

2-Etyloheksan-1-ol

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

2-Ethylhexan-1-ol

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO
e-mail: konieczko@imp.lodz.pl
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: sak@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	5,4 mg/m ³
NDSch	10,8 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
I	substancja drażniąca

Data weryfikacji: czerwiec 2014 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 3.07.2015 r.

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 3.10.2012 r.

Słowa kluczowe: 2-etyloheksan-1-ol, narażenie zawodowe, NDS, środowisko pracy.

Keywords: 2-ethylhexan-1-ol, 2-ethylhexanol, occupational exposure, OEL, working environment.

¹ Wartości NDS i NDsch 2-etyloheksan-1-olu zostały w dniu 3.07.2015 r. przyjęte na 79. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i zostały przedłożone ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 95) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

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

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

Streszczenie

2-Etyloheksan-1-ol jest bezbarwną cieczą o słodkim smaku i lekkim, kwiatowym zapachu, przypominającym zapach róży. Związek jest alkoholem alifatycznym, ważnym półproduktem do produkcji małych estrów organicznych, np. ftalanu di(2-etyloheksylu), (DEHP), stosowanych jako plastyfikatory, głównie do zmiękczenia PCW. Jest także stosowany jako: rozcieńczalnik, dodatek do mieszanki paliwowej silników diesla oraz do olejów smarowych, w pralniach do czyszczenia „na sucho”, przy produkcji nitrocelulozy, papieru i gumy, w przemyśle tekstylnym i spożywczym. Do środowiska przedostaje się z tworzyw sztucznych, w których ftalan di(2-etyloheksylu) został zastosowany jako plastyfikator, w tym głównie z: materiałów budowlanych i wykładzin podłogowych, ale także z innego sprzętu, np. z obudowy komputerów. 2-Etyloheksan-1-ol jest uznawany za jeden z czynników przyczynowych tzw. zespołu chorego budynku (SBS, *sick building syndrome*).

W warunkach narażenia zawodowego 2-etyloheksan-1-ol wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano możliwość wchłaniania związku także przez skórę, choć w znacznie mniejszym stopniu. W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie ma doniesień o ostrych zatruciach ludzi 2-etyloheksan-1-olem, co wynika z niewielkiej toksyczności ostrej tej substancji.

Na podstawie wyników przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu badań na ochotnikach dotyczących skutków chemosensorycznych narażenia na 2-etyloheksan-1-ol w warunkach narażenia drogą oddechową wykazano, że działanie drażniące 2-etyloheksan-1-olu na ludzi występuje już przy znacznie mniejszych stężeniach niż wynikało to z wyników badań na zwierzętach. U ochotników w warunkach narażenia na 2-etyloheksan-1-ol o stałym stężeniu podczas 4 h, przy stężeniu wynoszącym 57,6 mg/m³ wskaźniki podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu w skali LMS określono jako „umiarkowane”. Należy jednocześnie podkreślić, że w przypadku narażenia na substancję o sinusoidalnie zmiennym stężeniu (przy średnim stężeniu na tym samym poziomie) obserwowano dodatkowo wzrost stężenia substancji P – neuropeptydu, uznanego za wskaźnik zapalenia neurogennego spowodowanego podrażnieniem nerwu trójdzielnego w popłuczynach nosowych, a także zmniejszenie przepływu powietrza przez jamę

nosową oraz istotny wzrost częstości mrugania powiekami. Wszystkie te wymienione parametry wskazują na działanie drażniące badanej substancji.

Objawy kliniczne ostrego narażenia zwierząt na 2-etyloheksan-1-ol obejmują: apatię, brak koordynacji ruchów, chwiejny chód, depresję ośrodkowego układu nerwowego i trudności z oddychaniem. Stężenie 2-etyloheksan-1-olu powodujące u myszy zmniejszenie częstości oddechów o 50% (RD₅₀) wynosi 238 mg/m³. W warunkach narażenia przedłużonego i podprzewlekłego zwierząt na 2-etyloheksan-1-ol narządami krytycznymi były wątroba i nerki. 2-Etyloheksan-1-ol jest szybko wydalany z organizmu w postaci metabolitów przede wszystkim z moczem.

2-Etyloheksan-1-ol w badaniach na zwierzętach doświadczalnych nie wykazywał działania: mutagennego, rakotwórczego ani działania szkodliwego na rozrodczość.

Na podstawie wyników badania na ochotnikach wykazano, że krytycznym skutkiem narażenia na 2-etyloheksan-1-ol jest działanie drażniące. Eksperti SCOEL zaproponowali wartość OEL dla 2-etyloheksan-1-olu znacznie mniejszą od wartości dopuszczalnych stężeń ustalonych w poszczególnych państwach. Podstawą były badania przeprowadzone na ochotnikach. W SCOEL stężenie 8,1 mg/m³ (1,5 ppm) przyjęto za wartość NOAEL dla działania drażniącego 2-etyloheksan-1-olu, a wartość OEL ustalono na poziomie 5,42 mg/m³ (1 ppm).

Przyjęto stężenie 57,6 mg/m³ za wartość LOAEC dla działania drażniącego związku, biorąc pod uwagę wyniki badań 4-godzinnego narażenia inhalacyjnego ochotników na 2-etyloheksan-1-ol. Po uwzględnieniu współczynników niepewności uzyskano wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla 2-etyloheksan-1-olu wynoszącą 4,8 mg/m³. Zaproponowano przyjęcie wartości NDS 2-etyloheksan-1-olu na poziomie zaproponowanym w SCOEL w 2011 r., tj. 5,4 mg/m³. W celu zabezpieczenia pracowników przed narażeniem na pikowe stężenia 2-etyloheksan-1-olu, zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 2 razy wartość NDS, czyli 10,8 mg/m³. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla 2-etyloheksan-1-olu dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na działanie drażniące oznakowano substancję symbolem „I”.

Summary

2-Ethylhexan-1-ol is a colorless liquid with sweet taste and light, floral, rose-like odour. This aliphatic alcohol is an important intermediate for synthesis of low-volatile esters, e.g., di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), used as plasticizers mainly as PVC softeners. 2-Ethylhexan-1-ol is also used as a solvent, an additive to diesel fuels and lubricating oils, in laundries for dry cleaning, in the production of nitrocellulose, paper and rubber, in the textile and food industry. 2-Ethylhexan-1-ol is emitted to the environment from plastics, mainly from building materials and floor coverings, but also from other equipment, e.g., computer cases. This substance is considered as one of so-called sick building syndrome (SBS) causes.

In the working environment, 2-ethylhexan-1-ol is absorbed into the body mainly by inhalation. Animal studies indicate also the possibility of dermal absorption but to a much less extent than by inhalation. There are no reports on acute human poisoning due to low acute toxicity of this substance.

According to results of human acute studies on chemosensory effects after inhalation exposure, sensory irritation occurs at much lower concentrations than it was considered on the basis of animal studies. "Moderate" (LMS scale) irritation of eyes and nose was detected in human volunteers after 4-h inhalation of 2-ethylhexanol at the constant concentration of 57.6 mg/m³. Exposure to sinusoidally variable concentrations over 4 h (mean concentration was also 57.6 mg/m³) caused the increase of concentration of the substance P, which is a neuropeptide indicating nasal chemosensory irritation, in nasal lavage,

decrease of nasal flow and increase of eye blinks. All of the mentioned parameters indicate the irritation properties of 2-ethylhexan-1-ol.

Clinical effects of acute exposure of animals are apathy, incoordination, ataxia, depression of central nervous system and breathing difficulties. In mice, decrease of respiratory rate of 50% was observed at concentration 238 mg/m³ of 2-ethylhexanol (RD₅₀). Critical organs in subacute or long-term exposure are liver and kidney. 2-Ethylhexan-1-ol is rapidly eliminated from the body as metabolites, mainly in the urine. There were no carcinogenicity, mutagenicity and reprotoxicity observed in animals.

The result of inhalation experiment with human volunteers showed that the critical effect of 2-ethylhexanol is irritation. The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) proposed much smaller occupational exposure limit (OEL) than occupational exposure limits in particular countries. SCOEL established concentration of 8.1 mg/m³ (1.5 ppm) for NOAEC and 5.42 mg/m³ (1 ppm) for OEL.

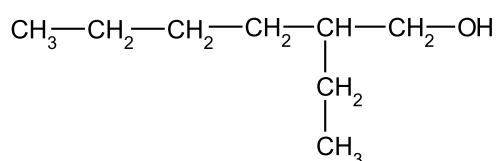
On the basis of 4-h inhalation experiment on human volunteers the 2-ethylhexanol concentration of 57.6 mg/m³ was established as LOAEC. On the basis of this LOAEC value, after taking into account uncertainty factors, the MAC (TWA) value of 4.8 mg/m³ was established. The value of 5.4 mg/m³ proposed by SCOEL was recommended as MAC (TWA). To protect workers from peak exposure to 2-ethylhexane-1-ol, STEL value of 10.8 mg/m³ (2 x MAC) was recommended. Due to irritation properties of 2-ethylhexan-1-ol it was recommended to label the substance with symbol "I".

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-etyloheksan-1-olu (ChemIDplus... 2012; ESIS 2012):

- wzór sumaryczny C₈H₁₈O
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna 2-etyloheksan-1-ol

- nazwa CAS 2-ethylhexanol

- numer CAS 104-76-7

- numer indeksowy brak

- numer WE 203-234-3

- synonimy: 2-etyloheksanol, alkohol 2-etyloheksylowy, izooktanol, alkohol izooktylowy, alkohol oktylowy, EH.

Zgodnie z załącznikiem VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353, 1-1355 z późn. zm.) 2-etyloheksan-1-ol nie ma obowiązującej prawnie zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania.

Właściwości fizykochemiczne substancji

2-Etyloheksan-1-ol jest bezbarwną cieczą o słodkim smaku i lekkim, kwiatowym zapachu, przypominającym zapach róży. Jest alkoholem alifatycznym. Ze względu na długość łańcucha węglowego 2-etyloheksan-1-ol w wodzie rozpuszcza się stosunkowo słabo (< 1 g/l w temp. 18 °C), znacznie lepiej rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych, np. w 95-procentowym etanolu i w DMSO (100 g/l w temp. 18 °C).

Właściwości fizykochemiczne 2-etyloheksan-1-olu (DFG 2000; HSDB 2012; IUCLID 2000; NTP 1991a; SCOEL 2011):

- masa cząsteczkowa 130,2
- temperatura topnienia (-76) °C
- temperatura wrzenia 184 °C
- prężność par 0,3 hPa (w temp. 20 °C); 2,9 hPa (w temp. 50 °C); 13,3 hPa (w temp. 78,8 °C); 53,3 hPa (w temp. 104,6 °C); 133,3 hPa (w temp. 125,5 °C)

- stężenie pary nasyconej (w temp. 20 °C) ok. 1600 mg/m³ (ok. 296 ppm)
- gęstość 0,83 g/cm³
- gęstość względna par (powietrze = 1) 4,5
- temperatura zapłonu: 73 ÷ 82 °C (metoda tygła zamkniętego); 85 °C (metoda tygła otwartego)
- granice wybuchowości par: dolna: 0,88% obj.; górna: 12,7% obj.
- lepkość dynamiczna 10 mPas (w temp. 20 °C)
- rozpuszczalność w wodzie 0,88 g/l (w temp. 20 °C)
- współczynnik podziału oktanol-woda (log Kow) 3,31 (metoda wg OECD)
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C; 1013 hPa): 1 ppm ≈ 5,42 mg/m³; 1 mg/m³ ≈ 0,185 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

2-Etyloheksan-1-ol otrzymuje się przez uwodornienie 2-etyloheks-2-enalu w temperaturze 200 °C w obecności katalizatora miedzanego lub niklowego. Produkt pośredni, jakim jest 2-etyloheks-2-enal, uzyskuje się w reakcji kondensacji aldolowej butanolu otrzymanego z kolei w procesie hydroksyformylowania propenu (tzw. proces okso), (HSDB 2012).

Zastosowanie

2-Etyloheksan-1-ol jest ważnym półproduktem do produkcji małych estrów organicznych, np. ftalanu di(2-etyloheksylu), (DEHP), stosowanych jako plastyfikatory, głównie do zmiękczenia PCW. Jest także stosowany jako: rozcieńczalnik, np. farb, lakierów, atramentów, żywic oraz jako dodatek do mieszanki paliwowej silników diesla zmniejszającej emisję spalin, i dodatek do olejów smarowych zwiększający ich wydajność, przy produkcji nitrocelulozy, papieru i gumy, w pralniach do czyszczenia „na sucho”, w przemyśle tekstylnym jako środek nawilżający, w przemyśle spożywczym jako dodatek zapachowy i poprawiający smak żywności (HSDB 2012; SCOEL 2011; WHO 1993).

Narażenie środowiskowe

2-Etyloheksan-1-ol przedostaje się do środowiska z tworzyw sztucznych, w których ftalan di(2-etyloheksylu) został zastosowany jako plastyfikator, w tym z materiałów budowlanych, wykładzin podłogowych, a także z innego sprzętu, np. z obudowy komputerów.

