

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

# 1,2-Dichlorobenzen

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 90 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 180 mg/m<sup>3</sup>

NDSB: –

DSB: –

I: substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2000

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2002

---

**Słowa kluczowe:** 1,2-dichlorobenzen, działanie drażniące, oczy, skóra, układ oddechowy, NDS, NDSCh.

**Key words:** 1,2-dichlorobenzene, irritation, eyes, skin, respiratory tract, MAC(TWA), MAC(STEL).

1,2-Dichlorobenzen (*orto*-dichlorobenzen, *o*-DCB) jest bezbarwną cieczą o przyjemnym i aromatycznym zapachu, stosowaną przede wszystkim w przemyśle jako rozpuszczalnik, czynnik odtłuszczający oraz jako półprodukt w syntezie takich związków organicznych jak 3,4-dichloroaniliny, a także w syntezie herbicydów. *o*-DCB jest substancją czynną preparatów owadobójczych. Ponadto *o*-DCB stosuje się również w zakładach farbiarskich oraz jako środek dezodoryzujący powietrze – odświeżacz toalet i kontenerów zawierających śmieci.

Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych, w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych *o*-DCB został sklasyfikowany jako substancja szkodliwa (Xn) z przypisanymi zwrotami określającymi zagrożenie „działa szkodliwie po połknięciu” (R22) oraz „działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę” (R36/37/38). Ponadto *o*-DCB zaliczono do substancji niebezpiecznych dla środowiska z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może wywoływać długo utrzymujące się zmiany w środowisku wodnym” (R50/53).

Najczęściej spotykanymi objawami narażenia na pary i aerozol *o*-DCB u ludzi są: działanie drażniące na oczy, skórę, gardło i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Związek ten może być czynnikiem białaczkotwórczym.

---

\* Wartości normatywne 1,2-dichlorobenzenu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

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

Działanie narkotyczne i depresja ośrodkowego układu nerwowego są najczęściej występującymi objawami ostrego zatrucia *o*-DCB drogą pokarmową i inhalacyjną u zwierząt doświadczalnych. Ponadto u zwierząt występowały zmiany martwicze w wątrobie i w nerkach.

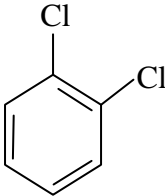
Z danych literaturowych wynika, że *o*-DCB nie wywołuje działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych. Związek ten nie działa embriotoksycznie i teratogennie, może jednak powodować zmiany morfologiczne plemników.

Stwierdzono, na podstawie uzyskanych wyników z badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* na pro- i eukariotycznych organizmach, że *o*-DCB wykazuje działanie mutagenne i genotoksyczne.

Podstawą wyliczenia wartości NDS było uszkodzające działanie *o*-DCB na wątrobę szczurów w doświadczeniu 90-dniowym. W doświadczeniu tym u zwierząt narażanych *per os* na *o*-DCB w dawce 100 mg/kg m.c./dzień (stanowiącej wartość LOAEL) obserwowano wzrost aktywności aminotransferazy alaniny i wzrost poziomu azotu mocznika we krwi. Na podstawie wartości LOAEL i po przyjęciu trzech współczynników niepewności wyliczono wartość NDS wynoszącą 90 mg/m<sup>3</sup> i wartość NDSch – 180 mg/m<sup>3</sup>. Ze względu na działanie drażniące związku autorzy proponują oznaczenie go literą "I". Proponowane wartości powinny skutecznie zapobiegać skutkom działania drażniącego związku i jego działaniu uszkodzającemu na wątrobę i nerki.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2000; HSDB 2001):

– nazwa chemiczna	1,2-dichlorobenzen
– wzór sumaryczny	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>
– wzór strukturalny	
– nazwa w rejestrze CAS	1,2-dichlorobenzen
– numer w rejestrze CAS	95-50-1
– numer RTEC	CZ4500000
– numer WE	202-425-9
– numer indeksowy	602-034-00-7
– synonimy:	<i>o</i> -dichlorobenzen, <i>orto</i> -dichlorobenzen
– nazwy handlowe:	Chloroben, Dizene, Dowtherm E, NCI-C54944, Special termite fluid, Termitkil.

Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych, w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych *o*-DCB został sklasyfikowany jako substancja szkodliwa (Xn) z przypisanymi zwrotami określającymi zagrożenie "działa szkodliwie po połknięciu" (R22) oraz "działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę" (R36/37/38). Ponadto *o*-DCB zaliczono do substancji niebezpiecznych dla środowiska z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie "działa bardzo toksycznie na

organizmy wodne; może wywoływać długo utrzymujące się zmiany w środowisku wodnym" (R50/53).

#### **Właściwości fizykochemiczne** (ACGIH 2000; HSDB 2001):

– postać i wygląd	bezbarwna ciecz o przyjemnym aromatycznym zapachu
– masa cząsteczkowa	147,01
– temperatura wrzenia	180 ÷ 183 °C
– temperatura topnienia	-17,5 °C
– temperatura zapłonu	68 °C (w zamkniętym tyglu) lub 74 °C (w otwartym tyglu)
– temperatura samozapłonu	648 °C
– granice palności	górną: 9,2% i dolną: 2,2%
– gęstość właściwa	1,3059 w temp. 20 °C
– prężność pary	1,3 hPa w temp. 20 °C
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 6,0 mg/m <sup>3</sup> (w temp. 25 °C, 760 mmHg); 1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,17 ppm
– rozpuszczalność:	bardzo słabo w wodzie (156 mg/l wody w temp. 25 °C); rozpuszcza się w etanolu, eterze dietylu, benzenie, miesza się z acetonem.

#### **Zastosowanie, produkcja, narażenie** (Monographs... 1999; ACGIH 2000; HSDB 2001)

Chlorobenzeny w warunkach przemysłowych powstają w wyniku reakcji ciekłego benzenu z gazowym chlorem w obecności katalizatorów, w odpowiedniej temperaturze i ciśnieniu atmosferycznym.

*o*-DCB jest stosowany przede wszystkim w przemyśle jako rozpuszczalnik, czynnik odtłuszczający, półprodukt w syntezie takich związków organicznych, jak 3,4-dichloroaniliny, a także w syntezie herbicydów. *o*-DCB jest substancją czynną preparatów owadobójczych, a ponadto jest stosowany jako środek dezodoryzujący powietrze – odświeżacz toalet i kontenerów zawierających śmieci. *o*-DCB stosuje się również w zakładach farbiarskich. W Polsce *o*-DCB jest produkowany przez Zakłady Chemiczne "Rokita" SA w Brzegu Dolnym.

### **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI**

#### **Obserwacje kliniczne. Działanie ostre**

Naniesienie 1,2-dichlorobenzenu na skórę człowieka i pozostawienie go na 15 ÷ 60 min wywołało podrażnienie skóry (Hollingsworth i in. 1958). U innej osoby, która miała kontakt z *o*-DCB, wystąpił stan zapalny skóry, a za pomocą testów skórnych stwierdzono działanie uczulające związku (Hollingsworth i in. 1958).

