

Małgorzata Kupczewska-Dobeka

Renata Soćko

DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM JAKO WSKAŹNIK NARAŻENIA NA DICHLOROMETAN

ADMISSIBLE CONCENTRATION IN BIOLOGICAL MATERIAL: AN INDEX OF EXPOSURE TO DICHLOROMETHANE

Zakład Informacji Naukowej

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź

STRESZCZENIE

W 2007 r. w wykazie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych i pyłowych czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy opublikowano nową wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia dichlorometanu — 88 mg/m³. W porównaniu do wartości obowiązującej w Polsce od 20 lat (20 mg/m³) jest ona ponad 4-krotnie wyższa. Jednocześnie zrezygnowano z ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego. Dichlorometan należy do czynników, dla których wchłanianie innymi drogami niż układ oddechowy jest przesłanką do stosowania monitoringu biologicznego w celu niedopuszczenia do „zaniżenia ryzyka”. Wyniki badań potwierdzają, że lotne związki chlorowcoorganiczne, w tym dichlorometan, wydalone są z moczem w postaci niezmienionej, wobec czego ten rodzaj materiału biologicznego doskonale nadaje się do oceny procesu ich wchłaniania i ekspozycji. Zaproponowano przyjęcie oznaczenia dichlorometanu w moczu pod koniec zmiany roboczej jako specyficznego wskaźnika narażenia na dichlorometan w Polsce. Narażeniu inhalacyjnemu na dichlorometan w stężeniu przyjętym za NDS, tj. 88 mg/m³, odpowiada wartość DSB równa 0,15 mg DCM/l moczu. Zaproponowana wartość DSB jest spójna z wartością ustaloną przez Amerykańską Konferencję Rządowych Higienistów Przemysłowych. Med. Pr. 2008;59(2):187–195

Słowa kluczowe: dichlorometan, chlorek metylenu, DSB, mocz, krew

ABSTRACT

In 2007, a new maximum admissible concentration value of 88 mg/m³ was specified for dichloromethane (DCM) in the Polish list of admissible concentrations of harmful chemicals and dusts in the work environment atmosphere. The new value is four times higher than the former one (20 mg/m³), valid in Poland for 20 past years. At the same time, it was decided that the value of short term exposure limit (STEL) shall no longer be specified. Dichloromethane is a chemical which can be absorbed by routes other than respiratory, therefore, biological monitoring is required to ensure that the risk is not underestimated. Experimental data support the conclusion that volatile chloroorganic compounds, including dichloromethane, are excreted with urine in the unchanged form, and thus their absorption and exposure can be easily assessed. Concentration of dichloromethane in urine determined at the end of work shift is proposed in Poland as a specific index of dichloromethane exposure. Dichloromethane inhalation exposure at maximum admissible concentration of 88 mg/m³ corresponds with biological exposure index (BEI) of 0.15 mg DCM/l urine. The BEI value proposed in Poland for DCM is compatible with that specified by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Med Pr 2008;59(2):187–195

Key words: dichloromethane, methylene chloride, BEI, urine, blood

Adres autorek: św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: dobecka@imp.lodz.pl

Nadesłano: 6 lutego 2008

Zatwierdzono: 7 marca 2008

WSTĘP

W 2007 r. w wykazie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych i pyłowych czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy opublikowano nową wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia dichlorometanu (DCM; chlorek metylenu) — 88 mg/m³ (1). W porównaniu do wartości obowiązującej w Polsce od 20 lat (20 mg/m³) jest ona ponad 4-krotnie wyższa. Jednocześnie zrezygnowano z ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego DCM, tj. stężenia, które występuje nie dłużej niż 15 minut i nie częściej niż 2 razy w czasie zmiany roboczej, w odstępie czasu nie krótszym niż 1 godzina. Stężenie to wynosiło dotąd 50 mg/m³. Należy podkreślić, że wartość

obowiązująca obecnie jest nadal jedną z najniższych wartości obowiązujących w krajach europejskich i w USA. W Danii, Szwecji i Norwegii obowiązują dopuszczalne poziomy rzędu 120–125 mg/m³, w Belgii i Francji wartość ta wynosi 180 mg/m³, natomiast w Finlandii, Holandii i Wielkiej Brytanii — 350 mg/m³.

W Stanach Zjednoczonych Ministerstwo Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (Occupational Safety and Health Administration — OSHA) dopuszczalny poziom ekspozycji na dichlorometan określiło na 1740 mg/m³, natomiast Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (American Conference of Governmental Industrial Hygienists — ACGIH) zaleca



normatyw 175 mg/m³. Z kolei Niemcy i Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (National Institute for Occupational Safety and Health — NIOSH) zrezygnowali z ustalania wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego DCM ze względu na jego potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi. Najsurowszy normatyw ustalono na Węgrzech — dopuszczalne stężenie chwilowe DCM wynosi tam 10 mg/m³ (2).

Czy w świetle obowiązujących ustaleń prawnych i danych toksykologicznych wyniki pomiarów stężeń DCM w powietrzu środowiska pracy mogą być niewystarczające do dokonania pełnej oceny narażenia? Wydaje się, że dichlorometan należy do czynników, dla których wchłanianie innymi drogami niż układ oddechowy jest przesłanką do stosowania monitoringu biologicznego w celu niedopuszczenia do „zaniżenia ryzyka”. Dichlorometan w warunkach przemysłowych wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe w postaci par oraz w postaci ciekłej przez nieuszkodzoną skórę, a także w przewodzie pokarmowym. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza w sytuacji, gdy stosowane środki techniczne oraz środki ochrony osobistej nie wykazują odpowiedniej skuteczności lub gdy nie są przestrzegane zasady higieny pracy. Z tego powodu poszukiwano możliwości monitorowania warunków pracy w narażeniu na DCM poprzez jego oznaczanie w materiale biologicznym. Rozważano możliwość pomiaru stężenia substancji lub jej metabolitów w tkankach lub wydalinach w celu oceny ryzyka dla zdrowia, wielkości narażenia lub oceny wystąpienia skutków zdrowotnych. Wyniki badań potwierdzają, że lotne związki chlorowcoorganiczne, w tym dichlorometan, wydalone są z moczem w postaci niezmienionej, wobec czego ten rodzaj materiału biologicznego doskonale nadaje się do oceny procesu ich wchłaniania i ekspozycji.

