

Kumen

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Cumene

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr AGNIESZKA JANKOWSKA
e-mail: Agnieszka.Jankowska@imp.lodz.pl
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: Slawomir.Czerczak@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	50 mg/m ³
NDSCh	250 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	7 mg 2-fenylo-2-propanolu/g kreatyniny (dla próbek moczu poddanych hydrolizie i pobranych bezpośrednio po zakończeniu zmiany roboczej)
I	– substancja o działaniu drażniącym
Skóra	– wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 30.06.2015 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.03.2016 r.

Słowa kluczowe: kumen, narażenie zawodowe, NDS, środowisko pracy.

Keywords: cumene, occupational exposure, OEL, working environment.

¹ Wartości NDS i NDSCh kumenu zostały w dniu 15.03.2016 r. przyjęte na 82. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i zostały przedłożone ministrowi rodziny, pracy i polityki społecznej w 2016 r. (wniosek nr 98) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Kumen jest lotną, bezbarwną cieczą o ostrym aromatycznym zapachu podobnym do zapachu benzyny. Jest stosowany w syntezie organicznej do produkcji fenolu i acetonu, jako rozpuszczalnik: farb, lakierów i żywic, a także dodatek do paliw lotniczych. Kumen stosuje się także w przemyśle drukarskim i gumowym.

Według informacji udostępnionych przez Państwowy Inspektorat Sanitarny w Polsce nie odnotowano w 2010 r. przekroczeń obecnie obowiązującej wartości NDS kumenu, tj. 100 mg/m^3 , natomiast w 2014 r. 51 osób było narażonych na kumen o stężeniach wynoszących od 0,1 (tj. 10 mg/m^3) do 0,5 obowiązującej wartości NDS (tj. 50 mg/m^3).

Pary kumenu wykazują działanie drażniące na drogi oddechowe. U ludzi duże stężenia kumenu w powietrzu spowodowały bolesne podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych.

Kumen wykazuje niską toksyczność ostrą. U zwierząt doświadczalnych głównymi skutkami narażenia inhalacyjnego na kumen było upośledzenie funkcji ośrodkowego układu nerwowego. W narażeniu przewlekłym kumen wykazywał działanie hepatotoksyczne.

W badaniach w warunkach *in vitro* kumen nie wykazywał działania genotoksycznego ani mutagennego. W badaniach *in vivo* test mikrojądrowy dał wynik dodatni jedynie wówczas, gdy kumen podano dootrzewowo szczurom. Natomiast test kometowy wskazywał na zależny od wielkości dawki kumenu wzrost uszkodzenia DNA tylko w hepatocytach u samców szczurów i komórkach płuc samic szczurów. Z kolei, metabolit kumenu – *a*-metylostyren nie wykazywał działania mutagennego w testach na bakteriach, natomiast powodował uszkodzenie chromosomów w kulturach komórkowych oraz komórkach gryzoni.

Ekspert IARC zaliczył kumen do grupy 2.B – czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi na podstawie wystarczających dowodów działania rakotwórczego kumenu na zwierzęta. Inhalacyjne narażenie myszy prowadziło do wzrostu częstości występowania: gruczolaków i raków pęcherzykowych/oskrzelikowych, naczyńkomięsaków krwionośnych w śledzionie samców myszy oraz gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych u samic myszy. U szczurów narażanych inhalacyjnie na kumen stwierdzono wzrost występowania gruczolaków nabłonka oddechowego nosa u zwierząt

obu płci. U samców szczurów obserwowano wzrost występowania gruczolaków i raków kanalików nerkowych.

Kumen jest dobrze wchłaniany wszystkimi drogami narażenia. Jest substancją lipofilną, która jest dobrze rozmieszczana w organizmie. Metabolizm kumenu w organizmie przebiega z udziałem cytochromu P-450. Głównym metabolitem zidentyfikowanym w moczu był 2-fenylo-2-propanol, natomiast w wydychanym powietrzu wykryto kumen oraz *a*-metylostyren. W 2014 r. eksperci Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents (SCOEL) przygotowali zmianę wartości wskaźnikowej kumenu, tj. zmniejszenie stężenia 100 mg/m^3 (dyrektywa 2000/39/WE) do 50 mg/m^3 , natomiast pozostawienie wartości STEL na tym samym poziomie, tj. 250 mg/m^3 . Związek zaliczono do grupy D związków rakotwórczych, czyli do związków, które nie działają genotoksycznie i nie oddziałują na DNA, dla których można ustalić wartość dopuszczalną na podstawie wartości NOAEL. Polska nie zgłosiła uwag do proponowanej przez SCOEL wartości OEL oraz STEL dla kumenu w trakcie konsultacji publicznych, które trwały do września 2014 r. Nowa wartość wskaźnikowa została ustalona na podstawie 3-miesięcznego badania National Toxicology Program (NTP) na szczurach i myszach oraz przyjętej wartości NOAEC na poziomie około 310 mg/m^3 (62,5 ppm) dla działania hepatotoksycznego kumenu. Ekspert SCOEL ustalili wartość STEL kumenu na poziomie 250 mg/m^3 , ze względu na działanie drażniące par kumenu na drogi oddechowe oraz na ośrodkowy układ nerwowy. Ponadto przyjęto notację „skin” dla kumenu, ze względu na możliwość wchłaniania się substancji przez skórę. Za dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB) eksperci SCOEL ustalili 7 mg 2-fenylo-2-propanolu/g kreatyniny (po hydrolizie moczu).

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kumenu ustalono na podstawie działania hepatotoksycznego oraz nefrotoksycznego (zwiększenie masy wątroby i nerek). Za wartość NOAEC przyjęto stężenie kumenu równe 310 mg/m^3 ustalone na podstawie wyników 3-miesięcznego badania NTP na szczurach. Zaproponowano zmniejszenie do 50 mg/m^3 obowiązującej wartości NDS – 100 mg/m^3 . Z uwagi na działanie drażniące par

kumenu na drogi oddechowe oraz na ośrodkowy układ nerwowy zaproponowano pozostawienie obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 250 mg/m³, co odpowiada wartości STEL przyjętej w SCOEL. Zaproponowano także wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) równą 7 mg

2-fenyl-2-propanolu/g kreatyniny w moczu (dla próbek poddanych hydrolizie i pobranych bezpośrednio po zakończeniu zmiany roboczej). Zalecono pozostawienie oznakowania związku literą „I” (substancja o działaniu drażniącym) oraz notą „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

Summary

Cumene is a clear, colourless liquid with a strong aromatic gasoline-like odour. Cumene is used for the synthesis of phenol and acetone and as a solvent in paints, varnishes and resins. It is also used in the printing and rubber industries.

According to data from Polish Chief Sanitary Inspectorate, in 2010, no workers were occupationally exposed to cumene in concentrations exceeding Polish OEL values (100 mg/m³). In 2014, 51 workers were exposed to cumene in concentrations from 0.1 to 0.5 MAC value (from 10 mg/m³ to 50 mg/m³).

Cumene vapours are irritating to the respiratory tract. In humans, high concentrations of cumene cause painful irritation to the eyes and the respiratory tract. In animals, cumene causes mainly CNS depression. Chronic exposure to cumene can cause hepatotoxicity.

In vitro tests indicated no mutagenic and no genotoxic potential of cumene. Intraperitoneal injection of cumene induced micronuclei in bone marrow of rats. Dose-related increases in DNA damage were observed in liver cells of male rat and lung cells of female mouse. A metabolite of cumene, α -methylstyrene, was not mutagenic in bacterial tests but induced chromosomal damage in cell cultures and rodent cells.

IARC experts classified cumene in group 2.B - chemicals possibly carcinogenic to humans based on sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of cumene. Exposure of mice to cumene by inhalation increased the incidence of alveolar/bronchiolar adenoma and carcinoma in males and females mice, haemangiosarcoma of the spleen in male mice and hepatocellular adenoma in female mice. Exposure of rats to cumene by inhalation increased the incidence of nasal adenoma in males and females and renal tubule adenoma and carcinoma in male rats.

Cumene is well absorbed. It is a lipophilic substance which is well distributed in the whole body. Cytochrome P-450 is involved in cumene me-

tabolism. Main metabolite identified in urine was 2-phenyl-2-propanol and in exhaled air α -methylstyrene.

In 2014, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents (SCOEL) prepared change of indicative OEL for cumene - reduction of concentration from 100 mg/m³ (directive 2000/39/WE) to 50 mg/m³, STEL value 250 mg/m³ remain unchanged. The compound was included in SCOEL carcinogenicity group D (not genotoxic and not affecting DNA chemicals), for which a health-based OEL may be derived on the basis of NOAEL value. Poland did not submit any comments on SCOEL proposal during public consultations in 2014. A new indicative OEL was derived on the basis of 3-month NTP inhalation studies in rats and mice. SCOEL established 310 mg/m³ (62.5 ppm) level as a NOAEC for hepatotoxicity. A STEL of 250 mg/m³ (50 ppm) have been recommended to protect against respiratory tract irritation and behavioural effects. Moreover, a “skin notation” was recommended because of its probable skin penetration. BLV recommended by SCOEL is 7 mg 2-phenyl-2-propanol per gramme of creatinine in urine (after hydrolysis).

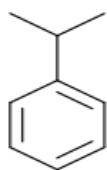
To determine MAC value for cumene hepatotoxicity and nephrotoxicity were adopted as a critical effect. The Expert Group for Chemicals Agents established 310 mg/m³ as NOAEC based on 3-month NTP inhalation studies in rats and proposed reduction of the current MAC value from 100 to 50 mg/m³. It was agreed that the previous STEL value of 250 mg/m³ should remain unchanged, which is also in accordance with the value recommended by SCOEL. Recommended BEI value is 7 mg 2-phenyl-2-propanol per gramme of creatinine in urine (after hydrolysis), sampled immediately after work shift. It was recommended to remain “I” (irritant) and “Sk” (substance can penetrate skin) labelling of cumene.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka kumenu (RTECS 2015;
HSDB 2015):

- nazwa chemiczna kumen
- wzór sumaryczny C_9H_{12}
- wzór strukturalny



- nazwa CAS cumene
- numer CAS 98-82-8
- numer RTECS GR8575000
- numer indeksowy 601-024-00-X
- numer WE 202-704-5

– synonimy: izopropylobenzen;
2-fenylopropan;
(1-metyloetylo)benzen;
kumul.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 1.12.2008 r., 1–1355 ze zm.) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie kumenu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2002 (Dz. Urz. WE L 353)

Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Flam. Liq. 3	H226	GHS07	H226		Nota C
Asp. Tox. 1	H304	GHS02	H304		
STOT SE 3	H335	GHS09	H335		
Aquatic	H411	GHS08	H411		
Chronic 2		Dgr			

Objaśnienia:

Flam. Liq. 3 – ciecz łatwopalna, kategoria 3.

H226 – łatwopalna ciecz i pary.

Asp. Tox. 1 – zagrożenie spowodowane aspiracją, kategoria 1.

H304 – połknięcie i dostanie się przez drogi oddechowe może grozić śmiercią.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria 3.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

Aquatic Chronic 2 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie przewlekłe, kategoria 2.

H411 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Dgr – niebezpieczeństwo.



GHS02



GHS07



GHS08



GHS09

Rys. 1. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne kumenu (EC 2001; HSDB 2015):

- postać i wygląd bezbarwna ciecz o ostrym aromatycznym zapachu podobnym do zapachu benzyny
- masa cząsteczkowa 120,19
- próg wyczuwalności zapachu 0,04 ÷ 0,23 mg/m³
- temperatura wrzenia 152,7 °C
- temperatura topnienia -96 °C
- temperatura samozapłonu 424 °C
- temperatura zapłonu 31 °C (metoda tygła zamkniętego)
- gęstość (d₄²⁰) 0,86 g/cm³
- gęstość względna par (powietrze = 1) 4,13
- prężność par 4,96 hPa (w temp. 20 °C)
- współczynniki podziału oktanol/woda (w temp. 23 °C) log *P_{ow}* 3,55
- rozpuszczalność w wodzie 50 mg/l w temp. 20 °C
- rozpuszczalność praktycznie nierozpuszczalny w wodzie; rozpuszczalny w: alkoholu etylowym, eterze, acetonie i benzenie
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm odpowiada 4,91 mg/m³ (w temp. 25 °C); 1 mg/m³ odpowiada 0,203 ppm.

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Kumen jest otrzymywany przez destylację frakcji naftowej smoły węglowej lub ropy naftowej. Inną metodą produkcji kumenu jest alkilacja benzenu propenem w obecności katalizatorów. Kumen jest stosowany w syntezie organicznej do produkcji fenolu i acetonu, jako rozpuszczalnik: farb, lakierów i żywic oraz dodatek do paliw lotniczych. Ponadto kumen jest stosowany w przemyśle drukarskim i gumowym (EC 2001; IARC 2011).

Kumen jest składnikiem ropy naftowej. Występuje w roślinach i produktach spożywczych, a także w dymie papierosowym (HSDB 2015; IARC 2011).

W Unii Europejskiej kumen był produkowany w ilości 850 000 ÷ 4 mln ton w latach 1992-1993 (EC 2001; IARC 2011). Obecnie kumen jest zaliczany do substancji produkowanych lub importowanych w ilości 1 ÷ 10 mln t/rok (ECHA 2015).

