

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

# 1,4-Dioksan

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 50 mg/m<sup>3</sup>  
NDSCh: –  
NDSP: –  
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.03.2004  
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.06.2004

---

**Słowa kluczowe:** 1,4-dioksan, rozpuszczalnik organiczny, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

**Key words:** 1,4-dioxane, organic solvent, MAC-value.

1,4-Dioksan jest łatwo palną cieczą, stosowaną w przemyśle głównie jako rozpuszczalnik farb, lakierów, tworzyw sztucznych i pochodnych celulozy. Obecnie narażenie na ten związek jest raczej niewielkie.

Ostra toksyczność 1,4-dioksanu jest mała. W warunkach narażenia powtarzanego, zwłaszcza przewlekłego, 1,4-dioksan wywiera toksyczne działanie układowe, uszkadzając wątrobę i nerki. Działanie takie wywołuje 1,4-dioksan o dużych stężeniach lub dawkach. Stwierdzono, że związek ten działa drażniąco na błony śluzowe oczu, nosa i gardła.

1,4-Dioksan nie działa mutagennie i genotoksycznie. U gryzoni wywiera działanie kancerogenne, indukując głównie raka błony śluzowej nosa i wątroby. Dane na temat wpływu tego związku na ontogenetyczny rozwój organizmu są nieliczne.

Za podstawę wartości NDS 1,4-dioksanu przyjęto jego działanie drażniące u ludzi oraz toksyczne działanie układowe u szczurów w 2-letnim doświadczeniu inhalacyjnym. Z wartości LOAEL (180 mg/m<sup>3</sup>), uzyskanej na podstawie wyników badań na ochotnikach, a także dwóch współczynników niepewności, obliczono wartość NDS wynoszącą 45 mg/m<sup>3</sup>, a wychodząc z wartości NOAEL dla efektów układowych (400 mg/m<sup>3</sup>) i dwóch współczynników niepewności, obliczono wartość NDS równą 100 mg/m<sup>3</sup>. Zaproponowano wartość NDS 1,4-dioksanu na poziomie 50 mg/m<sup>3</sup>, która będzie chroniła pracowników zarówno przed działaniem drażniącym, jak i przed działaniem układowym związku. Nie znaleziono podstaw merytorycznych do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,4-dioksanu.

---

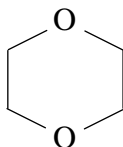
\* Wartość NDS 1,4-dioksanu została przyjęta przez Komisję, która wniosowała o jej wprowadzenie do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na dzień 10.11.2005 r.).

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólne informacje charakteryzujące 1,4-dioksan (ACGIH 2001; Merck 2001):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna IUPAC para-1,4-dioksan
- nazwa CAS 1,4-dioxane
- numer CAS 123-91-1
- numer indeksowy 603-024-00-5
- numer WE 204-661-8
- synonimy: ditlenek dietylenowy, tlenek dietylenowy, eter dietylenowy, *p*-1,4-dioksan, eter glikolu etylenowego, 1,4-dioksycykloheksan, eter dioksyetylenu, NE 220, tetrahydro-1,4-1,4-dioksan, tetrahydro-*p*-1,4-dioksan.

Klasyfikacja i oznakowanie 1,4-dioksanu w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU. nr 201, poz. 1674): F – produkt wysoce łatwo palny; R19 – może tworzyć wybuchowe nadtlenki, rakotwórczy kat. 3, R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego, Xi – produkt drażniący, R36/37 – działa drażniąco na oczy i drogi oddechowe, R66 – powtarzające się narażenie może powodować wysuszenie lub pęknięcie skóry.

### Właściwości fizykochemiczne

Najważniejsze właściwości fizykochemiczne 1,4-dioksanu (*Gingell* i in. 1994; ACGIH 2001; Merck 2001):

- postać bezbarwna, palna ciecz o łagodnym, przyjemnym zapachu eterycznym
- masa cząsteczkowa 88,11
- próg zapachu  $10,1 \div 20,5 \text{ mg/m}^3$
- temperatura topnienia  $11,8 \text{ }^\circ\text{C}$
- temperatura wrzenia  $101,1 \text{ }^\circ\text{C}$  (1013 hPa)
- prężność par  $38,7 \text{ hPa}$  (w temp.  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ );  $49,3 \text{ hPa}$  (w temp.  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ )
- ciężar właściwy  $1,0329$  (w temp.  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ )
- gęstość par (powietrze = 1) 3,0
- temperatura zapłonu:  $12,22 \text{ }^\circ\text{C}$  (metoda tygła zamkniętego);  $18,33 \text{ }^\circ\text{C}$  (metoda tygła otwartego)
- temperatura samozapłonu  $180,0 \text{ }^\circ\text{C}$
- granice stężeń wybuchowych: górna – 22% obj. i dolna – 2% obj. w powietrzu
- rozpuszczalność: dobrze rozpuszcza się w wodzie i większości rozpuszczalników organicznych; z wodą i etano-

- Log  $K_{ow}$     1,4-dioksanu    81,6 i 9,3%
- reaktywność    -0,27
- współczynniki przeliczeniowe                    w obecności wilgoci tworzy wybuchowe nadtlarki
- (w temp. 25 °C i ciśn. 1013 ha):                    1 ppm  $\approx$  3,60 mg/m<sup>3</sup>; 1 mg/m<sup>3</sup>  $\approx$  0,28 ppm.

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

1,4-Dioksan jest związkiem syntetycznym, otrzymywanym z glikolu etylenowego podczas destylacji w obecności rozcieńczonego kwasu siarkowego lub przez dimeryzację tlenku etylenowego (Gingell i in. 1994; Merck 2001).

W 1995 r. światowa produkcja 1,4-dioksanu sięgała 10 000 ton. W Europie jego produkcja w 1997 r. wynosiła 2000 ÷ 2500 t, natomiast eksport poza państwa Unii Europejskiej sięgał 575 ton.

1,4-Dioksan jest stosowany w przemyśle jako rozpuszczalnik lakierów, tworzy sztucznych, pokostów, farb, barwników, smarów stałych, tłuszczów, olejów roślinnych i zwierzęcych, wosków, octanu celulozy, etylocelulozy, benzylocelulozy, żywic organicznych, a także jako składnik preparatów do usuwania powłok malarskich i lakierniczych. Związek ten znalazł zastosowanie jako stabilizator rozpuszczalników chloroalifatycznych, m.in. metylochloroformu oraz składnik niektórych preparatów do odymiania, dezodorantów i środków konserwujących. Stosowany jest także do celów laboratoryjnych (Gingell i in. 1994; ACGIH 2001; Merck 2001).

Narażenie zawodowe na 1,4-dioksan występuje podczas jego produkcji, formulacji i stosowania. Ponadto może również mieć miejsce w laboratoriach analitycznych i gospodarstwie domowym. Wielkość narażenia wyrażona stężeniem 1,4-dioksanu w powietrzu jest zróżnicowana. Dawniej było to narażenie na związek o dużym stężeniu, w zakresie stężeń 750 ÷ 2340 mg/m<sup>3</sup> (średnio 1690 mg/m<sup>3</sup>), (Johnstone 1959), a obecnie na związek o małym stężeniu, których maksymalne wartości nie przekraczają na ogół 85 mg/m<sup>3</sup> (średnio 3,2 ÷ 23,4 mg/m<sup>3</sup>), (NIOSH 1997).