W USA w 2004 r. do oceny narażenia na DCM obok wartości dopuszczalnego poziomu narażenia w powietrzu ustalono wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym. Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych zaproponowała dopuszczalne stężenie DCM w moczu BEI (biologiczny wskaźnik ekspozycji) wynoszące 0,3 mg DCM/l, co odpowiada narażeniu inhalacyjnemu na DCM w stężeniu 177 mg/m³ (50 ppm) (3). W latach 1999–2004 wartość ta zmieniała się w zakresie 0,2–0,4 mg DCM/l moczu, natomiast w 1999 r. rozważano także przyjęcie BEI na poziomie 0,5 mg DCM/l krwi (3).

Grupa Ekspertów Niemieckich (Deutsche Forschungsgemeinschaft) zaliczyła dichlorometan do

Tabela 1. Zależność zawartości dichlorometanu we krwi całkowitej od stężenia w powietrzu zaproponowana przez Grupę Ekspertów Niemieckich do oceny narażenia na DCM

Table 1. The relationship between dichloromethane (DCM) concentration in total blood and air proposed by the German Group of Experts for DCM exposure assessment

Stężenie DCM w powietrzu		Zawartość DCM we krwi całkowitej (EKA)*
[ml/m ³]	[mg/m ³]	[mg/l]
10	35	0,1
20	70	0,2
50	175	0,5
100	350	1,0

* Czas pobrania próbki: przynajmniej 2 godz. po rozpoczęciu narażenia.

substancji, co do których podejrzewa się, że mogą wykazywać działanie rakotwórcze u ludzi, ale ich ostateczna ocena nie jest możliwa ze względu na brak danych. Eksperti uznali, że dla takich substancji nie można ustalić bezpiecznych poziomów w materiale biologicznym. Z tego względu dla kancerogenów Komisja Niemiecka (Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area) proponuje przyjąć wartość EKA (Exposure Equivalents for Carcinogenic materials), tj. ekwiwalent narażenia na substancje rakotwórcze jako wskaźnik narażenia (4).

W Polsce zaproponowano przyjąć oznaczenie DCM w moczu pod koniec zmiany roboczej jako specyficzny wskaźnik narażenia na DCM. Narażeniu inhalacyjnemu na DCM w stężeniu przyjętym za NDS, tj. 88 mg/m³, odpowiada wartość DSB (dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym) równa 0,15 mg DCM/l moczu. Zgodnie z definicją z rozporządzenia w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych (5) DSB to najwyższy dopuszczalny poziom określonego czynnika lub jego metabolitu w odpowiednim materiale biologicznym lub najwyższa dopuszczalna wartość odpowiedniego wskaźnika, określającego oddziaływanie czynnika chemicznego na organizm (w szczególności materiałem biologicznym są krew i mocz pobrane od pracowników). Ponieważ wartości DSB w Polsce nie są wartościami obowiązującymi prawnie, a są to jedynie wartości zalecane (z wyjątkiem ołowiu), celowe wydaje się przedstawienie naukowych podstaw proponowanej wartości DSB dla dichlorometanu.

Narażenie

Podstawowe informacje dotyczące właściwości i zastosowania DCM przedstawiono we wcześniejszej pracy dotyczącej jego działania rakotwórczego (6). Główna



populacja narażonych na dichlorometan w Polsce to pracownicy zatrudnieni podczas stosowania preparatów zawierających dichlorometan. Lotne związki chlorowcoorganiczne wykorzystuje się głównie jako rozpuszczalniki, środki oczyszczające i odtłuszczające, modyfikatory polimeryzacji i środki chłodnicze. Główni producenci dichlorometanu w Unii Europejskiej pochodzą z Niemiec, Holandii i Francji. Pomiary stężeń dichlorometanu w powietrzu stanowisk pracy, uzyskane z raportu przekazanego przez stację sanitarno-epidemiologiczną, wykazały, że stężenia DCM na stanowiskach foliowania parapetów z użyciem kleju rozcieńczonego dichlorometanem wynoszą ok. 17–46 mg/m³ jako średnia ważona 8-godzinny czas zmiany roboczej, i 79–220 mg/m³ jako stężenie chwilowe (7). Z danych za 2005 r. uzyskanych za pośrednictwem Głównego Inspektora Pracy (8) wynika, że DCM stanowi zagrożenie również dla zdrowia pracowników zatrudnionych w zakładach poligraficznych, ponieważ jest szeroko stosowany w procesach drukarskich. Okazuje się, że kontrola narażenia pracowników w zakładach poligraficznych jest dość przypadkowa i DCM nie był objęty pomiarami, stąd trudno ilościowo ocenić narażenie na ten związek w drukarniach. Z danych Państwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie ochrony zdrowia w środowisku pracy w 2003 r. (9) wynika, że w Polsce 121 osób było narażonych na DCM w stężeniach powyżej NDS — najwięcej w województwie kujawsko-pomorskim.