U dwóch osób ciekły *o*-DCB wywołał zaognienie skóry, które było najintensywniejsze w ciągu pierwszej godziny po narażeniu. Zaczerwienienie narażonej okolicy rozwijało się i postępowo, przyjmując zabarwienie ciemnoczerwone. W ciągu 24 h po narażeniu na uszkodzonej skórze powstawały pęcherzyki (Riedel 1941).

#### **Obserwacje kliniczne. Działanie podprzewlekłe i przewlekłe**

Na podstawie wyników badania ludzi zawodowo narażonych na 1,2-dichlorobenzen o stężeniu 100 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) wykazano, że związek ten działa drażniąco na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. *o*-DCB o tym stężeniu nie wywoływał, poza działaniem drażniącym, innych ujemnych skutków zdrowotnych. *o*-DCB o stężeniu 50 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) nie działał drażniąco (ACGIH 2000).

Pracownicy plantacji, którzy mieli kontakt z *o*-DCB, byli narażeni na związek o stężeniu od 1 do 44 ppm (średnio 15 ppm), co odpowiada 6 i 264 mg/m<sup>3</sup> (średnio 90 mg/m<sup>3</sup>). U narażonych osób nie stwierdzono, po przeprowadzeniu okresowych badań polegających na analizie moczu i badaniu składu krwi, objawów charakterystycznych dla zatrucia *o*-DCB (Elkins 1959).

W literaturze opisano przypadek zgonu 15-letniej dziewczynki z powodu obwodowej leukoblastozy (obecność leukoblastów we krwi). Dziewczynka ta często usuwała brud i tłuszcz ze swojego ubrania za pomocą preparatu zawierającego 37% *o*-DCB (Girard i in. 1969).

Białaczka mieloblastyczna wystąpiła u 55-letniej kobiety, która używała *o*-DCB do usuwania plam z odzieży, przez bliżej nieokreślony czas (Girard i in. 1969).

Drugi przypadek białaczki mieloblastycznej opisano u 40-letniego mężczyzny, który był narażony przez 22 lata na *o*-DCB zawarty w preparacie zawierającym również barwniki (Tolot i in. 1969).

Na podstawie przedstawionych przypadków chorobowych, niektórzy badacze uważają, że *o*-DCB może być czynnikiem białaczkotwórczym.

## Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie przeglądowym oraz bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych 1,2-dichlorobenzenu.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,2-dichlorobenzenu dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1. U szczurów wartości DL<sub>50</sub> po podaniu drogą dożołądkową wahają się od 500 do 2138 mg/kg m.c., dla myszy wartość ta wynosi 2000 mg/kg m.c., dla królika – 1875 mg/kg m.c. a dla świnki morskiej – 3375 mg/kg m.c. (Kenaga 1966; Varshavskaya 1967).

**Tabela 1.**

**Wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,2-dichlorobenzenu dla kilku gatunków zwierząt (RTECS 2001; Kenaga 1966; Varshavskaya 1967)**

Gatunek zwierząt	Droga podania, w mg/kg m.c.		
	po <sup>a</sup>	ip <sup>b</sup>	derm <sup>c</sup>
Szczur	500 2138 2000	2562	–

Mysz	1875		
Królik	3375	522	–
Świnka morska		–	> 10000
		–	–

<sup>a</sup>po – dożoładkowo, <sup>b</sup>ip – dootrzewnowo, <sup>c</sup>derm – dermalnie.

W doświadczeniu, w którym świnki morskie otrzymały jednorazowo drogą *per os* *o*-DCB w dawce 800 mg/kg m.c., nie stwierdzono przypadków śmiertelnych, natomiast związek w dawce 2000 mg/kg m.c. spowodował zgony zwierząt (*Hollingsworth* 1958).

Doświadczalnie wyznaczona wartość  $DL_{50}$  dla myszy w warunkach narażenia dootrzewnowego na *o*-DCB wynosi 522 mg/kg m.c., podczas gdy wartość  $DL_{50}$  dla królika po podaniu drogą dożylną wynosi 1306 mg/kg m.c. Dawka 1306 mg/kg m.c. spowodowała śmierć królików w czasie 20 s po narażeniu. Dawki od 326 do 653 mg/kg m.c. podane drogą dożylną myszom spowodowały ich zgon w ciągu 24 h po narażeniu (*Cameron* i in. 1937).

Wartość  $DL_{50}$  dla królika po podaniu na skórę wynosi  $> 10000$  mg/kg m.c. (RTECS 2001).

Wkroplenie do worka spojówkowego oka królika *o*-DCB wywołało niewielkiego stopnia podrażnienie spojówki, które utrzymywało się do 5. dnia po narażeniu (*Hollingsworth* 1958; *Grant* 1986).

Dwugodzinne narażenie drogą inhalacyjną na *o*-DCB o stężeniu 977 ppm ( $5862 \text{ mg/m}^3$ ) nie spowodowało zgonów szczurów, natomiast 7-godzinne narażenie było śmiertelne dla zwierząt. U szczurów narażanych przez 7 h na *o*-DCB o stężeniu 539 ppm ( $3234 \text{ mg/m}^3$ ) wystąpiła martwica wątroby oraz uszkodzenie kanalików nerkowych (*Hollingsworth* i in. 1958).

Uszkodzenie wątroby u szczurów wykazano również na podstawie wyników innych badań, w których podawano *o*-DCB o stężeniach od 50 ( $300 \text{ mg/m}^3$ ) do 800 ppm ( $4800 \text{ mg/m}^3$ ), a czas narażenia wynosił od 30 min do 1 h (*Cameron* i in. 1937).

Działanie narkotyczne, depresję ośrodkowego układu nerwowego oraz sinicę obserwowano u myszy narażanych przez 1 h na wysycone pary *o*-DCB (stężenie około 2000 i 3000 ppm, co odpowiada  $12000$  i  $18000 \text{ mg/m}^3$ ). Śmierć zwierząt nastąpiła w ciągu 24 h (*Riedel* 1941).

Działanie nasenne *o*-DCB wykazano u psów narażanych na ten związek o stężeniu 8000 ppm ( $48000 \text{ mg/m}^3$ ) w czasie 1 h. Skutku tego nie spowodował *o*-DCB o stężeniu 4000 ppm ( $48000 \text{ mg/m}^3$ ), (*Riedel* 1941).