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w 2002 r. tylko jedna osoba w Polsce była narażona na 1,4-dioksan o stężeniach powyżej wartości NDS.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

W symptomatologii ostrego zatrucia 1,4-dioksanem dominują objawy podrażnienia błon śluzowych oczu, nosa i gardła. U ochotników narażonych na pary tego związku o stężeniu 180 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h obserwowano łagodne podrażnienie spojówek oczu przy braku zmian radiologicznych klatki piersiowej, zaburzeń elektrokardiograficznych i czynnościowych układu oddechowego oraz zmian składu chemicznego surowicy krwi i moczu (Young i in. 1977). Stężenie to można uznać za wartość LOAEL. Wyraźne podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i gardła obserwowano u osób narażonych na 1,4-dioksan o stężeniu 720 lub 1080 mg/m<sup>3</sup> przez 15 min lub 19 800 mg/m<sup>3</sup> przez 1 min (Silverman i in. 1946).

1,4-Dioksan był przyczyną ostrego zatrucia śmiertelnego 5 robotników fabryki sztucznego jedwabiu, narażonych na duże stężenia tego związku (wartości stężeń nie podano) przez okres około 2 miesięcy. Śmierć nastąpiła w wyniku ciężkiego, krwotocznego zapalenia nerek i martwicy centralnych części zrazików wątrobowych bez objawów żółtaczki. Ostra niewy-

dolność nerek wystąpiła po tygodniu od pojawienia się choroby. Natomiast u innych robotników narażonych na 1,4-dioksan o podobnym stężeniu obserwowano nudności, wymioty oraz podrażnienie oczu i dróg oddechowych (*Barber 1934*). Opisano także zgon jednego robotnika (nadużywającego alkohol) narażonego na 1,4-dioksan o stężeniu  $750 \div 2340 \text{ mg/m}^3$  przez 7 dni. Zgon nastąpił w wyniku ciężkich zaburzeń krążeniowych, oddechowych i neurologicznych. W badaniu pośmiertnym stwierdzono ogniskową martwicę kory nerek z krwotokami śródmiąższowymi, martwicę centralnych części zrazików wątrobowych, odoskrzelowe zapalenie płuc, ogniska rozmiękania tkanki mózgowej i obrzęk mózgu (*Johnstone 1959*).

U kobiety technika laboratoryjnego opisano zmiany zapalne skóry o charakterze wypryskowym na twarzy i ramionach w wyniku wielotygodniowego narażenia na 1,4-dioksan (*Sonneck 1964*).

Z przytoczonych danych wynika, że ostre zatrucie 1,4-dioksanem, oprócz podrażnienia błon śluzowych oczu, nosa i gardła, charakteryzuje się ciężkim uszkodzeniem nerek, wątroby, układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego. Zmiany te, chociaż spowodowane narażeniem powtarzanym i krótkoterminowym, ze względu na swą dynamikę miały charakter ostry.

### **Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe**

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na ten temat.

### **Badania epidemiologiczne**

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących badań epidemiologicznych nienowotworowych skutków narażenia na 1,4-dioksan.

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

### **Toksyczność ostra**

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 1,4-dioksanu u różnych gatunków zwierząt podano w tabeli 1. Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi ostrej toksyczności (DzU nr 171, poz. 1666) 1,4-dioksan można umieścić poza klasyfikacją.

U różnych gatunków zwierząt (myszy, szczury, świnki morskie, króliki) ostre działanie toksyczne 1,4-dioksanu po podaniu dożołądkowym manifestowało się narkozą, podrażnieniem błony śluzowej żołądka i jelit oraz uszkodzeniem wątroby i nerek (*Laug i in. 1939; Nelson 1951*). U szczurów narażonych jednorazowo na pary tego związku (stężenia równe wartości  $LC_{50}$ ) obserwowano podrażnienie błon śluzowych oczu i górnych dróg oddechowych, objawy duszności, apatię, zaburzenia koordynacji ruchowej i narkozę. W badaniu sekcyjnym zwierząt, zwłaszcza po dożołądkowym podaniu 1,4-dioksanu, wykazano wybroczyny krwawe w śluzówce żołądka oraz obecność krwi w treści żołądkowo-jelitowej.

U szczurów i myszy stwierdzono drażniące działanie na skórę 80-procentowego 1,4-dioksanu w roztworze wodnym (*Sekizawa i in. 1994*). Po wprowadzeniu 0,05 ml nierozcieńczonego 1,4-dioksanu do worka spojówkowego oka królika obserwowano zmętnienie rogówki oraz zaczerwienienie spojówek i obrzęk powieki od łagodnego do silnego. Zmiany te cofały się całkowicie w ciągu 8 dni.

W teście maksymalizacji wg OECD nie wykazano uczulającego działania 1,4-dioksanu u świnek morskich (*Fregert 1974*).

Przytoczone dane z piśmiennictwa świadczą o bardzo małej toksyczności ostrej 1,4-dioksanu u zwierząt laboratoryjnych oraz o jego słabym działaniu drażniącym na skórę i błony śluzowe przy jednoczesnym niewystępowaniu działania uczulającego.

**Tabela 1.**

**Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 1,4-dioksanu u zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD <sub>50</sub> , mg/kg m.c.	Wartość LC <sub>50</sub> , mg/m <sup>3</sup>	Piśmiennictwo
Myszy	dożołądkowa	5 900	51 300	<i>Laug</i> i in. 1939
Szczury	dożołądkowa oddechowa	5 400 ÷ 7 300		<i>Nelson</i> 1951; <i>Pozzani</i> i in. 1959
Świnki morskie	dożołądkowa	3 300 ÷ 4 000		<i>Laug</i> i in. 1939
Króliki	dożołądkowa dermalna	2 000 7855		<i>Nelson</i> 1951

**Toksyczność przewlekła**

U szczurów Wistar, 26 samców pojonych 1-procentowym wodnym roztworem 1,4-dioksanu przez 63 tygodnie (dawka całkowita 123 g/szczura) stwierdzono zmiany histopatologiczne w narządach wewnętrznych. W części okołowrotnej zrazików wątrobowych obserwowano grupy hepatocytów ze znacznie powiększonymi, hiperchromatycznymi jądrami oraz komórki wykazujące zmniejszoną zasadochłonność cytoplazmy. W nerkach obserwowano zmiany przypominające zapalenie kłębuszków nerkowych, pogrubienie i niedrożność niektórych kłębuszków oraz obecność ziarnistego strątu w proksymalnych częściach kanalików krętych, pogrubienie ścian i niedrożność wielu tętniczek, a także śródmiąższowe nacieki z komórek jednojądrowych (*Argus* i in. 1965).

Szczury (po 60 samców i 60 samic w grupie) pojono wodą zawierającą: 0; 0,01; 0,1 lub 1% 1,4-dioksanu przez 2 lata. Po narażeniu na 1,4-dioksan o największym stężeniu (1%) obserwowano zmiany nowotworowe (rak wątrobowy, gruczolak żółciowy, rak płaskokomórkowy nosa), a po narażeniu na 0,1% (dawka 94 i 148 mg/kg/dzień odpowiednio u samców i samic) stwierdzono zmiany martwicze w kanalikach nerkowych i zwyrodnienie hepatocytów. W grupach otrzymujących 0,01-procentowy roztwór 1,4-dioksanu (dawka 9,6 i 19 mg/kg/dzień odpowiednio u samców i samic) nie obserwowano żadnych zmian szkodliwych (*Kociba* i in. 1974). Dawki 1,4-dioksanu wynoszące 19 i 148 mg/kg/dzień można przyjąć odpowiednio za wartości NOAEL i LOAEL dla efektów nienowotworowych.