W 2006 r. szeroko dyskutowano problem wprowadzenia ograniczenia dotyczącego zastosowania DCM w roztworach do usuwania powłok malarskich. Problem ten pozostał nadal otwarty. Obecnie Europejskie Towarzystwo Rozpuszczalników Chlorowcowanych (European Chlorinated Solvents Association — ECSA) powołało zespoły eksperckie, które gromadzą niezbędne dane toksykologiczne umożliwiające opracowanie odpowiednich wytycznych dla rozpuszczalników chlorowcoorganicznych — DCM, trichloroetenu i perchloroetenu oraz chlorku metylu, chloroformu i tetrachlorku (10).

Skutki narażenia zawodowego

W warunkach ekspozycji zawodowej na DCM głównymi skutkami narażenia ostrego i przewlekłego są zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, podwyższenie poziomu karboksyhemoglobiny (COHb) we krwi oraz podrażnienia skóry i oczu (11). Przypadki śmierci występowały u ludzi narażonych na pary dichlorometanu podczas stosowania tej substancji jako zmywacz do farb (12–17). Opisano także przypadek zgonu 20-letniego robotnika oczyszczającego

części maszyn poprzez zanurzenie ich w DCM. Badaniem sekcijnym stwierdzono wylewy krwi do płuc z ogniskami krwotocznymi, obrzęk mózgu oraz oparzenia skóry twarzy w miejscach kontaktu z DCM na skutek utraty przytomności. We krwi pobranej od denata stwierdzono obecność DCM w stężeniu 29,8 mg% (17). U pracownika podczas czyszczenia części maszyn DCM przez 12 godz. w słabo wentylowanym pomieszczeniu stwierdzono ostrą, przemijającą bez trwałych następstw psychozę z halucynacjami i omamami oraz atakiem padaczki (18). U kobiet, które były narażone na DCM przez około 20 min podczas zbierania z podłogi ok. 20 l rozlanej substancji w pomieszczeniu o kubaturze ok. 56 m³ w stężeniach ok. 11 484 — 18 444 mg/m³, a w niektórych kilkudziesięciosekundowych odstępach czasu nawet 24 000–30 000 mg/m³, występowały bóle i zawroty głowy, senność, nudności, suchota w jamie ustnej i uczucie osłabienia (19). W innych przypadkach ostrych zatruc zawodowych poza bólami, zawrotami głowy oraz sennością występowały: otępienie, dreszcze, nudności, wymioty, niekiedy biegunka, uczucie drętwienia i mrowienia w kończynach, dochodziło też do utraty przytomności (15,20–24).

Analiza 33 przypadków ostrych zatruc zawodowych dichlorometanem wykazała, że w 13 przypadkach nastąpiła utrata przytomności, a w 19 przypadkach objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego takie, jak bóle głowy (9 przypadków), zawroty głowy (11 przypadków), dezorientacja (2 przypadki), uczucie upojenia alkoholowego (1 przypadek), zaburzenia ruchu (1 przypadek) i parestezie (1 przypadek). W 13 przypadkach wystąpiły objawy ze strony układu pokarmowego, w 4 — układu oddechowego (kaszel, duszność) (23).

W populacji 33 robotników (17 kobiet i 16 mężczyzn) zatrudnionych przy produkcji folii z trójoctanu celulozy narażonych średnio przez 2 lata na DCM w stężeniu 100–17 000 mg/m³ (pomiary stacjonarne) około 72% robotników skarżyło się na bóle głowy podczas pracy, 50% na łatwe męczenie się, 49% na uczucie podrażnienia spojówek i górnych dróg oddechowych, a 30% na zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (objawy dyspepsyjne, brak łaknienia, nudności, wymioty). U 50% badanych stwierdzono neurostenię. Wielu spośród narażonych skarżyło się na uczucie słodkiego smaku w ustach w trakcie pracy oraz palpitację serca (25).

Rozpoznano też przypadek encefalopatii u chemika pracującego kilka godzin dziennie przez 5 lat w niewentylowanym pomieszczeniu o objętości ok. 100 m³ przy rekrytalizacji chlorku sodu z DCM. Stężenia DCM w strefie oddychania chemika wynosiły około 3132 mg/m³.



Po 3 latach narażenia pacjent skarżył się na bóle i palpitacje serca, uczucie niepokoju, zaburzenia pamięci i uczucie upojenia alkoholowego. W ostatnich miesiącach 5. roku pracy wystąpiły u niego halucynacje wzrokowe i słuchowe. Powyższe objawy ustąpiły po kilkudziesięciu dniach od ustania narażenia (26).

U pracowników narażanych na dichlorometan w stężeniach około 706 mg/m^3 stwierdzono wzrost poziomu COHb o 8% u osób niepalących i o 12% u palących (27). Obserwowano zależność między poziomem narażenia na DCM a poziomem COHb we krwi (28). U pracowników narażonych zawodowo na DCM o stężeniu średnim 114 mg/m^3 stężenie COHb we krwi wynosiło od 0,8 do 2,5%. Obliczono, że wzrost COHb o 1% jest związany z 7,5-godzinnym narażeniem na DCM w stężeniu 90 mg/m^3 , co odpowiada 24-godzinnemu narażeniu na stężenie 28 mg/m^3 (29). Z kolei 24-godzinne narażenie na DCM w stężeniu 3 mg/m^3 powoduje podwyższenie COHb o 0,1% (30).