W dwóch pomieszczeniach nowego budynku uczelni w Japonii oznaczone stężenia 2-etyloheksan-1-olu wynosiły odpowiednio 0,085 i 0,469 mg/m³. Należy podkreślić, że 2-etyloheksan-1-ol był w obu przypadkach dominującym lotnym związkiem organicznym, stężenia pozostałych 41 oznaczonych substancji były znacznie mniejsze (Kamijima i in. 2002).

W Japonii zbadano stężenia 2-etyloheksan-1-olu w powietrzu wewnątrz i na zewnątrz 42 budynków nieprzeznaczonych do stałego zamieszkania ludzi. Średnia geometryczna stężenie 2-etyloheksan-1-olu wewnątrz budynków wynosiła 0,017 mg/m³, a maksymalne oznaczone stężenie 2,7 mg/m³. Średnia geometryczna z pomiarów wykonanych na zewnątrz tych budynków wyniosła 0,002 mg/m³, a maksymalne stężenie 0,012 mg/m³. Wyniki tych badań wskazują, że główne źródła emisji 2-ety-

loheksan-1-olu znajdowały się wewnątrz badanych budynków (Sakai i in. 2006).

W 67 pomieszczeniach biurowych, znajdujących się w 56 nowych budynkach, średnie geometryczne stężenie 2-etyloheksan-1-olu wynosiło latem 0,055 mg/m³ oraz zimą 0,0114 mg/m³, co sugeruje wpływ temperatury otoczenia na rozkład plastyfikatorów, podczas gdy stężenia na zewnątrz budynków nie przekraczały 0,001 mg/m³ i tylko nieznacznie różniły się między latem a zimą (Sakai i in. 2009).

Alkohol 2-etyloheksylowy powstaje w wyniku alkalicznego rozkładu ftalanu di(2-etyloheksylu) w obecności wilgoci, np. z wykładzin PCW umieszczonych na wilgotnych podłogach betonowych (Putus i in. 2004; Tuomainen i in. 2004; 2006; Wieslander i in. 1999; 2010).

W dwóch szpitalach w Norwegii, w których stwierdzono oznaki degradacji ftalanu di(2-etyloheksylu) pod wpływem wilgoci, zmierzone stężenia 2-etyloheksan-1-olu wynosiły 0,002 ÷ 0,032 mg/m³, podczas gdy w szpitalach, w których nie było wilgoci, oznaczane stężenia były poniżej 0,001 mg/m³ (Norbäck i in. 2000). Ftalan di(2-etyloheksylu) jest też metabolizowany do 2-etyloheksan-1-olu przez niektóre obecne w środowisku bakterie i grzyby (Horn i in. 2004; Nalli i in. 2006).

Szybkość emisji 2-etyloheksan-1-olu z obudowy komputerów wynosiła 19,6 µg/h. W modelowym pomieszczeniu biurowym oszacowane stężenie spowodowane emisją wynosiło 0,0005 mg/m³ (Wensing i in. 2002).

Narażenie zawodowe

2-Etyloheksan-1-ol jest substancją wysokotonażową (HPV), tzn. jej produkcja przekracza 1000 t/rok/producenta. W Europie jest obecnie około 20 producentów substancji.

Zgodnie z informacją GIS w Polsce w 2010 r. i 2011 r. przy produkcji chemikaliów i wyrobów chemicznych (PKD 20) było narażonych 13 osób na 2-etyloheksanol w zakresie stężeń od > 0,1 NDS do 0,5 NDS (tj. > 16 ÷ 80 mg/m³). Według informacji z ogólnopolskiej bazy danych

prowadzonej przez WSSE Bydgoszcz w latach 2008-2010 4 osoby były zatrudnione na stanowiskach pracy, na których oznaczono 2-etyloheksan-1-ol o stężeniach ponadnormatywnych (obowiązująca wartość NDS – 160 mg/m³ oraz wartość NDSCh – 320 mg/m³), w tym 2 osoby były zatrudnione przy uprawach rolnych lub hodowli zwierząt (PKD 01) oraz 2 osoby w transporcie wodnym (PKD 50).

W 2013 r. nie odnotowano pracowników narażonych na stężenia 2-etyloheksan-1-olu przekraczające wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) oraz najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Działanie toksyczne na ludzi.

Obserwacje kliniczne

Działanie ostre i przedłużone

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie ma doniesień o ostrych zatruciach ludzi 2-etyloheksan-1-olem. W ostatnim dziesięcioleciu przeprowadzono na ochotnikach szereg badań dotyczących skutków chemosensorycznych narażenia na 2-etyloheksan-1-ol drogą oddechową, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rozróżnienie między podrażnieniem sensorycznym nerwu trójdzielnego (uważanym za niekorzystny skutek narażenia inhalacyjnego) i podrażnieniem receptorów węchowych (skutek będący przyczyną odczuwania dokuczliwości, lecz bez znaczenia klinicznego). Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że u ludzi działanie drażniące 2-etyloheksan-1-olu występuje, gdy stężenie związku już znacznie mniejsze niż wynikało to z wcześniejszych przewidywań na podstawie wyników badań na zwierzętach.

Dwie grupy ochotników (mężczyzn) narażano inhalacyjnie na 2-etyloheksan-1-ol. Każdy ochotnik był narażany trzykrotnie na różne stężenia badanej substancji (określane jako „małe”, „średnie” lub „duże”) przez 4 h. Kolejność przeprowadzonych sesji była losowa, a odstęp czasu między kolejnymi sesja-

mi wynosił co najmniej 2 dni. Zastosowano 2 różne scenariusze narażenia. Pierwsza grupa była narażana na zmienne stężenia substancji, tzn. „małe” stężenie było utrzymywane przez cały czas trwania narażenia na zbliżonym poziomie, natomiast stężenie „średnie” i „duże” zmieniało się w czasie sinusoidalnie [$f(t) = A_0 + \alpha \sin(2\pi t/60 + 1,5)$], podczas 4 h narażenia występowało 5 razy stężenie maksymalne (2-krotnie przekraczające ważone czasem stężenie średnie), a 4 razy stężenie minimalne. Zdaniem autorów taki przebieg stężenia w czasie dobrze odzwierciedla warunki narażenia na 2-etyloheksan-1-ol w środowisku pracy. Planując eksperyment, założono, że stężenie „małe” będzie wynosiło 8,1 mg/m³ (1,5 ppm), „średnie” 54,2 mg/m³ (10 ppm), a „duże” 108,4 mg/m³ (20 ppm). Stężenia zmierzone w poszczególnych sesjach nieznacznie się różniły od zaplanowanych i kształtowały się następująco:

– „małe”	średnia ważona 8,3 mg/m ³ (1,53 ppm) zakres 7,5 ÷ 8,6 mg/m ³ (1,39 ÷ 1,58 ppm)
– „średnie”	średnia ważona 57,6 mg/m ³ (10,63 ppm) zakres 6,7 ÷ 109,5 mg/m ³ (1,23 ÷ 20,20 ppm)
– „duże”	średnia ważona 118,6 mg/m ³ (21,88 ppm) zakres 9,5 ÷ 228 mg/m ³ (1,76 ÷ 42,07 ppm).

Druga grupa osób była narażana na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniach równych wymienionym wcześniej średnim ważonym, ale wszystkie stężenia były stałe w ciągu 4 h. W doświadczeniu brało udział 19 mężczyzn, którzy na podstawie badania kwestionariuszowego dotyczącego wrażliwości na czynniki chemiczne i środowiskowe, zostali zakwalifikowani jako osoby wrażliwe na działanie różnych substancji chemicznych (MCS, *multiple chemical sensitivity syndrome*) oraz 27 mężczyzn, którzy nie spełniali kryteriów MCS

(grupa kontrolna). Osoby biorące udział w eksperymencie nie zostały poinformowane, do jakiej grupy zostały zakwalifikowane. Grupa ochotników narażanych na zmienne stężenia była złożona z 12 osób z grupy MCS i 12 osób z grupy kontrolnej dobranych względem wieku – średni wiek w tej grupie wynosił 24 lata ($\pm 3,7$). Grupa osób narażona na stałe stężenia była złożona z 7 osób z MCS i 15 osób z grupy kontrolnej – średni wiek wynosił 23 lata ($\pm 2,1$). Przeprowadzono osobno analizy statystyczne eksperymentu, w którym ochotnicy byli narażani na stałe stężenia, oraz na zmienne stężenia (van Thriel i in. 2003; 2005; 2007).

Przeprowadzono badania kwestionariuszowe w celu wyznaczenia wskaźników subiektywnej oceny samopoczucia oraz występowania i nasilenia objawów związanych z ostrym działaniem substancji (van Thriel i in. 2003; 2005; 2007):

- ochotnicy oceniali samopoczucie w 7-punktowej skali (1 ÷ 7), ocena obejmowała 3 aspekty: stan napięcia (*tenseness*), zmęczenie i dokuczliwość
- subiektywne odczucie objawów ostrego narażenia badano rozszerzonym testem SPES (*swedish performance evaluation system*) – ochotnicy oceniali 29 objawów w 6-punktowej skali (0 ÷ 5). Do celów obliczeniowych objawy te pogrupowano następująco: działanie prenakrotyczne (4 objawy), podrażnienie receptorów węchowych (4), objawy związane z odczuwaniem złego smaku (3), objawy ze strony układu oddechowego (3), podrażnienie błon śluzowych nosa (5) lub oczu (7), inne objawy podrażnienia (3) – szczegółowo analizowano tylko 3 spośród ww. grup objawów: podrażnienie receptorów węchowych, podrażnienie nosa i podrażnienie oczu. Oceny dokonywano 50 min przed rozpoczęciem narażenia (punkt odniesienia), 9 razy

w trakcie narażenia (1; 26; 59; 85; 129; 145; 173; 199 i 232 min po rozpoczęciu narażenia – czasy te odpowiadały występowaniu kolejnych maksymalnych i minimalnych stężeń w podczas narażenia) oraz 52 min po zakończeniu narażenia.

- do oszacowania wskaźników intensywności odczuć zapachu 2-etyloheksan-1-olu oraz podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu zastosowano skalę LMS (*labeled magnitude scale*) kategoryalnie-współczynnikiem z 6 kategoriami intensywności od „zaledwie odczuwalny” do „najsilniejszy wyobraźalny”. Podczas narażenia trwającego 4 h ocenę przeprowadzano trzy razy: 65; 128 i 160 min od rozpoczęcia narażenia. Czasy zostały dobrane w ten sposób, że w momencie oceny stężenie zmienne 2-etyloheksan-1-olu osiągało w przybliżeniu wartość stężenia średniego ważonego czasem w grupie narażanej na zmienne stężenia substancji.

Pierwsze wyniki opracowane dla grupy 24 mężczyzn narażanych na 2-etyloheksan-1-ol o zmiennych stężeniach opublikowano w 2003 r. Średni poziom uzyskanych w badaniu samopoczucia wskaźników dokuczliwości wynosił 3,04 w przypadku narażenia na badaną substancję o średnim stężeniu oraz 3,2 w przypadku dużego stężenia (w skali 1 ÷ 7). W teście SPES w przypadku objawów podrażnienia receptorów węchowych średni poziom uzyskanych wskaźników wynosił odpowiednio: 1,87 i 1,78, natomiast w przypadku objawów podrażnienia sensorycznego oczu i nosa 0,69 i 0,99 (skala 0 ÷ 5). Autorzy nie podali wyników otrzymanych, gdy stężenie związku był małe. Należy podkreślić, że powyżej opisane wskaźniki uzyskano w przypadku stężeń 2-etyloheksan-1-olu mniejszych niż obecnie obowiązujące normatywy higieniczne. Zbadano przebieg wskaźników w czasie i korelację

z przebiegiem stężeń metodą analizy regresji nieliniowej. Wysoką korelację uzyskano w przypadku wskaźników dokuczliwości oraz objawów podrażnienia receptorów węchowych (współczynnik $R^2 = 0,73$ przy średnim stężeniu i $0,86$ przy dużym). Mniejszą korelację uzyskano dla objawów podrażnienia sensorycznego oczu i nosa (R^2 odpowiednio $0,67$ i $0,80$ w zależności od stężenia). Gdy rozpatrzono osobno wskaźniki związane z podrażnieniem nosa korelacja była znacznie lepsza (R^2 odpowiednio $0,92$ i $0,91$), natomiast znacznie mniejsze były współczynniki determinacji w przypadku wskaźników związanych z podrażnieniem oczu (R^2 odpowiednio $0,17$ i $0,57$), (van Thriel i in. 2003).

Bezpośrednio przed rozpoczęciem i po zakończeniu narażenia u badanych przeprowadzono badania oporów przepływu powietrza w nosie metodą rymomanometrii aktywnej przedniej. Przepływ powietrza przez jamę nosową zmniejszał się po każdym narażeniu, co świadczyło o obrzęku błony śluzowej jamy nosowej, ale jedynie w przypadku dużego stężenia związku zmiana była istotna statystycznie ($p < 0,01$). Pół godziny przed rozpoczęciem i bezpośrednio po zakończeniu każdej sesji pobierano popłuczyny nosowe i oznaczano zawartość neuropeptydu – substancji P uznanej za wskaźnik zapalenia neurogennego spowodowanego podrażnieniem nerwu trójdzielnego. Wzrost stężenia substancji P zaobserwowano po narażeniu na 2-etyloheksan-1-ol o średnim i dużym stężeniu, ale tylko wówczas, gdy stężenie związku było duże, wzrost ten był istotny statystycznie (van Thriel i in. 2003).