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 1,2-dichlorobenzenu zamieszczono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

### Skutki toksyczne podprzewlekłego i przewlekłego narażenia na 1,2-dichlorobenzen u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w $\text{mg/m}^3$	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	675	dożołądkowo, 3 dni	zmniejszenie masy ciała i ogólne osłabienie zwierząt; uszkodzenie wątroby	ACGIH 2000
Szczury: samce i samice	37,5 albo 75	dożołądkowo, 10 dni	nie stwierdzono zmniejszenia masy ciała i narządów, zmian aktywności aminotransferazy alaniny, wzrostu liczby leukocytów i uszkodzenia wątroby	<i>Robinson</i> 1991

cd. tabeli 2.

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w mg/m <sup>3</sup>	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury: samce i samice	150 albo 300	dożołądkowo, 10 dni	po <i>o</i> -DCB w dawce 150 mg/kg stwierdzono tylko wzrost liczby leukocytów; po <i>o</i> -DCB w dawce 300 mg/kg stwierdzono: istotne zmniejszenie masy ciała i masy narządów, wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby, wzrost spożycia wody, wzrost aktywności aminotransferazy alaniny, wzrost liczby leukocytów, martwica komórek wątroby	<i>Robinson</i> 1991
Szczury	1932	inhalacyjnie, 6 h/dzień 10 dni	istotne zmniejszenie masy ciała, nie stwierdzono zmian histologicznych	ACGIH 2000
Szczury	2700	inhalacyjnie, 6 h/dzień 13 dni	wszystkie zwierzęta przeżyły, wystąpiły zmiany zabarwienia nerek	ACGIH 2000
Szczury i myszy	125	<i>per os</i> 13 tyg.	u kilku szczurów wystąpiła niewielkiego stopnia martwica pojedynczych komórek wątroby	NTP 1985
Szczury i myszy	250	<i>per os</i> 13 tyg.	u wszystkich zwierząt, z wyjątkiem samic myszy, wystąpiła martwica pojedynczych komórek wątroby	NTP 1985
Szczury i myszy	500	<i>per os</i> 13 tyg.	u wszystkich zwierząt, z wyjątkiem samców myszy, wystąpiła istotna statystycznie śmiertelność, martwica i zwyrodnienie komórek wątrobowych oraz częściowy zanik tkanki limfatycznej śledziony i grasicy; u samców szczura wystąpiło uszkodzenie komórek nabłonka kanalików nerek, natomiast u myszy wystąpiła wielogniskowa mineralizacja włókien mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych	NTP 1985
Szczury: samce i samice	25	<i>per os</i> , 90 dni	nie obserwowano ujemnych skutków	<i>Robinson</i> i in. 1991
Szczury: samce i samice	100 (LOAEL)	<i>per os</i> , 90 dni	wzrost aktywności aminotransferazy alaniny i wzrost poziomu azotu mocznika we krwi	<i>Robinson</i> i in. 1991

cd. tabeli 2.

Gatunek zwierząt	Dawka, w mg/kg m.c./dzień; stężenie, w mg/m <sup>3</sup>	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury: samce i Samice	400	<i>per os</i> , 90 dni	u samców wystąpiło: istotne zmniejszenie masy ciała, względnej i bezwzględnej masy śledziony, istotny wzrost względnej masy wątroby, serca, nerek, płuc, mózgu i jąder oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaniny i wzrost poziomu azotu mocznika we krwi; u samic natomiast wystąpiło: wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek i wątroby oraz wzrost całkowitego stężenia bilirubiny, uszkodzenie komórek wątroby oraz martwica komórek części środkowej zrazika wątroby	<i>Robinson</i> i in. 1991
Szczury (samice)	18,8	<i>per os</i> , 192 dni	nie obserwowano uszkodzenia wątroby i nerek, nie stwierdzono zmian hematologicznych i nieprawidłowych form szpiku kostnego	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958
Szczury (samice)	188	<i>per os</i> , 192 dni	wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958
Szczury (samice)	376	<i>per os</i> , 192 dni	wzrost masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach, niewielka marskość wątroby	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958
Szczury i świnki morskie	294	inhalacyjna 7 h/dzień, 6-7 miesięcy	nie stwierdzono zmniejszenia masy śledziony i nie stwierdzono zmian histologicznych	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958
Szczury i świnki morskie	558	inhalacyjna 7 h/dzień, 6-7 miesięcy	u samców świnek morskich związek spowodował zmniejszenie masy śledziony przy jednoczesnym braku zmian histologicznych	<i>Hollingsworth</i> i in. 1958

Szczury otrzymywały drogą inhalacyjną *o*-DCB o stężeniu 450 ppm (2700 mg/m<sup>3</sup>) przez 6 h/dzień przez 13 dni. Zwierzęta przeżyły okres narażenia. Badaniem patomorfologicznym u wszystkich zwierząt narażanych stwierdzono zmiany zabarwienia nerek (ACGIH 2000).

U dwóch szczurów, które narażano drogą inhalacyjną na *o*-DCB o stężeniu 322 ppm (1932 mg/m<sup>3</sup>) przez 6 h/dzień przez 10 dni, wystąpiło tylko zmniejszenie masy ciała. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego nie stwierdzono zmian histologicznych (ACGIH 2000).

Szczury i świnki morskie narażano inhalacyjnie na *o*-DCB o stężeniu 49 ppm (294 mg/m<sup>3</sup>) lub 93 ppm (558 mg/m<sup>3</sup>) przez 7 h/dzień od 6 do 7 miesięcy. U samców świnek morskich narażanych na dawkę większą związek spowodował zmniejszenie masy śledziony przy jednoczesnym braku zmian histopatologicznych. Podobnych zmian nie obserwowano po podaniu związku o stężeniu 49 ppm (294 mg/m<sup>3</sup>), (*Hollingsworth* i in. 1958).



Szczurom i myszom podawano przez 13 tygodni drogą *per os* *o*-DCB w dawkach: 125; 250 lub 500 mg/kg m.c. U zwierząt narażanych (z wyjątkiem samców myszy) na *o*-DCB w dawce 500 mg/kg m.c. obserwowano istotną statystycznie śmiertelność. *o*-DCB w zastosowanej dawce powodował martwicę i zwyrodnienie komórek wątrobowych oraz częściowy zanik tkanki limfatycznej w śledzionie i w grasicy zwierząt narażanych, a u samców szczura – uszkodzenie komórek nabłonka kanalików nerek. U myszy natomiast wystąpiła wieloogniskowa mineralizacja włókien mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych. *o*-DCB w dawce 250 mg/kg m.c. powodował u zwierząt narażanych, z wyjątkiem samic myszy, martwicę pojedynczych komórek wątroby, natomiast zastosowany w dawce 125 mg/kg m.c. wywołał niewielkiego stopnia martwicę pojedynczych komórek wątroby u kilku szczurów (NTP 1985).

Dojrzałe szczury otrzymywały przez 3 dni dożołądkowo w oleju arachidowym *o*-DCB w dawce 675 mg/kg m.c. U zwierząt narażanych wystąpiło zmniejszenie masy ciała i ogólne osłabienie. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego stwierdzono uszkodzenie wątroby (ACGIH 200).