Szczury Wistar (288 samców i 288 samic) narażano przez 2 lata na pary 1,4-dioksanu o stężeniu 400 mg/m<sup>3</sup> 7 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Grupy kontrolne liczyły po 192 samców i samic. Szczury narażane na działanie 1,4-dioksanu nie różniły się od zwierząt z grup kontrolnych zachowaniem, dynamiką przyrostu masy ciała i liczbą padnięć. Badania hematologiczne krwi obwodowej wykonane w 16. i 23. miesiącu narażenia nie wykazały różnic w stosunku do zwierząt z grup kontrolnych. Wyniki badań biochemicznych surowicy krwi (stężenie mocznika i białka całkowitego, aktywność fosfatazy zasadowej i aminotransferazy alaninowej) wykonane po zakończeniu doświadczenia oraz względne masy wątroby, nerek i śledziony były podobne. Również w badaniu histopatologicznym w większości narządów wewnętrznych nie wykazano zmian mających związek z narażeniem na 1,4-dioksan (*Torkelson* i in. 1974). Stężenie 1,4-dioksanu w powietrzu wynoszące 400 mg/m<sup>3</sup> można przyjąć za wartość NOA-

EL. Podane dane wskazują, że 1,4-dioksan w warunkach narażenia przewlekłego *per os* wywołuje wyraźne zmiany patologiczne u zwierząt laboratoryjnych, zwłaszcza w wątrobie i nerkach.

## ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

### Działanie mutagenne

Wyniki badań nad mutagennym i genotoksycznym działaniem 1,4-dioksanu w warunkach *in vitro* i *in vivo* zamieszczono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

#### Mutagenne i genotoksyczne działanie 1,4-dioksanu *in vitro* i *in vivo*

Organizm testowy	Badany wskaźnik	Dawka (droga podania)	Wynik testu	Piśmiennictwo
W warunkach <i>in vitro</i>				
<i>Salmonella typhimurium</i> – TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	mutacje powrotne	do 103 mg/płyt. (z frakcją S9 i bez niej)	ujemny	Stott i in. 1981; Haworth i in. 1983; Goldsworthy i in. 1991; Morita, Hayashi 1998
<i>Escherichia coli</i> – WP2	mutacje powrotne	5 mg/płytkę	ujemny	Goldsworthy i in. 1991; Morita, Hayashi 1998
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	aneuploidia	47,5 mg/ml	ujemny	Zimmermann i in. 1985
Chłoniak myszy – L5178Y tk±	mutacje genowe	5 µg/ml (z frakcją S9 i bez niej)	ujemny	McGregor i in. 1991
CHO	aberracje chromosomowe	10,5 mg/ml	ujemny	Golloway i in. 1987
Hepatocyty szczura	uszkodzenie i naprawa DNA	26,4 ÷ 88,1 µg/ml	ujemny	Goldsworthy i in. 1991
W warunkach <i>in vivo</i>				
<i>Drosophila Melanogaster</i>	recesywne mutacje letalne związane z płcią	50 mg/ml (iniekcja)	ujemny	Yoon i in. 1985
Szczur SD – Wątroba	uszkodzenie DNA naprawa DNA	1000 mg/kg ( <i>per os</i> )	ujemny ujemny	Stott i in. 1981
Szczur F344 – wątroba, nabłonek jamy nosowej	naprawa DNA	1000 mg/kg ( <i>per os</i> )	ujemny	Goldsworthy i in. 1991
Myszy C57BL6 – szpik kostny	mikrojądra	900 mg/kg ( <i>per os</i> )	dodatni	Mirkova 1994
Myszy BALB/c – szpik kostny		5000 mg/kg ( <i>per os</i> )	dodatni	

cd. tab. 2.

Organizm testowy	Badany wskaźnik	Dawka (droga podania)	Wynik testu	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1 – szpik kostny	mikrojądra	500 ÷ 2000 mg/kg (i.p.)	dodatni	<i>McFee</i> i in. 1994
Myszy CBA – szpik kostny	mikrojądra	1800 ÷ 3600 mg/kg ( <i>per os</i> )	ujemny	<i>Tinwell, Ashby</i> 1994
Myszy częściowo hepate- ktomizowane – krew obwodowa wątroba	mikrojądra	1000 ÷ 3000 mg/kg ( <i>per os</i> )	ujemny dodatni	<i>Morita, Hayashi</i> 1998

Na podstawie wyników większości badań *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono mutagennego i genotoksycznego działania 1,4-dioksanu zarówno u organizmów prokariotycznych, jak i eukariotycznych. Związek ten nie indukował mutacji punktowych u *S. typhimurium* i *E. coli* (*Goldsworthy* i in. 1991; *Morita, Hayashi* 1998) oraz aneuploidii u *Saccharomyces* (*Zimmermann* i in. 1985). Również nie indukował mutacji genowych w komórkach chłoniaka myszy (L5178Y), (*McGregor* i in. 1991) oraz aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), (*Galloway* i in. 1987; *Morita, Hayashi* 1998). 1,4-Dioksan nie powodował recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila melanogaster* (*Yoon* i in. 1985), nie uszkadzał DNA (fragmentacja pojedynczej nici DNA) *in vitro* i *in vivo* oraz nie indukował procesów naprawczych DNA (*Goldsworthy* i in. 1991; *Stott* i in. 1981). Tylko w trzech badaniach testem mikrojądrowym *in vivo* uzyskano wyniki dodatnie (*Mirkova* 1994; *McFee* i in. 1994; *Morita, Hayashi* 1998). Wyniki innych badań z zastosowaniem tego testu były ujemne (*Mirkova* 1994; *Tinwell, Ashby* 1994; *Morita, Hayashi* 1998).

Można zatem stwierdzić, że 1,4-dioksan nie jest mutagenem, natomiast wykazuje słabe działanie klastogenne wyrażone dodatnim testem mikrojądrowym w szpiku kostnym i wątrobie myszy po częściowej hepatektomii. Mechanizm tego działania może nie być związany z genotoksycznym działaniem tego związku.

### Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono dwa badania epidemiologiczne uwzględniające choroby nowotworowe jako przyczyny zgonu. W grupie 74 robotników narażonych na 1,4-dioksan w zakresie stężeń 0,02 ÷ 47,8 mg/m<sup>3</sup> przez średni okres 25 lat u 6 osób spośród 24 obecnie pracujących wykazano podwyższone aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Autorzy pracy zwrócili uwagę, że osoby te nadużywały alkoholu. Ponadto w całej grupie stwierdzono 12 zgonów, w tym 2 z powodu nowotworów złośliwych (białaczka). Obserwowana częstość nowotworów nie różniła się od wartości oczekiwanej (*Thiess* i in. 1976).