Według informacji udostępnionych przez Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Bydgoszczy w 2010 r. nie odnotowano przekroczeń obowiązującej wartości NDS kumenu, tj. 100 mg/m³ (GIS 2010). W 2013 r. 98 osób było narażonych na kumen o stężeniach wynoszących 0,1 (10 mg/m³) ÷ 0,5 (50 mg/m³) obowiązującej wartości NDS, natomiast w 2014 r. 51 osób było narażonych na kumen o stężeniach wynoszących 0,1 ÷ 0,5 obowiązującej wartości NDS (GIS 2015).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność ostra i podostra

Próg zapachowy dla kumenu został ustalony na poziomie 0,43 mg/m³ (Amoore, Hautula 1983; WHO 2005).

Bolesne podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych występowało u ludzi narażonych na pary kumenu o stężeniach 1 500 ÷ 2000 mg/m³ (Dow Chemical... 1948; EC 2001).

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Codziennie narażenie na pary kumenu stosowanego jako rozpuszczalnik w okresie od roku do

2 lat o stężeniach łatwo tolerowanych nie powodowało żadnych toksycznych objawów u pracowników (Dow Chemical ... 1948; EC 2001).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących działania kumenu na ludzi.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i podostra

Kumen wykazuje małą toksyczność ostrą (EC 2001). W tabeli 2. przedstawiono wartości me-

dian dawek i stężeń śmiertelnych kumenu.

Tabela 2.

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych kumenu (EC 2001; HSDB 2015; RTECS 2015)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości LD ₅₀ lub LC ₅₀
Szczur	inhalacyjna <i>per os</i>	(4 h) 40 000 mg/m ³
		1 400 mg/kg
		2 700 mg/kg
		2 910 mg/kg
Królik	dermalna	4 000 mg/kg
		10 600 mg/kg
Mysz	inhalacyjna	(2 h) 15 300 mg/m ³
		(2 h) 25 000 mg/m ³
		(7 h) 10 000 mg/m ³
	<i>per os</i>	12 750 mg/kg

Przyczyną padnięć myszy narażonych na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ przez 7 h była niewydolność oddechowa spowodowana zahamowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego (Dow Chemical ... 1948; EC 2001).

Działanie narkotyczne kumenu obserwowano u myszy narażonych na związek o stężeniu

20 000 mg/m³ przez 2 h. U myszy narażonych na kumen o stężeniu 25 000 mg/m³ stwierdzono brak odruchów (Nielsen i in.1994; EC 2001). Narkotyczne działanie kumenu charakteryzuje się powolną indukcją i długim czasem trwania. Podobne wnioski wyciągnął Izmerov i in. (1982) na podstawie badania inhalacyjnego

na myszach. Badacz stwierdził, że kumen wykazuje podobne działanie toksyczne do benzenu i toluenu, jednak działa wolniej, a objawy działania utrzymują się dłużej (EC 2001).

Działanie neurobehawioralne kumenu zostało zbadane u myszy przy użyciu zestawu badań funkcjonalno-obszaryjnych. Zwierzęta były narażane na kumen o stężeniach: 10 000; 20 000 lub 40 000 mg/m³ przez 10 min. U wszystkich narażonych zwierząt obserwowano: zmiany postawy, osłabienie pobudzenia, zaburzenia chodu, ruchliwości oraz odruchu prostowania się, obniżoną siłę uchwytu kończyn przednich, zwiększony rozstaw łap przy spadaniu oraz zaburzoną koordynację psychomotoryczną. Objawy te były krótkotrwałe i ustępowały w ciągu kilku minut po ustaniu narażenia. Kumen o stężeniach 10 000 ÷ 40 000 mg/m³ wykazywał prawie identyczny profil działania jak fenobarbital podawany dootrzewnowo w dawkach: 5; 10; 20; 30 lub 40 mg/kg mc. (Tegeris, Balster 1994; EC 2001).

W wyniku narażenia szczurów na kumen o stężeniu 2500 lub 6000 mg/m³ przez 6 h obserwowano wzrost aktywności zwierząt oraz nieprawidłowy chód (Bushy ... 1989; EC 2001).

U szczurów narażonych na kumen o stężeniu 4000 lub 6500 mg/m³ obserwowano: zaburzenia lokomocji, brak koordynacji ruchowej oraz senność (Fabre i in. 1955; EC 2001).

Gerarde (1960) stwierdził, że przyczyną padnięć zwierząt narażanych jednorazowo na kumen w postaci par było: porażenie układu oddechowego, obrzęk płuc oraz krwotoki. Krwotoki stwierdzono w: płucach, grasicy, pęcherzu moczowym i nadnerczach.

Ponadto stwierdzono wystąpienie adaptacyjnego przerostu wątroby, wynikającego ze stresu metabolicznego oraz zniekształcenie śledziony. Narażenie na kumen o stężeniach 20 000 ÷ 25 000 mg/m³ spowodowało prostrację oraz utratę odruchów (EC 2001).

W wyniku jednorazowego narażenia szczurów *per os* na kumen w dawce 4000 mg/kg mc. (LD₅₀) u zwierząt obserwowano objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego. Na podstawie wyników badań zwierząt narażanych na największą dawkę kumenu wykazano, że główną przyczyną padnięć było: chemiczne zapalenie i obrzęk płuc oraz krwotok do płuc (Gerarde, Linden 1959; EC 2001).

Jednorazowe narażenie szczurów Sprague-Dawley Albino na kumen w dawkach: 2000; 2510; 3160 lub 3980 mg/kg mc. spowodowało: spadek masy ciała, osłabienie zwierząt, zapaść oraz padnięcia zwierząt. Obserwowano również u zwierząt wydzielinę z oczu. Na podstawie wyników badań zwierząt, które padły, stwierdzono: krwotok do płuc, odbarwienie wątroby oraz ostre zapalenie żołądkowo-jelitowe. U zwierząt, które dożyły do końca eksperymentu (14 dni), nie stwierdzono zmian w narządach wewnętrznych (Monsanto... 1985; EC 2001).

Wartość LD₅₀ kumenu przy narażeniu na skórę królików wynosiła powyżej 3160 mg/kg mc. Objawy działania toksycznego kumenu u zwierząt obejmowały: spadek masy ciała, osłabienie, zapaść oraz padnięcia zwierząt. W badaniu narządów wewnętrznych obserwowano: obszary krwotoczne w płucach, odbarwienie wątroby, ciemne zabarwienie nerek i śledziony oraz zapalenie żołądkowo-jelitowe (Monsanto ... 1985; EC 2001).

W pięciu badaniach na królikach stwierdzono, że kumen nie wykazuje działania drażniącego na oczy według kryteriów klasyfikacji Komisji Europejskiej (Huntingdon ... 1979; Union Carbide ... 1985; Smyth i in. 1951; Wolf i in. 1956; Monsanto ... 1985; EC 2001).

W dwóch badaniach autorzy stwierdzili, że kumen wykazuje działanie lekko drażniące (Wolf i in. 1956; Monsanto... 1985). W badaniu Wolf i in. (1956) aplikacja dwóch kropli nierozcieńczonego kumenu do gałki ocznej królika spowodowała lekkie podrażnienie spojówki. Nie stwierdzono uszkodzenia rogówki.

W badaniu Monsanto (1985), w którym wkropiono do oka królika 0,1 ml nierozcieńczonego kumenu, średni wynik podrażnienia po 24, 48 i 72 h wynosił 7,6 (przy maksymalnym średnim wyniku wynoszącym 110), a po 120 h – 0 (EC 2001).

Wartość RD_{50} w badaniu na myszach Swiss-Webster ustalono na poziomie 12 450 mg/m³, natomiast w badaniu na myszach CF1 – na poziomie 10 290 mg/m³ (Nielsen, Alarie 1982; Kristiansen i in. 1986; EC 2001). U szczurów narażonych na kumen o stężeniu 7270 mg/m³ obserwowano znaczącą redukcję akcji oddechowej po 3 h narażenia u samców szczurów i po 5 h u samic szczurów. Podczas narażenia na kumen o stężeniu 2845 mg/m³ nie obserwowano redukcji akcji oddechowej (Research ... 1989).

Prawie we wszystkich badaniach działania drażniącego kumenu na skórę przeprowadzonych na królikach stwierdzono, że substancja ta wykazuje słabe działanie drażniące (Huntingdon ... 1979; Union Carbide ... 1985; Smyth i in. 1951; Monsanto ... 1985; Turner i in. 1962). Natomiast w jednym badaniu wykazano, że kumen charakteryzuje się umiarkowanym działaniem drażniącym (Wolf i in. 1956). W badaniu tym nierozcieńczony kumen aplikowano 10- ÷ 20-krotnie do ucha oraz na ogoloną skórę brzucha królika pod półotwarty opatrunek przez 2 ÷ 4 tygodnie. U zwierząt obserwowano rumień oraz rozwój cienkiej warstwy zdewitalizowanej tkanki, która uległa złuszczeniu.

W badaniu, w którym królikom New Zealand zaaplikowano 0,5 ml nierozcieńczonego kumenu na skórę na 24 h, średni wynik podrażnienia wynosił 1,9 (słabe podrażnienie). Obserwowano łuszczenie się skóry po 7 ÷ 10 dniach (Monsanto ... 1985; EC 2001).

Nie stwierdzono działania uczulającego kumenu w teście maksymalizacji na świnkach morskich (Huels ... 1988; EC 2001).

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

W badaniu przeprowadzonym przez Gulf Oil Corporation (1985a) szczury Fischer 344 narażano na kumen o stężeniach około: 0; 10 000 lub 25 000 mg/m³ 6 h dziennie, przez 5 dni. Wszystkie szczury z grupy narażanej na kumen o stężeniu 25 000 mg/m³ padły po dwóch dniach narażenia. U zwierząt stwierdzono: przekrwienie wielu tkanek, nieprawidłową treść jelitową, nagromadzenie wydzieliny z oczu i nozdrzy oraz pęcherze wypełnione czerwonym płynem. U szczurów narażonych na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ obserwowano: trudności w oddychaniu, letarg i te same objawy (poza padnięciami), co w grupie zwierząt narażanej na kumen o stężeniu 25 000 mg/m³, ale o dużo mniejszym natężeniu (EC 2001).

Osobniki obu płci szczurów F344/N narażano na kumen o stężeniach około: 0; 1230; 2500; 5000; 10 000 lub 20 000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 16 dni. Wszystkie zwierzęta narażane na kumen o stężeniu 20 000 mg/m³ padły pierwszego dnia. Dwa samce i dwie samice szczurów narażane na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ padły czwartego dnia narażenia. U zwierząt tych obserwowano letarg w dniu poprzedzającym padnięcie. Średnia masa ciała zwierząt narażanych na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ była znacząco mniejsza. Stwierdzono wzrost masy wątroby i nerek we wszystkich narażanych grupach. U samców szczurów z grup narażanych na kumen o stężeniach 1230 ÷ 10 000 mg/m³ obserwowano – od nieznacznego do umiarkowanego – stopień odkładania złogów hialinowych w kanalikach nerkowych (NTP 2009).

Osobniki obu płci myszy B6C3F1 narażano na kumen o stężeniach około: 0; 1230; 2500; 5000; 10 000 lub 20 000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 17 dni. Wszystkie zwierzęta narażane na kumen o stężeniu 20 000 mg/m³ padły pierwszego dnia, natomiast

narażane na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ padły drugiego dnia narażenia. W grupie narażonej na kumen o stężeniu 5000 mg/m³ cztery samice padły czwartego dnia narażenia. U zwierząt tych obserwowano wcześniej letarg i ataksję. Stan letargiczny obserwowano także u myszy narażanych na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ już po pierwszym dniu narażenia. Stwierdzono wówczas wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby u samców, które przeżyły we wszystkich narażanych grupach oraz u samic narażanych na kumen o stężeniach 1230 ÷ 2 500 mg/m³ (NTP 2009).

Szczury Sprague-Dawley narażano na kumen o stężeniach: 0; 520; 1500 lub 3000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 28 dni. U zwierząt obserwowano: zmniejszoną aktywność, niewielkie działanie drażniące na oczy i błony śluzowe nosogardzieli oraz zwiększoną masę względną i bezwzględną wątroby i nerek (o nieznannej istotności). Nie stwierdzono natomiast: zmian średniej masy ciała, objawów klinicznych oraz makroskopowych czy mikroskopowych zmian patologicznych narządów wewnętrznych (*Branch, Ribelin* 1985).

Szczury, świnki morskie, małpy oraz psy były narażane na kumen o stężeniu 1220 mg/m³ 8 h dziennie, 5 dni w tygodniu i przez 6 tygodni. U narażonych zwierząt badano: masę ciała, parametry hematologiczne oraz narządy wewnętrzne. Jedynym obserwowanym objawem działania toksycznego kumenu był zmniejszony przyrost masy ciała u świnek morskich. W tym samym badaniu zwierzęta narażano na kumen o stężeniu 18,5 lub 150 mg/m³ przez 90 dni. Nie obserwowano objawów działania toksycznego kumenu zależnych od poziomu narażenia (*Jenkins i in.* 1970; EC 2001).