Szczurom podawano dożołądkowo *o*-DCB w dawkach: 18,8; 188 lub 376 mg/kg m.c., przez 192 dni (całkowita liczba dawek – 138). *o*-DCB w dawce 188 mg/kg m.c. powodował niewielki wzrost masy wątroby i nerek. Podobne zmiany i o takim samym stopniu nasilenia wystąpiły u zwierząt po dawce 376 mg/kg m.c. Badanych zaburzeń nie stwierdzono po narażeniu na *o*-DCB w dawce 18,8 mg/kg m.c. (Robinson 1991).

Dojrzałym szczyrom (samcom i samicom) szczepu Sprague-Dawley podawano dożołądkowo w oleju kukurydzianym *o*-DCB przez 10 dni, w dawkach: 37,5; 75; 150 lub 300 mg/kg m.c./dzień albo w ten sam sposób narażano zwierzęta na dawki: 25; 100 i 400 mg/kg m.c./dzień przez 90 dni. Zwierzęta z grupy kontrolnej otrzymywały w ten sam sposób olej kukurydziany. U samców narażanych przez 10 dni na *o*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień wystąpiło istotne zmniejszenie: masy ciała, serca, nerek, śledziony, jąder i grasicy, a także istotne zwiększenie spożycie wody. U wszystkich zwierząt istotnie zwiększyła się także względna i bezwzględna masa wątroby. Po *o*-DCB zastosowanym w dawce 300 mg/kg m.c./dzień wzrastała aktywność aminotransferazy alaniny oraz liczba leukocytów (po dawce 150 i 300 mg/kg m.c./dzień). Istotny wzrost przypadków martwicy komórek wątroby wystąpił u samców narażanych na *o*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień.

U samców narażanych przez 90 dni na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień wystąpiło istotne zmniejszenie masy ciała, względnej i bezwzględnej masy śledziony, a także istotny wzrost bezwzględnej masy nerek i wątroby, istotny wzrost względnej masy serca, nerek, wątroby, płuc, mózgu i jąder. U samic narażanych na *o*-DCB w tej samej dawce wystąpił wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek i wątroby. Po *o*-DCB podanym w dawkach 100 i 400 mg/kg m.c./dzień wystąpił wzrost aktywności aminotransferazy alaniny oraz wzrost poziomu azotu mocznika we krwi. Wartość 100 mg/kg m.c./dzień przyjęto za wartość LOAEL. Wzrost całkowitego stężenia bilirubiny obserwowano u samców i samic narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień. Badaniem patomorfologicznym stwierdzono u zwierząt narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień uszkodzenia komórek wątrobowych oraz martwicę komórek części środkowej zrazika wątroby. *o*-DCB podany w dawce 25 mg/kg m.c./dzień nie wywołał ujemnych skutków (Robinson i in. 1991).

Na podstawie wyników doświadczeń wykazano, że *o*-DCB działa uszkadzająco na wątrobę i nerki.

## **ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO**

## Działanie mutagenne

Wyniki uzyskane z badań działania mutagennego i genotoksycznego 1,2-dichlorobenzenu, przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* na pro- i eukarjotycznych organizmach, zamieszczono w tabelach 3. i 4.

**Tabela 3.**

### Wyniki oceny mutagenności 1,2-dichlorobenzenu testem Amesa

Gatunek/linia komórkowa	Wynik		Dawka, LED albo HID	Piśmiennictwo
	z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej		
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537	–	–	100 µg/płytkę	<i>Haworth</i> i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538	–	–	832 µg/płytkę	<i>Shimizu</i> i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> (8 szczepów niezidentyfikowanych)	nb	–	bd	<i>Andersen</i> i in. 1972

– wynik negatywny; nb – nie badano; bd – brak danych.

**Tabela 4.**

### Wyniki oceny genotoksyczności 1,2-dichlorobenzenu w badaniach *in vitro* i *in vivo*

Gatunek/linia komórkowa	Test	Wynik		Dawka LED albo HID	Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej		
<i>in vitro</i>					
DNA komórek grasicy	test wiązania kowalencyjnego	+	-	15 mg/ml	<i>Paolini</i> i in. 1998
<i>in vivo</i>					
DNA komórek wątroby, płuc, nerek i żołądka samców myszy	test wiązania kowalencyjnego		+	0,4 ip · 1	<i>Colacci</i> i in. 1990
DNA komórek wątroby, płuc, nerek i żołądka samców szczura	nieplanowa synteza DNA		+	0,4 ip · 1	<i>Colacci</i> i in. 1990
Komórki szpiku kostnego samców myszy	tworzenie się jąder		+	93,5 ip · 2	<i>Mohtashampur</i> i in. 1987

+ wynik pozytywny; – wynik negatywny; ip – dootrzewnowo.

Podczas badania 26 osób narażonych przypadkowo w czasie 4 dni na *o*-DCB o stężeniach powyżej 100 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych w limfocytach z krwi obwodowej. Wzrostu takiego nie obserwowano u ludzi z grupy kontrolnej. Sześć miesięcy później wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych w limfocytach z krwi obwodowej osób narażanych, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, utrzymywał się nadal (Zapata-Gayon i in. 1982).

Stwierdzono, na podstawie wyników uzyskanych z badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* na pro- i eukarjotycznych organizmach, że *o*-DCB wykazuje działanie mutagenne i genotoksyczne.

### **Działanie rakotwórcze**

Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem zaklasyfikowali 1,2-dichlorobenzen do grupy 3B, czyli do czynników, które nie mogą być klasyfikowane pod względem działania rakotwórczego u ludzi (Monographs... 1999). Również w Stanach Zjednoczonych *o*-DCB został uznany przez Amerykańską Konferencję Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) za substancję, która nie jest klasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi (A4).

W Polsce *o*-DCB nie został zamieszczony w wykazach substancji rakotwórczych i prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, stanowiących załączniki do rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (Rozporządzenie ... 1996).

Szczurom szczepu Fischer 344/N (50 samców, 50 samic) podawano przez 103 tygodnie, 5 razy/tydz. drogą *per os* *o*-DCB w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 60 i 120 mg/kg m.c./dzień. Przeżywalność zwierząt była istotnie zmniejszona u samców narażanych na *o*-DCB w dawce 120 mg/kg m.c./dzień (38%) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (84%,  $p < 0,001$ ) oraz u samców narażanych na *o*-DCB w dawce 60 mg/kg m.c. (72%,  $p = 0,014$ ). Przeżywalność samic narażanych na *o*-DCB w dawce 60 mg/kg m.c. wynosiła 66%, a u zwierząt kontrolnych – 62%. Istotnie była również zmniejszona masa ciała samców narażanych w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Zarówno u samic, jak i u samców nie stwierdzono przypadków nowotworowych (NTP 1985).