W innym badaniu, w grupie 165 robotników narażonych na 1,4-dioksan o średnim stężeniu 0,4 ÷ 61 mg/m<sup>3</sup> (maksymalne stężenia 5,4 ÷ 115 mg/m<sup>3</sup>), przez co najmniej jeden miesiąc w 21-letnim przedziale czasowym, stwierdzono 12 zgonów, w tym 3 z powodu nowotworów złośliwych (rak żołądka, rak oskrzelikowy, śródpiersiowy nowotwór złośliwy). Częstość zgonów na nowotwory złośliwe nie różniła się od wartości oczekiwanej. Należy zaznaczyć, że oprócz 1,4-dioksanu w środowisku pracy występowały również związki chłoroalifatyczne (chlorek winylu, tetrachloroeten, trichloroeten, chlorek metylenu i tetrachlorek węgla), (*Buffler* i in. 1978).

Na podstawie omówionych wyników badań wykazano, że nie ma związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na 1,4-dioksan i częstością występowania nowotworów złośliwych u ludzi.

Rakotwórcze działanie 1,4-dioksanu wykazano w wielu badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na myszach i szczurach, które poiono wodnymi roztworami tego związku przez długi czas (tab. 3).

U myszy pojonych roztworami 1,4-dioksanu o stężeniu nieprzekraczającym 1% przez okres 104 lub 110 tygodni obserwowano gruczolakoraki błony śluzowej nosa oraz gruczolaki i raki wątroby. Częstość występowania tych nowotworów była zależna od dawki ksenobiotyku (NCI 1978; Yamazaki i in. 1994).

Również u różnych szczepów szczurów pobieranie 1,4-dioksanu z wodą do picia o stężeniach nieprzekraczających 1,8% prowadziło do wzrostu częstości występowania nowotworów o różnej lokalizacji narządowej. Już po 23 ÷ 63 tygodniach narażenia obserwowano raka płaskokomórkowego i gruczolaka błony śluzowej nosa, raka wątroby, gruczolaka żółciowego i przewlekłą białaczkę szpikową. Okres latencji tych nowotworów wynosił 448 ÷ 455 dni (Argus i in. 1965; Hoch-Ligeti i in. 1970; Kociba i in. 1974). Wydłużenie czasu narażenia do 104 lub 110 tygodni prowadziło do wyraźnej zależności dawka-odpowiedź w zakresie występowania raka płaskokomórkowego błony śluzowej nosa oraz raka i gruczolaka wątroby zarówno u samców, jak i u samic (NCI 1978; Yamazaki i in. 1994). Tak więc, można stwierdzić, że 1,4-dioksan o dużym stężeniu wywiera rakotwórcze działanie u gryzoni, a charakterystycznym nowotworem indukowanym przez ten związek jest rak płaskokomórkowy błony śluzowej nosa.

Oceniano również promocyjną aktywność 1,4-dioksanu. Samcom szczurów Sprague-Dawley podano dootrzewnowo dietylonitrozoaminę w dawce 30 mg/kg 24 h przed hepatektomią obejmującą 75% wątroby. Następnie zwierzęta otrzymywały przez 7 tygodni dożołądkowo 1,4-dioksan w dawce 100 lub 1000 mg/kg w ciągu 5 dni w tygodniu. Po większej dawce 1,4-dioksanu stwierdzono znamienne wzrost liczby ognisk  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) w regenerującej się wątrobie, co wskazuje na promocyjną aktywność 1,4-dioksanu (Lundberg i in. 1987).

Ponadto przeprowadzono analizę ryzyka nowotworowego u ludzi opartą na modelach farmakokinetycznych typu PB-PK. Celem analizy było stwierdzenie, czy ludzie narażeni na obecny w powietrzu lub wodzie do picia 1,4-dioksan o małych stężeniach mają ryzyko nowotworowej podobne jak gryzoni pobierające 1,4-dioksan w wodzie do picia. W tym celu wykorzystano model PB-PK opracowany dla styrenu, przy założeniu, że oba związki są lotne i szybko metabolizują. Model ten dopasowano do 1,4-dioksanu po uwzględnieniu jego rozpuszczalności w tkankach oraz metabolizmu cechującego się kinetyką wysycenia (po pobraniu z wodą do picia o stężeniach powyżej 0,1% oraz z powietrzem powyżej 1080 mg/m<sup>3</sup>). Wykazano, że 1,4-dioksan obecny w powietrzu (o stężeniach 2,7 ÷ 13,3 mg/m<sup>3</sup>) lub w wodzie do picia (o stężeniach 20 ÷ 120 mg/l) w warunkach ciągłego narażenia nie powinien zwiększać ryzyka występowania nowotworów w populacji generalnej (Reitz i in. 1990).

IARC uznała 1,4-dioksan za przypuszczalny kancerogen u ludzi (Grupa 2B), zaś ACGIH za potwierdzony kancerogen zwierzęcy (A3), (IARC 1987; ACGIH 2001). W Niemczech zakwalifikowano 1,4-dioksan do kategorii 4 kancerogenów, tj. do substancji niegenotoksycznych, które nie przyczyniają się do ryzyka nowotworowego u ludzi (Neumann i in. 1998) o stężeniach poniżej wartości MAK (DFG 2003).



Tabela 3.

## Zmiany nowotworowe u gryzoni pobierających 1,4-dioksan w wodzie do picia

Gatunek, liczba zwierząt w grupie, płeć	Dawka 1,4-dioksanu, mg/kg/dzień	Czas narażenia	Rodzaj, lokalizacja i częstość występowania nowotworów	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1 – 50 samców, 50 samic	0, 100, 200	110 tyg.	gruczolaki i raki wątroby: samce (8/49, 19/50, 28/47), samice (0/50, 21/48, 35/37) gruczolakoraki nosa: samce (0/49, 0/50, 1/47), samice (0/50, 1/48, 0/37)	NCI 1978
Myszy Crj: BDF1 – 50 samców, 50 samic	0, 10, 40, 160	104 tyg.	rak wątroby: samce (15/50, 20/50, 23/50, 36/50); samice (0/50, 6/50, 30/50, 45/50); nabłoniak z na- błonka węchowego nosa (u 1 samca i 1 samicy po 160 mg/kg/dz.)	<i>Yamazaki</i> in. 1994
Szczury Wista – 26 samców	200	63 tyg.	nowotwory wątroby (7/26), nowotwory nerek (1/26), białaczka szpikowa przewlekła (1/26), czas latencji: 448 ÷ 455 dni	<i>Argus</i> i nn. 1965
Szczury Charles River CD – 30 samców	0, 150, 200, 280, 360	52 tyg.	rak płaskokomórkowy i gruczolakorak nosa (6/120) po dawce 150 ÷ 360 mg/kg/dz. rak wątrobowokomórkowy (4/120) po dawce 280 ÷ 360 mg/kg/dz.	<i>Hoch-Ligeti</i> i in. 1970
Szczury Sherman – 60 samców, 60 samic	0, 2, 20, 200	23 tyg.	rak wątroby: 0, 0, 0, 12/66; gruczolak żółciowy: 0, 0, 0, 2/66; rak płaskokomórkowy no- sa: 0, 0, 0, 3/66	<i>Kociba</i> i in. 1974
Szczury Osborne-Mendel – 35 samców, 35 samic	0, 100, 200	110 tyg.	rak płaskokomórkowy no- sa: samce (0/33, 12/33, 16/34); samice (0/34, 10/35, 8/35); gruczolak wątroby: samce (brak); samice (0/31, 10/33, 11/32)	NCI 1978
Szczury F344/Ducrj – 50 samców, 50 samic	0, 4, 20, 100	104 tyg.	rak płaskokomórkowy no- sa: samce (0/50, 0/50, 0/50, 3/50); samice (0/50, 0/50, 0/50, 7/50); gruczolak wątroby: samce (0/50, 2/50, 4/49, 24/50); samice (1/50, 0/50, 5/50, 38/50); rak wątroby: samce (0/50, 0/50, 0/50, 14/50); samice (0/50, 0/50, 0/50, 10/50)	<i>Yamazaki</i> i in. 1994

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

Dostępne dane dotyczące wpływu 1,4-dioksanu na rozród są bardzo nieliczne.