W latach 2005-2007 opublikowano rozszerzone wyniki opisanego wcześniej badania. Uwzględniono wskaźniki objawów ostrego narażenia uzyskane testem SPES w drugiej grupie ochotników, których narażano na 2-etyloheksan-1-ol o stałych stężeniach w czasie narażenia. Przeprowadzono również analizę wskaźników intensywności odczucia zapachu i podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej

i oczu. Do statystycznej oceny uzyskanych wyników zastosowano analizę wariancji (ANOVA), do analizy związku między objawami chemosensorycznymi (wg kwestionariusza SPES) i intensywnością odczuć w skali LMS użyto regresji linowej krokowej. W przypadku wskaźników uzyskanych testem SPES w obu grupach ochotników (narażanych na zmienne i na stałe stężenia) uzyskano statystycznie istotne zależności dawka-odpowiedź ($p < 0,01$) w przypadku wszystkich trzech analizowanych grup objawów (podrażnienie receptorów węchowych, chemosensoryczne podrażnienie nosa oraz oczu), chociaż w grupie narażonej na stałe stężenia związku różnice między wskaźnikami uzyskanymi podczas narażenia na różne poziomy stężenie były mniejsze. Taki sam poziom istotności ($p < 0,01$) otrzymano, analizując zależność przebiegu wskaźników uzyskanych testem SPES w zależności do przebiegu stężeń w czasie narażenia. Podczas 4 h narażenia obserwowano zmniejszenie wskaźników objawów związanych z podrażnieniem receptorów węchowych (adaptacja), wskaźniki objawów podrażnienia błon śluzowych nosa pozostawały na tym samym poziomie, natomiast w przypadku podrażnienia oczu zaobserwowano niewielki wzrost. Nie odnotowano różnic między osobami zakwalifikowanymi jako szczególnie wrażliwe na różne chemikalia (MCS) i osobami z grupy kontrolnej w grupie narażanej na zmienne stężenia związku, natomiast niewielki wzrost wskaźników uzyskanych w przypadku MCS w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej uzyskano w grupie narażanej na stałe stężenia na 2-etyloheksan-1-olu.

Analizując wskaźniki intensywności odczucia zapachu oraz podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu w skali LMS w zależności od wielkości stężenia 2-etyloheksan-1-olu, wykazano również zależność dawka-odpowiedź w obu badanych grupach ochotników ($p < 0,01$). W tabeli 1. zestawiono wartości median wskaźników dla poszczególnych skutków w zależności od scenariusza narażenia i stężenia 2-etyloheksan-1-olu. Zależność

dawka-odpowiedź była wyraźniej zaznaczona w przypadku narażenia na zmienne stężenia związku. W grupie narażanej na stałe stężenia 2-etyloheksan-1-olu różnice między uzyskanymi wskaźnikami przy narażeniu na średnie

i duże stężenia nie były istotne statystycznie. Nie odnotowano istotnych różnic wskaźników między osobami z grupy MCS a osobami z grupy kontrolnej (*van Thriel* i in. 2005).

Tabela 1.

Wartości wskaźników intensywności odczucia: zapachu, podrażnienia błon śluzowych nosa i podrażnienia oczu w skali LMS, uzyskane u ochotników narażanych na 2-etyloheksan-1-ol o zmiennych i stałych stężeniach (*van Thriel* i in. 2005)

Oceniany skutek narażenia	Stężenia zmienne			Stężenia stałe		
	8,3 mg/m ³ (1,53 ppm)	57,6 mg/m ³ (10,63 ppm)	118,6 mg/m ³ (21,88 ppm)	8,3 mg/m ³ (1,53 ppm)	57,6 mg/m ³ (10,63 ppm)	118,6 mg/m ³ (21,88 ppm)
Zapach	M	S	VS	M	S	VS
Podrażnienie nosa	W	M	S	W	M	M
Podrażnienie oczu	W	M	S	W	M	M

Objaśnienia:

W – słaby (*weak*); M – umiarkowany (*moderate*); S – silny (*strong*); VS – bardzo silny (*very strong*).

Za obiektywny i łatwy do zmierzenia wskaźnik podrażnienia oczu przyjęto częstość mrugania powiekami mierzoną elektromiograficznie (EMG). Ochotników narażano na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniach: 8,1; 54,2 lub 108,4 mg/m³ (1,5; 10 lub 20 ppm) przy zastosowaniu takich samych scenariuszy narażenia, jak w poprzednio opisanych badaniach (stężenia stałe lub w przypadku dwóch większych stężeń stężenia zmienne z 5 pikami podczas 4 h narażenia, przy czym maksymalne stężenie 2-krotnie przekraczało średnią ważoną czasem narażenia; każda osoba była narażana 3-krotnie na substancję o ww. stężeniach; kolejność sesji była losowa, a odstęp między sesjami wynosił co najmniej 2 dni). Jediną różnicą była inna liczba ochotników w eksperymencie ze stałymi stężeniami 2-etyloheksan-1-olu (8 MCS i 12 osób w grupie kontrolnej), w grupie narażanej na zmienne stężenia było 12 osób MCS i 12 kontrolnych. Do statystycznej oceny uzyskanych wyników zastosowano test ANOVA oraz analizę kontrastów. Analiza wariancji wykazała silną zależność stężenie-odpowiedź w obu eksperymentach ($p = 0,000$ przy stałych i przy zmiennych stężeniach). W obu grupach narażanych na 2-etyloheksan-1-ol o największych

stężeniach częstość mrugania powiekami uśredniona na 4 h wynosiła $20 \div 23/\text{min}$ i była około 2-krotnie większa niż podczas narażenia na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 8,1 mg/m³ (1,5 ppm).

W grupach narażanych na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 54,2 mg/m³ (10 ppm) częstość mrugania powiekami była większa jedynie w grupie narażanej na zmienne stężenia związku. Za pomocą innej metody statystycznej (analizy kontrastów) wykazano, że w przypadku narażenia na substancję o stałych stężeniach częstość mrugania powiekami przy największym stężeniu była istotnie większa niż przy średnim i małym stężeniu, natomiast nie było istotnej różnicy po narażeniu na związek o średnim i małym stężeniu. W przypadku zmiennego narażenia różnice częstości mrugania były istotne zarówno wówczas, gdy stężenie związku było duże i średnie, jak i wówczas, gdy było średnie i małe. Porównano również częstość mrugania podczas 5-minutowych przedziałów czasu odpowiadających minimalnemu oraz maksymalnemu stężeniu (po dwa takie przedziały czasu wydzielono na początku i pod koniec okresu narażenia trwającego 4 h). Za skutek szkodliwy uznano wzrost częstości

mrugania powiekami o 50%. W grupie narażonej na 2-etyloheksan-1-ol o średnim stężeniu 54,2 mg/m³ (10 ppm) o stężeniach pikowych wynoszących 108,4 mg/m³ (20 ppm) częstość mrugania w ciągu minuty wzrastała o 100% (o 12 mrugnięć na minutę), natomiast w grupie narażonej na średnie stężenie związku (108,4 mg/m³, 20 ppm) przy stężeniu pikowym 216,8 mg/m³ (40 ppm) o prawie 200% (o 20 mrugnięć na minutę). Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości mrugania powiekami między ochotnikami wrażliwymi na chemikalia (MSC) i pozostałymi. Częstość mrugania powiekami wzrastała w czasie trwania eksperymentu i nie obserwowano adaptacji w czasie narażenia, co jest spójne z wcześniejszymi doniesieniami, że w przypadku skutków wynikających z podrażnienia nerwu trójdzielnego nie obserwuje się adaptacji lub jest ona bardzo mała, w odróżnieniu od skutków wynikających z podrażnienia receptorów węchowych. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że wartość NOEL³ 2-etyloheksan-1-olu przy narażeniu przez 4 h wynosi poniżej 54,2 mg/m³ (10 ppm), (Kiesswetter i in. 2005).

W badaniu *Ernstgård* i in. grupę 14 mężczyzn i 16 kobiet narażano w losowej kolejności na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 1 mg/m³ przez 2 h lub na czyste powietrze (*Ernstgård* i in. 2010). U badanych osób oceniono ba-

daniem kwestionariuszowym (zastosowano wizualną skalę analogową VAS 1 ÷ 100 mm) subiektywne odczucie takich objawów, jak: wyczuwanie zapachu, podrażnienie oczu, nosa i gardła, uczucie duszności, bóle i zawroty głowy, zmęczenie oraz uczucie zatrucia. Nasilenie większości tych objawów nie wzrastało istotnie podczas narażenia na badaną substancję, jedynie wskaźniki wyczuwania zapachu i dyskomfortu spowodowanego podrażnieniem oczu były nieznacznie (7 mm vs. 0 przy braku narażenia), lecz statystycznie istotnie zwiększone (odpowiednio $p < 0,0001$ i $0,0006$). Wykonano także badania: częstości mrugania powiekami oczu (EMG), uszkodzeń nabłonka rogówki i spojówki metodą barwienia zielenią lizaminy, czasu przerwania przedrogówkowego filmu łzowego, badania popłuczyn nosowych, ryonometrię akustyczną i spirometrię oraz badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach DL_{CO} (badanie czynnościowe układu oddechowego, oceniające ilościowo przebieg dyfuzji gazów z pęcherzyków płucnych do płucnych naczyń włosowatych podczas oddychania z wykorzystaniem tlenku węgla jako gazu wskaźnikowego). W badaniach tych nie stwierdzono żadnych zmian związanych z narażeniem na 2-etyloheksan-1-ol.

Wyniki opisanych badań na ochotnikach zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2.
Skutki narażenia ochotników na 2-etyloheksan-1-ol drogą oddechową

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
1 (0,18)	– 14 mężczyzn i 16 kobiet – te same osoby narażano na 2-etyloheksan-1-ol lub na czyste powietrze w losowej kolejności – czas narażenia 2 h	– wskaźniki wyczuwania zapachu i dyskomfortu spowodowanego podrażnieniem oczu były nieznacznie (7 mm vs. 0 w grupie kontrolnej w 100 mm skali), lecz statystycznie istotnie zwiększone (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0006$) – częstość mrugania powiekami (EMG), uszkodzenia nabłonka rogówki i spojówki, czas przerwania przedrogówkowego filmu łzowego, badania popłuczyn nosowych, ryonometria akustyczna, spirometria, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach DL _{CO} – nie wykazano zmian w porównaniu z grupą kontrolną	<i>Ernstgård</i> i in. 2010

³ NOEL – największa badana dawka/stężenie substancji, przy których w badaniu nie zaobserwowano statystycznie znaczących skutków u narażonej populacji w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną.

cd. tab. 2.

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
8,3 (1,53)	– 7 MCS i 15 pozostałych osób lub – 12 MCS i 12 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie stałe	– wskaźnik intensywności odczucia zapachu w skali LMS „umiarkowany” – wskaźniki podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu w skali LMS „słabe”	<i>van Thriel</i> i in. 2003; 2005; 2007
54,2 (10)	– 8 MCS i 12 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie stałe	– średnia częstość mrugania nie była istotnie większa niż przy stężeniu 8,1 mg/m ³ (1,5 ppm)	<i>Kiesswetter</i> i in. 2005
54,2 (10)	– 12 MCS i 12 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie zmienne	– średnia częstość mrugania istotnie większa niż przy 8,1 mg/m ³ – w stężeniach pikowych (108,4 mg/m ³) częstość mrugania w ciągu minuty wzrastała o 100% (o 12/min) w stosunku do częstości odnotowanej przy 8,1 mg/m ³	<i>Kiesswetter</i> i in. 2005
57,6 (10,63)	– 7 MCS i 15 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie stałe	– wskaźnik intensywności odczucia zapachu w skali LMS „silny” – wskaźniki podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu w skali LMS „umiarkowane”	<i>van Thriel</i> i in. 2003; 2005; 2007
57,6 (10,63)	– 12 MCS i 12 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie zmienne	– wzrost stężenia substancji P w popłuczynach nosowych (nieistotny statystycznie) – zmniejszenie przepływu powietrza przez jamę nosową (nieistotne statystycznie) – średni wskaźnik subiektywnego odczucia dokuczliwości zapachu 3,04 w skali 1 ÷ 7 – średni wskaźnik subiektywnego odczucia objawów podrażnienia oczu i nosa 0,69 w skali 0 ÷ 5 (test SPES) – wskaźnik intensywności odczucia zapachu w skali LMS „silny” – wskaźniki podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu w skali LMS „umiarkowane”	<i>van Thriel</i> i in. 2003; 2005; 2007
108,4 (20)	– 8 MCS i 12 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie stałe	– uśredniona na 4 h częstość mrugania wynosiła 20 ÷ 23 (ok. 2-krotnie większa niż podczas ekspozycji na 8,1 mg/m ³) i była istotnie większa niż przy stężeniu 54,2 mg/m ³	<i>Kiesswetter</i> i in. 2005
108,4 (20)	– 12 MCS i 12 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie zmienne	– częstość mrugania wynosiła 20 ÷ 23 (ok. 2-krotnie większa niż przy 8,1 mg/m ³) i była istotnie większa niż przy 8,1 i 54,2 mg/m ³ – stężenia pikowe – 216,8 mg/m ³ , częstość mrugania wzrastała o prawie 200% (o 20/min) w stosunku do częstości przy najmniejszych stężeniach	<i>Kiesswetter</i> i in. 2005
118,6 (21,88)	– 7 MCS i 15 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie stałe	– wskaźnik intensywności odczucia zapachu w skali LMS „bardzo silny” – wskaźniki podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu w skali LMS „silne” – nie stwierdzono zmian w testach neuropsychologicznych	<i>van Thriel</i> i in. 2003; 2005; 2007

cd. tab. 2.