Szczury Fischer 344 obu płci narażano na kumen o stężeniach około: 0; 500; 2500 lub 6000 mg/m³ przez 13 tygodni, 6 h dziennie. Badanie powtórzono, dołączając grupę zwierząt narażoną na kumen o stężeniu 250 mg/m³ oraz

okres bez narażenia trwający 4 tygodnie. Objawy działania neurotoksycznego, które pojawiły się w pierwszym badaniu, już nie wystąpiły w drugim badaniu. U samców szczurów narażanych na kumen o stężeniu 2500 lub 6000 mg/m³ do objawów działania neurotoksycznego związku należało zmniejszenie aktywności ruchowej. W żadnym z dwóch eksperymentów nie stwierdzono: objawów działania toksycznego kumenu zależnych od poziomu narażenia w zestawie badań funkcjonalno-obserwacyjnych, w badaniu reakcji pnia mózgu na sygnały słuchowe, w pomiarach masy mózgu ani w badaniach histopatologicznych układu nerwowego. W pierwszym eksperymencie u samic narażonych na kumen o stężeniu 2500 lub 6000 mg/m³ obserwowano zmniejszenie spożycia pokarmu w pierwszym tygodniu badania. U samców narażonych na kumen o stężeniu 2500 lub 6000 mg/m³ stwierdzono wzrost spożycia wody od drugiego do trzynastego tygodnia badania. W drugim badaniu spożycie wody i pokarmu nie było monitorowane. W grupie zwierząt obu płci narażonych na kumen o stężeniu 2500 lub 6000 mg/m³ w badaniach krwi stwierdzono: wzrost liczby leukocytów, limfocytów oraz płytek krwi, jak również wzrost stężenia białka całkowitego, albuminy, α_2 -globuliny, wapnia i fosforu. W grupach samic obserwowano zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu. U szczurów obu płci narażonych na kumen o stężeniu 2500 mg/m³ stwierdzono wzrost masy: wątroby, nerek oraz nadnerczy. W drugim badaniu obserwowano ograniczoną odwracalność zmian masy wymienionych narządów w trakcie 4-tygodniowego okresu bez narażenia. W badaniu tym wartość NOAEC ustalono na poziomie 500 mg/m³, natomiast wartość LOAEC – na poziomie 2500 mg/m³ (*Cushman i in.* 1995; ECB 2000; EC 2001).

Szczury obu płci narażano na kumen o stężeniach: 0; 310; 615; 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu

przez 14 tygodni. Jedną grupę samic i jedną grupę samców narażano dodatkowo przez 28 dni w celu przeprowadzenia badań patologii klinicznej. Nie odnotowano padnięcia żadnego z badanych zwierząt. Stwierdzono zwiększenie bezwzględnej masy wątroby i nerek u samców w grupach narażanych na kumen o stężeniach: 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ oraz samej wątroby u samic z grupy narażanej na kumen o stężeniu 5000 mg/m³. Względna masa wątroby istotnie wzrosła we wszystkich narażanych grupach, z wyjątkiem grupy samic narażanej na kumen o stężeniu 310 mg/m³. Nie obserwowano zmian makroskopowych ani mikroskopowych w wątrobie. U samców z grup narażanych na kumen o stężeniach: 615; 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ stwierdzono zwiększenie ilości α_2 -globuliny w nerkach. Obserwowano istotny statystycznie wzrost występowania wałeczków nerkowych w części rdzeniowej nerek u samców szczurów z grup narażanych na kumen o stężeniach: 1230; 2500 lub 5000 mg/m³. Stopień odkładania się złożeń hialinowych w kanalikach nerkowych oraz nasilenie regeneracji kanalików nerkowych w części korowej nerek wzrastały u samców szczurów wraz ze wzrostem narażenia na kumen (NTP 2009).

Myszy obu płci narażano na kumen o stężeniach: 0; 310; 615; 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 14 tygodni. W ciągu pierwszego tygodnia narażenia padło 8 samic z grupy narażanej na kumen o stężeniu 5000 mg/m³. U zwierząt tych obserwowano letarg i ataksję oraz martwicę grasicy. Średnia masa ciała samców z grupy narażanej na kumen o stężeniu 2500 lub 5000 mg/m³ była znacząco zmniejszona, a bezwzględna masa wątroby zwiększona u osobników obu płci. Na podstawie wyników badania histopatologicznego wątroby wykazano, że znaczący wzrost niewielkiej lub średniej martwicy występował u samców narażanych na kumen o stężeniu 5000 mg/m³. U samic ze wszystkich narażanych grup, poza grupą narażaną na kumen o stężeniu

5000 mg/m³, obserwowano, że ogniska przewlekłego zapalenia wątroby występowały częściej niż u zwierząt w grupie kontrolnej (NTP 2009).

W grupie szczurów narażanych na kumen o stężeniu 2500 mg/m³ przez 150 dni, 8 h dziennie, 6 dni w tygodniu obserwowano zmniejszony przyrost masy ciała oraz przekrwienie takich narządów, jak: płuca, wątroba, śledziona, nerki i nadnercza (Fabre i in. 1955; EC 2001).

Kumen w dawkach: 0; 154; 462 lub 769 mg/kg mc./dzień podawano szczurom w oleju zglębniakiem raz dziennie, 5 dni w tygodniu przez 6 miesięcy. Stwierdzono wzrost średniej masy nerek w stopniu lekkim w grupie zwierząt, którym podawano dawkę 462 mg/kg mc. kumenu dziennie, oraz w stopniu umiarkowanym w grupie szczurów otrzymujących dawkę 769 mg/kg mc./dzień. Nie stwierdzono wpływu narażenia zwierząt na kumen na funkcje układu krwiotwórczego. U narażanych zwierząt nie obserwowano zmian w badaniu histopatologicznym takich narządów, jak: płuca, serce, wątroba, nerki, śledziona, jądra, nadnercza, trzustka oraz w szpiku kości udowej. W eksperymencie tym badano również: masę ciała, spożycie pokarmu, wygląd i zachowanie, padnięcia zwierząt oraz przeprowadzono makroskopowe obserwacje narządów. Autorzy badania ustalili wartość NOAEL dla kumenu na poziomie 154 mg/kg mc./dzień oraz wartość LOAEL na poziomie 462 mg/kg mc./dzień (Wolf i in. 1956).

W badaniu, w którym kumen w dawce 1000 mg/kg mc./dzień był podawany zglębniakiem szczurom SD 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie, na podstawie mikroskopowego badania narządu Cortiego stwierdzono, że związek ten wykazuje umiarkowane działanie ototoksyczne (Gagnaire, Langlais 2005).

W badaniu Wolf i in (1956) nierozcieńczony kumen aplikowano 10- ÷ 20-krotnie do ucha oraz na ogoloną skórę brzucha królika pod półotwarty opatrunek przez 2 ÷ 4 tygodnie.

W wyniku obserwacji zwierząt oraz pomiaru masy ciała stwierdzono, że kumen nie wchłoniął się przez skórę w ilości powodującej objawy jego układowego działania toksycznego.

Królikom New Zealand aplikowano na огоłą skórę pleców 10-procentowy roztwór składający się z: 30% kumenu, 58% eteru glikolu oraz 12% środka busan 72 (slimicyd) 5 dni w tygodniu przez 28 dni. Roztwór nakładano w ilości 2 ml/kg mc./dzień, co odpowiadało dawce kumenu 57 mg/kg mc./dzień. Nie obserwowano objawów działania układowego kumenu w trakcie doświadczenia, jak również na podstawie sekcji zwierząt. Stwierdzono natomiast: obrzęk, pęknięcie oraz rumień skóry od umiarkowanego do ciężkiego stopnia. Ponadto obserwowano: zapalenia skóry, zrogowacenia i hiperkeratozę (Procter ... 1985).

Szczury F344 były narażane przez 105 tygodni na kumen o stężeniach około: 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. We wszystkich narażanych na kumen grupach szczurów stwierdzono rozrost komórek podstawnych nabłonka węchowego. U samców

szczurów stwierdzono rozrost nabłonka oddechowego nosa we wszystkich narażanych na kumen grupach, natomiast rozrost komórek kubkowych w grupie narażanej na kumen o stężeniu 1230 mg/m³. U samic obserwowano przewlekłe zapalenie nabłonka nosa w grupach narażanych na kumen o stężeniu 1230 lub 2500 mg/m³, natomiast rozrost nabłonka oddechowego nosa w grupie samic narażanych na kumen o stężeniu 5000 mg/m³ NTP (2009).

Samice myszy B6C3F1 były narażane na kumen o stężeniach około: 615; 1230 lub 2500 mg/m³, natomiast samce na kumen o stężeniach: 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 105 tygodni. W płucach zwierząt obu płci we wszystkich narażanych na kumen grupach stwierdzono metaplastyczną nabłonkową oskrzelików oraz rozrost oskrzelików. U samców myszy obserwowano ogniska hepatocytów o kwasochłonnej cytoplazmie w grupach narażanych na kumen o stężeniu 2500 lub 5000 mg/m³ (NTP 2009; IARC 2011).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA

Działanie genotoksyczne i mutagenne

Kumen nie wykazywał działania mutagennego w testach na *Salmonella* Typhimurium (TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535 i TA 1537) zarówno z użyciem aktywacji metabolicznej, jak i bez aktywacji (ECB 2000). Wyniki testów na komórkach jajowych chomików chińskich, dwóch testów HGPRT oraz testu na aberracje chromosomowe również były ujemne (Putman 1987a; Yang 1987; Gulf Oil ... 1985b; EC 2001). Ujemne wyniki otrzymano również w przypadku testu nieplanowej syntezy DNA (UDS) przeprowadzonego na hepatocytach szczurzych (Curren 1987). Ponieważ wynik testu UDS na pierwotnych hepatocytach szczurzych był słabo

dodatni, badanie powtórzono i otrzymano wynik ujemny (Gulf Oil ... 1984; WHO 2005). W teście transformacji komórek BALB/3T3 myszy w wyniku aplikacji kumenu o stężeniach: 50; 100; 150 lub 200 µg/ml otrzymano wynik ujemny (Putman 1987b; EC 2001).

Kumen został przebadany również w National Toxicology Program (NTP) w baterii testów na działanie mutagenne (NTP 2009; 2012a; 2012b).

Test Ames przeprowadzony został na *Salmonella* Typhimurium: TA98, TA 98, TA100 i TA 1535 oraz *Escherichia coli* szczep WP2 *uvrA* (pKM101) z użyciem aktywacji, jak i bez aktywacji metabolicznej. Zgodnie z wynikami badań ustalania zakresu dawek toksycznych, największe testowane dawki kumenu wynosiły

250 lub 500 µg/płytkę. Kumen nie wykazywał działania mutagennego w wymienionych dawkach (NTP 2009; 2012a; 2012b).

W tabeli 3. przedstawiono wyniki badań działania mutagennego kumenu przeprowadzonych przez NTP metodami *in vitro*.

Tabela 3.

Badanie działania mutagennego kumenu w teście Amesa przeprowadzone w National Toxicology Program (NTP 2009; 2012a; 2012b)

Układ badany	Dawka maksymalna	Wynik	Dawka działająca cytotoksycznie
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 97, TA98, TA100 i TA1535	bez aktywacji metabolicznej: 166 µg/płytkę TA98, TA100 100 µg/płytkę TA97, TA 1535	–	166 µg/płytkę TA98, TA100 100 µg/płytkę TA97
	z aktywacją metaboliczną: 333 µg/płytkę TA98, TA100 166 µg/płytkę TA97, TA 1535	–	333 µg/płytkę TA98, TA100 166 µg/płytkę TA97
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA98 i TA100	bez aktywacji metabolicznej: TA98: 500 µg/ płytkę TA100: 250 µg/ płytkę	–	125 µg/płytkę TA98 100 µg/płytkę TA100
	z aktywacją metaboliczną: TA98: 500 µg/płytkę TA100: 500 µg/ płytkę	–	250 µg/płytkę TA98 250 µg/płytkę TA100
<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA (pKM101)	bez aktywacji metabolicznej 250 µg/płytkę	–	100 µg/płytkę
	z aktywacją metaboliczną 500 µg/płytkę	–	500 µg/płytkę

Objaśnienia:

– wynik ujemny.

W badaniu przeprowadzonym przez NTP (2012b) samcom szczurów F344/DuCr1 podawano zgłębnikiem dawkę 800 mg/kg mc./dzień kumenu, a samcom myszy B6C3F1 dawkę 1250 mg/kg mc./dzień oraz samicom myszy B6C3F1 dawkę 1 000 mg/kg mc./dzień przez cztery dni. W eksperymencie tym przeprowadzono test mikrojądrowy na retikulocytach i erytrocytach z krwi obwodowej oraz test kometowy na leukocytach z krwi obwodowej, komórkach: wątroby, płuc oraz nerek. Wynik testu mikrojądrowego był ujemny, zarówno u myszy, jak i u szczurów. Natomiast w teście kometowym stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości uszkodzeń DNA jedynie w przypadku komórek płuc samic narażanych na kumen w dawce 1000 mg/kg mc./dzień oraz w przypadku komórek wątroby samców narażanych na kumen w dawce 800 mg/kg mc./dzień. Autorzy eksperymentu stwierdzili, że obserwowany trend wzrostowy jest istotny statystycznie.

Myszom CDR-1 BR Swiss podawano *per os* kumen w dawkach: 250; 500 lub 1 000 mg/kg mc./dzień przez dwa dni w teście mikrojądrowym. Wynik testu był ujemny (Gulf Oil ... 1985b).