Samicom szczura Sprague-Dawley (grupy liczące  $17 \div 20$  zwierząt) podawano sondą do żołądka 1,4-dioksan w dawkach: 0; 258; 516 lub 1033 mg/kg/dzień między 6. i 15. dniem ciąży. Samice otrzymujące największą dawkę 1,4-dioksanu wykazywały nieznacznie zahamowany przyrost masy ciała, a ich płody mniejszą masę ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Liczba implantacji i liczba żywych płodów zwierząt narażonych nie różniły się w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej. Płody zwierząt narażonych nie wykazywały zwiększonej częstości występowania dużych i małych wad wrodzonych. Jediną zmianą rozwojową było opóźnienie procesu kostnienia mostka, co wiązano z toksycznym działaniem 1,4-dioksanu na organizm matki (Giavini i in. 1985). Dawkę 1,4-dioksanu wynoszącą 516 mg/kg/dzień można przyjąć za wartość NOAEL.

Wyniki cytowanej pracy wskazują na możliwość toksycznego działania 1,4-dioksanu na ontogenetyczny rozwój organizmu. Jednakże stwierdzenie to wymaga potwierdzenia dodatkowymi badaniami.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

1,4-Dioksan wchłania się do organizmu w drogach oddechowych, przez skórę i z przewodu pokarmowego. U sześciu ochotników (mężczyzn) narażonych na pary 1,4-dioksanu o stężeniu  $180 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h stężenie tego związku w osoczu krwi szybko wzrastało od  $1 \mu\text{g/ml}$  po 1 h do  $10 \mu\text{g/ml}$  po 3 h, po czym osiągało plateau (Young i in. 1977). U samców szczurów Sprague-Dawley narażonych na 1,4-dioksan o stężeniu  $180 \text{ mg/m}^3$  (tylko głowa), wchłonięta dawka tego związku w ciągu 6 h wynosiła co najmniej  $71,9 \text{ mg/kg m.c.}$  Stężenie 1,4-dioksanu w osoczu osiągnęło na końcu narażenia  $7,3 \mu\text{g/ml}$  (Young i in. 1978).

Wchłanianie 1,4-dioksanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  przez skórę przedramienia małpy Rhesus (podana dawka  $4 \mu\text{g/cm}^2$ ) w ciągu 24 h z roztworu metanolowego wynosiła 2,3% dawki, podczas gdy z płynu kosmetycznego – 3,4% dawki (Marzulli i in. 1981).

1,4-Dioksan występuje w wodzie do picia i mleku kobiecym jako zanieczyszczenie. Dzielne pobranie tego związku przez niemowlę z obu źródeł wynosi 0,96 mg, z czego z mlekiem matki jest pobierane 0,56 mg (Fisher i in. 1997).

### Rozmieszczenie

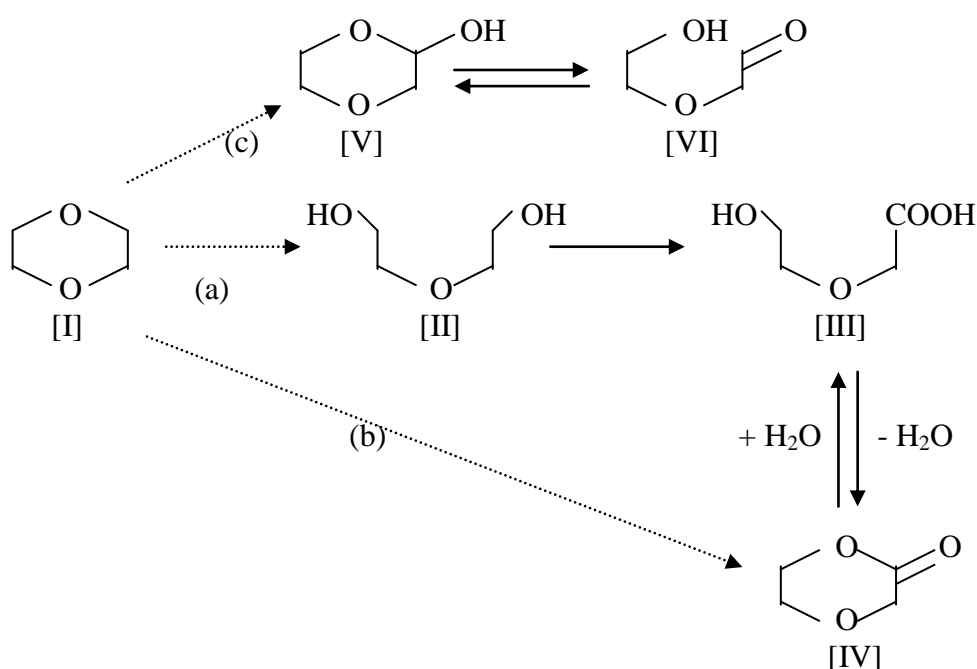
Rozmieszczenie 1,4-dioksanu znakowanego trytem oceniano u samców szczurów Sprague-Dawley po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu znacznika w dawce  $6,97 \text{ mg/kg}$ . Po 1 i 16 h od podania badanego związku stężenia znacznika wynosiły odpowiednio: we krwi – 93,4 i  $41,4 \text{ nmol/ml}$ , w wątrobie – 59,1 i  $24,2 \text{ nmol/g}$ , w nerkach – 116,1 i  $31,9 \text{ nmol/g}$ , w śledzionie – 49,6 i  $30 \text{ nmol/g}$ , w płucach – 52,2 i  $23,2 \text{ nmol/g}$ , w okrężnicy – 56,1 i  $27,7 \text{ nmol/g}$  oraz w mięśniach szkieletowych – 45,3 i  $28,1 \text{ nmol/g}$ . W tym samym czasie obserwowano wiązanie znacznika z makrocząsteczkami. Ilość znacznika związanego w wątrobie, śledzionie i okrężnicy była znacznie większa niż w innych tkankach. W pierwszych 6 h ilość znacznika związanego w tkankach rosła, a następnie spadała. Na podstawie wyników badania nad subkomórkowym wiązaniem znacznika w wątrobie wykazano, że był on związany niekowalencyjnie w cytozolu

oraz kowalencyjnie we frakcji jądrowej, mitochondrialnej i mikrosomalnej. Wiązanie to miało charakter niespecyficzny i nie obejmowało DNA (Woo i in. 1977b).

## Metabolizm

Prawdopodobne przemiany metaboliczne 1,4-dioksanu obejmują (rys. 1):

- hydrolizę do glikolu dietylenowego (II), a następnie utlenienie jednej z grup hydroksylowych i powstanie kwasu  $\beta$ -hydroksyetoksyoctowego (HEAA) (III)
- bezpośrednie utlenienie do 1,4-dioksano-2-onu (IV)
- $\alpha$ -hydroksylację do 1,4-dioksano-2-olu (V), a następnie przez półacetal lub hydroksyaldehyd jako metabolity pośrednie, przemianę do  $\beta$ -hydroksy-etoksyacetaldehydu (VI), (Woo i in. 1977a).