Wchłanianie, metabolizm, wydalanie

Dichlorometan w warunkach przemysłowych wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe w postaci par oraz w postaci ciekłej przez nieuszkodzoną skórę, a także w przewodzie pokarmowym. Dostępne wyniki badań wskazują, że wchłanianie DCM w płucach zachodzi bardzo szybko. Stan równowagi dynamicznej w osoczu krwi po narażeniu inhalacyjnym na DCM jest osiągany po 2–4 godzinach od narażenia (29,31). Retencja związku w płucach waha się w granicach 70–75% (29). U ludzi, którym naniesiono ciekły DCM na skórę, największe stężenie tego związku w powietrzu wydechowym stwierdzono 30 min od zakończenia narażenia (16). W badaniach doświadczalnych na myszach wykazano, że wchłanianie ciekłego DCM przez skórę wzrastało liniowo, proporcjonalnie do czasu, z szybkością $0,1 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$ (32). Szybkość wchłaniania przez skórę, oszacowana przez Fiserową-Bergerovą (33) na podstawie własności fizykochemicznych, wynosi $0,95 \text{ mg/cm}^2/\text{godz}$.

Badania ludzi narażanych drogą inhalacyjną w czasie 0,5–8 godzin na DCM w stężeniach od 173 do 1740 mg/m^3 wykazały, że stężenie DCM we krwi, w powietrzu wydychanym oraz całkowita dawka wchłoniętego DCM były wprost proporcjonalne do wielkości narażenia. Stężenie związku we krwi narastało stopniowo i w ciągu 8 godzin osiągało plateau. Stężenie DCM w powietrzu wydychanym pod koniec cyklu oddechowego było 2,3–2,8 razy niższe niż w powietrzu wdychanym. Powtarzane narażenie nie powodowało

wzrostu stężeń DCM we krwi i w powietrzu wydychanym (29,34). U ludzi zaobserwowano, że wzrost wysiłku fizycznego powoduje zwiększone wchłanianie DCM przez organizm (35,36). Również wzrost zawartości tkanki tłuszczowej powoduje zwiększoną retencję DCM ze względu na jego dobrą rozpuszczalność w tłuszczach (37).

Metabolizm DCM u ludzi jest jakościowo podobny do obserwowanego u zwierząt doświadczalnych (38). Przytoczone poniżej dane wskazują na 2 mechanizmy przemian DCM o charakterze detoksykacyjnym:

1. Hydroliza enzymatyczna przekształcająca DCM do formaldehydu, kwasu mrówkowego i chlorków przez frakcję cytosolową z wątroby (39,40) — w tej przemianie DCM związany przez glutation ulega hydrolizie za pośrednictwem transferazy glutationowej, a głównym produktem przemiany jest ditlenek węgla. Powstały S-hydroksymetyloglutation może być źródłem formaldehydu lub kwasu mrówkowego.
2. Utlenienie DCM do tlenku węgla i ditlenku węgla za pośrednictwem układu oksygenaz mikrosomalnych o mieszanej funkcji, zależnych od cytochromu P-450 (40–42) — początkowym etapem metabolizmu jest przyłączenie tlenu, a następnie przekształcenie do chlorku formylu, który rozkłada się do tlenku węgla. Chlorek formylu może wiązać się z makromolekułami.

Dichlorometan jest wydalany z organizmu głównie przez układ oddechowy w postaci tlenku i ditlenku węgla oraz w postaci niezmienionej. Usunięcie tlenku węgla z powietrzem wydychanym oraz obniżenie poziomu karboksyhemoglobiny we krwi następowało w ciągu 24 godzin po narażeniu jednorazowym ludzi przez 7,5 godziny na DCM w stężeniach 174, 348, 522 i 696 mg/m^3 (31,34). Wydalanie tlenku węgla przez płuca wzrastało podczas wysiłku fizycznego. W mniejszym stopniu DCM wydala się z moczem i kałem (35,38).

Dichlorometan lub jego metabolity po wnikięciu do organizmu mogą wiązać się nieodwracalnie w komórkach z makrocząsteczkami, prowadząc do zaburzeń czynności komórek. W procesie metabolizmu, w wyniku utlenienia DCM za pośrednictwem układu oksygenaz mikrosomalnych o mieszanej funkcji, zależnych od cytochromu P-450, powstaje m.in. tlenek węgla i ditlenek węgla. Tlenek węgla wiąże się z cząsteczką hemoglobiny, tworząc kompleks COHb. Konsekwencją tego są zaburzenia transportu tlenu i niedotlenienie tkanek. Proces ten odgrywa istotną rolę w mechanizmie zatrucia ostrych i jest przyczyną neurotoksycznego działania DCM (43,44).



Zależność stężenia dichlorometanu w moczu od stężenia w powietrzu środowiska pracy

Opisano 3 badania (typu field studies) pozwalające na oszacowanie poziomu DCM w moczu, który odpowiadałby narażeniu na ten związek w stężeniu równoważnym wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zalecanemu przez ACGIH, tj. 177 mg/m³ (50 ppm). W badaniach oznaczano stężenie DCM (C) w próbkach moczu narażonych zawodowo: 20 pracowników zakładów farmaceutycznych (45), 61 pracowników drukarni (46) oraz 95 pracowników drukarni (47), jednocześnie monitorując stężenie DCM w powietrzu środowiska pracy.

Uzyskane zależności określają następujące równania regresji:

1. $C_{\text{dichlorometan}} (\text{mocz}, \mu\text{g/l}) = 26,8 + 3,266 \times C_{\text{dichlorometan}} (\text{inhalacja}, \text{mg/m}^3)$ (45). Zależność była istotna statystycznie ($R^2 = 0,81$).
2. $C_{\text{dichlorometan}} (\text{mocz}, \mu\text{g/l}) = 7,7 + 3,22 \times C_{\text{dichlorometan}} (\text{inhalacja}, \text{ppm})$ (46). Zależność była istotna statystycznie ($R^2 = 0,83$).
3. $C_{\text{dichlorometan}} (\text{mocz}, \mu\text{g/l}) = 54,5 + 3,7 \times C_{\text{dichlorometan}} (\text{inhalacja}, \text{ppm})$ (47). Zależność była istotna statystycznie ($R^2 = 0,85$).