Samcom szczurów F344/N podano dootrzewnowo dawki około: 78; 156; 312; 625; 1250 lub 2500 mg kumenu kg/mc., a w drugiej próbie dawki około: 312; 625; 1250 lub 2500 mg/kg mc. przez trzy dni. Stwierdzono istotny statystycznie wzrost indukcji mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach szpiku kostnego u zwierząt narażanych na kumen w dawce 1250 mg/kg mc. w pierwszej próbie oraz 312 i 1250 mg/kg mc. w drugiej próbie. W grupie zwierząt narażanych na kumen w dawce 2500 mg/kg mc. obserwowano dużą liczbę zwierząt, które padły w obu próbach (NTP 2009).

W badaniu na myszach narażanych inhalacyjnie na kumen o stężeniach 310 ÷ 5000 mg/m³ oraz w drugiej próbie o stężeniu 2500 mg/m³

przez trzy miesiące nie obserwowano zwiększenia częstości występowania mikrojąder (NTP 2009).

Wyniki badań działania genotoksycznego kumenu przeprowadzone w badaniu NTP w warunkach *in vivo* przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Badania działania genotoksycznego kumenu przeprowadzone w warunkach *in vivo* w badaniu National Toxicology Program (NTP 2009; 2012b)

Test	Gatunek i szczep	Narażenie	Wynik
Test mikrojądrowy na erytrocytach z krwi obwodowej	myszy B6C3F1	inhalacyjne próba I: 310 do 5000 mg/m ³ próba II: 310 do 2500 mg/m ³ 3 mc	–
Test mikrojądrowy na polichromatycznych erytrocytach szpiku kostnego	♂ szczury F344/N	<i>i.p.</i> próba I: 78; 156; 312; 625; 1250 lub 2500 mg/kg mc./dzień przez 3 dni próba II: 312; 625; 1250 lub 2500 mg/kg mc./dzień przez 3 dni	+ (1250 mg/kg mc.) 2 500 mg/kg duża liczba zwierząt, które padły + (312 mg/kg mc. lub 1250 mg/kg mc.) 2 500 mg/kg mc. duża liczba zwierząt, które padły
Test mikrojądrowy na retikulocytach i erytrocytach z krwi obwodowej	myszy B6C3F1	przez zgłębnik ♂ 312 do 1250 mg/kg mc./dzień ♀ 250 do 1000 mg/kg mc./dzień raz dziennie przez 4 dni	–
Test mikrojądrowy na retikulocytach z krwi obwodowej	♂ szczury F344/DuCrI	przez zgłębnik 200 do 800 mg/kg mc./dzień raz dziennie przez 4 dni	–
Test kometowy na leukocytach z krwi obwodowej, hepatocytach, komórkach płuc i nerek	myszy B6C3F1	przez zgłębnik ♂ 312 do 1250 mg/kg mc./dzień ♀ 250 do 1000 mg/kg mc./dzień raz dziennie przez 4 dni	+ (komórki płuc u samic narażanych na kumen w dawce 1000 mg/kg mc./dzień)
	♂ szczury F344/DuCrI	przez zgłębnik 200 do 800 mg/kg mc./dzień raz dziennie przez 4 dni	+ (hepatocyty samców narażanych na kumen w dawce 800 mg/kg mc./dzień)

Objaśnienia:

+ wynik dodatni.

– wynik ujemny.

Hong i in. (2008) przeprowadzili badanie mutacji w nowotworach płuc indukowanych przez kumen u myszy w badaniu NTP (2009). Stwierdzono istotny wzrost mutacji *K-ras* oraz *p53* względem nowotworów występujących w grupie kontrolnej. Mutacje *K-ras* polegały głównie na transwersji G na T w obrębie eksonu 1 (kodon 12) oraz A na G w obrębie eksonu 2 (kodon 61). Mutacje *p53* polegały głównie na tranzycji G na A w obrębie eksonu 5 (kodon 155) oraz C na T (kodon 133), (NTP 2013; IARC 2011).

Na podstawie wyników badania ogólnej ekspresji genów wykazano, że nowotwory płuc

mogą być podzielone na dwie grupy, ze względu na obecność lub brak mutacji *K-ras*. Ekspresja genów związana z zewnątrzkomórkowym szlakiem sygnalizacyjnym z udziałem kinaz aktywowanych mitogenem (MAPK) była zaburzona w guzach, w których stwierdzono mutację *K-ras*. Guzy te charakteryzowały się większym potencjałem do złośliwienia niż nowotwory, w których nie stwierdzono mutacji *K-ras*. Autorzy badania sugerują, że mutacja *K-ras* zwiększa aktywność szlaku MAPK, a także powoduje modyfikacje w histonach (Wakamatsu 2008; IARC 2011).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania rakotwórczego kumenu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Samice myszy B6C3F1 były narażane na kumen o stężeniach około: 615; 1230 lub 2500 mg/m³, natomiast samce na kumen o stężeniach: 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 105 tygodni. W płucach zwierząt obu płci we wszystkich narażanych na kumen grupach obserwowano, zależny od wielkości dawki, wzrost występowania gruczolaków i raków pęcherzykowych/oskrzelikowych rozpatrywanych zarówno łącznie, jak

i osobno. Jednocześnie stwierdzono także metaplastę nabłonkową oskrzelików oraz rozrost oskrzelików. Stwierdzono ponadto istotny wzrost występowania naczyń mięsaka krwionośnego w śledzionie samców myszy narażanych na kumen o stężeniu 5000 mg/m³. U samic myszy narażanych na kumen o stężeniu 2500 mg/m³ obserwowano istotny wzrost występowania gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego rozpatrywanych łącznie i samego gruczolaka wątrobowokomórkowego.

U samców myszy obserwowano ogniska hepatocytów o kwasochłonnej cytoplazmie (NTP 2009; IARC 2011).

Wyniki badań działania rakotwórczego kumenu na myszy B6C3F1 dla narażenia inhalacyjnego przeprowadzonego przez NTP przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Wyniki badań działania rakotwórczego kumenu na myszy B6C3F1 narażane inhalacyjnie na związek przez 105 tygodni (NTP 2009)

Rodzaj zmian	Samce, stężenie, mg/m ³				Samice, stężenie, mg/m ³			
	0	1230	2500	5000	0	615	1230	2500
Gruczolak pęcherzykowy/oskrzelikowy	13/50 (26%)	31/50 ^a (62%)	31/50 ^a (62%)	29/50 ^a (58%)	1/50 (2%)	26/50 ^a (52%)	36/50 ^a (72%)	38/50 ^a (76%)
Rak pęcherzykowy/oskrzelikowy	9/50 (18%)	19/50 (38%)	32/50 ^a (64%)	33/50 ^a (66%)	3/50 (6%)	16/50 ^a (32%)	20/50 ^a (40%)	34/50 ^a (68%)
Gruczolak lub rak pęcherzykowy/oskrzelikowy	19/50 (38%)	38/50 ^a (76%)	42/50 ^a (84%)	43/50 ^a (86%)	4/50 (8%)	31/50 ^a (62%)	42/50 ^a (84%)	46/50 ^a (92%)
Naczyniakomięsak krwionośny w śledzionie	0/50	0/50	0/49	4/50 ^b (8%)	0/49	0/50	3/50 (6%)	1/50 (2%)
Gruczolak wątrobowokomórkowy	34/50 (68%)	33/50 (66%)	37/50 (74%)	35/50 (70%)	18/50 (36%)	23/50 (46%)	27/50 (34%)	29/50 ^c (58%)
Rak wątrobowokomórkowy	13/50 (26%)	18/50 (36%)	21/50 (42%)	17/50 (34%)	10/50 (20%)	7/50 (14%)	6/50 (12%)	12/50 (24%)
Gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy	40/50 (80%)	42/50 (84%)	43/50 (86%)	41/50 (82%)	25/50 (50%)	26/50 (52%)	29/50 (58%)	36/50 ^d (72%)

Objaśnienia:

^a $p < 0,001$; ^b $P = 0,045$; ^c $P = 0,046$; ^d $P = 0,043$.

Szczury F344 były narażane na kumen o stężeniach około: 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 105 tygo-

dni. U zwierząt obu płci obserwowano wzrost występowania gruczolaków nabłonka oddechowego nosa, a u samców szczurów – gruczo-

laków i raków kanalików nerkowych. W przypadku gruczolaka nosa samców szczurów stwierdzono zależność wzrostu występowania nowotworu od stężenia kumenu. U samców istotny wzrost występowania gruczolaków nabłonka oddechowego obserwowano we wszystkich narażanych grupach, natomiast u samic tylko w grupie narażanej na kumen o stężeniu 1230 mg/m³. Jednocześnie z nowotworami nabłonka oddechowego obserwowano rozrost komórek podstawnych nabłonka węchowego we wszystkich narażanych na kumen grupach szczurów. U samców szczurów stwierdzono rozrost nabłonka oddechowego nosa we wszystkich narażanych na kumen grupach, natomiast rozrost komórek kubkowych w grupie narażanej na kumen o stężeniu 1230 mg/m³.

U samic szczurów stwierdzono rozrost

nabłonka oddechowego nosa w grupie narażanej na kumen o stężeniu 5000 mg/m³. Ponadto, u samców szczurów istotny wzrost występowania gruczolaków kanalików nerkowych obserwowano we wszystkich narażanych grupach, natomiast raków kanalików nerkowych w grupach narażanych na kumen o stężeniu 2500 lub 5000 mg/m³. Ponadto, obserwowano równoległy do zmian nowotworowych rozrost w kanalikach nerkowych oraz liniowy wzrost mineralizacji brodawek nerkowych. Stwierdzono również istotny wzrost występowania gruczolaków z komórek śródmiąższowych (Leydiga) jąder u szczurów narażanych na kumen o stężeniu 5000 mg/m³ (NTP 2009; IARC 2011). W tabeli 6. przedstawiono wyniki badań działania rakotwórczego kumenu na szczury F344 (NTP 2009).

Tabela 6.

Wyniki badań działania rakotwórczego kumenu na szczury F344/N narażane inhalacyjnie na jego działanie przez 105 tygodni (NTP 2009)

Rodzaj zmian	Stężenia kumenu, mg/m ³			
	0	1230	2500	5000
Gruczolak nabłonka oddechowego (nos):				
– samce	0/50	7/50 (14%) ^a	18/49 (37%) ^a	10/50 (20%) ^b
– samice	0/50	5/48 (10%) ^c	4/50 (8%)	3/50 (6%)
Gruczolak kanalików nerkowych:				
– samce	1/50 (2%)	4/50 (8%)	5/50 (10%)	4/50 (8%)
Rak kanalików nerkowych:				
– samce	1/50 (2%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)	3/50 (6%)
Gruczolak lub rak kanalików nerkowych:				
– samce	2/50 (4%)	5/50 (10%)	8/50 (16%) ^d	7/50 (14%)
Gruczolak jąder z komórek śródmiąższowych (Leydiga):				
– samce	36/50 (72%)	38/50 (76%)	40/50 (80%)	46/50 (92%) ^e

Objaśnienia:

^a $P = 0,006$; ^b $p < 0,001$; ^c $P = 0,03$; ^d $P = 0,044$; ^e $P = 0,007$.

Wykazano również działanie rakotwórcze jednego z metabolitów kumenu α -metylostyrenu. Myszy B6C3F1 narażano inhalacyjnie na α -metylostyren o stężeniach: 500; 1500 lub 3000 mg/m³, natomiast szczury F344/N o stężeniach około: 500; 1500 lub 5000 mg/m³ 6 h

dziennie, 5 razy w tygodniu przez 105 tygodni. U myszy obu płci stwierdzono istotny wzrost występowania gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych rozpatrywanych łącznie, natomiast u samic także analizowanych oddzielnie. W zależności od wielkości dawki,

u samców szczurów stwierdzono wzrost występowania gruczolaków i raków kanalików nerkowych rozpatrywanych łącznie (NTP 2007; IARC 2011). Wyniki badań działania rakotwórczego

czego α -metylostyrenu na myszy B6C3F1 narażane inhalacyjnie przedstawiono w tabeli 7., a na szczury F344/N – w tabeli 8.

Tabela 7.

Wyniki badań działania rakotwórczego α -metylostyrenu na myszy B6C3F1 narażane inhalacyjnie przez 105 tygodni (NTP 2007)

Rodzaj zmian	Stężenia kumenu, mg/m ³			
	0	500	1500	3000
Gruczolak wątrobowokomórkowy:				
– samce	24/50 (48%)	27/50 (54%)	27/50 (54%)	25/50 (50%)
– samice	10/50 (20%)	20/50 (40%) ^a	21/50 (42%) ^b	23/50 (46%) ^c
Rak wątrobowokomórkowy:				
– samce	10/50 (20%)	12/50 (24%)	11/50 (22%)	17/50 (34%)
– samice	3/50 (6%)	9/50 (18%)	6/50 (12%)	18/50 (36%) ^d
Gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy:				
– samce	28/50 (56%)	36/50 (72%)	33/50 (66%)	37/50 (74%) ^e
– samice	13/50 (26%)	26/50 (52%) ^f	24/50 (48%) ^g	33/50 (66%) ^d

Objaśnienia:

^a $P = 0,018$; ^b $P = 0,007$; ^c $P = 0,005$; ^d $p < 0,001$; ^e $P = 0,035$; ^f $P = 0,004$; ^g $P = 0,012$.

Tabela 8.

Wyniki badań działania rakotwórczego α -metylostyrenu na szczury F344 narażane inhalacyjnie na związek przez 105 tygodni (NTP 2007)

Rodzaj zmian	Stężenia kumenu, mg/m ³			
	0	500	1500	5000
Gruczolaki kanalików nerkowych				
– samce	1/50 (2%)	2/50 (4%)	2/50 (4%)	5/50 (10%) ^a
Raki kanalików nerkowych				
– samce	0/50	0/50	1/50 (2%)	2/50 (4%)
Gruczolaki i raki kanalików nerkowych				
– samce	0/50	0/50	2/50 (4%)	2/50 (4%) ^b

Objaśnienia:

^a $P = 0,026$; ^b $P = 0,016$.