**Rys. 1.** Schemat przemian metabolicznych 1,4-dioksanu (Woo i in. 1977a)

Przemiany metaboliczne 1,4-dioksanu zachodzą, przynajmniej częściowo, przy udziale mikrosomalnych monooksygenaz zależnych od cytochromów P450. 1,4-Dioksan indukuje komponenty mikrosomalnego łańcucha transportu elektronów, zwiększając stężenie cyt. P450 i aktywność jego reduktazy. Indukcja ta przyspiesza metabolizm barbituranów (skrócenie czasu snu po barbituranach) i aminopiryny oraz metabolizm samego 1,4-dioksanu (Mungikar, Sitaram 1978; Young i in. 1978).

Przemiana metaboliczna 1,4-dioksanu do 1,4-dioksano-2-onu u szczurów była stymulowana przez fenobarbital i polichlorowane bifenyle, ale nie przez metylocholanren (Woo i in. 1977c; 1978). Wskazuje to na brak udziału CYP1A1 w przemianach tego związku.

Kwas  $\beta$ -hydroksyetoksyoctowy (HEAA) zidentyfikowano w moczu ludzi (Young i in. 1977) i szczurów (Braun, Young 1977) jako główny metabolit 1,4-dioksanu. Stężenie tego metabolitu w moczu osób narażonych na 1,4-dioksan o stężeniu około 6 mg/m<sup>3</sup> przez 7,5 h wynosiło 414  $\mu$ mol/l i było około 118 razy większe od stężenia związku macierzystego (3,5  $\mu$ mol/l), (Young i in. 1976). U ochotników narażonych na 1,4-dioksan o stężeniu 180 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h

około 99% wchłoniętej dawki oznaczono w moczu jako HEAA (Young i in. 1977). Przemianę metaboliczną 1,4-dioksanu do HEAA cechuje kinetyka wysycenia. U szczurów 1,4-dioksan w dawkach poniżej 10 mg/kg/dzień jest metabolizowany do HEAA z wydajnością 90% zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. W zakresie dawek 10 ÷ 100 mg/kg/dzień następuje wysycenie metabolizmu 1,4-dioksanu. Proces ten przebiega zgodnie z kinetyką zerowego rzędu (Young i in. 1978).

U szczurów, którym 1,4-dioksan podawano dootrzewnowo w dużych dawkach (1000 ÷ 4000 mg/kg), głównym metabolitem obecnym w moczu był 1,4-dioksan-2-on stanowiący 73 ÷ 86% dawki. Jego ilość wykazywała zależność od dawki związku macierzystego (Woo i in. 1977a).

## Wydalanie

Szybkość eliminacji 1,4-dioksanu z osocza krwi, wyrażona czasem biologicznego półtrwania ( $t_{1/2}$ ), u ochotników narażonych na ten związek o stężeniu 180 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h, wynosiła 59 min. Około 90% niezmiennego 1,4-dioksanu wydalało się z moczem podczas 6 h po zakończeniu narażenia z  $t_{1/2}$  48 min. Ponad 99% dawki 1,4-dioksanu wydalało się z moczem jako HEAA (47% podczas 6 h narażenia, pozostała ilość w ciągu 18 h po przerwaniu narażenia na 1,4-dioksan). Czas biologicznego półtrwania HEAA w moczu wynosił 2,7 h. Klirens nerkowy HEAA wynosił 121 ml/min, co wskazuje na jego usuwanie na drodze filtracji kłębuszkowej. Klirens nerkowy 1,4-dioksanu wynosił 0,34 ml/min, a klirens metaboliczny 75 ml/min. Świadczy to o tym, że metabolizm 1,4-dioksanu do HEAA zwiększa szybkość usuwania 1,4-dioksanu z organizmu z 0,34 do 121 ml/min. Dane te wskazują na brak kumulacji 1,4-dioksanu i jego metabolitu w organizmie w warunkach jednorazowego lub powtarzanego narażenia na 1,4-dioksan o małym stężeniu (Young i in. 1977).

Również u szczurów otrzymujących 1,4-dioksan dożołądkowo w dawce jednorazowej lub powtarzanej około 99% podanej dawki wydalało się z moczem, a około 1% z kałem. Z powietrzem wydechowym był wydalany niezmienniony 1,4-dioksan oraz ditlenek węgla jako jego metabolit. Po podaniu większych dawek 1,4-dioksanu (100 lub 1000 mg/kg) ilość metabolitów w moczu malała, natomiast zwiększało się głównie wydalenie związku macierzystego z powietrzem wydechowym oraz wydalenie z kałem (Young i in. 1978).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego dotyczy rakotwórczego działania 1,4-dioksanu u gryzoni.

Zwrócono uwagę na wpływ 1,4-dioksanu na biosyntezę DNA. Związek ten hamował, a następnie pobudzał aktywność polimerazy A i polimerazy B kwasu rybonukleinowego w wątrobie szczura (Kurl i in. 1981). Skutek ten może być wynikiem przechodzenia 1,4-dioksanu do jądra komórkowego, gdzie nie jest wiązany kowalencyjnie z DNA (Woo i in. 1977). Możliwe jest, że 1,4-dioksan, wiążąc się bezpośrednio lub pośrednio z chromatyną jądrową, zaburza proces transkrypcji RNA. Z drugiej strony u szczurów otrzymujących 1,4-dioksan w wodzie do picia i w dawce wywołującej nowotwory (1000 mg/kg/dzień przez 11 tygodni) obserwowano 1,5-krotny wzrost biosyntezy wątrobowego DNA i 1,8-krotny wzrost poziomu nerkowego DNA. Wzrosty te odzwierciedlają nasiloną proliferację komórkową w wątrobie i nerkach w następstwie cytotoksycznego działania 1,4-dioksanu, co potwierdziły wyniki badań histopatologicznych (Kociba i in. 1974). Brak alkilacji oraz naprawy DNA w wątrobie w warunkach narażenia na 1,4-dioksan sugerują brak genotoksycznego mechanizmu kancerogenezy (Stott i in. 1981). Sugestia ta została potwierdzona w innych badaniach, w których oprócz wątroby oceniano nabłonek małżowiny nosa jako tkankę docelową w procesie nowotworowym induk-

wanym przez 1,4-dioksan (*Goldsworthy* i in. 1991). W badaniach tych wykluczono proliferację peroksysomów (indukcja oksydazy palmitoilo-CoA) jako potencjalny mechanizm kancerogenezy indukowanej przez 1,4-dioksan.

Wykazano zwiększoną inkorporację znakowanej tymidyny w wątrobie szczurów, tylko w warunkach powtarzanego narażenia na ten związek. Ostatnie wyniki badań potwierdziły zdolność 1,4-dioksanu do indukcji proliferacji komórkowej w wątrobie (inkorporacja <sup>3</sup>H-tymidyny i 5-bromo-2'-deoksyurydyny do DNA w procesie replikacji), co może odgrywać kluczową rolę w procesie nowotworowym, indukowanym przez ten związek (*Miyagawa* i in. 1999).

## **DZIAŁANIE ŁĄCZNE**

W dostępnym piśmiennictwie zasadniczo nie ma danych na temat łącznego działania 1,4-dioksanu z innymi ksenobiotykami.

