

dr DARIA PAKULSKA  
mgr ANNA ŚWIDWIŃSKA  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# Arsan

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 0,02 mg/m<sup>3</sup>  
NDSch: –  
NDSP: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.03.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2005

Aktualizacja: 2007

---

**Słowa kluczowe:** arsan, czynnik hemolityczny, NDS, narażenie zawodowe.

**Key words:** arsine, hemolytic agent, TLV (MAC), occupational exposure.

Arsan jest bezbarwnym, łatwopalnym gazem o zapachu podobnym do czosnku, otrzymywanym w reakcji arsenku glinu z wodą lub kwasem solnym, który ma zastosowanie przy produkcji półprzewodników, baterii, diod emitujących światło oraz pewnych barwników szkła. Jest stosowany także w syntezach organicznych. Może mieć również zastosowanie jako gaz bojowy.

Narażenie zawodowe na arsan występuje głównie w przemyśle metalurgicznym, chemicznym, elektronicznym przy produkcji półprzewodników, arsenku galu oraz przy produkcji baterii. Liczbę pracowników potencjalnie narażonych na ten związek w Polsce szacuje się na kilkaset.

Obecność arsenu w powietrzu nie jest odczuwalna przez człowieka, jednakże już w pierwszej dobie po narażeniu występują takie objawy, jak: bóle brzucha połączone z nudnościami oraz wymiotami, ciemna barwa moczu, żółtaczka, duszności, bóle i zawroty głowy.

Działanie toksyczne arsenu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych dotyczy głównie erytrocytów i układu krwiotwórczego. Ostre narażenie na arsan powoduje gwałtowną hemolizę i zaburzenia w układzie krwiotwórczym. Najczęściej opisywanym objawem klinicznym zatrucia arsenem jest ostra niedokrwistość hemolityczna. Uszkodzenie nerek jako główny skutek hemolizy prowadzi do zmniejszenia wydalania moczu i w końcu do anurii, która w przypadku niezastosowania właściwej terapii może być przyczyną śmierci.

Narażenie na arsan może ponadto spowodować obrzęk płuc, choroby sercowo-naczyniowe, uszkodzenie wątroby, osłabienie mięśni kończyn, a w dalszym okresie po narażeniu zaburzenia neurologiczne związane zarówno z

---

\* Wartość NDS arsenu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r., DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia arsenu w powietrzu środowiska pracy została opublikowana w wydawnictwie „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1998, z. 19 oraz jest zawarta w normie PN-Z-04011-7:2003.

ośrodkowym układem nerwowym (stan pobudzeniem, niepokój, zaburzenia pamięci, dezorientacja), jak i obwodowym.

Głównymi skutkami przewlekłego zatrucia arsenem (zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych) są także zmiany hematologiczne, hemoliza, niewydolność nerek i niedokrwistość.

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania rakotwórczego arsenu.

Uznając hemolizę i zmiany hematologiczne za główne skutki toksycznego działania arsenu, za podstawę wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) przyjęto stężenie 0,08 mg/m<sup>3</sup>, które jest największym stężeniem arsenu niewywołującym hemolizy u zwierząt doświadczalnych (NOAEL). Uwzględniając współczynniki niepewności związane z wrażliwością osobniczą i różnicami międzygatunkowymi, zaproponowano przyjęcie wartości NDS arsenu na poziomie 0,02 mg/m<sup>3</sup>.

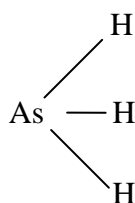
Ze względu na fakt, że arsen nie wykazuje działania drażniącego nie zaproponowano wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka arsenu (HSDB 2006; IPCS 2001a; RTECS 2006):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna arsyan
- nazwa CAS i IUPAC arsine
- numer CAS 7784-42-1
- numer RTECS CG6475000
- numer indeksowy 033-006-00-7
- numer WE 232-066-3
- synonimy: arsenowodór, arsan, arsyna i arseniak.