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
118,6 (21,88)	– 12 MCS i 12 pozostałych osób (mężczyźni) – czas narażenia 4 h – stężenie zmienne	– wzrost stężenia substancji P w popłuczynach nosowych ($p < 0,01$) – zmniejszenie przepływu powietrza przez jamę nosową ($p < 0,01$) – średni wskaźnik subiektywnego odczucia dokuczliwości zapachu 3,2 w skali 1 ÷ 7 – średni wskaźnik subiektywnego odczucia objawów podrażnienia oczu i nosa 0,99 w skali 0 ÷ 5 (test SPES) – wskaźnik intensywności odczucia zapachu w skali LMS „bardzo silny” (różnica istotna w porównaniu do wyników przy 57,6 mg/m ³) – wskaźniki podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu w skali LMS „silne” (różnica istotna w porównaniu do wyników przy 57,6 mg/m ³) – nie stwierdzono zmian w testach neuropsychologicznych	<i>van Thriel</i> i in. 2003; 2005; 2007

Próg zapachu 2-etyloheksan-1-olu wyznaczony w różnych badaniach mieści się w zakresie 0,4 ÷ 0,73 mg/m³ (*Ruth* 1986).

W badaniu działania uczulającego 2-etyloheksan-1-olu metodą Kligmana przeprowadzonym u 29 ochotników nie wykazano właściwości uczulających tej substancji. Użyty do badania 4-procentowy roztwór 2-etyloheksan-

-1-olu w oleju parafinowym działał słabo drażniąco na skórę (*Opdyke* 1979).

Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o skutkach przewlekłego narażenia ludzi na 2-etyloheksan-1-ol.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

2-Etyloheksan-1-ol wykazywał niewielką toksyczność ostrą. Wartości median dawek śmiertelnych substancji zestawiono w tabeli 3.

Nie wyznaczono wartości mediany stężeń śmiertelnych dla zwierząt laboratoryjnych. Grupy myszy, szczurów i świnek morskich (po 10 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie na pary alkoholu o stężeniu 1230 mg/m³ (227 ppm) przez 6 h. U zwierząt obserwowano: apatię, duszności, sinicę, brak koordynacji ruchów, chwiejny chód, ale wszystkie zwierzęta przeżyły okres obserwacji wynoszący 24 h (*Scala, Burtis* 1973). W innym eksperymencie dwie grupy szczurów (po trzy samce i trzy samice w grupie) narażano inhalacyjnie przez 4 h. W grupie zwierząt narażanych na

2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 890 mg/m³ nie odnotowano padnięć zwierząt w ciągu 7 dni od narażenia, natomiast, gdy stężenie związku wynosiło 5300 mg/m³ wszystkie zwierzęta padły w ciągu 48 h (*Bio/Dynamics* 1989). Stężenie powodujące u myszy OF1 narażanych na 2-etyloheksan-1-ol przez 5 min zmniejszenie częstości oddechów o 50% (RD₅₀) wynosiło 238 mg/m³ (44 ppm).

Wartości DL₅₀ po podaniu szczurom substancji do żołądka przekraczają 2000 mg/kg mc. *Scala i Burtis* przeprowadzili badanie toksyczności ostrej po podaniu dożołądkowym szczurom samcom Sprague-Dawley (po 5 zwierząt w grupie) substancji w dawkach od 0,032 do 10 ml/kg mc. (27 ÷ 8300 mg/kg mc.), (*Scala, Burtis* 1973). U zwierząt obserwowano zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego i trudności

z oddychaniem. Objawy te narastały wraz ze wzrostem dawki 2-etyloheksan-1-olu (brak bliższych informacji). Mediana dawek śmiertelnych wyznaczona w tym badaniu wynosiła 3730 mg/kg mc. Padnięcia zwierząt obserwowano w ciągu 24 h od podania alkoholu. Badanie sekcyjne zwierząt wykazało objawy silnego podrażnienia układu pokarmowego. U zwierząt, które przeżyły eksperyment, objawy ustępowały całkowicie 2 ÷ 3 dniach od zakończenia eksperymentu.

Tabela 3.
Wartości median dawek śmiertelnych 2-etyloheksan-1-olu

Droga podania	Gatunek zwierząt	Wartość DL ₅₀	Piśmiennictwo
Dożołądkowa	szczur	2049 mg/kg mc. ^a	<i>Smyth</i> i in. 1969
		3200 mg/kg mc.	<i>Hodge</i> 1943
		3250 mg/kg mc.	<i>Albro</i> 1975
		3290 mg/kg mc. ^b	<i>Schmidt</i> i in. 1973
		3700 mg/kg mc.	EPA 1962
		3730 mg/kg mc. ^c	<i>Scala, Burtis</i> 1973
	mysz	4620 mg/kg mc. ^d	<i>Schmidt</i> i in. 1974
		4010 mg/kg mc. ^e	<i>Schmidt</i> i in. 1974
		2500 ÷ 3220 mg/kg mc. ^f	<i>Schmidt</i> i in. 1974
		3580 ÷ 3830 mg/kg mc. ^g	<i>Schmidt</i> i in. 1974
		3768 mg/kg mc.	EPA 1981
		1470 mg/kg mc.	EPA 1962
	królik	1470 mg/kg mc.	EPA 1962
	świnka morska	1860 mg/kg mc.	<i>Schmidt</i> i in. 1974
Dermalna	szczur	> 3000 mg/kg mc. ^h	Huls Report... 1987
	królik	1980 mg/kg mc. ⁱ	<i>Smyth</i> i in. 1969
	świnka morska	> 2600 mg/kg mc. ^h	<i>Scala, Burtis</i> 1973
Dootrzewnowa	szczur	> 8300 mg/kg mc.	<i>Treon</i> 1963
		650 mg/kg mc.	<i>Hodge</i> 1943
		658 mg/kg mc. ^j	<i>Schmidt</i> i in. 1973
	mysz	937 mg/kg mc. ^k	<i>Schmidt</i> i in. 1974
		750 mg/kg mc. ^j	<i>Schmidt</i> i in. 1974
		780 mg/kg mc.	<i>Hodge</i> 1943
		891 mg/kg mc. ^k	<i>Schmidt</i> i in. 1973

Objaśnienia:

^a Carworth-Wistar, samce, obserwacja 14 dni; ^b samce, obserwacja 14 dni; ^c Sprague-Dawley, samce, obserwacja 7 ÷ 14 dni; ^d samice, obserwacja 1 dzień; ^e samice, obserwacja 2 dni; ^f samice, obserwacja 1 dzień; ^g samce, obserwacja 1 ÷ 2 dni; ^h obserwacja 14 dni; ⁱ New Zealand, samce, obserwacja 14 dni; ^j samice; ^k samce.

Samcom i samicom szczura Fisher oraz myszy B6C3F1 (po 10 zwierząt w grupie) podawano do żołądka wodną emulsję 2-etyloheksan-1-olu w dawkach: 0; 100; 330, 1000 lub 1500 mg/kg mc./dzień przez 11 dni. Wszystkie szczury przeżyły eksperyment, natomiast wśród myszy padła 1 samica w grupie kontrolnej, 1 samica w grupie, w której podawano 2-etyloheksan-1-ol w dawce 1000 mg/kg mc./dzień oraz 5 myszy (1 samiec i 4 samice) z grup, którym podawano związek w dawce 1500 mg/kg mc./dzień. Objawy kliniczne na-

rażenia obejmowały: zaburzenia koordynacji ruchowej (ataksję), ospałość, nieprawidłowe ułożenie ciała (u szczurów po dwóch największych dawkach, a u myszy jedynie po największej dawce). Dodatkowo w 10. dniu eksperymentu odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej masy ciała w grupie szczurów otrzymujących największą dawkę 2-etyloheksan-1-olu (*Astill* 1996a).

U szczurów odnotowano istotny wzrost względnej masy: wątroby, żołądka i nerek, a także zmniejszenie względnej masy śledziony

w grupach, w których podawano dawki 1000 lub 1500 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu. Zwiększenie względnej masy nerek wystąpiło również u samic otrzymujących dawkę 330 mg/kg mc./dzień związku. U zwierząt obu płci odnotowano istotne zwiększenie masy mózgu w grupach otrzymujących największą dawkę 2-etyloheksan-1-olu, a u samic również w grupie, której podawano dawkę 1000 mg/kg mc./dzień. Na podstawie wyników badania histopatologicznego wykazano: zmiany zapalne w przedłożądku u szczurów z grup, którym podawano dwie największe dawki 2-etyloheksan-1-olu, a ponadto obserwowano przerost hepatocytów (u 1/10 samic z grupy otrzymującej 1000 mg/kg mc./dzień oraz u 8/10 samców i samic z grup otrzymujących największą dawkę), zmiany w śledzionie – zanik miazgi białej (u 5/10 samic z grupy otrzymującej dawkę 1000 mg/kg mc./dzień oraz u 9/10 samców i wszystkich samic z grup otrzymujących największą dawkę 2-etyloheksan-1-olu), a także zanik grasicy (u 2/10 samców i 1/10 samic po dawce 330 mg/kg mc./dzień, 2/10 samców i 5/10 samic po dawce 1000 mg/kg mc./dzień oraz u 10/10 samców i 8/10 samic po dawce 1500 mg/kg mc./dzień). Na podstawie wyników badania biochemicznego krwi wykazano: spadek aktywności aminotransferazy alaninowej (o 20% u samców po dawce 1500 mg/kg mc./dzień), zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi (o 30% u samców i 32% u samic w grupach otrzymujących dawkę 1500 mg/kg mc./dzień oraz o 28% u samców i 17% u samic w grupach otrzymujących związek w dawce 1000 mg/kg mc./dzień), a także zmniejszoną liczbę retikulocytów w krwi (o 44% u samców i 55% u samic w grupach otrzymujących 2-etyloheksan-1-ol w dawce 1500 mg/kg mc./dzień oraz o 28% u samców i 33% u samic w grupach otrzymujących dawkę 1000 mg/kg mc./dzień), (Astill i in. 1996a).

U myszy nie odnotowano zmian parametrów biochemicznych i hematologicznych. Na podstawie wyników badań histopatologicz-

nych stwierdzono następujące zmiany: ogniska zapalne w przedłożądku (u 7/10 samców i 5/10 samic po dawce 1500 mg/kg mc./dzień oraz u 3/10 samców i 2/10 samic po dawce 1000 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu), przerost hepatocytów (u 9/10 samców i 5/10 samic po dawce 1500 mg/kg mc./dzień oraz u 1/10 samców i 1/10 samic po dawce 1000 mg/kg mc./dzień), ogniska martwicze w komórkach wątrobowych (u 1/10 samców i 1/10 samic w grupach otrzymujących największą dawkę 2-etyloheksan-1-olu) oraz gigantyczne komórki dwustronne w kanalikach jądrowych (u 2/10 samców po największej dawce). U myszy, które padły w trakcie eksperymentu, obserwowano: nacieki z komórek tłuszczowych w wątrobie, zapalenie nerek i rozszerzenie kanalików nerkowych (Astill i in. 1996a).

Szczurom Fisher 344 podawano do żołądka dawki: 100; 320 lub 950 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu przez 21 dni (brak informacji o liczbie zwierząt w grupie). U zwierząt obu płci, którym podawano największą dawkę 2-etyloheksan-1-olu, odnotowano istotne zmniejszenie masy ciała zwierząt i wzrost względnej masy wątroby. Ponadto, istotne zwiększenie względnej masy wątroby odnotowano u samic, którym podawano dawkę 320 mg/kg mc./dzień związku. Zaobserwowano zależny od wielkości dawki wzrost utleniania palmitoilo-CoA niezależnego od cyjanków u samic tylko po największej dawce 2-etyloheksan-1-olu (950 mg/kg mc./dzień), a u samców po dawkach 320 lub 950 mg/kg mc./dzień – parametr ten był oznaczany jako marker proliferacji peroksysomów (Hodgson 1987). Zbliżone wyniki (wzrost względnej masy wątroby i wzrost frakcji peroksysomów w wątrobie) uzyskali Barber i Topping, którzy przez 21 dni podawali zgłębnikiem szczurom dawkę 1000 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu oraz Keith i in. w eksperymencie przeprowadzonym na szczurach i myszach obu płci, którym podawano do żołądka dawki: 0; 140; 350; 700; 1050 lub 1750 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu

przez 14 dni (*Barber, Topping 1995; Keith i in. 1992*).