Oszacowano stężenie DCM w moczu odpowiadające narażeniu inhalacyjnemu na dichlorometan w stężeniu 177 mg/m³ (50 ppm), które wynosiło:

- 0,6 mg/l dla 4-godzinnej ekspozycji (95% przedział ufności — 0,455 mg/l) (45).

- 0,17 mg/l dla 8-godzinnej ekspozycji (46).
- 0,24 mg/l dla 4-godzinnej ekspozycji (47).

W warunkach narażenia kontrolowanego na DCM w stężeniu 353–706 mg/m³ jego działaniu przez 2 godziny poddawano 11 ochotników mężczyzn (35). Do badań pobierano próbki moczu, krwi i powietrza wydychanego. Najwyższe stężenie DCM we krwi i powietrzu wydychanym oznaczono pod koniec narażenia. W próbkach moczu pobranych 30 min po zakończeniu narażenia oznaczono DCM w stężeniu 0,145 mg/l i 0,37 mg/l, odpowiednio u narażonych na 353 i 706 mg/m³. Oszacowano, że stężenie DCM w moczu odpowiadające narażeniu na 177 mg/m³ przez 2 godziny wynosi 0,077 mg/l.

W tabelach 2. i 3. przedstawiono wyniki badań na ludziach, które doprowadziły do ustalenia biologicznego wskaźnika narażenia.

Należy podkreślić, że w badaniach typu „field study” uzyskano zależność liniową między stężeniem dichlorometanu we krwi (y w mg/l) a jego stężeniem w powietrzu pęcherzykowym (x w mg/l) (48):

$$y = 9,8x + 0,358 \quad (R^2 = 0,762)$$

Średnie stężenie DCM we krwi wynosiło 0,8 mg/l pod koniec narażenia w badaniach „field” i 0,4 mg/l w badaniach laboratoryjnych, co było związane z różnicami w obciążeniu narażanych osób wysiłkiem fizycznym. Pełne wyjaśnienie tych rozbieżności wymaga ujednolicenia czasów pobierania prób, technik pobrania prób,

Tabela 2. Wyniki badań typu „field studies” monitoringu biologicznego na DCM
Table 2. The field study results of dichloromethane (DCM) biological monitoring

Dane o narażeniu: stężenie [mg/m ³] (ppm)	Czas pobrania próbki	Stężenie DCM we krwi [mg/l]	Stężenie DCM w powietrzu wydychanym [mg/m ³] (ppm)	Stężenie DCM w moczu [mg/l]	Uwagi	Piśmiennictwo
28–734 (8–208)	4 godz. (od początku narażenia)	0,25–5,61 oszacowano ¹ : 1,45 mg/l	17,5–462 (5–132) oszacowano ¹ : 115,5 mg/m ³ (33 ppm)	nie badano	n = 14 R ² = 0,94	48
53–1292 (15–366)	po zakończeniu zmiany	0,3–5,6 oszacowano ¹ : 0,8 mg/l	10,5–196 (3–56) oszacowano ¹ : 28 mg/m ³ (8 ppm)	nie badano	n = 14 brak liniowej zależności	49
3,5–201 (1–57)	4 godz. (od początku narażenia)	nie badano	nie badano	0,0042–0,788 oszacowano ¹ : 0,60 mg/l	n = 20 R ² = 0,81	45
3,5–635 (1–180)	pod koniec zmiany	nie badano	nie badano	0,01–0,821 oszacowano ¹ : 0,17 mg/l	n = 61 R ² = 0,83	46
17,7–953 (5–270)	ostatnie 4 godz. zmiany	nie badano	nie badano	0,01–1,12 oszacowano ¹ : 0,24 mg/l	n = 95 R ² = 0,85	47

¹ Oznacza oszacowanie danej wartości równoważnej narażeniu inhalacyjnemu w stężeniu 177 mg/m³ (50 ppm) odpowiadającemu wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zaproponowanego przez ACGIH.



Tabela 3. Wyniki badań laboratoryjnych, kontrolowanych, na ochotnikach, monitoringu biologicznego na DCM
Table 3. Results of laboratory studies, controlled, in a group of volunteers, DCM biological monitoring