Klasyfikacja substancji zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674: F+, R12 – produkt skrajnie łatwopalny; T+ – produkt bardzo toksyczny; R26 – działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe; Xn – produkt szkodliwy; R48/20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie dla zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; N – produkt niebezpieczny dla środowiska; R50/53 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

## Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne arsenu (ACGIH 2007; IPCS-INCHEM 2002; IPCS 2001a):

– postać, wygląd i zapach	bezbarwny, łatwopalny gaz o zapachu czosnku
– masa cząsteczkowa	77,95
– próg zapachu	1,5 mg/m <sup>3</sup>
– temperatura topnienia	-116 °C
– temperatura wrzenia	-62 °C
– temperatura rozkładu	300 °C
– gęstość gazu	3,48 g/dm <sup>3</sup> (w temp. 0°C, ciśn. 1013 hPa)
– gęstość gazu względem powietrza	2.7
– prężność gazu	1043 kPa (w temp. 20 °C)
– granice stężeń wybuchowych	dolna: 4,5% i górna: 78%
– rozpuszczalność	rozpuszcza się w benzenie i chloroformie
– rozpuszczalność w wodzie	0,02 g/100 ml
– współczynniki przeliczeniowe	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,31 ppm i 1 ppm = 3,24 mg/m <sup>3</sup> .

## Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Arsen jest produkowany w reakcji arsenku glinu z wodą lub kwasem solnym. Związek ten jest stosowany w przemyśle elektronicznym związanym z półprzewodnikami do wzrostu epitaksjalnego arsenku galu oraz jako domieszka dla urządzeń elektronicznych. Jest on stosowany w syntezach organicznych, a ponadto jako czynnik przy produkcji diod emitujących światło oraz pewnych barwników szkła. Arsen może mieć także zastosowanie jako gaz bojowy.

Do narażenia zawodowego na arsen może dojść w przemyśle metalurgicznym podczas kontaktu takich rud metali zanieczyszczonych arsenem, jak: cynk, ołów, miedź, kadm, antymon, złoto, srebro i cyna z kwasami, w przemyśle chemicznym, w przemyśle elektronicznym, przy produkcji baterii oraz podczas pracy z herbicydami zawierającymi arsen. Emisja arsenu może wystąpić w pobliżu zawilgoconych odpadów zawierających arsenek glinu (*Pakulska, Czerczak 2006*).

Do zatrucia arsenem dochodzi często w sposób przypadkowy, gdyż nawet bardzo małe ilości arsenu lub jego związków występujące jako zanieczyszczenia lub domieszki, w kontakcie z kwasami uwalniają szkodliwe ilości arsenu (*Johnson 1953*).

Pomiary stężenia arsenu (arsanu) w powietrzu na niektórych stanowiskach pracy w przemyśle elektronicznym wykazały jego obecność o stężeniach 0,8 ÷ 8,9 µg/m<sup>3</sup> (*Sheehy, Jones 1993*). W powietrzu zakładów zajmujących się wytwarzaniem półprzewodników stwierdzono obecność arsenu w zakresie stężeń 0 ÷ 50 ppb (0,16 mg/m<sup>3</sup>), (*Muller i in. 2000*). Wyniki pomiaru stężenia arsenu w pięciu zakładach zajmujących się produkcją baterii ujawniły obecność tego związku w miejscu wytwarzania i ładowania baterii o stężeniach od stężenia niemierzalnego do 0,18 mg/m<sup>3</sup> (średnio 0,043 mg/m<sup>3</sup>), (*Jones, Gamble 1984*).

W innych badaniach (*Landrigan 1982*), w których wykonano 177 pomiarów w strefie oddechania pracowników zakładów produkujących baterie, wartość stężenia arsenu sięgała 49 µg/m<sup>3</sup>, przy czym najwyższy poziom zaobserwowano w obszarze, w którym arsen uwalnia się w reakcji kwasu znajdującego się w baterii z arsenem obecnym w stopie ołowiu.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Źródła narażenia i objawy ostrych zatruc u ludzi zestawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.**