Eksperti National Toxicology Program (NTP) na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzili, że kumen jest prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi. Ze względu na mechanizm działania rakotwórczego, wyniki tych badań można odnieść do ludzi. Metabolizm kumenu u zwierząt i ludzi jest podobny. Według wyników przeprowadzonych badań kumen wykazuje działanie genotoksyczne, czego dowodem są uszkodzenia DNA w wątrobie i w płucach gryzoni. Ponadto, metabolitem kumenu jest genotoksyczny α -metylostyren.

Mutacje onkogenu *K-ras* oraz genu supresji nowotworowej *p53*, jak również zaburzenia ekspresji wielu innych genów, obserwowane u myszy w nowotworach indukowanych kumem, odpowiadają zaburzeniom występującym w nowotworach płuc i innych nowotworach u ludzi (NTP 2013).

Eksperti DFG MAK zaliczyli kumen do grupy 3.B, czyli do substancji, w przypadku których badania w warunkach in vitro i badania na zwierzętach dostarczyły dowodów ich działania rakotwórczego, jednak uzyskane dowody

są niewystarczające do zaklasyfikowania tych substancji do jednej z pozostałych kategorii. Przed podjęciem ostatecznej decyzji wymagane są dalsze badania. Wartość MAK lub BAT mogą być określone przy założeniu, że nie wykryto żadnego działania genotoksycznego tych

substancji (DFG 2013).

Eksperti IARC zaliczyli kumen do grupy 2.B, czyli do czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi, na podstawie wystarczających dowodów działania rakotwórczego kumenu na zwierzęta (IARC 2011)

DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE, WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji odnośnie do działania embriotoksycznego, teratogennego lub wpływu kumenu na rozrodczość ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość zwierząt

Szczury Fischer 344 obu płci narażano przez 13 tygodni na kumen o stężeniach około: 0; 250; 500; 2500 lub 6000 mg/m³ 6 h dziennie. Nie stwierdzono wpływu narażenia na kumen na spermatogenezę w badaniu ilościowym i morfologicznym ani na masę jąder zwierząt. Nie obserwowano również zależnej od narażenia zmiany masy jajników (Cushman i in. 1995; ECB 2000; EC 2001).

Samice szczurów Sprague-Dawley narażano na kumen o stężeniach: 0; 500; 2500 lub 6000 mg/m³ między 6. a 15. dniem ciąży. W grupie zwierząt narażanych na kumen o stężeniu 2500 mg/m³ obserwowano zmniejszenie spożycia paszy, natomiast o stężeniu 6000 mg/m³ stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie masy wątroby ciężarnych samic. Autorzy badania określili wartość NOAEL dla toksyczności matczynej na poziomie 500 mg/m³. Nie stwierdzono istotnych zmian w: liczbie ciałek żółtych, resorpcji, martwych czy żywych porodów, wskaźniku pro-

porcji płci oraz masie płodów we wszystkich narażanych grupach. Nie stwierdzono wpływu narażenia na kumen na występowanie wad rozwojowych czy zmiany budowy układu szkieletowego. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej w tym badaniu została ustalona na poziomie 6000 mg/m³ (Darmer i in. 1997; WHO 2005; EPA 1997; 2012).

Samice królików New Zealand narażano na kumen o stężeniach: 0; 2500; 6000 lub 11 500 mg/m³ między 6. a 18. dniem ciąży. W grupie zwierząt narażanych na kumen o stężeniu 2500 mg/m³ obserwowano zmniejszenie spożycia paszy, natomiast o stężeniu 11 500 mg/m³ – zwiększenie masy wątroby ciężarnych samic oraz dwa przypadki padnięć zwierząt. Nie stwierdzono istotnych zmian w: liczbie ciałek żółtych, resorpcji, martwych czy żywych porodów, wskaźniku proporcji płci, masie płodów, występowaniu wad rozwojowych we wszystkich narażanych grupach. W grupie królików narażanych na kumen o stężeniu 2500 mg/m³ obserwowano istotny wzrost występowania wybroczyn na głowie, natomiast częstość występowania tych zmian mieściła się w granicach częstości występowania tej zmiany w historycznych grupach kontrolnych. Autorzy badania ustalili wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej na poziomie 11 500 mg/m³, natomiast eksperci EPA ustalili wartość NOAEL dla toksyczności matczynej i rozwojowej na podstawie wyników powyższego badania na poziomie 6000 mg/m³ (Darmer i in. 1997; WHO 2005; EPA 1997; 2012).

Szczury obu płci narażano przez 14 tygodni na kumen o stężeniach: 0; 310; 615; 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Względne wydłużenie fazy estrus obserwowano we wszystkich grupach narażanych samic (NTP 2009).

Myszy obu płci narażano przez 14 tygodni

na kumen o stężeniach: 0; 310; 615; 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. U myszy z grupy narażanej na kumen o stężeniu 5000 mg/m³ stwierdzono istotne zmniejszenie masy ogonów najądrzy oraz liczby spermatyd (NTP 2009).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Na podstawie wyników badań na gryzoniach wykazano, że kumen jest dobrze wchłaniany: przez drogi oddechowe, w przewodzie pokarmowym oraz przez skórę (WHO 2005; NTP 2009; 2012).

U ludzi kumen dobrze się wchłania przez drogi oddechowe. Ochotnicy (5 kobiet i 5 mężczyzn) byli narażeni na kumen o stężeniach: 240; 480 i 720 mg/m³ przez 8 h. Retencja w płucach wynosiła 64% na początku narażenia i spadła do 45% na końcu badania (Seńczuk, Litewka 1976). U pracowników szpitali (nie narażonych zawodowo na kumen) retencja kumenu w płucach wynosiła 70,4%, natomiast u pracowników zakładów chemicznych – 77,8%.

Obliczony współczynnik przenikania nasyconego roztworu wodnego kumenu przez skórę wg Fiserova-Bergerova i in. (1990) wynosi 0,34 mg/cm²/h.

Rozmieszczenie

Kumen jest substancją lipofilną i ulega rozmieszczeniu w wielu narządach. Współczynnik podziału woda/krew wynosi dla kumenu 1,44, krew/powietrze – 37, natomiast olej/powietrze – 6215 (Sato, Nakajima 1979). U szczurów w wyniku jednorazowego podania znakowanego izotopem kumenu największe stężenie izotopu stwierdzono w: tkance tłuszczowej, wątrobie i nerkach. U myszy największe stężenie izotopu stwierdzono w: wątrobie, nerkach

i płucach. Tylko u myszy w wyniku podania dawki powtarzanej stwierdzono wzrost stężenia izotopu w wymienionych narządach, a dodatkowo obserwowano obecność izotopu w: mózgu, sercu, mięśniach, śledzionie oraz we krwi (Chen i in. 2011; IARC 2011).

Po jednorazowym podaniu kumenu myszom i szczurom *per os* retencja związku w tkankach wynosiła mniej niż 3% po 24 h (Chen i in. 2011). Zawartość kumenu w tkankach była większa u samic niż u samców myszy w grupie narażanej na duże dawki związku (1000 mg/kg mc.). Stężenie kumenu w tkankach szczurów, w szczególności w nerkach, było większe niż u myszy. Prawdopodobnie metabolizm i wydalanie kumenu u myszy jest bardziej efektywne (NTP 2013).

Metabolizm i wydalanie

W badaniu na ochotnikach narażanych inhalacyjnie przez 8 h na kumen stwierdzono w moczu obecność 2-fenyl-2-propanolu, którego stężenie było największe między szóstą a ósmą godziną narażenia. Stwierdzono, że 35% podanej dawki kumenu zostało wydalone w postaci 2-fenyl-2-propanolu (Seńczuk, Litewka 1976; NTP 2013; EC 2001). Również u: myszy, szczurów i królików głównym metabolitem kumenu zidentyfikowanym w moczu był 2-fenyl-2-propanol (NTP 2013).

W wyniku podania kumenu znakowanego izotopem węgla myszom i samcom szczurów

zidentyfikowano 16 metabolitów w: wydychanym powietrzu, moczu, żółci oraz mikrosomach płuc i wątroby. Głównym metabolitem zidentyfikowanym w moczu i żółci był glukuronid 2-fenyl-2-propanolu, natomiast w mikrosomach – 2-fenyl-2-propanol. W wydychanym powietrzu wykryto kumen oraz α -metylostyren. Ponadto, α -metylostyren oraz jego pochodne wykryto także w moczu (Chen i in. 2011; IARC 2011).

Metabolizm kumenu przebiega kilkoma szlakami. Głównym szlakiem jest utlenianie łańcucha bocznego, natomiast drugim – utlenianie pierścienia. Metabolizm kumenu przebiega przy udziale cytochromu P450 w wątrobie i innych narządach, w tym w płucach. Proponowanymi reaktywnymi metabolitami na drodze utleniania pierścienia są: 2-fenyl-2-propanol (tlenki węglowodorów aromatycznych jako produkty pośrednie), 1,2-benzodiol oraz metylenocykloheksadienon. W badaniu *in vitro* stwierdzono, że w mikrosomach płuc samic myszy metabolizowane jest więcej kumenu niż w mikrosomach wątroby samic myszy i w mikrosomach płuc czy wątroby samic

szczurów (Chen i in. 2011; NTP 2013).

Chen i in. (2011) zaproponowali szlak metaboliczny kumenu, w którym powstaje α -metylostyren, utleniany następnie przez cytochrom P450 (CYP) do tlenku α -metylostyrenu. Tlenek ten ulega sprzężeniu z glutationem za pośrednictwem S-transferazy glutationowej lub przekształceniu do glikolu przy udziale hydrolazy epoksydowej. Większą efektywność przekształcania kumenu do α -metylostyrenu obserwowano w mikrosomach płuc myszy w porównaniu z mikrosomami płuc szczurów.

U myszy i szczurów główną drogą wydalania kumenu podanego *per os* lub dożylnie jest mocz (70 ÷ 90% dawki). W żółci szczurów, u których zastosowano kaniulację dróg żółciowych, zidentyfikowano 37% dawki kumenu, natomiast u pozostałych szczurów stężenie związku było niewielkie. W kale wydała się 1 ÷ 5,3% kumenu. U myszy w wydychanym powietrzu wydała się 1 ÷ 22% kumenu jako lotne związki organiczne, z czego 95% to kumen, a 3 ÷ 4% to α -metylostyren. U szczurów wykryto śladowe ilości α -metylostyrenu w wydychanym powietrzu (Chen i in. 2011; NTP 2013).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Pary kumenu wykazują działanie drażniące na drogi oddechowe. W badaniu *Thelestam* i in. (1980) na ludzkich diploidalnych fibroblastach płuc oceniono, że kumen spowodował wysoki stopień uszkodzenia błony komórkowej po 30 min działania. W badaniu na izolowanych komórkach brązowej tkanki tłuszczowej chomika stwierdzono, że kumen powoduje 73-procentową inhibicję oddychania komórkowego indukowanego za pomocą noradrenaliny (Pettersson i in. 1980).

W badaniach *in vitro* na tchawicach kurzych zarodków obserwowano, że kumen spowodował inhibicję aktywności rzęsek po 11 min działania (Pettersson i in. 1982; EC 2001).

Mechanizmem działania rakotwórczego kumenu w nerkach szczurów może być nefropatia spowodowana gromadzeniem się $\alpha_2\mu$ -globuliny. Nowotwory w kanalikach nerkowych szczurów występowały tylko u samców i przy narażeniu na kumen w takich dawkach, które powodowały nefropatię związaną z gromadzeniem się $\alpha_2\mu$ -globuliny. W dwuletnim badaniu NTP u samców szczurów istotny wzrost występowania gruczolaków kanalików nerkowych obserwowano we wszystkich narażanych grupach (1230; 2500 lub 5000 mg/m³), natomiast raków kanalików nerkowych w grupach narażanych na kumen o stężeniu 2500 lub 5000 mg/m³. Obserwowano ponadto, równole-

gle do zmian nowotworowych, rozrost w kanałkach nerkowych oraz liniowy wzrost mineralizacji brodawek nerkowych (NTP 2009).

W badaniu toksyczności podprzewlekłej samców z grup narażanych na kumen o stężeniach: 615; 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ stwierdzono zwiększenie ilości $\alpha_2\mu$ -globuliny w nerce. Obserwowano u samców szczurów, z grup narażanych na kumen o stężeniach: 1230; 2500 lub 5000 mg/m³, istotny statystycznie wzrost występowania wałeczków nerkowych w części rdzeniowej nerek. U samców szczurów stopień odkładania się złogów hialinowych w kanałkach nerkowych oraz nasilenie regeneracji kanałków nerkowych w części korowej nerek wzrastał wraz ze wzrostem narażenia na kumen. Mechanizm działania rakotwórczego kumenu w nerkach szczurów na drodze nefropatii spowodowanej gromadzeniem się $\alpha_2\mu$ -globuliny nie jest istotny w przypadku działania rakotwórczego u ludzi (NTP 2009; 2012).