Dane o narażeniu: stężenie [mg/m ³] (ppm) czas narażenia	Czas pobrania próbki	Stężenie DCM we krwi [mg/l]	Stężenie DCM w powietrzu [mg/m ³] (ppm)	Stężenie DCM w moczu [mg/l]	Liczba osób badanych n	Piśmiennictwo
353 (100) 135 min podczas odpoczynku	koniec narażenia	nie badano	243,6 (69) oszacowano ¹ : 12,4 mg/m ³ (35 ppm)	nie badano	1	50
353 (100) 2 godz. podczas odpoczynku	2 godz. (od początku narażenia)	nie badano	164,5±35 (47±10) oszacowano ¹ : 84 mg/m ³ (24 ppm)	0,145±40 oszacowano ¹ : 0,077 mg/l	5	35
706 (200) 2 godz. podczas odpoczynku	2 godz. (od początku narażenia)	2±5 oszacowano ¹ : 0,5 mg/l	308±49 (88±14) oszacowano ¹ : 84 mg/m ³ (24 ppm)	0,37±66 oszacowano ¹ : 0,077 mg/l	5	35
1765 (500) 135 min podczas odpoczynku	koniec narażenia	3 oszacowano ¹ : 0,3 mg/l	625 (178,6) oszacowano ¹ : 63 mg/m ³ (18 ppm)	nie badano	1	36
176,5 (50) 7,5 godz. podczas odpoczynku	7,5 godz. (od początku narażenia)	nie badano	52,5±10,5 (15±3)	nie badano	16	51
353 (100) 7,5 godz. podczas odpoczynku	7,5 godz. (od początku narażenia)	nie badano	115,5±28 (33±8)	nie badano	20	51
176,5 (50) 7,5 godz. podczas odpoczynku	7,5 godz. (od początku narażenia)	0,35±0,2	56±7 (16±2)	nie badano	14	29
353 (100) 7,5 godz. podczas odpoczynku	7,5 godz. (od początku narażenia)	0,81±0,2	280±10,5 (40±3)	nie badano	14	29
530 (150) 7,5 godz. podczas odpoczynku	7,5 godz. od początku	1,2±0,3	193±21 (55±6)	nie badano	14	29
353 (100) 7,5 godz. ćwiczenia fizyczne: 25%–75% maksymalnego zużycia tlenu	7,5 godz. od początku	1,3±0,1 oszacowano ¹ : 0,65 mg/l	176,5±35 (50±10) oszacowano ¹ : 88 mg/m ³ (25 ppm)	nie badano	3	34
353 (100) 6 godz. podczas odpoczynku	5 godz. od początku	1,05±10 oszacowano ¹ : 0,53 mg/l	151±12,6 (43,3± 3,6) oszacowano ¹ : 73,5 mg/m ³ (21 ppm)	nie badano	6	52

R — korelacja.

procedur badawczych i metod analitycznych. Uwzględniając eksperymentalnie wyznaczony współczynnik podziału mocz/krew dla DCM ($\log P_{UB} = 0,58$), dla oznaczonych eksperymentalnie stężeń DCM we krwi (C_{krew}) oszacowano odpowiednie stężenia dichlorometanu w moczu (C_{mocz}):

$$C_{mocz} = C_{krew} \times \log P_{UB} = 0,8 \text{ mg/l} \times 0,58 = 0,46 \text{ mg/l}$$

$$C_{mocz} = C_{krew} \times \log P_{UB} = 0,4 \text{ mg/l} \times 0,58 = 0,23 \text{ mg/l}$$

Zarekomendowano wartość 0,3 mg DCM/l moczu — tj. wartość średnią uzyskaną w 3 badaniach typu „field”: Ghitttori i wsp. (45), Ukai i wsp. (46) oraz Sakai i wsp. (47) — jako wskaźnik narażenia na dichlorometan

odpowiadający wartości dopuszczalnego narażenia w powietrzu ustanowionej przez ACGIH. Próbkę moczu muszą być pobrane w ciągu 30 min od zakończenia narażenia, a najlepiej w ciągu pierwszych 10 min.

Lauwerys i Hoet (53) zalecają dopuszczalny poziom DCM w powietrzu pęcherzykowym i we krwi odpowiednio 15 ppm i 0,5 mg/l oraz 2% COHb we krwi — wszystkie oznaczenia powinny być wykonane pod koniec zmiany roboczej. Przeprowadzone pomiary DCM we krwi i powietrzu wydychanym podczas eksperymentów typu „field” wykazały, że poziom DCM w powietrzu wydychanym gwałtownie obniża się podczas pierwszych kilku minut do 1. godziny po zakończeniu narażenia, i w konsekwencji czas między końcem



narażenia a pobraniem próby musi być tak dobrany, aby można było zinterpretować pomiary. W miarę upływu czasu od zakończenia narażenia poziomy DCM są bardziej stabilne, ale z kolei tak niskie, że większość metod analitycznych nie znajduje zastosowania. Z powodu tych trudności pobieranie krwi i powietrza wydychanego w praktyce nie jest zalecane do monitorowania narażenia na DCM. Analizowano także możliwość oznaczania tlenku węgla w powietrzu wydychanym lub karboksyhemoglobiny we krwi w celu monitorowania narażenia na dichlorometan, jednak okazało się, że narażenie na DCM w stężeniu ok. 160 ppm źle koreluje z poziomami CO i COHb pod koniec zmiany roboczej ($R^2 = 0,34$). Uzyskana zależność wskazuje, że, średnie stężenie DCM wynoszące 50 ppm jest związane z poziomem COHb ok. 3%, tj. poziomem COHb stwierdzonym we krwi osób palących — ten sposób, polegający na oznaczaniu tlenku węgla w powietrzu wydychanym lub karboksyhemoglobiny we krwi, wydaje się więc nie znajdować zastosowania (28).

WNIOSKI

Dichlorometan należy do czynników, dla których wchłanianie innymi drogami niż układ oddechowy jest przesłanką do stosowania monitoringu biologicznego w celu niedopuszczenia do „zaniżenia ryzyka”.

Wyniki badań potwierdzają, że lotne związki chlorowcoorganiczne, w tym dichlorometan, wydalone są z moczem w postaci niezmienionej, wobec czego ten rodzaj materiału biologicznego doskonale nadaje się do oceny procesu ich wchłaniania i ekspozycji.