**Źródła narażenia i objawy ostrych zatruc arsenem u ludzi**

Źródła narażenia	Objawy ostrych zatruc	Obecność arsenu w ustroju	Piśmiennictwo
Przemysł metalurgiczny: arsen uwalniał się w procesie redukcji rudy do metalu przy użyciu kwasu solnego; zatruciu uległ 1 mężczyzna, 36 lat	po 6 ÷ 8 h od zakończeniu pracy: krwimocz, nudności, ostre wymioty, bóle brzucha, bóle mięśni, błądność i żółtaczka. W późniejszym okresie: skąpomocz i bezmocz, niedotlenienie i martwica mięśni spowodowana przez zalegające resztki erytrocytów w naczyniach włosowatych; prawidłowe wydalanie moczu pojawiło się po 16 dniach od narażenia, objawy ustąpiły po przetoczeniu wymiennym krwi	stężenie arsenu bezpośrednio po narażeniu: we krwi: 0,6 mg/l; stężenie arsenu we krwi po 8 dniach dializy: 0,35 mg/l	<i>Hesdorffer</i> i in. 1986
Przemysł metalurgiczny: arsen uwalniał się na skutek zawilgocenia żużlu (zawierającego arsenek glinu) powstałego w procesie oczyszczania stopów ołowiu; zatruciu uległo 13 osób	po 5 h po narażeniu: nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, krwimocz, podwyższenie poziomu leukocytów, pojawienie się toksycznych ziarnistości w krwinkach białych. Stan zdrowia 9 pracowników powrócił do normy w ciągu 2 tygodni, z wyjątkiem nieprawidłowości w zapisie EKG, które utrzymywały się dłużej; 4 osoby zmarły na skutek ostrej niewydolności mięśnia sercowego	brak danych	<i>Pinto</i> i in. 1950
Przemysł metalurgiczny: arsen uwalniał się w procesie oczyszczania żużlu, zawierającego domieszkę arsenu, podczas produkcji stopu miedzi i aluminium; zatruciu uległo 5 pracowników	nudności, krwimocz, białkomocz, żółtaczka, spadek poziomu hemoglobiny we krwi, u 1 osoby zapalenie wielonerwowe, zaburzenia zmysłu czucia w kończynach	brak danych	<i>Kipling, Fothergill</i> 1964

cd. tab. 1.

Źródła narażenia	Objawy ostrych zatruc	Obecność arsenu w ustroju	Piśmiennictwo
<p>Stężenie arsenu w powietrzu: 16,2 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) lub większe</p> <p>Przemysł metalurgiczny: (otrzymywanie kadmu metodą ługowania rud cynku kwasami); arsan uwalniał się w wyniku reakcji arsenu obecnego w rudach cynku z kwasem</p> <p>Przemysł metalurgiczny (oczyszczanie i wytopienie miedzi): galwanizowane wiadro zostało użyte omyłkowo, zamiast plastikowego, do przeniesienia kwasu siarkowego zawierającego zanieczyszczenia arsenowe i antymonowe. Oszacowano, że w wyniku reakcji roztworu kwasu siarkowego ze ściankami wiadra mogło powstać ok. 2300 mg arsenu (w postaci arsenu); zatruciu uległa 1 osoba</p> <p>Zakłady galwanizacyjne: mały element ze stopu cynkowo-cynowego polerowano roztworem zawierającym kwas solny i bezwodnik arsenawy. Arsan uwalniał się w wyniku redukcji związku arsenu w środowisku kwaśnym; zatruciu uległa 1 osoba</p>	<p>brak danych</p> <p>krwiomocz, ból w okolicy brzusznej, pieczenie w klatce piersiowej, spadek hematokrytu, obecność hemoglobiny w moczu, nieprawidłowości w zapisie EKG</p> <p>ostra hemoliza, gwałtowny spadek hematokrytu i poziomu hemoglobiny we krwi, niedokrwistość, uszkodzenia narządów wewnętrznych na skutek ich niedotlenienia, bądź bezpośredniego działania arsenu</p> <p>zaobserwowano korelację między stężeniem arsenu w powietrzu a zmianami poziomu hemoglobiny, bilirubiny i AspAT we krwi</p>	<p>zakres stężeń w moczu u pracowników narażonych na arsan: 0,6 ÷ 2,0 mg/l zakres stężeń u pracowników nienarażonych na arsen: 0,05 ÷ 0,2 mg/l</p> <p>brak danych</p> <p>stężenie arsenu w moczu bezpośrednio po narażeniu 3,94 mg/l stężenie arsenu we krwi bezpośrednio po narażeniu 1,15 mg/l stężenie arsenu po 20 dniach hospitalizacji w moczu 0,08 mg/l</p>	<p><i>Johnson</i> 1953</p> <p><i>Pinto</i> 1976</p> <p><i>Romeo</i> i in. 1997</p>

cd. tab. 1.