## **ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA**

U szczurów Wistar (288 samców i 288 samic) narażonych przez 2 lata na pary 1,4-dioksanu o stężeniu 400 mg/m<sup>3</sup> przez 7 h/dzień, 5 dni/tydz. nie obserwowano zmian patologicznych w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych (192 samce i 192 samice). Zakres badań obejmował: zachowanie się zwierząt, przyrost masy ciała, padnięcia zwierząt, hematologię krwi obwodowej, biochemię surowicy krwi (mocznik, białko całkowite, aktywność fosfatazy zasadowej i aminotransferazy alaninowej), względną masę wątroby, nerek i śledziony oraz histopatologię większości narządów wewnętrznych (*Torkelson* i in. 1974). Stężenie 1,4-dioksanu w tym doświadczeniu wynoszące 400 mg/m<sup>3</sup> można przyjąć za wartość NOAEL.

W innym doświadczeniu, gdy szczury (60 samców i 60 samic) pojono przez 2 lata wodnymi roztworami 1,4-dioksanu o stężeniach: 0; 0,01; 0,1% lub 1,0% nie obserwowano zmian patologicznych (wartość NOAEL) tylko w grupie otrzymującej 0,01-procentowy (dawka 9,6 i 19 mg/kg/dzień odpowiednio u samców i samic) roztwór badanego związku. Po narażeniu na związek o stężeniu 0,1% (dawka 94 i 148 mg/kg/dzień odpowiednio u samców i samic) stwierdzono martwicę komórek nabłonka kanalików nerkowych i zwyrodnienie hepatocytów (wartość LOAEL), (*Kociba* i in. 1974). Ponadto u samców szczurów Wistar, pojonych przez 63 tygodnie 1-procentowym wodnym roztworem 1,4-dioksanu (dawka całkowita 123 g/szczura) występowały zmiany histopatologiczne w wątrobie i nerkach. W hepatocytach części okołowrotnej zrazików wątrobowych obserwowano powiększone, hiperchromatyczne jądra, natomiast w nerkach zmiany zapalne kłębuszków (*Argus* i in. 1965).

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

### **Istniejące wartości NDS**

Wartości NDS 1,4-dioksanu w różnych państwach podano w tabeli 4. Wartość NDS obowiązująca w Polsce wyraźnie odbiega od wartości zalecanych w innych państwach.

Podstawą normatywu amerykańskiego było hepatotoksyczne i nefrotoksyczne działanie 1,4-dioksanu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt laboratoryjnych (ACGIH 2001).

**Tabela 4.****Wartości NDS dla 1,4-dioksanu w różnych państwach (DFG 2003; ACGIH 2003)**

Państwo/ instytucja/organizacja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	
Polska	10	80	Sk
Dania	36	–	Sk
Holandia	40	80	Sk
Niemcy	73	–	Sk
Szwecja	90	180	Sk
Wielka Brytania	90	360	Sk
UE (prop. SCOEL)	70	–	Sk
USA:	72	–	Sk
– ACGIH (1999)	360	–	Sk
– OSHA	–	3,6 C	–
– NIOSH	–		

**Podstawy proponowanej wartości NDS**

Podstawą proponowanej wartości NDS 1,4-dioksanu jest działanie drażniące u ludzi oraz toksyczne działanie układowe u szczurów jako efekty krytyczne.

U ochotników narażonych na pary 1,4-dioksanu o stężeniu 180 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h obserwowano łagodne podrażnienie spojówek oczu (*Young i in.* 1977). Stężenie to przyjęto za wartość LOAEL. Po zastosowaniu współczynników niepewności:

- $A = 2$  – współczynnik uwzględniający różnice wrażliwości osobniczej,
  - $B = 1$  – badania wykonano na ochotnikach stąd wartość 1, bo nie ma różnic międzygatunkowych
  - $C = 1$  – współczynnik uwzględniający przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
  - $D = 2$  – współczynnik uwzględniający przejście z wartości LOAEL do wartości NOAEL
  - $E = 1$  – współczynnik modyfikujący,
- obliczono wartość NDS na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \text{LOAEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E = 180 \text{ mg/m}^3/4 = 45 \text{ mg/m}^3.$$

Uwzględniając wyniki uzyskane z badań przewlekłych na szczurach (*Torkelson i in.* 1974), u których nie stwierdzono zmian układowych po 16 i 23 miesiącach narażenia na 1,4-dioksan o stężeniu 400 mg/m<sup>3</sup> (wartość NOAEL) oraz współczynników niepewności:

- $A = 2$  – współczynnik uwzględniający różnice wrażliwości osobniczej
  - $B = 2$  – współczynnik uwzględniający różnice międzygatunkowe
  - $C = 1$  – współczynnik uwzględniający przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
  - $D = 1$  – zastosowano wartość NOAEL
  - $E = 1$  – współczynnik modyfikujący,
- obliczono wartość NDS na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E = 400 \text{ mg/m}^3/4 = 100 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie wartości NDS 1,4-dioksanu wynoszącej 50 mg/m<sup>3</sup>. Wartość ta będzie chroniła pracowników przed drażniącym działaniem związku oraz będzie zabezpieczała przed wystąpieniem zmian układowych.

Nie proponuje się wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 1,4-dioksanu, ponieważ po narażeniu na 1,4-dioksan o stężeniu 180 mg/m<sup>3</sup> u ochotników obserwowano tylko słabe działanie drażniące. Nie ma merytorycznych podstaw do określenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,4-dioksanu.

## **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 błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, wątrobę i nerki. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT), badanie ogólne moczu oraz badanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, wątrobę oraz nerki. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT), badanie ogólne moczu oraz badanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, wątrobę i nerki. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT), badanie ogólne moczu oraz badanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

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

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

### **Narządy (układy) krytyczne**

Błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, wątroba oraz nerki.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek.

### U w a g a

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

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) 1,4-1,4-dioksane. Baza danych CD-ROM, 1-5.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Guide to Occupational Exposure Values 53.

*Argus M.F., Arcos J.C., Hoch-Ligeti C.* (1965) Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: hepatocarcinogenicity of dioxane. *J. Natl. Cancer Inst.* 35, 949-954.

*Barber H.* (1996) Hemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxan poisoning. *Guys Hosp. Rep.*, 1934, 84, 267-280 (cyt. za *DeRosa* i in. 1996).

*Braun W.H., Young J.D.* (1977) Identification of  $\beta$ -hydroxyethoxyacetic acid as the major urinary metabolite of 1,4-dioxane in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 33-38.

*Buffler P.A.* i in. (1978) Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J. Occup. Med.* 20, 255-259.

*DeRosa C.T.* i in. (1996) Health evaluation of 1,4-dioxane. *Toxicol. Ind. Health* 12, 1-43.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003) List of MAK and BAT Values 2003. Wiley-VCH, 57.

*Fisher J.* i in. (1997) Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 58, 425-431.

*Fregert S.* (1974) Allergic contact dermatitis from dioxane in a solvent for cleaning metal parts. *Cont. Dermat. Newslett.* 15, 438.

*Galloway S.M.* i in. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 10 (suppl. 10), 1-175.

*Gingell R.* i in. (1994) Glycol ethers and other selected glycol derivatives. W: *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. 4<sup>th</sup> ed., T. II, cz. D, Toxicology, 2821-2830. (Red.) G.D. Clayton, F.E. Clayton, NY, Willey Inc.