Myszom szczepu B6C3F<sub>1</sub> (50 samic i 50 samców) podawano drogą *per os* w oleju kukurydzianym *o*-DCB (czystość > 99%) w dawkach: 0; 60 albo 120 mg/kg m.c. przez 5 dni w tygodniu przez 103 tygodnie. *o*-DCB nie powodował u samców i samic zmniejszenie masy ciała, wzrostu przypadków śmiertelnych i nowotworowych (NTP 1985).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na dwóch gatunkach zwierząt (szczurach i myszach) stwierdzono, że *o*-DCB nie wykazuje działania rakotwórczego.

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

Ciężarne samice szczurów i królików narażano na 1,2-dichlorobenzen inhalacyjnie 6 h/dzień o stężeniach 200 albo 400 ppm (1200 albo 2400 mg/m<sup>3</sup>), między 6. a 15. dniem ciąży (szczury) i pomiędzy 6. a 18. dniem (króliki). Zmniejszenie masy ciała wystąpiło u wszystkich

narażanych matek; u królików utrzymywało się dłużej niż 3 dni po narażeniu. U zwierząt narażanych na *o*-DCB o stężeniu 2400 mg/m<sup>3</sup> obserwowano wzrost masy wątroby. U płodów narażanych matek nie wykazano zmian wskazujących na zaburzenia rozwoju płodów (Hayes i in. 1985).

Wpływ *o*-DCB na nasienie badano na szczurach (samcach), którym podano jednorazowo dootrzewnowo związek w dawkach: 50; 100; 250; 300 albo 800 mg/kg m.c. Obserwowano, w zależności od dawki, wzrost częstości przypadków zmian morfologicznych plemników; nadmierne wygięcie z deformacją główek i witek (Murthy, Holovack 1985).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

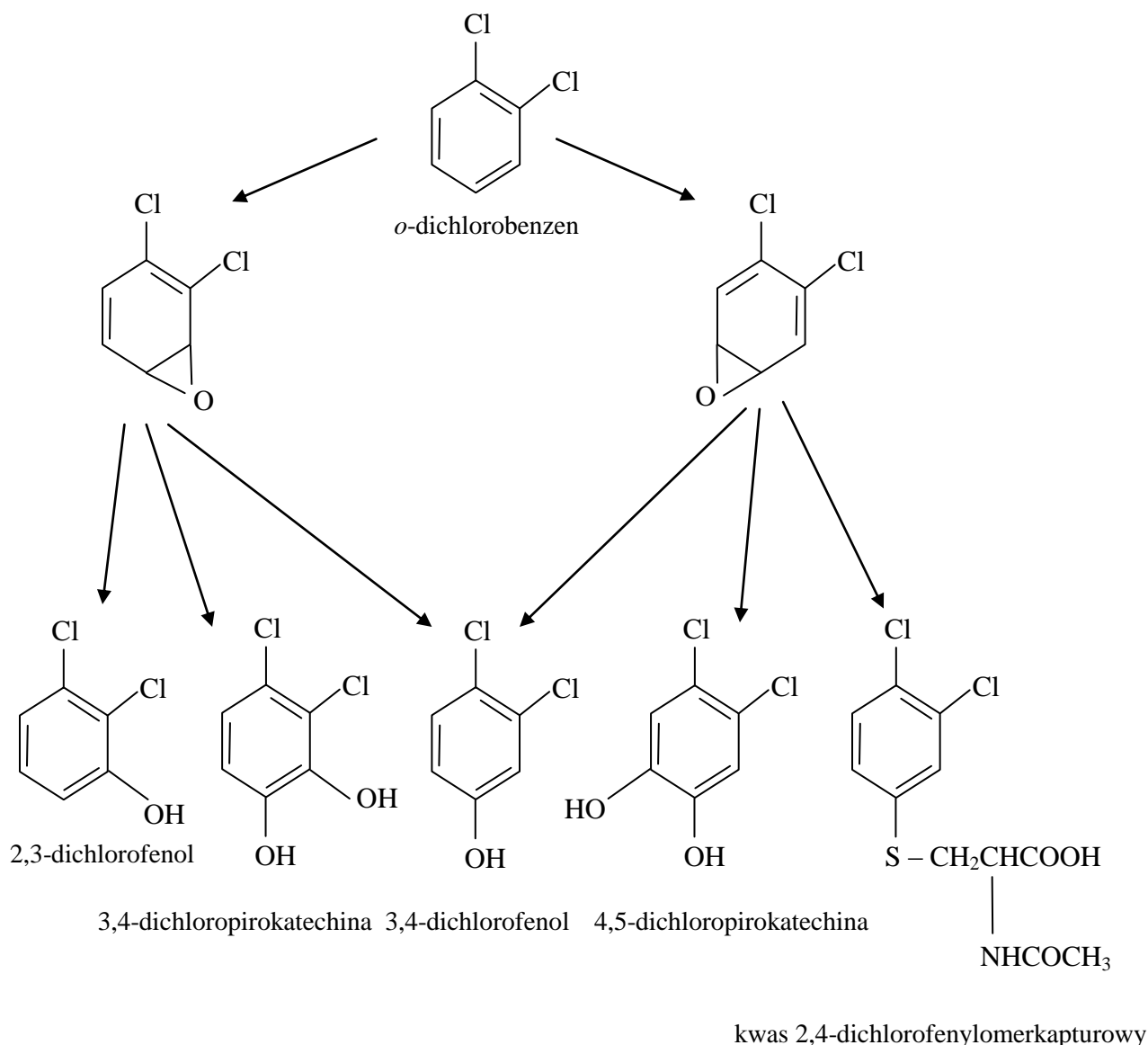
W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że 1,2-dichlorobenzen wchłania się bardzo dobrze z pokarmem i podczas inhalacji. Mała rozpuszczalność związku w wodzie i duże powinowactwo do tłuszczów sprzyja dyfuzyjnemu przedostawaniu się *o*-DCB przez membrany.

Rozmieszczenie *o*-DCB badano w tkankach szczurów, które narażano przez 10 dni na związek w dawce 2 mg/kg m.c. Największe stężenia *o*-DCB u zwierząt narażanych stwierdzono w: tkance tłuszczowej, wątrobie, nerkach i sercu (Jacobs i in. 1974).

### Metabolizm i wydalanie

1,2-Dichlorobenzen jest metabolizowany w wyniku oksydacyjnej hydroksylacji, a następnie podlega reakcji odchlorowania. Na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach wykazano, że *o*-DCB jest metabolizowany do monofenoli i pochodnej pirokatechiny, tworząc prawdopodobnie uprzednio nietrwałe epoksydy, a następnie fenole. Wydalany jest z moczem jako połączenia z resztą kwasu glukuronowego i siarkowego lub cysteiną, z 3,4-dichlorofenolem (9%) oraz 4,5-dichloropirokatechiną (4%), a ponadto jest wydalany w postaci kwasu 3,4-dichlorofenolo-merkapturowego (5%). Tworzący się kwas merkapturowy jest odpowiedzialny za działanie szkodliwe po połączniu izomeru *orto*-DCB (Przeździecki 1976). Schemat metabolizmu *o*-DCB przedstawiono na rysunku 1.