Smyth i in. wyznaczyli wartość DL_{50} związku po podaniu dawki 1980 mg/kg mc. 2-etyloheksan-1-olu królikom samcom na skórę (*Smyth i in. 1969*). Według nowszych badań *Scali i Burtisa* wartość DL_{50} po podaniu dermalnym 2-etyloheksan-1-olu przekracza 2600 mg/kg mc., co oznacza, że zgodnie z kryteriami klasyfikacji obowiązującymi w Unii Europejskiej (CLP) substancja nie wymaga klasyfikacji do klasy zagrożenia „toksyczność ostra” (*Scala, Burtis 1973*).

Po podaniu królikom na skórę (po 4 zwierzęta w grupie) dawek: 0,10; 0,316; 1,00 lub 3,16 ml/kg mc. (83; 262; 830 lub 2620 mg/kg mc.) 2-etyloheksan-1-olu obserwowano w ciągu 24 h podrażnienie skóry ocenione jako umiarkowane w 4-stopniowej skali (małe, umiarkowane, widoczne, silne). Natomiast w ciągu 7 dni obserwacji nie odnotowano wystąpienia objawów związanych z układowym działaniem badanej substancji (*Scala, Burtis 1973*).

Wkroplenie do oka królikom 0,1 ml nierozcieńczonego 2-etyloheksan-1-olu powodowało silne podrażnienie widoczne po 24 i 72 h. Po 7 dniach objawy podrażnienia ustąpiły (*Scala, Burtis 1973*).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczury rasy Wistar (grupy po 10 samców i samic w wieku 7 tygodni) narażano inhalacyjnie na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniach odpowiednio: 81; 217 lub 650 mg/m³ (15; 40 lub 120 ppm) 6 h/dzień, przez 90 dni. W grupach zwierząt narażanych nie zaobserwowano zależnych od stężenia 2-etyloheksan-1-olu zmian: masy ciała, przyrostów masy ciała ani zwiększonej liczby padnięć zwierząt w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Wyniki badań biochemicznych krwi (badano: stężenie sodu, potasu, chlorków, fosforanów nieorganicznych, wapnia, mocznika, kreatyniny, glukozy, bilirubiny całkowitej, protein, albumin,

globulin, triglicerydów, cholesterolu, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej) i hematologicznych (badano: liczbę krwinek białych, czerwonych, stężenie hemoglobiny, średnie stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi) również nie wykazały różnic w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej. W badaniach sekcyjnych nie odnotowano zależnych od narażenia zmian makroskopowych. Także na podstawie wyników badań histopatologicznych nie wykazano zmian, które mogłyby być skutkiem narażenia. W homogenatach wątroby zwierząt narażanych nie zaobserwowano wzrostu utleniania palmitoil-CoA niezależnego od cyjanków – parametr ten był oznaczany jako marker proliferacji peroksy-somów. Stężenie 2-etyloheksan-1-olu wynoszące 650 mg/m³ (120 ppm) autorzy uznali za wartość NOAEL w warunkach eksperymentu (*Klimisch i in. 1998*).

Szczurom F344 i myszom B63F1 (po 10 samców i samic w grupie) podawano dożołądkowo przez 13 tygodni dawki: 0 (grupa kontrolna); 25; 125; 250 lub 500 mg/kg mc./dzień wodnej emulsji 2-etyloheksan-1-olu. U szczurów po największej dawce odnotowano zmniejszenie przyrostu masy ciała o 7% u samców od 4. tygodnia eksperymentu i o 6% u samic od 11. tygodnia. Obserwowano również zmniejszoną aktywność ALT w surowicy krwi samic (o 30% i 36% po 2 największych dawkach), a po największej dawce 2-etyloheksan-1-olu zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy szczurów obu płci (o 16% u samic i 13% u samców), a także zmniejszenie stężenia białka całkowitego i albumin u samców (o 13%). Istotne zmiany względnej masy narządów (mózgu, nerek, wątroby, żołądka i jąder) w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej wystąpiły u szczurów otrzymujących 2 największe dawki 2-etyloheksan-1-olu (zwiększenie względnej masy mózgu jedynie u samców po największej dawce). Na podstawie wyników badań sekcyjnych wykazano zmiany makroskopowe u szczurów (w przedżołądku) i u myszy (w żołądku) otrzymujących największą dawkę substancji. Zmiany mikroskopowe,

ograniczone do przedżołądka i wątroby, wystąpiły tylko po dawce 500 mg/kg mc./dzień. Aktywność niezależnego od cyjanków palmitoilo-CoA w wątrobie (wyrażona w nmol/min/mg białka) była zwiększona u szczurów obu płci po największej dawce 2-etyloheksan-1-olu, co wskazuje na proliferację peroksysomów. Nie odnotowano zmian w śledzionie i w grasicy narażanych zwierząt ani zmian behawioralnych. U myszy jedynie u samców po 2 największych dawkach zaobserwowano wzrost względnej masy wątroby i żołądka. U 2/10 samców i 1/10 samic z grup otrzymujących największą dawkę badanej substancji stwierdzono ogniskowe zrogowacenia w przedżołądku. Na podstawie powyższych obserwacji autorzy uznali dawkę 125 mg/kg mc. za wartość NOAEL u obu gatunków zwierząt (Astill 1996a).

Z przewlekłych badań na myszach i szczurach, przeprowadzonych w celu zbadania rakotwórczego działania 2-etyloheksan-1-olu, w dalszej części artykułu opisano jedynie obserwacje nie związane z rakotwórczością tej substancji.

Myszom B63F1 (po 50 samców i samic w grupie) podawano dożołądkowo przez 24 miesiące dawki: 0 (grupa kontrolna); 50; 200 lub 750 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu. 2-Etyloheksan-1-ol podawano w postaci emulsji w wodzie redestylowanej z dodatkiem Cremophoru (środku powierzchniowo czynnego). Wśród zwierząt obu płci otrzymujących największą dawkę obserwowano znaczną liczbę padnięć zwierząt, dlatego przerwano podawanie substancji w 78. tygodniu. Spożycie pokarmu było istotnie zmniejszone w grupie zwierząt otrzymujących największą dawkę alkoholu. Przyrost masy ciała myszy był istotnie mniejszy w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej u samic

po dawce 750 mg/kg mc./dzień i u samców po dawkach 200 lub 750 mg/kg mc./dzień. Po największej dawce u samców odnotowano wzrost względnej masy: żołądka, nerek, mózgu i jąder, a u samic: żołądka, wątroby, nerek i mózgu. Nie obserwowano zmian względnej masy narządów po mniejszych dawkach 2-etyloheksan-1-olu, poza niewielkim wzrostem masy jąder w grupach otrzymujących dawki 50 lub 200 mg/kg mc./dzień związku (Astill 1996b).

Szczurom F344 (po 50 samców i samic w grupie) podawano dożołądkowo dawki: 0 (grupa kontrolna); 50; 150 lub 500 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu przez 24 miesiące. Sposób podania substancji był taki sam jak w opisanym wcześniej eksperymencie na myszach. W grupie otrzymującej największą dawkę obserwowano zwiększoną liczbę padnięć zwierząt, która wynosiła u samic 52%, a u samców 38%. Spożycie pokarmu nie różniło się w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej, przyrost masy ciała samców był istotnie mniejszy we wszystkich narażanych grupach, natomiast samic w grupach otrzymujących dwie większe dawki 2-etyloheksan-1-olu. U zwierząt obu płci w grupach otrzymujących 2 największe dawki 2-etyloheksan-1-olu odnotowano istotny statystycznie wzrost względnej masy: żołądka, nerek i mózgu. Ponadto, u samic z tych grup zaobserwowano istotny wzrost względnej masy wątroby, a u samic otrzymujących dawkę 50 mg/kg mc./dzień związku odnotowano niewielki, ale istotny statystycznie wzrost względnej masy żołądka. Obserwacje kliniczne zwierząt wykazały ogólne pogorszenie kondycji i trudności w oddychaniu. U zwierząt otrzymujących dawki 500 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu zaobserwowano ogniskowe uszkodzenia i odbarwienia płuc (Astill 1996b).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W zdecydowanej większości testów przeprowadzonych na bakteriach (*Salmonella*

Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 2637; *Escherichia coli* WP2uvrA, *Bacillus subtilis* H17, M45) niestwierdzono działania mutagennego 2-etyloheksan-1-olu (Agarwal

i in. 1985; Barber i in. 1985; DiVincenzo i in. 1983; 1985; Kirby 1983; McGinty i in. 2010; Shimizu i in. 1985; Tomita i in. 1982; Warren i in. 1982; Zeiger i in. 1982). Dodatkowo wyniki uzyskano jedynie w dwóch badaniach – na *S. Typhimurium* TA100 w badaniu wrażliwości na 8-azaguaninę (Seed 1982) oraz na *B. subtilis* HA101(rec+) i Rec-4 (rec-) w teście rekombinacji (Saido i in. 2003).

W badaniach na liniach komórkowych ssaków 2-etyloheksan-1-ol nie wykazywał działania mutagennego na komórki chłoniaka myszy, nie powodował nieplanowej syntezy DNA w hepatocytach szczura ani transformacji komórek nowotworowych w komórkach Balb 3T3 myszy po aktywacji metabolicznej. 2-Etyloheksan-1-ol nie powodował także wzrostu częstości aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego (Hodgson i in. 1982; Kirby i in. 1983; McGinty 2010; Philips i in. 1982).

W badaniach w warunkach in vivo (test mikrodźwowy i badanie dominujących mutacji letalnych u myszy, badanie cytogenetyczne komórek szpiku kostnego i badanie transformacji komórek nowotworowych u szczurów) uzyskano wyniki ujemne (Astill i in. 1986; Barber i in. 1985; McGinty 2010; Putman i in. 1983; Rushbrook i in. 1982).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych oceniających działanie rakotwórcze 2-etyloheksan-1-olu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Rakotwórcze działanie 2-etyloheksan-1-olu zbadano w eksperymencie długoterminowym na szczurach i myszach. W opisanych poniżej warunkach badania 2-etyloheksan-1-ol nie wykazywał działania rakotwórczego na szczury, natomiast w przypadku samic myszy obserwo-

wano słabe działanie onkogenne, choć uzyskane wyniki nie były jednoznaczne (Astill i in. 1996b).

Szczurom F344 (po 50 samców i samic w grupie) podawano dożołądkowo 2-etyloheksan-1-ol w dawkach 50, 150 lub 500 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydzień, przez 24 miesiące. Badaną substancję podawano w postaci emulsji w wodzie redestylowanej z dodatkiem 0,005% Cremophoru EL (środek powierzchniowo czynny). Jednej z 2 grup kontrolnych podawano nośnik, a drugiej tylko wodę. W grupach zwierząt narażanych nie stwierdzono wzrostu liczby przypadków nowotworów zarówno łagodnych, jak i złośliwych, w porównaniu z grupami kontrolnymi (Astill i in. 1996b).

Myszom B63F1 (po 50 samców i samic w grupie) podawano w ciągu 18 miesięcy dożołądkowo dawki: 50; 200 lub 750 mg/kg mc./dzień 2-etyloheksan-1-olu przez 5 dni w tygodniu. Sposób podania substancji był taki sam jak w opisanym wcześniej eksperymencie na szczurach. U samic w grupie otrzymującej największą dawkę badanej substancji stwierdzono wzrost liczby przypadków raka wątrobowokomórkowego (5/50) oraz ognisk zasadochłonnych w wątrobie (6/50) – różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, którym podawano sam nośnik, natomiast nie były istotne w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, w której podawano tylko wodę (Astill i in. 1996b).

Działanie na rozrodczość

Działanie na rozrodczość ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań oceniających działanie 2-etyloheksanolu na rozrodczość ludzi.

Działanie na rozrodczość zwierząt

W większości badań nie wykazano negatywnego wpływu 2-etyloheksan-1-olu na układ

rozrodczy zwierząt laboratoryjnych, chociaż u szczurów i myszy w przypadku przewlekłego narażenia obserwowano wzrost masy jąder oraz zanik prostaty u szczurów.

Szczurom Sprague-Dawley (6 zwierząt) w wieku 35 dni podawano dożyłdkowo dawkę 2,7 mmol/kg mc. (352 mg/kg mc.) 2-etyloheksan-1-olu w glikolu propylenowym przez 5 dni. U narażonych szczurów nie stwierdzono ani zmiany względnej masy jąder i prostaty w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych, którym podawano sam glikol propylenowy, ani wzrostu liczby uszkodzeń spermatocytów i spermatyd (Sjöberg i in. 1986). Nie wykazano również żadnego negatywnego wpływu 2-etyloheksan-1-olu na niedojrzałe komórki płciowe ani komórki Sertoliego u 4 szczurów samców, którym podano jednorazowo zgłębnikiem dawkę 167 mg/kg mc. związku w 3. dniu życia (Li i in. 2000). Natomiast w badaniu długoterminowym, opisanym szczegółowo w rozdziale dotyczącym rakotwórczości, stwierdzono istotny wzrost masy jąder u myszy narażanych na 2-etyloheksan-1-ol we wszystkich badanych grupach (dawki: 50; 200 lub 750 mg/kg mc./dzień) i szczurów w grupie otrzymującej największą dawkę 2-etyloheksan-1-olu (500 mg/kg mc./dzień). U szczurów w tej grupie zaobserwowano również zanik prostaty, natomiast u myszy skutek ten nie wystąpił (Astill i in. 1996b).