*Giavini E., Vismara C., Broccia M.L.* (1985) Teratogenesis study of dioxane in rats. *Toxicol. Lett.* 26, 85-88.

*Goldsworthy T.L.* i in. (1991) Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. *Arch. Toxicol.* 65, 1-9.

*Haworth S.* i in. (1983) *Salmonella mutagenicity* test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag.* 5 (suppl. 1), 3-142.



- Hoch-Ligeti C., Argus M.F., Arcos J.C.* (1970) Induction of carcinomas in the nasal cavity of rats by dioxane. *Br. J. Canc.* 24, 164-167.
- IARC, International Agency for Reserch on Cancer (1987) 1,4-Dioxane (Group 2B). W: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. T. 1 to 42, supplement 7. Lyons, World Health Organization, 201.
- Johnstone R.J.* (1959) Death due to dioxane? *Arch. Ind. Health* 20, 445-447.
- Kociba R.J.* i in. (1974) 1,4-Dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1974, 30, 275-286.
- Kurl R.N.* i in. (1981) Effects of dioxane on RNA synthesis in the rat liver. *Arch. Toxicol.* 49, 29-33.
- Laug E.* i in. (1996) The toxicology of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 1939, 21, 173-201 (cyt. za *DeRosa* i in. 1996).
- Lundberg I.M.* i in. (1987) Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Cancer Lett.* 36, 29-33.
- Marzulli F.N., Anjo D.M., Maibach H.I.* (1981) In vivo skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-p-phenylenediamine, p-dioxane and N-nitrosodiethanolamine in cosmetics. *Food Cosmet. Toxicol.* 19, 743-747.
- McFee A.F.* i in. (1994) Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. *Mutat. Res.* 322, 145-148.
- McGregor D.B.* i in. (1991) Responses of L5178Y mouse lymphomas cell forward mutation assay. V. 27 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 17, 196-219.
- Merck (2001) The Merck index. 13<sup>th</sup> ed. NJ, Whitehouse Station, Merck & CO, INC, 581.
- Mirkova E.T.* (1994) Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.* 322, 141-150.
- Miyagawa M.* i in. (1999) Repeat-assessment of 1,4-dioxane in a rat-hepatocyte replicative DNA synthesis (RDS) test: evidence for stimulus of hepatocyte proliferation. *Exp. Toxic. Pathol.* 51, 555-558.
- Morita T., Hayashi M.* (1998) 1,4-Dioxane is not mutagenic in five in vitro assays and mouse peripheral blood micronucleus assay, but is in mouse liver micronucleus assay. *Environ. Mol. Mutagen.* 32, 269-280.
- Mungikar A.M., Sitaram S.P.* (1978) Induction of the hepatic microsomal mixed function oxidase system in mice by p-dioxane. *Environ. Contam. Toxicol.* 20, 797-804.
- NCI, National Cancer Institute U.S. (1978) Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. Carcinogenesis (CAS No. 123-91-1). NCI-CG-TR-80. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, (cyt. za *DeRosa* 1996).
- Nelson N.* (1951) Solvent toxicity with particular reference to certain octyl alcohols and dioxanes. *Med. Bull.* 11, 226-238 (cyt. za *DeRosa* 1996).
- Neumann H.G.* i in. (1998) Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, 566-574.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health U.S. (1997) Criteria for a recommended standard-occupational exposure to dioxane. W: NIOSH Criteria documents plus CD-ROM. DHHS (NIOSH) Pub. No. 97-106; NTIS Pub. No. PB-502-082. Springfield, U.S. National Technical Information Service, VA (cyt. za ACGIH 2001).
- Pozzani U.C., Weil C.S., Carpenter C.P.* (1959) The toxicological basis of threshold limit values – 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 20, 364-369.

- Reitz R.H.* i in. (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for risk assessment with 1,4-dioxane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105, 37-54.
- Sekizawa J.* i in. (1994) A simple method for screening assessment of skin and eye irritation. *J. Toxicol. Sci.*, 19, 26-35.
- Silverman L., Schulte H.F., First M.W.* (1996) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapor. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1946, 28, 262-266 (cyt. za *DeRosa* i in. 1996).
- Sonneck H.J.* (1964) Kontaktekzem durch Dioxan in überwiegender lineärer Anordnung. *Dermatol. Wschr.* 191, 24-27.
- Stott W.T., Quast J.F., Watanabe P.G.* (1981) Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60, 287-300.
- Thiess A.M., Tress E., Fleig I.* (1976) Arbeitsmedizinische Untersuchungsergebnisse von Dioxan-exponierten Mitarbeitern. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 11, 36-46.
- Tinwell H., Ashby J.* (1994) Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat. Res.* 322, 148-150.
- Torkelson T.R.* i in. (1974) 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 30, 287-298.
- Woo Y.* i in. (1977a) Metabolism in vivo of dioxane: identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite. *Biochem. Pharmacol.* 26, 1535-1538.
- Woo Y., Argus M.F., Arcos J.C.* (1977b) Tissue and subcellular distribution of <sup>3</sup>H-dioxane in the rat and apparent lack of microsome-catalyzed covalent binding in the target tissue. *Life Sci.* 21, 1447-1456.
- Woo Y., Argus M.F., Arcos J.C.* (1977c) Metabolism in vivo of dioxane: effect of inducers and inhibitors of hepatic mixed-functions oxidases. *Biochem. Pharmacol.* 26, 1539-1542.
- Woo Y., Argus M.F., Arcos J.C.* (1978) Effect of mixed-function oxidase modifiers on metabolism and toxicity of the oncogen dioxane. *Cancer Res.* 36, 1621-1625.
- Yamazaki K.* i in. (1994) Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice – Drinking studies. *Proceedings Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health.* Kobe, 22-24 July.
- Yoon J.S.* i in. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutag.* 7, 349-367.
- Young J.D.* i in. (1976) 1,4-Dioxane and β-hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of human exposed to dioxane vapor. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38, 643-646.
- Young J.D.* i in. (1977) Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J. Toxicol. Environ. Health* 3, 507-520.
- Young J.D., Braun W.H., Gehring P.J.* (1978) Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 4, 709-726.
- Zimmermann F.K.* i in. (1985) Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation. Res.* 149, 339-351.

ANDRZEJ STAREK

### **1,4-Dioxane**

#### **A b s t r a c t**

1,4-Dioxane is a highly flammable liquid with etheric odour. This compound is used, among other, as a solvent in the production of lacquers, varnishes, cleaning and detergent preparations, adhesives, cosmetics, extraction media for animal and vegetable oil. At present exposure to this chemical is rather low.

Acute toxicity of 1,4-dioxane for laboratory animals is low. The liver, kidneys, mucous membrane of respiratory tract and eyes are critical organs in animals repeatedly exposed to 1,4-dioxane. No mutagenic, genotoxic, and teratogenic effects have been found in relevant experimental studies. Liver and nasal adenomas and carcinomas were seen in rats and mice after oral administration of 1,4-dioxane.

The MAC (TWA) value was calculated on the basis of the LOAEL value ( $180 \text{ mg/m}^3$ ) for irritation of the eye in volunteers and of the NOAEL value ( $400 \text{ mg/m}^3$ ) for systemic toxic effects in rats. The MAC (TWA) value at the level of  $50 \text{ mg/m}^3$  was proposed. There is no evidence justifying a proposal of a MAC-STEL value.