Podany jednorazowo *per os* królikom *o*-DCB w dawce 0,5 mg/kg m.c. został zmetabolizowany do następujących metabolitów: 3,4-dichlorofenolu (około 30% podanej dawki), 2,3-dichlorofenolu (9%) i (4%) 3,4- i 4,5-dichlorokatecholi. Z moczem wydalone zostało 48% metabolitów w postaci połączenia z resztą kwasu glukuronowego, 21% lotnych siarczanów i 5% 3,4-dichlorofenylomerkapturowego kwasu. Całkowite wydalanie metabolitów nastąpiło po 6 dniach od narażenia. W moczu nie stwierdzono hydrochinonów (Azouz i in. 1953; 1955). Te same metabolity wykazano w moczu królików narażanych *per os* na *o*-DCB w dawce 500 mg/kg m.c. (Ware, West 1977; Parke, Williams 1955).



Rys. 1. Schemat metabolizmu 1,2–dichlorobenzenu (Przeździecki 1976)

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym skutkiem narażenia na 1,2-dichlorobenzen jest działanie drażniące związku na oczy, skórę i błony śluzowe dróg oddechowych (Riedel 1941; Hollingsworth 1958; ACGIH 2000).

W zatruciach podostrych i przewlekłych obserwowano u zwierząt doświadczalnych głównie działanie hematotoksyczne i nefrotoksyczne *o*-DCB (Cameron i in. 1937; Hollingsworth 1958). *orto*-DCB, w porównaniu z *para*- i *meta*-dichlorobenzenem, tworzy kwas merkapturowy, który jest odpowiedzialny za powstanie martwicy wątroby. *o*-DCB istotnie zwiększa aktywność aminotransferazy alaniny osocza. Zmiany aktywności tego enzymu korelują

ze zmianami histologicznymi powstającymi w wątrobie narażanych zwierząt (Steine i in. 1991). Ponadto, ostre toksyczne działanie *o*-DCB o dużych stężeniach jest związane z jego działaniem narkotycznym na ośrodkowy układ nerwowy, podobnym do działania innych rozpuszczalników (Riedel 1941).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

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

Przewlekłą białaczkę limfatyczną stwierdzono u mężczyzny, który zawodowo był narażony przez 10 lat na rozpuszczalniki zawierające 80% *o*-DCB (oprócz tego 15% *p*-DCB i 2% *m*-DCB), (Girard i in. 1969).

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

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Intensywność działania drażniącego 1,2-dichlorobenzenu jest zależna od wielkości narażenia. Stężenie 300 mg/m<sup>3</sup> *o*-DCB nie powodowało dokuczliwego działania drażniącego na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych u ludzi zawodowo narażonych na ten związek i przyjęto je za wartość NOAEL, natomiast stężenie 600 mg/m<sup>3</sup> (LOAEL) wywoływało podrażnienie oczu i błon śluzowych dróg oddechowych (ACGIH 2000).

Szczurom i myszom podawano przez 13 tygodni drogą *per os* *o*-DCB w dawkach: 125; 250 lub 500 mg/kg m.c. *o*-DCB zastosowany w dawce 125 mg/kg m.c. wywołał niewielkiego stopnia martwicę pojedynczych komórek wątroby u kilku szczurów. *o*-DCB w dawce 250 mg/kg m.c. powodował u zwierząt narażanych, z wyjątkiem samic myszy, martwicę pojedynczych komórek wątroby. U zwierząt narażanych (z wyjątkiem samców myszy) na *o*-DCB w dawce 500 mg/kg m.c. obserwowano istotną statystycznie śmiertelność. *o*-DCB w zastosowanej dawce powodował martwicę i zwyrodnienie komórek wątrobowych oraz częściowy zanik tkanki limfatycznej w śledzionie i w grasicy zwierząt narażanych. Ponadto, u samców szczura *o*-DCB powodował uszkodzenie komórek nabłonka kanalików nerek. U myszy natomiast wystąpiła wieloogniskowa mineralizacja włókien mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych (NTP 1985).

Szczurom podawano dożołądkowo *o*-DCB w dawkach: 18,8; 188 albo 376 mg/kg m.c. przez 192 dni (całkowita liczba dawek – 138). *o*-DCB w dawce 188 mg/kg m.c. powodował niewielkie zwiększenie masy wątroby oraz nerek i wartość tę przyjęto za wartość LOAEL. Podobne zmiany o takim samym stopniu nasilenia wystąpiły u zwierząt po dawce 376 mg/kg m.c. Badanych zaburzeń nie stwierdzono po narażeniu na *o*-DCB w dawce 18,8 mg/kg m.c. (Hollingsworth i in. 1958).

Dojrzałym szczurom (samcom i samicom) szczepu Sprague-Dawley podawano dożołądkowo w oleju kukurydzianym *o*-DCB przez 10 dni, w dawkach: 37,5; 75; 150 albo 300 mg/kg m.c./dzień. Zwierzęta w grupie kontrolnej otrzymywały w ten sam sposób olej kukurydziany. W doświadczeniu tym *o*-DCB w dawkach 37,5 i 75 mg/kg m.c./dzień był nieefektywny, a w dawce 150 mg/kg m.c./dzień powodował jedynie wzrost liczby leukocytów u zwierząt narażanych.

U samców narażanych na *o*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień wystąpiło istotne zmniejszenie masy ciała, a także serca, nerek, śledziony, jąder i grasicy oraz wzrosło istotnie spożycie wody.

U wszystkich zwierząt istotnie zwiększyła się względna i bezwzględna masa wątroby, wzrosła aktywność aminotransferazy alaniny oraz liczba leukocytów. Istotny wzrost przypadków martwicy komórek wątroby wystąpił u samców narażanych na *o*-DCB w dawce 300 mg/kg m.c./dzień (Robinson i in. 1991).

Dojrzałym szczurom (samcom i samicom) szczepu Sprague-Dawley podawano dożołądkowo w oleju kukurydzianym *o*-DCB przez 90 dni, w dawkach: 25; 100 albo 400 mg/kg m.c./dzień. Zwierzęta w grupach kontrolnych otrzymywały w ten sam sposób olej kukurydziany.