W badaniach w warunkach *in vitro* nie stwierdzono szkodliwego wpływu 2-etyloheksan-1-olu na komórki Sertoliego i plemniki szczurów (Sjöberg i in. 1986; Williams, Foster 1988).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne 2-etyloheksan-1-olu badano na szczurach i myszach po narażeniu drogą pokarmową oraz na szczurach po narażeniu inhalacyjnym i dermalnym. Szeroki zakres podejmowanych badań wynikał z tego, że omawiany alkohol jest jednym z metabolitów ftalanu di(2-etyloheksylu), który jest substancją o udowodnionym szkodliwym działaniu na płód. Wyniki badań opisanych w dalszej części artykułu wskazują na to, że działanie embriotoksyczne i teratogenne

2-etyloheksanolu może występować jedynie w dawkach toksycznych dla matek. 2-Etyloheksan-1-ol nie jest więc odpowiedzialny za szkodliwe działanie ftalanu di(2-etyloheksylu) na płód.

Ritter i in. podawali 2-etyloheksan-1-ol dożyłdkowo ciężarnym szczurom Wistar, jednorazowo w 12. dniu ciąży, w dawkach: 0 (grupa kontrolna); 6,25 lub 12,5 mmol/kg mc. (odpowiednio: 0; 814 lub 1628 mg/kg mc.). W 20. dniu eksperymentu zbadano 7 miotów z każdej grupy. Zaobserwowano istotny statystycznie i zależny od dawki wzrost liczby wad rozwojowych (odpowiednio 0% w grupie kontrolni oraz 2 i 22% w grupach badanych) i zmniejszenie masy płodów. Wyniki tego badania są trudne do oceny ze względu na brak informacji o skutkach narażenia dla matek (Ritter i in. 1987).

Ciężarnym szczurom Wistar (10 samic w grupie) podawano dawki: 0 (grupa kontrolna); 1; 5 lub 10 mmoli 2-etyloheksan-1-olu/kg mc./dzień (odpowiednio: 0; 130; 650 lub 1300 mg/kg mc./dzień), od 6. do 15. dnia ciąży. Po największej dawce obserwowano zwiększoną liczbę resorpcji i strat postimplantacyjnych, jednak dawka ta była jednocześnie silnie toksyczna dla matek (padło 6 z 10 zwierząt). W grupie otrzymującej dawkę 650 mg/kg mc./dzień związku odnotowano istotne zmniejszenie masy ciała noworodków w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej ($p < 0,05$) i nieistotny statystycznie wzrost liczby przypadków opóźnienia kostnienia, jednocześnie zaobserwowano pierwsze objawy toksyczności dla matek (nastroszona sierść u 2 zwierząt). Najmniejsza dawka 2-etyloheksan-1-olu (130 mg/kg mc./dzień) nie powodowała skutków toksycznych ani dla płodów, ani dla matek (Hellwig, Jäckh 1997).

Podawanie 2-etyloheksan-1-olu ciężarnym myszom Swiss CD-1 (25 ÷ 28 zwierząt w grupie) z paszą o stężeniach: 0- (grupa kontrolna); 0,009-; 0,03- lub 0,09-procentowych (autorzy podają, że dawki substancji wynosiły odpowiednio: 17; 60 lub 194 mg/kg mc./dzień), od 1. do 17. dnia ciąży, nie spowodowało żadnych

objawów toksyczności u matek, nie obserwowano także działania embriotoksycznego ani teratogennego związku (NTP 1991b; Price i in. 1991).

Nelson i in. grupę 15 ciężarnych samic szczura Sprague-Dawley narażali inhalacyjnie na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 850 mg/m³, 7 h/dzień. U matek odnotowano zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu, ale nie obserwowano objawów toksyczności rozwojowej (Nelson i in. 1988; 1989).

Tyl i in. podawali od 9. do 15. dnia ciąży na skórę ciężarnym szczurom F344 dawki: 0 (grupa kontrolna); 252; 420; 840; 1680 lub 2520 mg/kg mc./dzień (po 25 zwierząt w grupie), przez 6 h dziennie. Zaobserwowano działanie drażniące na skórę u zwierząt, którym podawano 420 mg/kg mc./dzień lub więcej badanej substancji oraz istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała płodów przy dwóch największych dawkach, ale nie odnotowano żadnych innych objawów toksyczności rozwojowej (Tyl i in. 1992).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W warunkach narażenia zawodowego 2-etyloheksan-1-ol może wchłaniać się głównie drogą inhalacyjną i przez skórę.

Wyznaczona w warunkach in vitro szybkość wchłaniania 2-etyloheksan-1-olu przez skórę wynosiła 0,22 ± 0,09 mg/cm²/h w przypadku skóry szczura oraz 0,038 ± 0,014 mg/cm²/h w przypadku warstwy rogowej skóry ludzkiej. Stała przenikalności przez skórę szczura jest prawie 6-krotnie większa – 2,59 ± 1,1 · 10⁻⁴ cm/h dla szczura i 4,54 ± 1,66 · 10⁻⁵ cm/h dla warstwy rogowej skóry ludzkiej (Barber i in. 1992).

Po podaniu 1000 mg [¹⁴C]2-etyloheksan-1-olu/kg mc. na skórę szczurów F344 po 6 h wchłonęło się tylko około 5% substancji (Deisinger i in. 1994).

W piśmiennictwie nie znaleziono informacji o rozmieszczeniu opisywanej substancji w organizmie.

Metabolizm i wydalanie

Deisinger i in. badali metabolizm i wydalanie znakowanego izotopem [¹⁴C]2-etyloheksan-1-olu (Deisinger i in. 1994). Szczurom F344 samicom (po 4 zwierzęta w grupie) podawano:

- zgłębnikiem do żołądka jednorazową dawkę 50 mg/kg mc. 2-etyloheksan-1-olu

- zgłębnikiem do żołądka jednorazową dawkę 500 mg/kg mc. 2-etyloheksan-1-olu
- przez kolejnych 14 dni podawano dożołądkowo po 50 mg/kg mc./dzień nieznakowanego izotopowo 2-etyloheksanolu, a następnie 15. dnia podano jednorazową dawkę 50 mg/kg mc. [¹⁴C]2-etyloheksan-1-olu
- 1000 mg/kg mc. 2-etyloheksan-1-olu na skórę w warunkach okluzyjnych na 6 h
- dawkę 1 mg/kg mc. dożylnie w soli fizjologicznej.

Po podaniu dożołądkowym, bez względu na wielkość dawki i sposób podania, obserwowano zbliżony profil wydalania 2-etyloheksan-1-olu z organizmu zwierząt. W ciągu 96 h około 56 ÷ 59% dawki radioaktywnego izotopu uległo wydalaniu z moczem (większość w ciągu pierwszych 24 h od podania i jedynie do 2% w okresie 24 ÷ 96 h), a 13 ÷ 15% z kałem (głównie w okresie 8 ÷ 24 h od podania). Od 8 do 14% podanej dawki uległo wydalaniu z powietrzem wydychanym w postaci ditlenku węgla (po dawce 50 mg/kg mc. większość uległa wydalaniu w ciągu pierwszych 8 h, natomiast w przypadku dawki 500 mg/kg mc. w czasie 8 ÷ 24 h).

Jak już wspomniano, po podaniu dermalnym

2-etyloheksan-1-olu wchłonięciu uległo tylko około 5% podanej dawki. W ciągu 96 h od podania wydalilo się: około 3,3% z moczem, z kałem 0,6%, a z powietrzem wydychanym około 1,2% podanej dawki, z czego 0,4% w postaci CO₂, a 1,4% w postaci lotnych substancji organicznych.

Po podaniu dożylnym także większość substancji uległa wydaleniowi z moczem, około 53% podanej dawki w ciągu 96 h (ponad 40% w ciągu pierwszych 24 h). Prawie 23% dawki wydalilo się w postaci ditlenku węgla z powietrzem wydychanym, a niecałe 4% z kałem.

Po podaniu 2-etyloheksan-1-olu drogą pokarmową i na skórę w moczu zwierząt zidentyfikowano glukuronidy następujących kwasów: 2-etyloheksanowego, 2-etylo-5-hydroksyheksanowego, 2-etylo-6-hydroksyheksanowego, 2-etyloheks-5-enowego, 2-etyloheksano-1,6-diowego oraz lakton kwasu 2-etylo-5-hydroksyheksanowego, heptan-2-oni heptan-4-on. W przypadku podania drogą pokarmową dużej dawki 2-etyloheksan-1-olu (500 mg/kg mc.), dominującym metabolitem był kwas 2-etyloheksanowy, natomiast w pozostałych przypadkach kwas 2-etyloheksano-1,6-diowy.

Według autorów pierwszym etapem metabo-

lizmu 2-etyloheksan-1-olu jest enzymatyczne utlenienie alkoholu do kwasu 2-etyloheksanowego przez system dehydrogenaz (*Deisinger* i in. 1994).

Albro po podaniu dożołądkowym [¹⁴C]2-etyloheksan-1-olu szczurom CD samcom stwierdził, że izotop ¹⁴C był szybko wydalany głównie z moczem (80 ÷ 82%), ale również z kałem (8 ÷ 9%) oraz z powietrzem wydychanym w postaci CO₂ (6 ÷ 7%), (*Albro* 1975). Całkowita eliminacja z organizmu następowała w ciągu 28 h od podania. Głównym metabolitem w moczu był kwas 2-etyloheksanowy powstający w wyniku utlenienia 2-etyloheksan-1-olu przez dehydrogenazy. Stwierdzono ponadto, że ilość ¹⁴CO₂ w wydychanym powietrzu odpowiada ilości hepta-2-onu i heptan-4-onu w moczu, metabolity te powstają w wyniku dekarboksylacji i częściowej β-oksydacji kwasu 2-etyloheksanowego. W moczu zidentyfikowano także kwasy: 2-etylo-5-hydroksyheksanowy, 2-etylo-5-oksoheksanowy i 2-etyloheksano-1,6-diowy, które powstają w wyniku dalszych przemian kwasu 2-etyloheksanowego. W postaci niezmienionej z moczem było wydalane mniej niż 3% 2-etyloheksan-1-olu.

TOKSYKOKINETYKA

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o mechanizmie działania toksycznego 2-etyloheksan-1-olu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Przeprowadzono szereg badań ludzi przebywających przez dłuższy czas w budynkach niemieszkalnych (budynki biurowe, szpitale, szkoły, uczelnie), w których stwierdzano zwiększone stężenie m.in. 2-etyloheksan-1-olu wydzielającego się z materiałów budowlanych i wyposażenia. Opisywano występowanie takich objawów, jak: podrażnienie górnych

dróg oddechowych i oczu, kaszel oraz bóle głowy (*Kamijima* i in. 2002; *Putus* i in. 2004; *Wieslander* i in. 1999; 2010), zwiększoną częstość infekcji wirusowych układu oddechowego (*Putus* i in. 2004) oraz występowania astmy (*Norbäck* i in. 2000; *Tuomainen* i in. 2004). Należy podkreślić, że w powietrzu wewnątrz budynków występowało jednocześnie wiele

substancji (inne lotne związki organiczne, formaldehyd, amoniak), więc nie można jednoznacznie powiązać stwierdzanych objawów z 2-etyloheksan-1-olem, chociaż jest to jedna z substancji uważanych za przyczynę obja-

wów, tzw. zespołu chorego budynku (SBS, *sick building syndrome*).

Kofeina wzmacniała działanie teratogenne 2-etyloheksan-1-olu obserwowane w opisanym wcześniej badaniu na szczurach (*Ritter* i in. 1987).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabeli 2. zestawiono skutki narażenia inhalacyjnego ochotników na 2-etyloheksan-1-ol w zależności od wielkości stężenia. Narażenie ochotników na substancję w stężeniu 1 mg/m³ przez 2 h (*Ernstgård* i in. 2010) oraz o stężeniu 8,3 mg/m³ przez 4 h (*van Thriel* i in. 2003; 2005; 2007) powodowało niewielki wzrost wskaźników subiektywnych odczuć zapachu i podrażnienia.