Źródła narażenia	Objawy ostrych zatruc	Obecność arsenu w ustroju	Piśmiennictwo
<p>Czyszczenie kanalizacji ściekowej: arsan powstał w wyniku reakcji zastosowanego preparatu, zawierającego wodorotlenek sodu, azotan sodu i opiółki aluminiowe z osadami arsenu. Nie jest jasne czy arsen pochodził z pojemnika, w którym uprzednio przechowywano herbicyd arsenowy, czy z resztek arsenu w kanale ściekowym; zatruciu uległo 2 pracowników</p>	<p>ostra niedokrwistość hemolityczna i uszkodzenia nerek</p>	<p>stężenie arsenu w moczu u osób bezpośrednio narażonych: 0,85 ÷ 0,97 mg/kg stężenie arsenu we krwi u osób bezpośrednio narażonych: 0,18 ÷ 0,2 mg/kg stężenie arsenu u osób, które pracowały w pewnej odległości od źródła emisji arsenu: w moczu: 0,12 ÷ 0,3 mg/kg we krwi: 0,082 ÷ 0,096 mg/kg</p>	<p><i>Parish i in.</i> 1979</p>
<p>Transport: arsan uwalniał się podczas mycia aluminiowej cysterny przewozowej roztworem kwasu fosforowego. Cysterna była uprzednio używana do przechowywania roztworu arseninu sodu. Arsen zdeponowany na ściankach aluminiowej cysterny, po dodaniu kwasu, prawdopodobnie przemienił się w arsan; zatruciu uległo 2 pracowników. Na podstawie całkowitej ilości wchłoniętego arsenu i średniego czasu pracy oszacowano średnie stężenie arsenu na stanowisku pracy równe 1,6 mg/l (0,4 ppm)</p>	<p>hemoglobinuria, nudności, żółtaczką</p>	<p>stężenie arsenu w moczu w ciągu 6 dni od narażenia wynosiło 1 mg/l</p>	<p><i>Elkins, Fahy</i> 1967</p>
<p>Transport: kierowca ciężarówki uległ zatruciu arsanem po wejściu do aluminiowej cysterny i 30-minutowym wymywaniu z niej wodą resztek roztworu zawierającego wodorotlenek sodu i tritlenek arsenu</p>	<p>początkowe objawy: nudności, wymioty, krwimocz; objawy po 24 h: bezmocz, poziom wolnej hemoglobiny wynosił 30% całkowitej ilości Hb, wysoki poziom kompleksu arsen-hemoglobina; w późniejszym okresie niedokrwistość, azotemia, śródmiąższowe zwłóknienie i ostra marskość nerek (powodująca nieodwracalną chroniczną niewydolność nerek)</p>	<p>brak danych</p>	<p><i>Muehrcke, Pirani</i> 1968</p>

cd. tab. 1.

Źródła narażenia	Objawy ostрых zatruc	Obecność arsenu w ustroju	Piśmiennictwo
Transport: arsan uwalniał się z zaworu butli, w której był przewożony; narażenie podczas rozładunku, 1 ÷ 2 min	niedokrwistość hemolityczna, obecność hemoglobiny w moczu	stężenie arsenu w moczu w dniu zatrucia 0,72 mg/l; stężenie arsenu w moczu po 4 dniach 0,01 mg/l	<i>Kleinfeld 1980</i>
Zakłady chemiczne produkujące herbicyd przez reakcję chlorku metylu z arseninem sodu: aluminiowa drabina została wstawiona do zbiornika z mokrą zawieszoną zawierającą arsenin sodu i trzy czynniki: arsen, woda lub kwas i aluminium spowodowały uwalnianie się arsenu. Pracownicy spostrzegli tworzące się bańki na zawieszinie wokół zanurzonych części drabiny; zatruciu uległo 3 pracowników	początkowe objawy: dreszcze, nudności, wymioty, obecność hemoglobiny w moczu, żółtaczka późniejsze objawy: bezmocz, u 2 osób wystąpiły zaburzenia układu nerwowego (uczucie pieczenia, drętwienia, pogorszenie czucia w kończynach, bóle stawów, nerwobóle, pobudzenie i dezorientacja)	brak danych	<i>De Palma 1969</i>