W 2-letnim badaniu NTP (2009) obserwowano przewlekłe zapalenie nabłonka nosa szczurów jednocześnie z nowotworami nabłonka oddechowego nosa. We wszystkich narażanych na kumen grupach szczurów stwierdzono rozrost komórek podstawnych nabłonka węchowego. W badaniu na myszach stwierdzono metaplazję nabłonkową oskrzelików oraz rozrost oskrzelików, równoległe do zmian nowotworowych w płucach.

Wszystkie wyniki badań w warunkach *in vitro* działania genotoksycznego czy mutagennego kumenu były ujemne. W badaniach w warunkach *in vivo* test mikrojądrowy dał wynik dodatni jedynie w przypadku, gdy kumen podano dootrzewowo szczurom. Natomiast test kometowy wskazywał na, zależny od wielkości dawki kumenu, wzrost uszkodzenia DNA tylko w hepatocytach u samców szczurów (po dawce 800 mg/kg mc./dzień) i komórkach płuc samic szczurów (po dawce 1000 mg/kg mc./dzień), (NTP 2009; 2012b).

Metabolit kumenu α -metylostyren nie wykazywał działania mutagennego w testach na bakteriach, natomiast powodował uszkodzenie chromosomów w kulturach komórkowych oraz komórkach gryzoni. Metabolit kumenu, tlenek α -metastyrenu, który wykazywał działanie mutagenne w testach na bakteriach, został zidentyfikowany u myszy i szczurów. Wyniki badań na guzach płuc u myszy indukowanych narażeniem na kumen, w których zidentyfikowano specyficzne mutacje *K-ras* (G > T transwersje oraz A > G tranzycje) oraz *p53* sugerują działanie genotoksyczne kumenu lub jego metabolitów w kancerogenezie.

Na podstawie wyników tych badań wykazano również zmiany w ekspresji genów, które uczestniczą w kancerogenezie u myszy i ludzi. Nie znaleziono jednak informacji, jak dużą rolę odgrywa genotoksyczność w procesie indukowania nowotworów u zwierząt narażanych na kumen (NTP 2013; IARC 2011)

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji odnośnie do działania

łącznego kumenu z innymi związkami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabeli 9. przedstawiono zależność dawka-skutek dla narażania inhalacyjnego zwierząt doświadczalnych na kumen.

W 16-dniowym badaniu NTP szczury i myszy obu płci narażano na kumen o stężeniach około: 0; 1230; 2500; 5000; 10 000 lub 20 000 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 16 lub 17 dni. U samców szczurów z grup narażanych na kumen o stężeniach 1230 ÷ 10 000 mg/m³ obserwowano nieznaczny do umiarkowanego stopień odkładania złogów hialinowych w kanalikach nerkowych. Dwa samce i dwie samice szczurów narażane na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ padły czwartego dnia narażenia. U zwierząt tych obserwowano letarg w dniu poprzedzającym padnięcie zwierzęcia. Średnia masa ciała zwierząt była znacząco mniejsza. Wszystkie szczury narażane na kumen o stężeniu 20 000 mg/m³ padły pierwszego dnia. U myszy stwierdzono wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby u samców, które przeżyły we wszystkich narażanych grupach, oraz u samic narażanych na kumen o stężeniach 1230 ÷ 10 000 mg/m³. W grupie myszy narażanej na kumen o stężeniu 5000 mg/m³ cztery samice padły czwartego dnia narażenia. U zwierząt tych obserwowano wcześniej letarg i ataksję. Stan letargiczny zaobserwowano u myszy narażanych na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ już po pierwszym dniu narażenia. Wszystkie myszy narażane na kumen o stężeniu 20 000 mg/m³ padły pierwszego dnia, natomiast narażane na kumen o stężeniu 10 000 mg/m³ padły drugiego dnia narażenia (NTP 2009).

W 3-miesięcznym badaniu NTP szczury i myszy obu płci narażano na kumen o stężeniach: 310 (62,5); 615 (125); 1230 (250); 2500 (500) lub 5000 mg/m³ (1000 ppm). U samców szczurów, które narażano inhalacyjnie na kumen o stężeniu 310 mg/m³, stwierdzono niewielki wzrost masy wątroby i nerek

(bezwzględna masa narządów była bez zmian). U samic myszy narażanych na kumen o stężeniach: 310; 615; 1230 lub 2500 mg/m³ stwierdzono istotny wzrost występowania ognisk przewlekłego zapalenia w wątrobie. U samców szczurów, w grupie narażanej na kumen o stężeniu 615 mg/m³, stwierdzono: istotny statystycznie wzrost odkładania α_2 -globuliny w nerkach, większy w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej stopień odkładania się złogów hialinowych w kanalikach nerkowych oraz nasilenia regeneracji kanalików nerkowych części korowej nerek. Stwierdzono, że zmiany te nasilały się wraz ze wzrostem narażenia na kumen. Istotny statystycznie wzrost występowania wałeczków nerkowych w części rdzeniowej nerek u samców szczurów obserwowano w grupie narażanej na kumen o stężeniu 1230 mg/m³ i większym. Stwierdzono wzrost masy względnej nerek bez zmian histopatologicznych u samic szczurów narażanych na kumen o stężeniu 1230 mg/m³ i większym. Zmiany martwicze w wątrobie obserwowano u samców myszy we wszystkich narażanych grupach, natomiast istotny statystycznie wzrost występowania tych zmian stwierdzono w grupie narażanej na kumen o stężeniu 5000 mg/m³ (NTP 2009; 2012).

W 13-tygodniowym badaniu na szczurach ustalono wartość NOAEL dla kumenu na poziomie 500 mg/m³, natomiast wartość LOAEL – na poziomie 2500 mg/m³, ze względu na wzrost: masy wątroby, stężenia białka całkowitego, albuminy, α_2 -globuliny, liczby leukocytów, limfocytów oraz płytek krwi wapnia i fosforu we krwi (Cushman i in.1995)

W 2-letnim badaniu NTP (2009) we wszystkich narażanych na kumen (1230; 2500 lub 5000 mg/m³) grupach szczurów stwierdzono rozrost komórek podstawnych nabłonka węchowego. U samców szczurów stwierdzono rozrost nabłonka oddechowego nosa we

wszystkich narażanych na kumen grupach, natomiast rozrost komórek kubkowych w grupie narażanej na kumen o stężeniu 1230 mg/m³. U samic obserwowano przewlekłe zapalenie nabłonka nosa równoległe z nowotworami nabłonka oddechowego nosa w grupach narażanych na kumen o stężeniu 1230 lub 2500 mg/m³, a rozrost nabłonka oddechowego nosa w grupie samic narażanej na kumen o stężeniu 5000 mg/m³.

Samice myszy B6C3F1 były narażane na kumen o stężeniach około: 615; 1230 lub

2500 mg/m³, natomiast samce na kumen o stężeniach: 1230; 2500 lub 5000 mg/m³ przez 105 tygodni. W płucach zwierząt obu płci we wszystkich narażanych na kumen grupach stwierdzono metaplastyzę nabłonkową oskrzelików oraz rozrost oskrzelików. U samców myszy obserwowano ogniska hepatocytów o kwasochłonnej cytoplazmie w grupach narażanych na kumen o stężeniu 2500 lub 5000 mg/m³ (NTP 2009; IARC 2011).

Tabela 9.

Zależność dawka-skutek dla narażania inhalacyjnego zwierząt doświadczalnych na kumen

Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Gatunek zwierząt	Skutki	Piśmiennictwo
5 dni, 6 h/dzień	10 000	szczury	trudności w oddychaniu, letarg, przekrwienie wielu tkanek, nieprawidłowa treść jelitowa, nagromadzenie wydzieliny z oczu i nozdrzy oraz pęcherze wypełnione czerwonym płynem	Gulf Oil ... 1985a
	25 000		padnięcie wszystkich osobników 2. dnia, nasilenie: przekrwienia wielu tkanek, nieprawidłowej treści jelitowej, nagromadzenia wydzieliny z oczu i nozdrzy oraz pęcherzy wypełnionych czerwonym płynem	
16 dni, 6 h/dzień 5 dni w tygodniu	1230	szczury♀♂	wzrost masy wątroby i nerek;	NTP 2009
	2500	szczury♂	odkładanie złogów hialinowych w kanalikach nerkowych w stopniu minimalnym	
	5000	szczury♀♂	wzrost masy wątroby i nerek;	
		szczury♂	odkładanie złogów hialinowych w kanalikach nerkowych w stopniu niewielkim	
	10 000	szczury♀♂	zmniejszenie średniej masy ciała, padnięcie 2 samców i 2 samic 4. dnia, letarg w dniu poprzedzającym padnięcie;	
		szczury♂	odkładanie złogów hialinowych w kanalikach nerkowych w stopniu umiarkowanym	
20 000	szczury♀♂ szczury♂	padnięcie wszystkich zwierząt 1. dnia; odkładanie złogów hialinowych w kanalikach nerkowych w stopniu niewielkim		
16 dni, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu	1230	myszy♀♂	wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby	
	2500	myszy♂	wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby	
	5000	myszy♀	4 samice padły 4. dnia (letarg i ataksja poprzedzające padnięcie)	
		myszy♂	wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby	
	10 000	myszy♀♂	padnięcie wszystkich zwierząt 2. dnia, letarg w dniu poprzedzającym padnięcie, wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby	
	20 000	myszy♀♂	padnięcie wszystkich zwierząt 1. dnia	

cd. tab. 9.

Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Gatunek zwierząt	Skutki	Piśmiennictwo	
28 dni, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu	520	szczury	zmniejszona aktywność, niewielkie działanie drażniące na oczy i błony śluzowe nosogardzieli; zwiększona masa względna i bezwzględna wątroby i nerek;	<i>Branch, Ribelin 1985</i>	
	1500		brak: zmian średniej masy ciała, objawów klinicznych oraz makroskopowych czy mikroskopowych zmian patologicznych narządów wewnętrznych		
	3000		zmniejszony przyrost masy ciała		
6 tygodni, 8 h/dzień, 5 dni w tygodniu	1 220	świnki morskie	nie obserwowano żadnych objawów	<i>Jenkins i in. 1970</i>	
		szczury, małpy, psy	nie obserwowano żadnych objawów		
90 dni	18,5	świnki morskie,	nie obserwowano żadnych objawów		
	150	szczury, małpy, psy			
13 tygodni, 6 h/dzień	500	szczury	NOAEL nie obserwowano żadnych objawów	<i>Cushman i in. 1995</i>	
		szczury♀♂	LOAEL wzrost: masy wątroby, liczby leukocytów, limfocytów oraz płytek krwi, stężenia białka całkowitego, albuminy, $\alpha_2\mu$ -globuliny, wapnia i fosforu we krwi;		
		szczury♂	zmniejszenie aktywności ruchowej u samców szczurów, u samców wzrost spożycia wody od 2. do 13. tygodnia badania, niewielki wzrost masy nadnerczy; spadek spożycia pokarmu, wzrost masy nerek, zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu		
	6000	szczury♀♂	wzrost: masy wątroby, nerek oraz nadnerczy, liczby leukocytów, limfocytów oraz płytek krwi, stężenia białka całkowitego, albuminy, $\alpha_2\mu$ -globuliny, wapnia i fosforu we krwi;		
			szczury♂		zmniejszenie aktywności ruchowej, wzrost spożycia wody od 2. do 13. tygodnia badania;
			szczury♀		spadek spożycia pokarmu, zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu
			nie obserwowano żadnych objawów		
13 tygodni, 6 h/dzień 4-tygodniowy okres obserwacji	250	szczury	NOAEL nie obserwowano żadnych objawów		
	500	szczury	LOAEL wzrost: masy wątroby, stężenia białka całkowitego, albuminy, $\alpha_2\mu$ -globuliny, liczby leukocytów, limfocytów oraz płytek krwi wapnia i fosforu we krwi;		
	2500	szczury♀♂	niewielki wzrost masy nadnerczy; zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu		
			szczury♂		wzrost: masy wątroby, nerek oraz nadnerczy, liczby leukocytów, limfocytów oraz płytek krwi, stężenia białka całkowitego, albuminy, $\alpha_2\mu$ -globuliny, wapnia i fosforu we krwi;
			szczury♀		zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu
			szczury♂		zwiększenie względnej masy wątroby i nerek;
14 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu	310	szczury♂	nie obserwowano żadnych objawów	NTP 2009	
		szczury♀			
	615	szczury♀♂ szczury♂	zwiększenie względnej masy wątroby; zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nerek, wzrost odkładania $\alpha_2\mu$ -globuliny w nerkach; zwiększenie stopnia odkładania się złogów hialinowych w kanalikach nerkowych oraz nasilenia regeneracji kanalików nerkowych części korowej nerek		

cd. tab. 9.

Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Gatunek zwierząt	Skutki	Piśmiennictwo
14 tygodni, (6 h/dzień 5 dni w tygodniu)	1230	szczury♂	wzrost: odkładania $\alpha_2\mu$ -globuliny w nerkach, stopnia odkładania się złożeń hialinowych w kanalikach nerkowych oraz nasilenia regeneracji kanalików nerkowych części korowej nerek; wzrost występowania wałeczków nerkowych w części rdzeniowej nerek, zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby i nerek;	NTP 2009
	2500	szczury♀	zwiększenie względnej masy wątroby i nerek	
		szczury♂	wzrost: odkładania $\alpha_2\mu$ -globuliny w nerkach, stopnia odkładania się złożeń hialinowych w kanalikach nerkowych oraz nasilenia regeneracji kanalików nerkowych części korowej nerek; wzrost występowania wałeczków nerkowych w części rdzeniowej nerek, zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby i nerek;	
	5000	szczury♀	zwiększenie względnej masy wątroby i nerek	
		szczury♀♂ szczury♂	zwiększenie masy względnej i bezwzględnej wątroby; wzrost: odkładania $\alpha_2\mu$ -globuliny w nerkach, stopnia odkładania się złożeń hialinowych w kanalikach nerkowych oraz nasilenia regeneracji kanalików nerkowych części korowej nerek; wzrost występowania wałeczków nerkowych w części rdzeniowej nerek, zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby i nerek;	
	310 615 1230 2500	szczury♀	zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby, zwiększenie względnej masy nerek	
		myszy♂	nie obserwowano żadnych objawów;	
		myszy♀	wzrost występowania ognisk przewlekłego zapalenia wątroby	
		myszy♀♂ myszy♂ myszy♀	zwiększona bezwzględna masa wątroby; zwiększona średnia masa ciała; wzrost występowania ognisk przewlekłego zapalenia wątroby	
	5000	myszy♀♂ myszy♂	zwiększona bezwzględna masa wątroby; zwiększona średnia masa ciała, wzrost zmian martwiczych w wątrobie;	
myszy♀		w ciągu 1. tygodnia narażenia padło 8 samic (letarg i ataksja, martwica grasicy)		
150 dni, 8 h/dzień, 6 dni w tygodniu	2500	szczury	zmniejszony przyrost masy ciała, przekrwienie: płuc, wątroby, śledziony, nerek i nadnerczy	Fabre i in. 1955
105 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu	1230	szczury♀♂ szczury♂	rozrost komórek podstawnych nabłonka węchowego rozrost nabłonka oddechowego nosa, rozrost komórek kubkowych	NTP 2009
	2500	szczury♀	przewlekłe zapalenie nabłonka nosa	
		szczury♀♂ szczury♂ szczury♀	rozrost komórek podstawnych nabłonka węchowego rozrost nabłonka oddechowego nosa przewlekłe zapalenie nabłonka nosa	
5000	szczury	rozrost komórek podstawnych nabłonka węchowego, rozrost nabłonka oddechowego nosa		
105 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu	615	myszy♀	metaplazja nabłonkowa oskrzelików oraz rozrost oskrzelików	NTP 2009
	1230		metaplazja nabłonkowa oskrzelików oraz rozrost oskrzelików	
	2500		metaplazja nabłonkowa oskrzelików oraz rozrost oskrzelików	

cd. tab. 9.

Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Gatunek zwierząt	Skutki	Piśmiennictwo
	1230	mysz [♂]	metaplazja nabłonkowa oskrzelików oraz rozrost oskrzelików	
	2500		metaplazja nabłonkowa oskrzelików oraz rozrost oskrzelików, wzrost występowania ognisk hepatocytów o kwasochłonnej cytoplazmie,	
	5000		metaplazja nabłonkowa oskrzelików oraz rozrost oskrzelików, wzrost występowania ogniska hepatocytów o kwasochłonnej cytoplazmie	

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W ŚRODOWISKU PRACY

W tabeli 10. przedstawiono normatywy higieniczne kumenu w środowisku pracy ustalone w różnych państwach. W większości państw, podobnie jak do tej pory w Polsce, obowiązuje wartość dopuszczalna kumenu dla 8-godzinnego dnia pracy wynosząca 100 mg/m³ i wartość dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) – 250 mg/m³. W Polsce dotychczasowe wartości NDS i NDSch dla kumenu zostały ustalone przez analogię do przyjętych wartości dla innych alkilobenzenów (tolenu, ksylenu i trimetylobenzenu). Normatywy oznakowano literą „I” (substancja o działaniu drażniącym) oraz „skóra” (substancja wchłania się przez skórę).

Ekspert z ACGIH przyjęli za normatyw higieniczny kumenu stężenie 246 mg/m³ na podstawie działania drażniącego związku na: oczy, skórę i drogi oddechowe oraz działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy u zwierząt doświadczalnych (ACGIH 2014a).

Ze względu na zaliczenie kumenu do grupy 3.B substancji rakotwórczych, eksperci z DFG ustalili normatyw higieniczny dla kumenu, przyjmując wartość BMDL05 wyliczoną na podstawie wyników badania działania rakotwórczego kumenu na szczurach (DFG 2013).

Ekspert SCOEL (1993) ustalili wartość wskaźnikową na poziomie 100 mg/m³ na podstawie działania depresyjnego kumenu na ośrodkowy układ nerwowy, a wartość NOAEC na poziomie 500 mg/m³ – na podstawie wyników badania Bushy ... (1989). Wartość krótkoterminowa STEL na poziomie 250 mg/m³

została ustalona w celu zabezpieczenia pracowników przed działaniem drażniącym kumenu. Przyjęto również notację „skin” dla kumenu, ze względu na możliwość wchłaniania kumenu przez skórę (dyrektywa 2000/39/WE).

W 2014 r. eksperci SCOEL zaproponowali zmniejszenie wartości wskaźnikowej kumenu z 100 do 50 mg/m³, a pozostawili wartość STEL na tym samym poziomie, tj. 250 mg/m³. Związek zaliczono do grupy D związków rakotwórczych, czyli do związków nieoddziałujących genotoksycznie i nieoddziałujących na DNA, dla których można ustalić wartość dopuszczalną na podstawie wartości NOAEL. Polska nie zgłosiła uwag do proponowanej przez SCOEL wartości OEL oraz STEL dla kumenu w trakcie konsultacji publicznych, które trwały do września 2014 r. Nowa wartość wskaźnikowa została ustalona na podstawie wyników 3-miesięcznego badania NTP na szczurach i myszach oraz przyjętej wartości NOAEC wynoszącej około 310 mg/m³ (62,5 ppm) dla działania hepatotoksycznego kumenu. Ekspert SCOEL ustalili wartość STEL kumenu na poziomie 250 mg/m³, ze względu na działanie drażniące par kumenu na drogi oddechowe oraz na ośrodkowy układ nerwowy. Przyjęto ponadto notację „skin” dla kumenu, ze względu na możliwość wchłaniania się substancji przez skórę. Za dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB) eksperci SCOEL ustalili 7 mg 2-fenyl-2-propanolu/g kreatyniny (po hydrolizie), (SCOEL 2014).

Tabela 10.

Normatywy higieniczne kumenu w środowisku pracy w różnych państwach (ACGIH 2014b; Rozporządzenie ... DzU 2014, poz. 817; RTECS 2015; DFG 2014a; Dyrektywa ... Dz. Urz. UE 2000)

Państwo/organizacja/ stowarzyszenie	Normatywy higieniczne		Wartość DSB	Uwagi
	NDS, mg/m ³	NDSch, mg/m ³		
Austria	100	250		
Belgia	100	250		
Dania	100	250		
Francja	100	250		
Hiszpania	100	250		skin
Holandia	100	250		
Niemcy	50	200	10 mg 2-fenilo-2-propanolu/g kreatyniny (po hydrolizie)	skin, C, grupa rakovórczości 3.B
Wielka Brytania	125	375		
Szwecja	120	170		
Szwajcaria	100	400		
Polska (1992)	100	250		I, skin
Dyrektywa 2000/39/WE	100	250	7 mg 2-fenilo-2-propanolu/g kreatyniny (po hydrolizie)	skin
SCOEL/SUM/29/2014	50	250		skin, grupa D rakovórczości
USA:				
– ACGIH (2001)	246	–		skin
– NIOSH	245	–		skin
– OSHA	245	–		skin

Objaśnienia:

Skin – substancja wchłania się przez skórę.

I (Polska) – substancja o działaniu drażniącym.

C (Niemcy) – brak obaw dotyczących toksycznego działania substancji na zarodek i płód, jeśli są przestrzegane wartości MAK i BAT.

Grupa 3.B (Niemcy) – substancje, dla których wyniki badań *in vitro* i na zwierzętach wskazują na działanie rakotwórcze, ale nie są wystarczające do zaklasyfikowania związku do innych grup rakotwórczości. Konieczne jest wykonanie dalszych badań przed podjęciem ostatecznej decyzji.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za skutek krytyczny działania kumenu przyjęto działanie hepatotoksyczne i nefrotoksyczne. W 3-miesięcznym badaniu NTP (2009) u szczurów obu płci narażanych na kumen o stężeniu 615 mg/m³ obserwowano zwiększenie względnej masy wątroby oraz u samców szczurów zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nerek. Stężenie to przyjęto za wartość LOAEC kumenu. U samców szczurów, które narażano inhalacyjnie na kumen o stężeniu 310 mg/m³, stwierdzono niewielki wzrost względnej masy wątroby i nerek. Wartość tę przyjęto za wartość NOAEC związku. Działanie rakotwórcze kumenu nie zostało uwzględnione w przyjętych współczynnikach niepewności, ze względu na brak możliwości ekstrapolacji otrzymanych wyników badań rakotwór-

czych gryzoni na ludzi. Związane jest to ze specyficznym trybem oddychania gryzoni (tylko przez nos) oraz częstym spontanicznym występowaniem u zwierząt nowotworów obserwowanych w badaniach NTP (2009).

Wartość NDS kumenu obliczamy na podstawie wzoru, przyjmując następujące wartości współczynników niepewności:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami we wrażliwości osobniczej,

$B = 2$ – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania,

$C = 2$ – narażenie podprzewlekłe,

$D = 1$ – przyjęto do wyliczenia wartość NOAEC,

$E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny – dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych

$$NDS = NOAEC/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E,$$

$$\text{NDS} = \frac{310 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2} = 38,4 \text{ mg/m}^3.$$

Proponowana wartość NDS kumenu wynosi 40 mg/m³.

Ze względu na przyjęcie przez ekspertów SCOEL nowej wartości wskaźnikowej kumenu wynoszącej 50 mg/m³, autorzy dokumentacji proponują zmniejszenie dotychczas obowiązującej w Polsce wartości NDS kumenu do 50 mg/m³. Wartość ta powinna zapobiegać skutkom zdrowotnym narażenia na kumen w warunkach narażenia zawodowego. Autorzy dokumentacji proponują także pozostawienie obecnie obowiązującej wartości NDSC_h kumenu, tj. 250 mg/m³, co jest zgodne z wartością STEL ustaloną w SCOEL. Zalecono oznakowanie związku literą „I” (substancja o działaniu drażniącym).

Zgodnie z przyjętymi przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych kryteriami nie ma podstaw do oznakowania substancji notą „skóra” (substancja wchłania się przez skórę), ale ze względu na przyjęcie notacji „skin” dla kumenu przez ekspertów SCOEL, proponuje się wprowadzenie także oznakowania „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową) dla tego związku.

Proponowane wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB)

Eksperci DFG zaproponowali wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym dla metabolitu kumenu na poziomie 10 mg

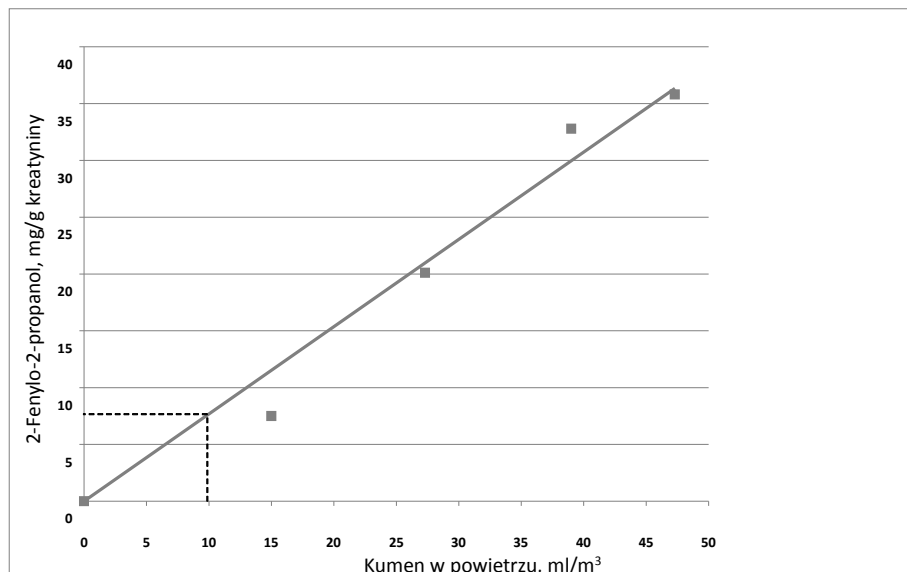
2-fenylo-2-propanolu/g kreatyniny (dla próbek moczu poddanych hydrolizie) na podstawie badania *Knecht i Ulshöfer* (1996). W badaniu tym narażano 8 ochotników na pary kumenu o stężeniach 74 ÷ 245 mg/m³ przez 8 h, a następnie badano w moczu stężenia: 2-fenylo-1-propanolu, 2-fenylo-2-propanolu oraz kwasu 2-fenylopropionowego. Głównym metabolitem oznaczonym w moczu był 2-fenylo-2-propanol. W przeprowadzonej analizie wykazano dobrą korelację między stężeniem kumenu we wdychanym powietrzu i stężeniem 2-fenylo-2-propanolu w moczu (tab. 11., rys. 1.).