*o*-DCB podany w dawce 25 mg/kg m.c./dzień nie wywołał ujemnych skutków u szczurów narażanych. U samców narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień wystąpiło istotne zmniejszenie masy ciała, względnej i bezwzględnej masy śledziony, a także istotny wzrost bezwzględnej masy nerek i wątroby, istotny wzrost względnej masy serca, nerek, wątroby, płuc, mózgu i jąder. U samic narażanych na *o*-DCB w tej samej dawce wystąpił wzrost bezwzględnej oraz względnej masy nerek i wątroby. Po *o*-DCB podanym w dawkach 100 i 400 mg/kg m.c./dzień zwiększyła się aktywność aminotransferazy alaniny oraz wzrost poziomu azotu mocznika we krwi. Wartość 100 mg/kg m.c./dzień przyjęto za wartość LOAEL. Wzrost całkowitego stężenia bilirubiny obserwowano u samców i samic narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień. Na podstawie wyników badania patomorfologicznego stwierdzono u zwierząt narażanych na *o*-DCB w dawce 400 mg/kg m.c./dzień uszkodzenia komórek wątrobowych oraz martwicę komórek części środkowej zrazika wątroby (Robinson i in. 1991).

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

### **Istniejące wartości NDS i DSB**

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych 1,2-dichlorobenzenu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 5.

Eksperti Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zalecili wartość TLV-TWA *o*-DCB wynoszącą 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), zapewniając, że wartość ta zabezpieczy ludzi przed działaniem drażniącym na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. W dyrektywie Komisji 98/98/WE 1998 przyjęto stężenie 122 mg/m<sup>3</sup> za wartość

NDS *o*-DCB, a w Polsce obowiązująca wartość NDS *o*-DCB wynosi 20 mg/m<sup>3</sup>. W większości państw wartość NDS *o*-DCB wynosi 300 mg/m<sup>3</sup>.

**Tabela 5.**

**Wartości normatywów higienicznych 1,2-dichlorobenzenu w poszczególnych państwach**  
(RTECS 2001; ACGIH 2001; Rozporządzenie ... 1998)

Państwo	NDS, w mg/m <sup>3</sup>	NDS, w mg/m <sup>3</sup>
Australia	300	–
Austria	300 "S"	–
Belgia	– "S"	301
Finlandia	300 "S"	450
Niemcy	300 "S"	II, 1 <sup>c</sup>
Japonia	–	150
Holandia	150	301
Polska	20	300
Rosja	–	50
Szwecja	–	C 300
Szwajcaria	450	900
Wlk Brytania	300	600
UE	122	306
USA:		
– ACGIH	150 A4	301
– NIOSH	–	C 300
– OSHA	–	C 300

<sup>a</sup>C – stężenie pułapowe.

<sup>b</sup>A4 – substancja nie jest klasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi.

<sup>c</sup> Kategoria II, 1 oznacza, że dla substancji o działaniu układowym wartość pikowych stężeń nie może częściej niż 2 razy, w ciągu 30 min przekraczać 2-krotnie wartości MAK, tj. w przypadku *o*-DCB – 600 mg/m<sup>3</sup>.

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Na podstawie przedstawionych w niniejszym opracowaniu wyników badań działania toksycznego 1,2-dichlorobenzenu można stwierdzić, że związek ten wykazuje działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych i oczu oraz działanie układowe na: ośrodkowy układ nerwowy, układ pokarmowy i układ wydalniczy. *o*-DCB uszkadza przede wszystkim wątrobę i nerki.

Za efekt krytyczny działania *o*-DCB u zwierząt doświadczalnych przyjęto uszkadzające działanie na wątrobę. Podstawą wartości NDS było uszkadzające działanie związku na wątrobę szczurów w doświadczeniu 90-dniowym (Robinson i in. 1991). W doświadczeniu tym obserwowano u zwierząt narażanych *per os* na *o*-DCB w dawce 100 mg/kg m.c./dzień (LOAEL) wzrost aktywności aminotransferazy alaniny i wzrost poziomu azotu mocznika we krwi.

Na podstawie wartości LOAEL obliczono równoważne stężenie *o*-DCB dla człowieka na podstawie wzoru:

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



gdzie:

- $W_h$  – masa człowieka (70 kg)
- $V_h$  – objętość powietrza wdychana przez 8 h ( $10 \text{ m}^3$ ).

Po podstawieniu wartości do wzoru, otrzymujemy:

$$D_c = 100 \text{ mg/kg m.c.} \cdot 70 \text{ kg}/10 \text{ m}^3 = 700 \text{ mg/m}^3,$$

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

w którym:

–  $U_F$  – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:  
 $a = 2$ , współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,  $b = 2$ , współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych oraz  $d = 2$ , współczynnik w wypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL.

$$\text{NDS} = 700 \text{ mg/m}^3/8 = 90 \text{ mg/m}^3.$$

Wyliczona wartość NDS *o*-DCB wynosi  $90 \text{ mg/m}^3$ . Wartość ta powinna skutecznie zapobiegać uszkodzeniu wątroby i działaniu drażniącemu związku u narażanych ludzi.

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

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

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

gdzie:

- $u(P) = 1,86$  współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- $Sg$  – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2)
- $\log Sg$  – w granicach od 0,18 do 0,3.

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS}$$

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

$$\text{NDSCh} = 167,31 \div 259,92 \text{ mg/m}^3.$$

Proponujemy, na podstawie przedstawionych obliczeń, przyjęcie wartości NDSCh 1,2-dichlorobenzenu wynoszącej  $180 \text{ mg/m}^3$ . Zaleca się oznakowanie związku literą "I", która wskazuje na jego działanie drażniące.

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

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

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: spirometria, morfologia krwi z rozmazem oraz badania czynności wątroby (AIAT, AspAT, GGTP, bilirubina w surowicy krwi).

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, spirometria oraz badania czynności wątroby (AIAT, AspAT, GGTP oraz bilirubina w surowicy krwi).

Częstość 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, skórę, spojówki i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, spirometria oraz badania czynności wątroby (AIAT, AspAT, GGTP oraz bilirubina w surowicy krwi).

### **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**

Układ oddechowy, skóra, spojówki, układ krwiotwórczy (białokrwiński) oraz wątroba.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Astma oskrzelowa, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe stany zapalne spojówek, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, kontaktowe zapalenie skóry, choroby układu krwiotwórczego (szczególnie białokrwińkowe) oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

### **U w a g a**

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

## PIŚMIENICTWO

ACHIH (2000) Documentation of threshold limit values. Ed. 6. Cincinnati.

ACGIH (2001) Guide to occupational exposure values.

*Andersen K.J., Leighty E.G., Takahashi M.T.* (1972) Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. *J. Agric. Food Chem.* 20, 649-656 (cyt. za Monographs... 1999).

*Azouz W.M., Parke D.V., Williams R.T.* (1953) The determination of catechols in urine, and formation of catechols in rabbits receiving halogenobenzenes and other compounds. Dichydroxylation in vivo. *Biochem. J.* 55, 146-151.

