym po zakończeniu zmiany w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 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 ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i skórę. Badanie neurologiczne, zapis EEG, testowe badania psychologiczne w zależności od wskazań, morfologia krwi, zapis EKG, badanie ogólne moczu, kreatynina w moczu oraz *o*-krezol w moczu w zależności od wskazań.

Układy (narządy) krytyczne

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

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

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

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

Abbate C. i in. (1993) Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. Int. Arch. Occup. Environ. Health 64, 389-392.

ACGIH **(**2001) Biological exposure indices. Introduction. Cincinnati, OH.

ACGIH (2003) Toluene [W:] Documentation of threshold limit values and biological exposure indices. Cincinnati, OH.

ACGIH (2004) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH.

ACGIH (2006) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH.

ACGIH (2007) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH.

Andersen I. i in. (1983) Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. Scand. J. Work Environ. Health. 9, 405-418.

Angerer J., Schildbach M., Krämer (1998) *S-p*-Toluylomercapturic acid in urine of workers exposed to toluene: a new biomarker for toluene exposure. Arch. Toxicol. 66, 309-315.

Askergren A. i in. (1981) Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. III. Excretion of albumin and β_2-microglobulin in the urine. Acta Med. Scand. 209, 479-483.

Bass M. (1970) Sudden sniffing death. JAMA 212, 2075-2079.

Baelum J. i in. (1985) Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hiur toluene exposure. Scand. J. Work Environment Health 11, 271-280.

Baelum J. i in. (1987) Toluene metabolism during exposure to varying concentrations combined with exercise. Int. Arch. Occup. Environ. Health 59, 281-294.

Baelum J. i in. (1990) Human response to varying concentrations of toluene. Int. Arch. Occup. Environ Health 62, 65-71.

Boey K.W. i in. (1997) Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. Ann. Acad. Med. Singapore 26, 184-187.

De-Ceaurriz J.C. i in. (1981) sensory irritation caused by varius industrial airborne chemicals. Toxicol. Lett. 9, 137-143.

Cherry N., Venables H., Waldron H.A. (1983a) British studies on the neuropsychological effects of solvent exposure. Scand. J. Occup. Environ. Health, 10 (suppl.1), 10-13.

Cherry N. i in. (1983b) The effects of toluene and alcohol on psychomotor performance. Ergonomics 26, 1081-1087.

Chikasue F., Okamoto I., Miyazaki T. (1985) A case of death after glue sniffing. Hiroshima J. Med. Sci. 34, 419-423.

Courtney K.D. i in. (1986) A perinatal study of toluene in CD-1 micew. Fundam. Appl. Toxicol. 6, 145-154.

Da Silva V. i in. (1990) Developmental toxicology of in utreo exposure to toluene on malnourished and well nourished rats. Toxicology 64, 155-168.

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

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1999) Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens. Critical data evaluation for BAT and EKA Values. Vol. 3. Weinheim, Verlagesellschaft mbH, 264.

DFG (2006) List of MAK and BAT values 2006. Report nr 42. Weinheim, Wiley –VCH.

Dossing M. i in. (1983) Urinary hippuric acid and orthocresol excretion in man during experimental exposure to toluene. Br. J. Ind. Med. 40, 470-473.

Echeverria D. i in. (1989) Acute neurobehavioural effects of toluene. Brit. J. Ind. Med. 46, 483-495.

Echeverria D. i in. (1991) Acute behavioural comparisons of toluene and ethanol in human subjects. Brit. J. Ind. Med. 48, 750-761.

Foo S.C., Jeyarantram J., Koh D. (1990) Chronic neurobehavioral effects of toluene. Br. J. Ind. Med. 47, 480-484.

Franchini I. i in. (1983) Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. Int. Arch. Occup. Environ. Health 52, 1-9.

Ghittori S. i in. (1987) The urinary concentration of solvents as a biological monitoring indicator of exposure. Proposal for the biological equivalent exposure limit to nine solvents. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 48, 786-790.