Przy średnim ważonym stężeniu 2-etyloheksan-1-olu wynoszącym 54,2 mg/m³ odnotowano istotne zwiększenie uśrednionej w czasie częstości mrugania powiekami, co świadczyło o podrażnieniu oczu, ale jedynie w eksperymencie, w którym zastosowano scenariusz narażenia na stężenie zmienne w czasie 4-godzinne narażenia (*Kiesswetter* i in. 2005). Przy narażeniu na stałe stężenie 2-etyloheksan-1-olu wynoszące 57,6 mg/m³ wskaźniki podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu określono jako „umiarkowane” w skali LMS, przy jednoczesnym wskaźniku intensywności odczucia zapachu określonym jako „silny” wg tej samej skali. W przypadku narażenia na substancję w sinusoidalnie zmiennym stężeniu przy średnim ważonym stężeniu wynoszącym 57,6 mg/m³

obserwowano dodatkowo wzrost stężenia substancji P w popłuczynach nosowych i zmniejszenie przepływu powietrza przez jamę nosową, skutki te nie były istotne statystycznie (*van Thriel* i in. 2003; 2005; 2007).

W grupach ochotników narażanych na 2-etyloheksan-1-ol, zarówno przy stałym stężeniu wynoszącym 108,4 mg/m³, jak i przy zmiennym w czasie stężeniu (średnia ważona wynosiła 108,4 mg/m³), uśrednione w czasie eksperymentu częstości mrugania powiekami były 2-krotnie większe niż przy stężeniu 8,1 mg/m³, a w stężeniach pikowych wynoszących 216,8 mg/m³ częstość mrugania wzrastała prawie 3-krotnie (*Kiesswetter* i in. 2005). U ochotników narażonych na badaną substancję o stężeniu 118,6 mg/m³ wskaźniki podrażnienia błon śluzowych nosa i oczu w skali LMS były „silne”, a wskaźnik intensywności odczucia zapachu „bardzo silny”. Przy zastosowaniu narażenia na zmienne w czasie stężenie stwierdzono wzrost stężenia substancji P w popłuczynach nosowych oraz zmniejszenie przepływu powietrza przez jamę nosową – skutki te były istotne statystycznie $p < 0,01$ (*van Thriel* i in. 2003; 2005; 2007).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W tabeli 4. zestawiono wartości normatywów higienicznych 2-etyloheksan-1-olu w poszczególnych państwach. Wartości najwyższych

dopuszczalnych stężeń (NDS) 2-etyloheksan-1-olu wynoszą od 5 mg/m³ (Belgia) do 270 mg/m³ (Holandia). W Polsce dotychczas obowiązuje wartość NDS równa 160 mg/m³ oraz wartość chwilowa najwyższego

dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) – 320 mg/m³. Wartości te zostały ustalone przez Zespół Ekspertów w 2003 r. na podstawie wartości NOAEL dla działania układowego 2-etyloheksan-1-olu wyznaczonej w 90-dniowym eksperymencie inhalacyjnym na szczurach i wynoszącej 638,4 mg/m³ (120 ppm), (*Gołofit-Szymczak* 2005).

Należy podkreślić, że w ostatnich latach w Niemczech 2-krotnie zmniejszono wartość MAK (TWA) dla 2-etyloheksan-1-olu – w 2004 r. z 270 mg/m³ (50 ppm) do 110 mg/m³ (20 ppm), a w 2010 r. do 54 mg/m³ (10 ppm), (DFG 2005; 2011; DFG 2012).

Eksperci SCOEL zaproponowali wartość OEL dla 2-etyloheksan-1-olu znacznie mniejszą od dotychczas obowiązujących wartości dopuszczalnych stężeń w poszczególnych państwach. Podstawą były wyniki badania *van Thriela* i in. (2003; 2005; 2007) oraz *Kieswettera* i in. (2005) przeprowadzone na ochotnikach. Po narażeniu na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 8,3 mg/m³ (1,53 ppm) przez 4 h nie odnotowano obiektywnych skutków narażenia, a subiektywne odczucie objawów podrażnienia było minimalne. W grupie ochotników narażanych na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 54,2 mg/m³ (10 ppm) obserwowano statystycznie istotny wzrost częstości mrugania powiekami w grupie narażanej wg scenariusza narażenia określonego jako narażenie zmienne, a przy narażeniu na stałe w czasie 4 h eksperymentu nie odnotowano tego skutku. Po narażeniu na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 57,6 mg/m³ (10,63 ppm), bez względu na zastosowany scenariusz narażenia, ochotnicy określali zapach w skali LMS jako „silny”, a subiektywne odczucie podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu jako „umiarkowane”. Dodatkowo

eksperci SCOEL wzięli pod uwagę wyniki badań *Ernstgård* i in. (2010), zgodnie z którymi u ochotników narażanych na 2-etyloheksan-1-ol o stężeniu 1 mg/m³ (0,2 ppm) przez 2 h wskaźniki wyczuwania zapachu i dyskomfortu spowodowanego podrażnieniem oczu były nieznacznie (7 mm w 100 pkt. skali vs. 0 przy braku narażenia), ale statystycznie istotnie zwiększone (odpowiednio $p < 0,0001$ i $0,0006$). Na tej podstawie eksperci SCOEL zaproponowali przyjęcie stężenia 8,1 mg/m³ (1,5 ppm) za wartości NOAEL dla działania drażniącego, a wartość OEL ustalili na poziomie 5,42 mg/m³ (1 ppm), (SCOEL 2011). Należy podkreślić, że autorzy badania nie wskazali w swojej pracy wartości NOAEL, a jedynie wnioskowali na podstawie uzyskanych wyników, że wartość NOEL dla działania drażniącego 2-etyloheksan-1-olu na oczy wynosi poniżej 54,2 mg/m³ (10 ppm), (*Kiesswetter* i in. 2005).

W USA nie ustalono normatywów higienicznych 2-etyloheksan-1-olu. Eksperci ACGIH ustalili jedynie w 1982 r. wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia w przypadku mieszaniny izomerów alkoholi alifatycznych o 8 atomach węgla występującej pod nazwą alkohol izooktylowy (nr CAS 26952-21-6) zawierającej m.in. 2-etyloheksan-1-ol. Wartość TLV-TWA ustalono wówczas na 50 ppm (266 mg/m³), przyjmując za podstawę eksperyment *Scali i Burtisa*, w którym przy stężeniu 200 ppm (1080 mg/m³) 2-etyloheksan-1-olu obserwowano umiarkowane działanie drażniące na błony śluzowe układu oddechowego zwierząt (*Scala, Burtis* 1973). Dodatkowym argumentem był brak doniesień z przemysłu o przypadkach zawodowych zatruc ludzi alkoholem izooktylowym (ACGIH 2001; 2011a; 2011b).

Tabela 4.

Normatywy higieniczne 2-etyloheksan-1-olu w środowisku pracy w poszczególnych państwach (DFG 2012; GESTIS 2012; HSDB 2012; Rozporządzenie ministra... 2014; RTECS 2012; SCOEL 2011; SUVA 2012)

Państwo (rok wydania wykazu)	Wartości NDS	Wartości NDSCh	Wartości NDSP	Uwagi	
	mg/m ³ (ppm)			wchłanianie przez skórę	pozostałe uwagi
Austria (2006)	270 (50)	540 (100)	–	Sk	–
Holandia	270 (50)	–	–	–	–
Niemcy (2011)	54 (10)	I(1) ^a	–	–	B ^b
Polska (2005)	160	320	–	–	–
Szwajcaria (2009)	110 (20)	110 (20) ^c	–	–	–
UE, propozycja SCOEL/UM/158/2011 uwzględniona w pro- jekcie 4. wykazu war- tości wskaźnikowych	5,42 (1)	–	–	–	–

Objaśnienia:

^a – substancja drażniąca, stężenie 54 mg/m³ nie może być przekroczone więcej niż 4 razy po 15 min w ciągu zmiany roboczej.

^b – ryzyko dla kobiet w ciąży, grupa B – na podstawie dostępnych obecnie informacji można oczekiwać uszkodzeń embrionu lub płodu, nawet w przypadku, gdy są dotrzymane dopuszczalne stężenia w środowisku pracy.

^c – stężenie może być przekroczone przez 15 min w ciągu zmiany roboczej.

Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Na podstawie wyników badań na ochotnikach wykazano, że krytycznym skutkiem narażenia na 2-etyloheksan-1-ol jest działanie drażniące. Za wartość LOAEL 2-etyloheksan-1-olu przyjęto stężenie 57,6 mg/m³, przy którym u ochotników odnotowano wskaźniki podrażnienia błon śluzowych jamy nosowej i oczu w skali LMS określone jako „umiarkowane” oraz przy jednoczesnym „silnym” wskaźniku intensywności zapachu w badaniu przeprowadzo-

nym przy stałym stężeniu związku w ciągu 4 h. Należy jednocześnie podkreślić, że w przypadku narażenia na substancję w sinusoidalnie zmiennym stężeniu (przy średnim stężeniu na poziomie proponowanej wartości LOAEL obserwowano dodatkowo wzrost stężenia substancji P w popłuczynach nosowych i zmniejszenie przepływu powietrza przez jamę nosową oraz istotny wzrost częstości mrugania powiekami – wszystkie te parametry wskazują na działanie drażniące badanej substancji.

Po zastosowaniu współczynników niepewności obliczono wartość NDS 2-etyloheksan-1-olu:

$$NDS = \frac{NOAEC}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{57,6 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 3 \cdot 2} = \frac{57,6 \text{ mg/m}^3}{12} = 4,8 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

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

$B = 1$ – różnice międzygatunkowe i droga podania (badania na ochotnikach, narażenie inhalacyjne),

$C = 1$ – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (w przypadku

działania drażniącego nie ma znaczenia długość trwania eksperymentu),

$D = 3$ – zastosowano wartość LOAEC (wartość współczynnika przyjęto, uwzględniając znaczną, prawie 7-krotną różnicę między stężeniem przyjętym za LOAEC równym 57,6 mg/m³, a kolejnym stężeniem zastosowanym w eksperymencie, przy którym nie

zaobserwowano znaczących zmian u narażanych ochotników, tzn. $8,3 \text{ mg/m}^3$), $E = 2$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych, został przyjęty z uwagi na małą liczbę i niepewność danych w zakresie niskich stężeń).

Zaproponowano przyjęcie wartości NDS 2-etyloheksan-1-olu na poziomie ustalonym w SCOEL, tj. $5,4 \text{ mg/m}^3$. Na podstawie wyników badania na ochotnikach wykazano wzrost intensywności skutków działania 2-etyloheksan-1-olu przy narażeniu na substancję

o sinusoidalnie zmiennym w czasie stężeniu w stosunku do narażenia na substancję o stałym stężeniu. W celu zabezpieczenia pracowników przed narażeniem na pikowe stężenia 2-etyloheksan-1-olu zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 2 razy wartość NDS, czyli $10,8 \text{ mg/m}^3$. Brak jest podstaw merytorycznych do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-etyloheksan-1-olu. Ze względu na działanie drażniące oznakowano substancję symbolem „I”.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, układ oddechowy, układ pokarmowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT), a w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, układ oddechowy, układ pokarmowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT), a w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Częstotliwość badań okresowych: co $2 \div 4$ lata.

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.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, układ oddechowy, układ pokarmowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT), a w zależności od wskazań testy

naskórkowe.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi narażenia na 2-etyloheksan-1-ol są: ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy, błony śluzowe przewodu pokarmowego, wątroba, skóra, oraz aparat ochronny oczu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 2-etyloheksan-1-ol są:

- choroby ośrodkowego układu nerwowego
- przewlekła choroba obturacyjna płuc
- astma oskrzelowa
- przewlekłe zanikowe lub przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych
- przewlekłe stany zapalne skóry
- przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oczu
- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby

- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych przewodu pokarmowego (w szczególności przełyku).

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

W badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry oraz układu oddechowego.

Jeżeli w badaniu okresowym stwierdzi się na skórze objawy wyprysku kontaktowego, wskazana jest diagnostyka w kierunku alergii kontaktowej z uwzględnieniem 2-etyloheksan-1-olu.

Ze względu na działanie uczulające nie należy zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na 2-etyloheksan-1-ol.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Isooctyl alcohol. [W:] Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values, Cincinnati, USA.

ACGIH (2011a) Guide to occupational exposure values. Cincinnati, USA.

ACGIH (2011b) TLVs and BEIs threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, USA.

Agarwal D.K., Lawrence W.H., Nunez L.J., Autian J. (1985) Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella typhimurium* cultures. J. Toxicol. Environ. Health 16, 61–69.

Albro P.W. (1975) The metabolism of 2-ethylhexanol in rats. Xenobiotica 5(10), 625–636.

Astill B.D., Barber E., Lington A. i in. (1986)

Chemical industry voluntary test program for phthalate esters: health effect studies. Environ. Health Persp. 65, 329–338.

Astill B.D., Deckardt K., Gemhardt C. i in. (1996a) Prechronic toxicity studies on 2-ethylethylhexanol in F344 rats and B6C3F1 mice. Fund. Appl. Toxicol. 29, 31–39.

Astill B.D., Gingell R., Guest D. i in. (1996b) Oncogenicity testing of 2-ethylhexanol in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Fund. Appl. Toxicol. 31, 29–41.

Bako-Biro Z., Wargocki P., Weschler C.J., Fanger P.O. (2004) Effects of pollution from personal computer on perceived air quality, SBS symptoms and productivity in offices. Indoor Air 14(3), 178–187.