Mimo że oznaczanie organicznych zanieczyszczeń w próbkach płynów biologicznych jest trudne, w ostatnich latach opracowano technikę analizy fazy nadpowierzchniowej z samoczynną generacją ciągłego strumienia (TLHS) do oznaczania lotnych związków chlorowcoorganicznych w moczu i krwi ludzkiej. W tej technice lotne anality są wyplukiwane przez oczyszczone powietrze w podwyższonej temperaturze (ok. 90°C) z cienkiego filmu ciekłej próbki spływającej w sposób ciągły po ściankach kolumny TLHS. Do oznaczeń końcowych zastosowano technikę chromatografii gazowej w połączeniu z detektorem wychwyty elektronów (ECD). Składniki matrycy moczu ludzkiego nie mają wpływu na efektywność procesu izolacji i wzbogacania z niej lotnych związków chlorowcoorganicznych. Metodę testowano do oznaczania lotnych związków chlorowcoorganicznych w próbkach moczu i krwi ludzkiej, pobranych od 9 ochotników zatrudnionych w pralniach

chemicznych. Wyznaczono zmiany stężenia DCM w próbkach moczu pobranych od wszystkich ochotników, rano, po 4 i 8 godzinach pracy. Najwyższe stężenie DCM oznaczono po 8 godz. pracy i wynosiło ok. 6 µg/l u pracownika magazynu (54,55).

Przeprowadzone pomiary DCM we krwi i powietrzu wydychanym wykazały, że podczas pierwszych kilku minut do 1 godziny po zakończeniu narażenia poziom DCM w powietrzu wydychanym gwałtownie obniża się, następnie się stabilizuje, ale jest zbyt niski, aby mógł być stwierdzony za pomocą większości metod analitycznych — stąd w praktyce nie stosuje się tej metody monitorowania narażenia na DCM.

Zaproponowano przyjęcie oznaczenia dichlorometanu w moczu pod koniec zmiany roboczej jako specyficznego wskaźnika narażenia na DCM w Polsce. Narażeniu inhalacyjnemu na DCM w stężeniu przyjętym za NDS, tj. 88 mg/m³, odpowiada wartość DSB 0,15 mg DCM/l moczu. Zaproponowana wartość DSB jest spójna z wartością ustaloną przez ACGIH.

PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU z 2002 r. nr 217, poz. 1833 ze zm., DzU z 2005 r. nr 212, poz. 1769., DzU z 2007 r. nr 161, poz. 1142
2. Corporate Solutions from Thomson MICROMEDEX [cytowany 7 stycznia 2008]. Adres: <http://csi.micromedex.com/pgOutOfUsers.asp>
3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Dichloromethane. W: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (TLVs and BEIs). ACGIH, Cincinnati, Ohio 2006
4. List of MAK and BAT Values. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Report Nr 42. Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2006
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych. DzU z 2005 r. nr 11, poz. 86
6. Soćko R., Kupczewska-Dobecka M.: Czy dichlorometan jest kancerogenem zawodowym? Med. Pr. 2007;58(2):143–153
7. Państwowy Wojewódzki Inspektor Sanitarny w Łodzi, dane niepublikowane, 2006
8. Kowalska J., Makhniasvili I., Pośniak M.: Niebezpieczne substancje chemiczne emitowane z farb drukowych. Bezpiecz. Pr. 2006;9:20–23
9. Działalność Państwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie ochrony zdrowia w środowisku pracy w 2003 roku. Główny Inspektorat Sanitarny [serial online], Warszawa,