Gibson J.E., Hardisty J.F. (1983) Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fisher-344 rats. Fund. Appl. Toxicol. 3, 315-319.

Hass U. i in. (1999) Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. Neorotoxicol. Teratol. 21, 349-357.

Hougaard K.S. i in. (1999) Effect of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats. Neurotoxicol Teratol. 21, 241-250.

Hudak A., Ungvary G. (1978) Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. Toxicology 11, 55-63.

Huff J. (1990) Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (Cas 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). US Department of Health and Human Services. National Institute of Health.

Ikeda M. (1995) Exposure to complex mixtures. Implications for biological monitoring. Toxicol. Lett. 77, 85-91.

Iregren A. (1982) Effects on physiological test performance of workers exposed to single solvent (toluene) – a comparison with effects of exposure to mixture of organic solvents. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 4, 695-701.

Iregren A. i in. (1986) Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. Psychophysiological function. Scand. J. Work Environ. Health. 12, 128-136.

Jakubowski M., Kostrzewski P. (1989) Excretion of methylbenzoic acid in urine as a result of single and combined exposure to *m*-xylene. Pol. J. Occup. Med. 2, 238-247.

Jang J.Y., Droy P.O (1996) Simulation of the toluene in venous blood with a physiologically based pharmacokinetic model. Ist application to biological exposure index development. Appl. Occup. Environ. Hyg. 11, 1092-1095.

Johnson A.C., Canlon B. (1994) Toluene exposure affects the functional activity of the outer hair cells. Hear Res. 72, 189-196.

Jones H.E., Balster R.L. (1997) Neurobehavioral consequences of intermittent prenetal exposure to high concentrations of toluene. Neurotoxicol Teratol. 19, 305-313.

Jones H.E., Balster R.L. (1998) Inhalant abuse in pregnancy. Obstetrics and Gynencology Clinics of North America 25, 153-167.

Kawai T. i in. (1993) Comparative evaluation of blood and urine analysis as a tool for biological monitoring of n-hexane and toluene. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 65, S123-S126.

Kostrzewski P., Piotrowski J.K. (1991) Toluene determination in capillary blood as a biological indicator of exposure to low levels of toluene. Polish J. Occup. Med. Env. Health. 4, 249-259.

Loquet G., Campo P., Lataye R. (1999) Comparison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses. Neurotoxicol Teratol. 21, 689-697.

Luderer U. i in. (1999) Reproductive endocrine effects of acute exposure to toluene in men and women. Occup. Environ. Health. 56, 657-666.

Meulenbelt J., de Groot G., Savelkoult T. (1990) Two cases of acute toluene intoxication. Br. J. Ind. Med. 47, 417-420.

Morata T.C., Fiorini A.C., Fischer F.M. (1997) Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. Scand. J. Work. Environ. Health 23, 289-298.

Morck H.I., Winkel P., Gyntelberg F. (1985) Helbredsdeffecten af toluenudsaettelse. Kobenhaven, Arbejdsmiliofondet [summary].

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

Murata K., Araki S., Yokoyama K. (1993) Cardiac autonomic dysfunction in rotagravure printers exposed to toluene in relation to peripheral nerve conduction. Ind. Health. 31, 79-90.

Muttray A. i in. (1995) Effect of subacute occupational exposure to toluene on color vision. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 8, 339-345.

Ng T.P. i in. (1990) Urinary levels of proteins and metabolites in workers exposed to toluene. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 62, 43-46.

Ng T.P., Foo S.Ch., Yoong T. (1992a) Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. Brit. J. Ind. Med. 49, 804-808.

Ng T.P., Foo S.Ch., Yoong T. (1992b) Menstrual function in workers exposed to toluene. Brit. J. Ind. Med. 49, 799-803.

Nielsen H.K., Alarie Y. (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. Toxicol. Apel. Pharmacol. 65, 459-477.