Barber E.D., Mulholland A., Jagannath D.R., Cifone M. i in. (1985) The testing of di(2-ethylhexyl)

- phthalate (DEHP), mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) and 2-ethylhexanol (2EH) in a battery of genotoxicity assays. *The Toxicologist* 5(1), 211.
- Barber E.D., Teetsel N.M., Kolberg K.F., Guest D.* (1992) A comparative studies of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fund. Appl. Toxicol.* 19, 493–497.
- Barber E.D., Topping D.C.* (1995) Subchronic 90-day oral toxicology of di(2-ethylhexyl) terephthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol.* 33(11), 971–978.
- Bio/Dynamics* (1989) An acute inhalation study of C-1257 (2-ethylhexanol) in the rat. Project no. 88-8085 im auftrag der Hoechst-Celanese Corporation, NTIS/OTS 0520664, Doc-ID 86-890001535, NTIS, Springfield, USA [cyt. za SCOEL 2011].
- ChemIDplus Lite (2012) [komputerowa baza danych on-line <http://toxnet.nlm.nih.gov/>].
- Deisinger P.J., Boatman R.J., Guest D.* (1994) Metabolism of 2-ethylhexanol administered orally and dermally to the female Fischer 344 rat. *Xenobiotica* 24(5), 429–440.
- DFG 2-Ethylhexanol (2000) MAK-Documentation vol. 20, 135–178.
- DFG (2005) List of MAK and BAT Values, 65.
- DFG (2011) List of MAK and BAT Values, 72.
- DFG (2012) MAK- und BAT-Werte-Liste 2012: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Mitteilung 48 [dostęp: 1.09.2012: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527666027>].
- DiVincenzo G.D., Donish W.H., Mueller K.R., Hamilton G.D.* i in. (1983) Mutagenicity testing of urine from rat dosed with 2-ethylhexanol derived plasticizers. *Environ. Mutagen.* 5(3), 471.
- DiVincenzo G.D., Hamilton G.D., Mueller K.R., Donish W.H.* i in. (1985) Bacterial mutagenicity testing of urine from rats dosed with 2-ethylhexanol derived plasticizers. *Toxicology* 34, 247–259.
- EPA (1962) Doc. nr 86-870001432 [cyt. za IUCLID 2000].
- EPA (1981) Doc. nr 878210249 [cyt. za IUCLID 2000].
- Ernstgård L., Norbäck D., Nordquist T.* i in. (2010) Acute effects of exposure to 1 mg/m³ of vaporized 2-ethyl-1-hexanol in humans. *Indoor Air* 20, 168–175.
- ESIS, European Substances Information System (2012) [dostęp: 1.09.2012: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>].
- GESTIS International limit values [dostęp: 1.09.2012: http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste.aspx].
- Golofit-Szymczak M.* (2005) Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. 2-Etyloheksan-1-ol. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 4(46), 41–69.
- Hellwig J., Jäckh R.* (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem. Toxicol.* 35, 489–500.
- Hodge H.C.* (1943) Acute toxicity for rats and mice of 2-ethyl hexanol and 2-ethyl hexyl phthalate. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 53(1), 20–23 [cyt. za *McGinty* i in. 2010].
- Hodgson J.R.* (1987) Results of peroxisome induction studies on tri(2-ethylhexyl)trimellitate and 2-ethylhexanol. *Toxicol. Ind. Health* 3(2), 49–61.
- Hodgson J.R., Myhr B.C., McKeon M., Brusick D.J.* (1982) Evaluation of 2-ethylhexyl phthalate and its major metabolites in the primary rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. *Environ. Mutagen.* 4(3), 388.
- Horn O., Nalli S., Cooper D., Nicell J.* (2004) Plasticizer metabolites in the environment. *Water Research* 38, 3693–3698.
- Huls Report nr 1046 (1987) [cyt. za IUCLID 2000].
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2012) [komputerowa baza danych on-line: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>].
- IUCLID dataset. 2-Ethylhexan-1-ol (2000) [dostęp: 1.09.2012: http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-chemicals/IUCLID/data_sheets/10025873.pdf].
- Kamijima M., Sakai K., Shibata E.* i in. (2002) 2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building symptoms. *J. Occup. Health.* 44, 186–191.
- Keith Y., Cornu MC., Canning P.M., Foster J., Lhuguenot J.C., Elcombe C.R.* (1992) Peroxisome proliferation due to di(2-ethylhexyl) adipate, 2-ethylhexanol and 2-ethylhexanoic acid, *Arch. Toxicol.* 66, 321–326.
- Kiesswetter E., van Thriel C., Schäper M.* i in. (2005) Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ. Toxicol. Pharm.* 19, 531–541

- Kirby P.E., Pizzarello R.F., Haworth T.E., Hodgson J.R. (1983) Evaluation of di(2-ethylhexyl)phthalate and its major metabolites in the Ames test and L5178Y mouse lymphoma mutagenicity assay. *Environ. Mutagen.* 5, 657–663.
- Klimisch H.J., Deckardt K., Gemhardt C., Hildebrand B. (1998) Subchronic inhalation toxicity study of 2-ethylhexanol vapour in rats. *Food Chem. Toxicol.* 36, 165–168.
- Li L.-H., Jester W.F., Laslett A.L., Orth J.M. (2000) A single dose of di(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces Sertoli cell proliferation and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 166, 222–229.
- McGinty D., Scognamiglio J., Letizia C.S., Api A.M. (2010) Fragrance material review on 2-ethyl-1-hexanol. *Food Chem. Toxicol.*, 48, 115–129.
- Nalli S., Horn O.J., Grochowalski A. R. i in. (2006) Origin of 2-ethylhexanol as a VOC. *Environ. Pollution* 140, 181–185.
- Nelson B.K., Brightwell W.S., Khan A. i in. (1988) Teratological evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol, and 2-ethyl-1-hexanol administered by inhalation to rats. *Teratology* 37, 479–480 (P124).
- Nelson B.K., Brightwell W.S., Khan A. i in. (1989) Developmental toxicology evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol, and 2-ethyl-1-hexanol administered by inhalation to rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 8(2), 405–410.
- Norbäck D., Wieslander G., Nordström K., Wålander R. (2000) Asthma symptoms in relation to measured buildings dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 4(11), 1016–1025.
- NTP (1991a) Chemical Repository 2-Ethyl-1-hexanol.
- NTP (1991b) Final Report on the developmental toxicity of 2-ethylhexanol (CAS nr 104-76-7) in CD-1-Swiss mice.
- Opdyke D.L.J. (1979) Fragrance raw material monographs. 2-Ethylhexanol. *Food Appl. Toxicol.* 17, 775–777.
- Phillips B.J., James T.E.B., Gangolli S.D. (1982) Genotoxicity studies of di(2-ethylhexyl)phthalate and its metabolites in CHO cells. *Mutat. Res.* 102(3), 297–304.
- Price C.J., Tyl R.W., Marr M.C. i in. (1991) Developmental toxicity evaluation of DEHP metabolites in Swiss mice. *Teratology* 43, 457 (P132).
- Putman D.L., Moore W.A., Schechtman L.M., Hodgson J.R. (1983) Cytogenetic evaluation of DEHP and its major metabolites in Fisher 344 rats. *Environ. Mutagen.* 5(2), 227–231.
- Putus T., Tuomainen A., Rautiala S. (2004) Chemical and microbial exposures in a school building. Adverse health effects in children. *Arch. Environ. Health* 59(4), 194–201.
- Ritter E.J., Scott W.J.Jr., Randall J.L., Ritter J.M. (1987) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology* 35, 41–46.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *Dz. Urz.* 2014, poz. 817.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE L* 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 z późn. zm.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances [dostęp: 1.09.2012: <http://csi.micromedex.com/>].
- Rushbrook C.J., Jorgenson T.A., Hodgson J.R. (1982) Dominant lethal study of di(2-ethylhexyl) phthalate and its major metabolites in ICR/SIM mice. *Environ. Mutagen.* 4(3), 387.
- Ruth J.H. (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47, A142–A151.
- Saido K., Taguchi H., Yada S., Ishihara Y. i in. (2003) Thermal decomposition products of phthalates with poly(vinyl chloride) and their mutagenicity. *Macromolecular Res.* 11 (3), 178–182.
- Sakai K., Kamijima M., Shibata E. i in. (2006) Indoor air pollution by 2-ethyl-1-hexanol in non-domestic buildings in Nagoya, Japan. *J. Environ. Monit.* 8, 1122–1128.
- Sakai K., Kamijima M., Shibata E. i in. (2009) Annual transition and seasonal variation of indoor air pollution levels of 2-ethyl-1-hexanol in large-scale buildings in Nagoya, Japan. *J. Environ. Monit.* 11, 2068–2076.
- Scala R.A., Burtis E.G. (1973) Acute toxicity of a homologous series of branched-chain primary alcohols. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 34(11), 493–499.
- Schaper M. (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54, 488–544.

- Schmidt P., Gohlke R., Rothe R.* (1973) Zur Toxizität Einiger C8-Aldehyde und – Alkohole. *Z. Gesamte Hyg.* 19, 485–490.
- Schmidt P., Fox G., Hollenbach K., Rothe R.* (1974) Zur akuten Toxizität des Thioglykolsäure-2-äthylhexylesters im Tierversuch. *Z. Gesamte Hyg.* 20, 575–578.
- SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-ethylhexanol (2011) SCOEL/SUM/158.
- Seed J.L.* (1982) Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ. Health Perspect.* 45, 111–114.
- Shimizu H., Suzuki Y., Takemura N., Goto S., Matsushita H.* (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jap. J. Ind. Health* 27(6), 400–419.
- Sjöberg P., Bondesson U., Gray T.J.B., Plöen L.* (1986) Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate and five of its metabolites on rat testis in vivo and in vitro. *Acta Pharmacol. Et Toxicol.* 58, 225–233.
- Smyth H.F. jr., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C.* i in. (1969) Range-finding toxicity data: list VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 470–476.
- SUVA (2012) *Arbeitsmedizin, SUVA Grenzwerte am Arbeitsplatz*. Luzern, Schwajcaria, 65.
- Tomita I., Nakamura Y., Aoki N., Inui N.* (1982) Mutagenic/carcinogenic potential of DEHP and MEHP. *Environ Health Persp.* 45, 119–125.
- Treon J.F.* (1963) Alcohols [W:] *Industrial Hygiene and Toxicology* [Red.] F.A. Patty. 2nd ed., vol. II, 1462. Interscience Publishers, New York [cyt. za Opdyke 1979].
- Tuomainen A., Seuri M., Sieppi A.* i in. (2004) Indoor air quality and health problems with damp floor coverings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 222–226.
- Tuomainen A., Stark H., Seuri M.* i in. (2006) Experimental PVC material challenge in subjects with occupational PVC exposure. *Environ. Health Perspect.* 114(9), 1409–1413.
- Tyl R.W., Fisher L.C., Kubena M.F., Vrbanic M.A.* i in. (1992) The development al toxicity of 2-ethylhexanol applied dermally to pregnant rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 19(2), 176–185.
- van Thriel C., Seeber A., Kiesswetter E.* i in. (2003) Physiological and psychological approaches to chemosensory effects of solvents. *Toxicol. Lett.* 140–141, 261–271.
- van Thriel C., Kiesswetter E., Schäper M.* i in. (2005) An integrative approach considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures. *Environ. Toxicol. Pharm.* 19, 589–598.
- van Thriel C., Kiesswetter E., Schäper M.* i in. (2007) From neurotoxic to chemosensory effects: New insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2-ethylhexanol. *Neuro. Toxicol.* 28, 347–355.
- Warren E.V., Lalwani N.D., Reddy J.K.* (1982) Phthalate esters as peroxime proliferator carcinogens. *Environ. Health Perspect.* 45, 35–40.
- Wensing M., Kummer T., Riemann A., Schwampe W.* (2002) Emissions from electronic devices: examination of computer monitors and laser printers in a 1 m³ emission test chamber. [W:] *Proceedings of indoor air 2002, 9th International Conference of Indoor Air Quality and Climate*. Monterey, vol. 2, 554–559.
- Wieslander G., Kumlin A., Norbäck D.* (2010) Dampness and 2-ethyl-1-hexanol in floor construction of rehabilitation center: Health Effects in Staff. *Arch. Environ. Occup. Health.* 65(1), 3–11.
- Wieslander G., Norbäck D., Nordström K.* i in. (1999) Nasal and ocular symptoms, tear film stability and biomarkers in nasal lavage, in relation to building-dampness and building design in hospitals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 72, 451–461.
- Williams J., Foster P.M.D.* (1988) The production of lactate and pyruvate as sensitive indices of altered rat Sertoli cell function in vitro following the addition of various testicular toxicants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94, 160–170.
- WHO 786. 2-Ethyl-1-hexanol. WHO Food additives series nr 32 (1993) [dostęp: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je04.htm>].
- Zeiger E., Haworth S., Speck W., Mortelmans K.* (1982) Phthalate ester testing in the National Toxicology Program's environmental mutagenesis test development program. *Environ. Health Perspect.* 45, 99–101.