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

*Cameron G.R.* i in. (1937) The toxicity of certain chlorine derivatives of benzene, with special reference to *o*-dichlorobenzene. *J. Pathol. Bacteriol.* 44, 281-296 (cyt. za ACGIH 2000).

*Colacci A.* i in. (1990) In vivo and in vitro interaction of 1,2-dichlorobenzene with nucleic acids and proteins of mice and rats. *Tumori* 76, 339-344 (cyt. za Monographs... 1999).

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

*Elkins H.B.* (1959) The chemistry of industrial toxicology. 2nd ed., 150. New York, John and Sons (cyt. za ACGIH 2000).

*Girard R.* i in. (1969) Severe hemopathies and exposure to chlorinated derivatives of benzene (in relation to 7 cases). *J. Med. Lyon* 50, 771-773 (cyt. za ACGIH 2000).

*Grant W.M.* (1986) Toxicology of the eye. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 321-322.

*Haworth S.* i in. (1983) *Salmonella mutagenicity* test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(1), 3-142 (cyt. za Monographs... 1999).

*Hollingsworth R.L.* i in. (1958) Toxicity of *o*-dichlorobenzene studies on animals and industrial experience. *AMA Arch. Ind. Health.* 17, 180-187.

*Hayes W.C.* i in. (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 190-202 (cyt. za ACGIH 2000).

HSDB (2001), (komputerowa baza danych).

*Jacobs A., Blangetti M., Hellmund E.* (1974) Accumulation of Noxious Chlorinated Substances from Rhine River Water in the Fatty Tissue of Rats. *Vom Wasser.* 43, 259-274 (cyt. za ACGIH 2000).

Kenaga E.E. (1966) Pesticide reference standards of entomological society of america. *Bull. Entomol. Soc. Am.* 12, 117-124 (cyt. za ACGIH 2000).

*Mohtashamipur E.* i in. (1987) The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis* 2, 111-113 (cyt. za Monographs... 1999).

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

*Murty R.C., Holovack M.J.* (1985) Induction of sperm abnormalities in rats treated with *ortho*-dichlorobenzene. *J. Am. Coll. Toxicol.* 4, 224 (cyt. za ACGIH 2000).

NTP (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichlorobenzene. Technical Report Series 255, National Toxicology Program (cyt. za ACGIH 2000).

*Paolini M.* i in. (1998) Isolation of a novel metabolizing system enriched in phase-II enzymes for short-term genotoxicity bioassays. *Mutat. Res.* 413, 205-217 (cyt. za *Monographs...* 1999).

*Parke D.V., Williams R.T.* (1955) The metabolism of halogenobenzenes. (a) Meta-dichlorobenzene. (b) Further observations on the metabolism of chlorobenzene. *Biochem.* 59, 415-422 (cyt. za ACGIH 2000)

*Przeździecki Z.* (1976) Biologiczne przemiany substancji toksycznych. Warszawa, PWN.

*Riedel H.* (1941) A few observations concerning ortho-dichlorobenzene. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 10, 546-549 (cyt. za ACGIH 2000).

*Robinson M.* i in. (1991) Ten- and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichlorobenzene administered by oral gavage to Sprague-Dawley rats. *Drug. Chem. Toxicol.* 14, 83-112.

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 11 września 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników narażonych na te czynniki. DzU nr 121, poz. 571.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 79, poz. 513 z późniejszymi zmianami. DzU 2001, nr 4 poz. 36.

*Shimizu N., Yasui Y., Matsumoto N.* (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* – a series of chloro- or fluoronitrobenzene derivatives. *Mutat. Res.* 116, 217-238 (cyt. za *Monographs...* 1999).

*Stine E.R., Gunawardhana L., Sipes I.G.* (1991) The acute hepatotoxicity of the isomers of dichlorobenzene in Fischer-344 and Sprague-Dawley rats: Isomer-specific and strain-specific differential toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 109, 472-481 (cyt. za *Monographs...* 1999).

RTECS (2001), (komputerowa baza danych).

*Tolot* i in. (1969) Rapid proliferative myelosis. Chlorinated benzene derivatives as a possible cause. *J. Med. Lyon* 50(1164), 761-768 (cyt. za ACGIH 2000).

*Ware S., West W.L.* (1977) Investigation of selected potential environmental contaminants: halogenated benzenes. EPA 560/2-77-004; NTIS Pub. No. PB-273-206. National Technical Information Service, Springfield, VA (cyt. za ACGIH 2000).

*Varshavskaya S.P.* (1967) The hygienic standardization of mono- and dichlorobenzenes in reservoir waters. *Nauch. Tr. Aspir. Ordinators. Pervyi Mosk. Med. Inst.* 175-177 (cyt. za ACGIH 2000).

*Zapata-Gayon C., Zapata-Gayon N., Gonzales-Angulo A.* (1982) Clastogenic chromosomal aberrations in 26 individuals accidentally exposed to ortho dichlorobenzene vapors in the National Medical Center in Mexico City. *Arch. Environ. Health* 37, 231-235.

RENATA SOĆKO, SŁAWOMIR CZERCZAK

## 1,2-Dichlorobenzene

### Abstract

1,2-Dichlorobenzene is a colorless to pale yellow liquid with a pleasant aromatic odor. 1,2-Dichlorobenzene is mainly used as an intermediate in the syntheses of organic compounds, such as 3,4-dichloroaniline, and in the syntheses of herbicides. It is used as an industrial solvent, a degreasing agent, a heat-exchange medium, a deodorant for garbage and sewage, an engine cleaner, and an intermediate in dye manufacture. 1,2-Dichlorobenzene is also used as an insecticide and a fumigant for controlling peach tree borers, bark beetles, grubs, and termites.

The acute toxicity of 1,2-dichlorobenzene for laboratory animals is slight to moderate by all routes of administration. The dermal LD<sub>50</sub> for rabbits is >10000 mg/kg, and the oral LD<sub>50</sub> for rats is 500 ÷ 2138 mg/kg.

The liquid and vapour phases of 1,2-dichlorobenzene are irritating to the eyes, skin and mucous membranes. Injury of the liver and injury of the kidneys occur at high concentrations. 1,2-dichlorobenzene can cause severe dermatitis, headaches, dizziness, depression of central nervous system and other systemic injury.

Basing on the results obtained after exposure of rats to 1,2-dichlorobenzene per os in dose of 100 mg/kg body (LOAEL) weight for 3 months, which caused injury of livers, the concentration of 90 mg of 1,2-dichlorobenzene/m<sup>3</sup> is proposed as a maximum exposure limit (maximum admissible concentration) with an I (irritation) notation. According to the irritant effect of 1,2-dichlorobenzene, the value of MAC(STEL) 180 mg/m<sup>3</sup> is recommended.

A maximum admissible concentration of 90 mg/m<sup>3</sup> for 1,2-dichlorobenzene is recommended to protect against eye irritation reported in humans and liver toxicity observed in rats.