Nise G. i in. (1989) Elimination of toluene frtom venous blood and adipose tissue after occupational exposure. Brit. J. Ind. Med. 46, 407-411.

NTP (1990) U.S. National Toxicology Program Toxicology and carcinogenesis studies of toluene in F344/N rats and B6C3F1 Mice (inhalation studies). NTP TR 371.DHHS 9NIH Pub.No.90-2826. NTP, Research Triangle Park, NC.

O'Brien E.T., Yeomn W.O., Hobby J.A.E. (1971) Hepatorenal damage from toluene in "glue sniffer". Brit. Med. J. 2, 29-30.

Ono A., Sekita K., Ogawa Y. (1996) Reproductive and developmental toxicity studies of toluene II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 15, 9-20.

Orbaek P., Nise G. **(**1989) Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. Am. J. Ind. Med. 16, 67-77.

Ostergaard G. (2000) The Nordic Expert Group for criteria documentationof health risks from chemicals. 125. Toluene. Arbete och Halsa. Stockholm, National Institute of Working Life, 1-45.

Pierce C.H. i in. (2002) Toluene metabolites as biological indicators of exposure. Tox. Letters 129, 65-76.

Piotrowski J.K. (1977) Exposure tests for organic compounds in industrial toxicology. Cincinnati, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 137.

Plenge-Bonig A., Karmaus W. (1999) Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfecundity in women but not in men. Occup. Environ. Med. 56, 443-448.

Pozzani U.C., Weil C.S., Carpenter C.P. (1959) The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. Am. Ind. Hyg. Assos. J. 20, 364-369.

Pryor G.T. i in. (1983) Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 5, 53-57.

Pryor G.T. i in. (1984) Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 6, 223-238.

Pyykko K., Tahti H., Vapaatalo H. (1977) Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. Arch. Toxicol. 38, 169-176.

Rebert C.S. i in. (1983) Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 5, 59-62.

Riihimaki V., Pfaffli P. (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. Scand. J. Work. Envioron. Health 4, 73-85.

Riihimaki V. i in. (1982) Acute solvent interactions with special reference to xylene. Scand. J. Work. Environ. Health 8, 77-79.

Russ G. i in. (1981) Renal failure from glue sniffing. Med. J. Aust. 2,121-123.

Sato A. i in. (1974) Pharmacokinetics of benzene and toluene. Int. Arch. Arbeitsmed 33, 169-182.

Screicher H.Z. i in. (1981) Syndrome of toluene sniffing in adults. An. Int. Med. 94, 758-762.

Smyth H.F. i in. (1969) Range-finding toxicity data. List VII. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 470-476.

Svensson B.G., Nise G., Englander V. (1990) Deaths and tumors among rotagravure printers exposed to toluene. Brit. J. Ind. Med. 47, 372-379.

Svensson B.G. i in. (1992a) Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. Br. J. Ind. Med. 49, 402-408.

Svensson B.G. i in. (1992b) Hormone status in occupational toluene exposure. Am. J. Ind. Med. 22, 99-107.

Tardiff R. i in. (1991) Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 63, 279-284.

Thiel R., Chahoud I. (1997) Postnatal dvelopment and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. Arch. Toxicol. 71, 258-265.

Toluen (1994) Kryteria Zdrowotne Środowiska .T. 52. Łódź, IMP.

Toxicological profile for toluene (update) (2000) U.S. Department of Health & Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry.

Truchon G., Tardif R., Brodeur J. (1999) *o*-Cresol. A good indicator of exposure to low levels of toluene. Appl. Occup. Environ. Hyg. 14, 677-681.

Ungvary G.Y., Manya S., Tatrai E. (1980) Effect of toluene inhalation on the liver of rats. Dependence on sex, dose and exposure time. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 24, 243-252.

Ungvary G.Y. (1984) The possible contribution of industrial chemicals (organic solvents) to the incidence of congenital defects caused by teratogenic drugs and consumer goods. An experimental study. [W:] Prevention of physical and mental congenital defects. Part A The scope of the problem. New York, A.R. Liss Inc.