- sierpień 2004 [cytowany 7 stycznia 2008]. Adres: http://rop.sejm.gov.pl/1_Old/opracowania/dpis.pdf
10. Sprawozdanie z działalności Inspektora do Spraw Substancji i Preparatów chemicznych za rok 2006 [serial online] [cytowany 7 stycznia 2008]. Adres: http://www.chemikalia.gov.pl/files/SPRAWOZDANIE_2006.pdf
 11. Chłerek metylenu. W: Indulski J.A. [red.]. Kryteria zdrowotne środowiska. T. 32. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1992
 12. Bonventre J., Brennan O., Jason D., Henderson A., Bastos M.L.: Two deaths following accidental inhalation of dichloromethane and 1,1,1-trichloroethane. *J. Anal. Toxicol.* 1977;1:158–160
 13. Hall A.H., Rumack B.H.: Methylene chloride exposure in furniture-stripping shops: ventilation and respirator use practices. *J. Occup. Med.* 1990;32:33–41
 14. Leikin J.B., Kaufman D., Libscomb J.W., Burda A.M., Hryhorczuk D.O.: Methylene chloride: report of five exposures and two deaths. *Am. J. Emerg. Med.* 1990;8:534–537
 15. Moskowitz S., Sharpio H.: Fatal exposure to methylene chloride vapor. *Ind. Hyg. Occup. Med.* 1952;5:116–123
 16. Stewart R.D., Dodd H.C.: Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Ind. Hyg. J.* 1964;25:439–446
 17. Winek C.L., Collom W.D., Esposito F.: Accidental methylene chloride fatality. *Forensic Sci. Int.* 1981;18(2):165–168
 18. Tariot P.N.: Delirium resulting from methylene chloride exposure: case report. *J. Clin. Psychiatry* 1983;44:340
 19. Bernardini P., DiDonna V., Rimatori V.: Episodio di intossicazione acuta da cloruro di metilene (DCM) e valutazione sperimentale dell'esposizione. *Med. Lav.* 1984;75(2):133–138
 20. Christenson E.K.J., Huizinga T.A.: Fatal case of methylene chloride intoxication. *Pharm. Weekbl.* 1971;106:301
 21. Collier H.: Methylene dichloride intoxication in industry. *Lancet* 1936;1:594–595
 22. Miller L., Pateras V., Friederici H., Engel G.: Acute tubular necrosis after inhalation exposure to methylene chloride. Report of a case. *Arch. Intern. Med.* 1985;145:145–146
 23. Hanke C., Ruppe K., Otto J.: Results of studies on the toxic effects of dichloromethane in floor. Tile Setters. *Zentralbl. Gesamte Hyg.* 1974;20:81–84
 24. Fagin J., Bradley J., Williams D.: Carbon monoxide poisoning secondary to inhaling methylene chloride. *Br. Med. J.* 1980;281(6253):1461
 25. Bakinson M.A., Jones R.D.: Gassings due to methylene chloride, xylene, toluene, and styrene reported to Her Majesty's Factory Inspectorate 1961–1980. *Br. J. Ind. Med.* 1985;42(3):184–190
 26. Weiss G.: Toxic encephalosis resulting from occupational contact with methylene chloride. *Zentralbl. Arbeitsmed.* 1969;17:282–285
 27. Ott M.G., Skory L.K., Holder B.B., Bronson M.J., Williams P.R.: Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride metabolism data and oxygen half-saturation pressures. *Scand. J. Work Environ. Health* 1983;9(Supl. 1):31–38
 28. Soden K.J., Marras G., Amsel J.: Carboxyhemoglobin levels in methylene chloride exposed employees. *J. Occup. Environ. Med.* 1996;38(4):367–371
 29. DiVincenzo G.D., Kaplan C.J.: Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981;59:130–140
 30. World Health Organization Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe. No 23. WHO, Copenhagen 1987
 31. McKenna M.J., Saunders J.H., Boeckler W.H.: The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in human volunteers [streszczenie]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980;A59
 32. Tsurata H.: Percutaneous absorption of organic solvents. 1: Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind. Health* 1975;13:227–236
 33. Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O.: Dermal Absorption Potential of Industrial Chemicals: Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 1990;17:617–635
 34. DiVincenzo G.D., Kaplan C.J.: Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981;59:141–148
 35. DiVincenzo G.D., Yanno F.J., Astill, B.D.: Human and canine exposure to methylene chloride vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1972;33:125–135
 36. Astrand I., Ovrup P., Carlsson A.: Exposure to methylene chloride. 1. Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1975;1:78–94
 37. Engström J., Bjurström R.: Exposure to methylene chloride: Content in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health* 1977;3:215–224
 38. McKenna M.J., Zempel J.A., Braun, W.H.: The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1982;5:1–10
 39. Ahmed A.E., Anders M.W.: Metabolism of dihalomethanes to formaldehyde and inorganic halide. 1. In vitro studies. *Drug Metab. Dispos.* 1976;4:357–361
 40. Jongen W.M.F., Harmsen E.G.M., Alink G.M., Koman J.H.: The effect of glutathione conjugation and microsomal oxidation on the mutagenicity of dichloromethane in *S. typhimurium*. *Mutat. Res.* 1982;95:183–189
 41. Kubic V.L., Anders M.W.: Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. II. *In vivo* studies. *Drug Metab. Dispos.* 1975;3:104–112
 42. Kubic V.L., Anders M.W.: Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. III. Studies on the mechanism of the reaction. *Biochem. Pharmacol.* 1978;27:2349–2355
 43. DeJongh J., Verhaar H.J.M., Hermebs J.L.M.: Role of kinetics in acute lethality of nonreactive volatile organic compounds (VOCs). *Toxicol. Sci.* 1998;45:26–42



44. Sikkema H., de Bont J.A.M., Poolman B.: Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiol. Rev.* 1995;59(2):201–222
45. Ghittori S., Marraccini P., Franco G., Imbriani M.: Methylene chloride exposure in industrial workers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1993;54(1):27–31
46. Ukai H., Okamoto S., Takada S., Inui S., Kawai T., Higashikawa K. i wsp.: Monitoring of occupational exposure to dichloromethane by diffusive vapor sampling and urinalysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1998;71(6):397–404
47. Sakai T., Morita Y., Wakui C.: Biological monitoring of workers exposed to dichloromethane using headspace gas chromatography. *J. Chromatogr. B.* 2002;778:245–250
48. Perbellini L., Brugnone F., Grigolini L.: Alveolar air and blood dichloromethane concentration in shoe sole factory workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1977;40:241–247
49. McCammon C., Glaser R., Wells V., Phipps F.C., Halperin W.E.: Exposure of workers engaged in furniture stripping to methylene chloride as determined by environmental and biological monitoring. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 1991;6(5):371–379
50. Riley E., Fassett D., Sutton W.: Methylene chloride vapor in expired air of human subjects. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1966;27:341–348
51. Stewart R.D., Hake C.L.: Paint-Remover Hazard. *J. Am. Med. Assoc.* 1976;235(4):398–401
52. Andersen M., Clewell H., Gargas M., MacNaughton M.G., Reitz R.H., Nolan R.J. i wsp.: Physiologically based pharmacokinetic modeling with dichloromethane, its metabolite, carbon monoxide, and blood carboxyhemoglobin in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1991;108:14–27
53. Lauwerys R., Hoet P.: Industrial chemical exposure in: *Guidelines for Biological Monitoring*. Wyd. 3. Lewis Publishers, Boca Raton, Floryda 2001
54. Polkowska Ż., Kozłowska K., Konieczka P., Jakubowska N., Górecki T., Namieśnik J.: Thin layer headspace gas chromatography for biological monitoring of persons expose to Volatile Organohalogen Compounds from water. *Chem. Anal.* 2006;51:109–122
55. Jakubowska N., Polkowska Ż., Namieśnik J.: Pralnie chemiczne jako specyficzne źródło narażenia zawodowego organizmu ludzkiego na lotne związki chlorowcoorganiczne. XLIX Zjazd PTChem i SITPChem [serial online] Gdańsk, wrzesień 2006 [cytowany 7 stycznia 2008]. Adres: http://www.pg.gda.pl/chem/Katedry/Analityczna/Natalia_Jakubowska.pdf.