Eksperci SCOEL za dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym ustalili 7 mg 2-fenylo-2-propanolu/g kreatyniny (po hydrolizie) na podstawie średniego stężenia wydalanego metabolitu bezpośrednio po narażeniu na kumen w opisanym wcześniej badaniu. Przyjmując, że stężeniu kumenu 50 mg/m³ odpowiada 10 ml/m³, z zależności przedstawionej na rysunku 1. wynika, że proponowanemu najwyższemu dopuszczalnemu stężeniu kumenu w środowisku pracy odpowiada stężenie 2-fenylo-2-propanolu wynoszące 7 mg/g kreatyniny. Zaproponowano przyjęcie tej wartości w Polsce za dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB). Zaleca się pobieranie próbek moczu do celów monitoringu biologicznego bezpośrednio po zakończeniu zmiany roboczej, ze względu na szybkie wydalanie metabolitów.

Tabela 11.

Zależność między stężeniem kumenu we wdychanym powietrzu a stężeniem 2-fenylo-2-propanolu w moczu u ochotników (DFG 2001)

Kumen w powietrzu, ml/m ³	2-Fenylo-2-propanol w moczu, mg/g kreatyniny
15	7,5
25 ÷ 30	20,1
35 ÷ 40	32,8
45 ÷ 50	35,8



Rys. 1. Zależność między stężeniem kumenu we wdychanym powietrzu i stężeniem 2-fenyl-2-propanolu w moczu u ochotników (SCOEL 2014)

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2014a). Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. Cumene [komputerowa baza danych].

ACGIH (2014b). Guide to occupational exposure values. Cincinnati.

Amoore J.E., Hautala E. (1983). Odor as an aid to chemical safety. Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3(6), 272–290.

Branch D.K., Ribelin W.E. (1985). Repeated inhalation toxicity study. NTIS/OTS 0513229 [cyt. za EC 2001].

Brugnone F., Perbellini L., Faccini G.B., Pasini F., Maranelli G., Romeo L., Gobbi M., Zedde A. (1989). Breath and blood levels of benzene, toluene, cumene and styrene in non-occupational exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61, 303–311.

Bushy Run Research Centre (1989) Developmental toxicity study of inhaled cumene vapor in C.D. (Sprague-Dawley) rats. Project report 52-621 [cyt. za EC 2001].

Chen L.J., Wegerski C.J., Kramer D.J., Thomas L.A., McDonald J.D., Dix K.J., Sanders J.M. (2011). Disposition and metabolism of cumene in F344 rats and B6C3F1 mice. *Drug. Metab. Dispos.* 39(3), 488–509.

Curren R.D. (1987). Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes. Microbiological Associates INC. NTIS/OTS. 0522854 [cyt. za EC 2001].

Cushman J.R., Norris J.C., Dodd D.E., Darmer K.I., Morris C.R. (1995). Subchronic inhalation toxicity and neurotoxicity assessment of cumene in Fischer 344 rats. *J. Amer. College of Toxicol.* 14(2) 129–147.

Darmer K.I., Nepper-Bradley T.L., Cushman J.R., Morris C.R., Francis B.O. (1997). Developmental toxicity of cumene vapor in CD rats and New Zealand White rabbits. *Int. J. Toxicol.* 16, 119–139.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013). MAK Value Documentation in German language. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 1–35.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014a). MAK and BAT values.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014b). Grenzwerte in biologischem Material Addendum zu iso-Propylbenzol. [In German language].

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2001). Grenzwerte in biologischem Material Deckblatt zu iso-Propylbenzol (Cumol).

Dow Chemical Co. (1948). Toxicology and hygiene-isopropylbenzene. NTIS/OTS 0206685 [cyt. za EC 2001].

- Dyrektywa Komisji 2000/39/WE z dnia 8.06.2000 r. ustanawiająca pierwszy wykaz wskaźnikowych wartości granicznych ryzyka zawodowego przy stosowaniu dyrektywy Rady 98/24/WE w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym z narażeniem na działanie czynników chemicznych w miejscu pracy.
- ECHA, European Chemical Agency (2015). [<http://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals>], [dostęp: 2.03.2015 r.].
- EPA, Environmental Protection Agency (1997). Toxicological review of cumene (CAS nr 98-82-8). In support of summary information on the integrated risk information system. Washington, Dc.
- EPA, Environmental Protection Agency (2012). Screening-level hazard characterization sponsored chemical *p*-cymene (CASRN 99-87-6). Supporting chemical cumene (CASRN 98-82-8). [dostęp: 11.05.2015 r. http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/120711_%20p-Cymene_June%202012.pdf].
- EC, European Commission (2001). Joint research centre institute for health and consumer protection European Chemicals Bureau (2001) European Union Risk Assessment Report. Cumene. Luxemburg, Office For Official Publications Of The European Communities L – 2985 Series: 1st priority list volume: 6.
- ECB, European Chemicals Bureau (2000). IUCLID dataset. Cumene.
- Fabre R., Truhaut R., Bermuchon J., Loisillier F.* (1955). Toxicological studies on solvents replacing benzene. III Study of isopropylbenzene or cumene. Arch. Malad. Prof. 16, 285–299.
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O.* (1990). Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am. J. Ind. Med. 17, 617–635.
- Gagnaire F., Langlais C.* (2005). Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. Arch. Toxicol. 79, 46–354.
- Gerarde H.W.* (1960). Toxicology and biochemistry of some aromatic hydrocarbons. Amsterdam, Elsevier Publishing Company [cyt. za EC 2001].
- Gerarde H., Linden N.J.* (1959). Toxicological studies on hydrocarbons. A.M.A. Arch. Ind. Health 19, 403–418.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2010). Dane według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2015). Warszawa.
- Gulf Oil Corporation (1984) Hepatocyte primary culture/DNA repair test of cumene. Houston, TX. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. Gulf Project No. 84-2130; TSCA section 4 submission 888500694) [cyt. za WHO 2005].
- Gulf Oil Corporation (1985a). Five-day repeated dose inhalation toxicity study in rats of cumene. NTIS/OTS 0206783 [cyt. za EC 2001].
- Gulf Oil Corporation (1985b). Micronucleus test *in vivo*. NTIS/OTS. 0206782 [cyt. za EC 2001].
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2015). [komputerowa baza danych], on-line.
- Hong H-H.L., Ton T-V.T., Kim Y., Wakamatsu N., Clayton N.P., Chan P-C.C., Sills R.S., Lahousse S.A.* (2008). Genetic alterations in *K-ras* and *p53* cancer genes in lung neoplasms from B6C3F1 mice exposed to cumene. Toxicol. Pathol. 36 (5), 720–726.
- Huels report (1988). Skin sensitisation study. Maximisation test. OECD Guideline 406. Report nr 1219 [cyt. za EC 2001].
- Huntingdon Research Center (1979). Skin irritation. Report nr 325a [cyt. za EC 2001].
- IARC (2011). Cumene. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 101, 325–348.
- Izmerov N.F., Sanotsky I.V., Sidorov K.K.* (1982). Toxicometric parameters of industrial chemicals under single exposure. United Nations Environment Programme [cyt. za EC 2001].
- Jenkins L.J., Jones R.A., Siegel J.* (1970). Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, pxylene and cumene on experimental animals. Toxicol. Appl. Pharmacol. 16, 818–823.
- Knecht U., Ulshöfer A.* (1996). Bio-Monitoring nach *iso*-Propylbenzol-Einwirkung. [W:] Münzberger E. Die Stellung der Arbeitsphysiologie in der heutigen Arbeitsmedizin. Begutachtung in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin, vom 6. bis 9. Mai 1996 in Wiesbaden. Fulda, Rindt-Druck, 225–227 [cyt. za DFG 2001].
- Kristiansen U., Hansen L., Nielsen G.D., Holst E.* (1986). Sensory irritation and pulmonary irritation of cumene and n-propanol: mechanisms of receptor activation and desensitization. Act. Pharmacol. Toxicol. 59, 60–72.
- Monsanto Company (1985). Health and safety studies on cumene. NTIS/OTS. 0512312 [cyt. za EC 2001].

- Nielsen G.D., 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. Appl. Pharmacol.* 65, 459–477.
- Nielse I.R., Dimen J., Dobson S. (1994). Environmental hazard assessment: cumene (TSD/20). London, UK Department of Environment [cyt. za EC 2001].
- NTP, National Toxicology Program (2007). Toxicology and carcinogenesis studies of α -methylstyrene (CAS nr 98-83-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation Studies). NTP TR 543, NIH Publication nr 08-4474. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. 216.
- NTP, National Toxicology Program (2009) Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS nr 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). NTP TR 542, NIH Publication nr 09-5885. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. 206.
- NTP, National Toxicology Program (2012a). Report on carcinogens (RoC) Concept: cumene [dostęp: 9.03.2015 r. <http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/roc/thirteenth/Concepts/CumeneConcDocRoC8-30-12508.pdf>].
- NTP, National Toxicology Program (2012b). Final report on the cumene (CASRN 98-82-8) Genotoxicity studies. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program 28.
- NTP, National Toxicology Program (2013) Report on carcinogens. Monograph on cumene. [dostęp: 10.03.2015 r. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/thirteenth/monographs_final/cumene_508.pdf].
- Pettersson B., Curvall M., Enzell C.R. (1980). Effects of tobacco smoke compounds on the norepinephrine induced oxidative metabolism in isolated brown fat cells. *Toxicology* 18, 1–15 [cyt. za EC 2001].
- Pettersson B., Curvall M., Enzell C.R. (1982). Effects of tobacco smoke compound on the ciliary activity of the embryo chicken trachea in vitro. *Toxicology* 23, 41–55 [cyt. za EC 2001].
- Procter and Gamble (1985). 28 Day sub-acute percutaneous toxicity with cover letter. US EPA Document nr 8785029 [cyt. za EC 2001].
- Putman D.L. (1987a). Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. NTIS/OTS. 0522852. Microbiological Associates, Inc. [cyt. za EC 2001].
- Putman D.L. (1987b). Morphological transformation of BALB/3T3 mouse embryo cells in the absence of exogenous metabolic activation. NTIS/OTS. 0206782. Microbiological Associates, Inc. [cyt. za EC 2001].
- Research Triangle Institute (1989). Metabolism, disposition and pharmacokinetics of cumene in F-344 rats following oral, i.v. administration or nose-only inhalation exposure. RTI Study Number 3543 [cyt. za EC 2001].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU poz. 817, z późn. zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 [zwanego rozporządzeniem GHS]. Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. (L 353).
- RTECS (2015) [komputerowa baza danych], on-line.
- Sato A., Nakajima T. (1979). Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br. J. Ind. Med.* 36, 231–234.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (1993). Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cumene. SCOEL/SUM/29/1993.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2014) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-phenylpropane (cumene) SCOEL/SUM/29/Draft SCOEL meeting December 2014 Item 3.1.
- Seńczuk W., Litewka B. (1976) Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. *Br. J. Ind. Med.* 33, 100–105.
- Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S. (1951). Range-finding toxicity data: list IV. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 119–122 [cyt. za EC 2001].
- Tegeris J.S., Balster R.L. (1994). A comparison of the acute behavioral effects of alkylbenzenes using a functional observational battery in mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 22, 240–250.
- Thelestam M., Curvall M., Enzell C.R. (1980). Effect of tobacco smoke compounds on the plasma membrane of cultured human lung fibroblasts. *Toxicology* 15, 203–217 [cyt. za EC 2001].
- Turner F.C. i in. (1962). Skin irritation NTIS/OTS 0206726; Doc: I.D. 878214935 [cyt. za EC 2001].

Union Carbide Corporation (1985) Cumene toxicity studies. Acute inhalation toxicity, skin irritation NTIS/OTS 0206745; Doc: I.D. 878214980 [cyt. za EC 2001].

Wakamatsu N., Collins J.B., Parker J.S., Tessema M, Clayton NP, Ton T-VT, Hong H-HL, Belinsky S, Devereux TR, Sills RC, Lahousse SA (2008). Gene expression studies demonstrate that the K-ras/Erk MAP kinase signal transduction pathway and other novel pathways contribute to the pathogenesis of cumene-induced lung tumors. *Toxicol. Pathol.* 36(5), 743–752.

Wolf M.A., Rowe V.K., McCollister D.D., Hollingsworth R.L., Oyen F. (1956). Toxicological Studies of certain alkylated benzenes and benzene. Experiments on Laboratory Animals. *AMA Arch. Ind. Health* 14, 387–398 [cyt. za EC 2001].

WHO, World Health Organization (2005) Cumene. Concise international chemical assessment document 18. Geneva, Office of Publications.

Yang L.L. (1987). CHO/HGPRT Mutation Assay. NTIS/OTS 0522853. Microbiological Associates Inc. [cyt. za EC 2001].

**ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH, OKRESOWYCH,
NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE,
PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO PRACY W NARAŻENIU
NA KUMEN**

*dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu, skórę, wątrobę, nerki i ośrodkowy układ nerwowy.

Badania pomocnicze: spirometria i badania czynności wątroby (ALT, AST).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu, skórę, wątrobę, nerki i ośrodkowy układ nerwowy.

Badania pomocnicze: spirometria i badania czynności wątroby (ALT, AST).

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu, skórę, wątrobę, nerki i ośrodkowy układ nerwowy.

Badania pomocnicze: spirometria i badania czynności wątroby (ALT, AST).

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie 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.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi w narażeniu na kumen są: wątroba i układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na kumen są:

- przewlekłe choroby wątroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby
- astma oskrzelowa
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Kumen jest czynnikiem przypuszczalnie rakotwórczym dla ludzi, dlatego też w narażeniu na ten czynnik nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych i kobiet w ciąży.