Venkatamran G. (1981) Renal damage and glue sniffing. Brit. Med. J. 284, 1467.

Vrca A. i in. (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. Arch. Toxicol. 69, 337-340.

Vrca A., Karacic V., Bozievic D.(1996) Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long term low concentrations of toluene. Am. J. Ind. Med. 30, 62-66.

Vrca A., Karacic V., Bozievic D. (1997) Cognitive evoked potentials VEP P300 in persons occupationally exposed to low concentrations of toluene. Arch. Hig. Rada Toxicol. 48, 277-285.

Waldron H.A., Cherry N., Johnston J.D. (1983) The effect of ethanol on blood toluene concentrations. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 51, 365-369.

Wallen M., Naslund P.H., Byfalt-Nordqvist M. (1984) The effects of ethanol on the kinetics of toluene in man. Toxicol. Appl. Pharmacol. 76, 414-419.

Wallen M., Holm S., Norqvist M.B. (1985) Co-exposure to toluene and *p*-xylene in man; uptake and elimination. Brit. J. Ind. Med. 42, 111-116.

Winek C.L., Wecht C.H., Collom W.D. (1968) Toluene fatality from glue sniffing. Pa Med. 71, 81.

Winneke G., Kramer U., Kastka J. (1976) Zur Beeinflussung psychomotorischer Leistungen durch Alkohol and durch verschidene Lösunsmitteldämpfe. [W:] Adverse effects of environmental chemical and psychotropic drug. T. 2. Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Company.

Yin S. i in. (1987) Symptoms and signs of workers exposed to bezene, toluene or the combinations. Ind. Health 25, 113-130.

MAREK JAKUBOWSKI

Toluene

A b s t r a c t

Toluene is a clear, colorless liquid with a distinctive smell. The largest source of toluene release is during the production, transport and use of gasoline, which contains 5 ÷ 7% toluene by weight. Toluene is used in making paints, paint thinners, lacquers and adhesives.

Absorption of toluene results mainly from inhalation of its vapor. In human studies retention of toluene in the lungs has been estimated by different authors to be 60 ÷ 80%. Significant amounts may also be absorbed through the skin if there is contact with the liquid form. The rate of absorption through the skin amounts to about 0.69 mg/cm^2/h. Following absorption, toluene is rapidly distributed, with the highest levels observed in adipose tissue followed by bone marrow, adrenals, kidneys, liver, brain and blood. A mean toluene half-life of toluene in blood amount to 4.5 h and to 3.8 h in alveolar air. Approximately 20% of the absorbed toluene is excreted unchanged in the expired air. A minute amount is excreted in urine. The reminder is oxidized by transformation of the methyl radical into the carboxyl radical, which is mainly conjugated with glycine to produce hippuric acis. Less than 1% of the dose is hydroxylated to cresols. Hippuric acid is excreted in urine with a biological half-life of 3.5 h.

Adverse effects on the nervous system and respiratory tract irritation are the critical effects from inhalation exposure to toluene. Experimental exposure of human volunteers to toluene at about 375 mg/m^3 did not produce statistically significant differences in the results of tests measuring psychometric performance and subjective evaluations of well-being when compared to controls (NOAEL). Spontaneous abortions were observed as result of occupational exposure to toluene in concentrations of 170 ÷ 550 mg/m^3. Irritation of the nose and throat was reported in printers exposed to 375 mg/m^3 of toluene for 6.5 h and in volunteers exposed to the same concentration of toluene for 6 h (LOAEL).

The proposed occupational exposure limits OEL-TWA of 100 mg/m^3 and OEL-STEL of 200 mg/m^3 are based on the LOAEL of 375 mg/m^3 for irritative properties of toluene. As toluene is absorbed through the skin and is potentially fetotoxic the “Sk” and “Ft” symbols should denote this compound.

A BEI value of 0.5 mg of *o*-cresol in urine samples collected at the end of the workshift has been proposed.