Objawy ostrego zatrucia arsenem mogą pojawić się po okresie od 1 do 24 h w zależności od wielkości stężenia i czasu narażenia (*Klimecki, Carter 1995*). Początkowo obserwuje się ból głowy, dreszcze, duszności, ból w klatce piersiowej, bóle brzucha, bóle mięśni, bladeść, nudności i biegunkę. Krwimocz stwierdza się zwykle po 4 ÷ 6 h po narażeniu, później występuje skąpomocz i bezmocz, rzadziej białkomocz. Żółtaczka pojawia się zwykle po 24 ÷ 48 h (*Valee i in. 1960, Kipling, Fothergill 1964; Jenkins i in. 1965; Anthonisen i in. 1968; De Palma 1969; Levinsky i in. 1970; Fowler, Weissberg 1974*). W niektórych przypadkach obserwuje się powiększenie wątroby i śledziony oraz tachykardię i zwiększoną szybkość oddychania (*Klimecki, Carter 1995*).

Najczęściej opisywanym objawem klinicznym zatrucia arsenem (*Levinsky i in. 1970; Fowler, Weissberg 1974; Wald, Becker 1986*) jest ostra niedokrwistość hemolityczna, która prowadzi do zaburzeń pracy nerek na skutek zalegania złogów hemoglobulinowych i resztek erytrocytów w kanalikach nerkowych (*Uldall i in. 1970; Fowler, Weissberg 1974; Klimecki, Carter 1995*).

Zalegające resztki erytrocytów w naczyniach włosowatych mogą spowodować niedotlenienie i martwicę mięśni. W wyniku ostrego zatrucia arsenem występują także takie objawy ze strony układu nerwowego, jak: zapalenie wielonerwowe, zaburzenia zmysłu czucia w kończynach, bóle stawów, nerwobóle oraz pobudzenie i dezorientacja (*Anthonisen i in. 1968; De Palma 1969; Risk, Fuortes 1991*). Istnieją także doniesienia o obrzęku płuc i ostrej niewydolności krążenia jako przyczynach śmierci u osób z ostrym zatruciem arsenem (*Valee i in. 1960; Stockinger 1981; Matthews 1989*).

## Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Objawy przewlekłego narażenia na działanie arsenu u ludzi są podobne do tych występujących w wyniku ostrego zatrucia arsenem, z taką różnicą, że okres od narażenia do pierwszych objawów hemolizy, niewydolności nerek (*Risk, Fuortes* 1991), zapalenia nerwów obwodowych (*Stokinger* 1981) i objawów ze strony układu pokarmowego (*Mueller, Benowitz* 1989) jest dłuższy w przypadku przewlekłego narażenia. *Bulmer* i in. (1940) stwierdzili, że stopień nasilenia niedokrwistości jest wprost proporcjonalny do czasu narażenia na arsen.

U trzech pracowników przemysłu chemicznego przewlekłe narażonych (od 1 do 7 h dziennie przez 15 lat) na arsen powstający podczas produkcji oczyszczonego siarczanu cynku stwierdzono objawy zatrucia arsenem. U dwóch osób objawy były łagodne i nie wymagały hospitalizacji, natomiast u trzeciej osoby zaobserwowano uszkodzenie nerek prowadzące do skąpomoczu. Zastosowanie dializy dootrzewnowej usunęło skąpomocz, ale nie zniosło objawów przewlekłej niewydolności nerek oraz nadciśnienia tętniczego krwi (*Uldall* i in. 1970).

Objawy zatrucia odnotowano także u trzech innych osób pracujących na podobnym stanowisku. U jednej z nich wystąpiło zapalenie pęcherza moczowego oraz krwiomocz, u drugiej krwiomocz, a u trzeciej żółtaczkę. Poziom arsenu w płytkach paznokciowych u tych pracowników wynosił  $1,6 \div 8,2$  ppm, a we włosach  $2 \div 8$  ppm. Natomiast u osób nienarażonych na arsen zawartość arsenu we włosach wynosiła 1 ppm (*Uldall* i in. 1970).

Na podstawie wyników badań osób zatrudnionych przy czyszczeniu metalowego zbiornika – części urządzenia służącego do rozpylania herbicydów, w tym przypadku herbicydów zawierających arsen, przy użyciu detergentów kwasowych – ujawniono objawy przewlekłego zatrucia arsenem. Arsen powstawał w wyniku kontaktu arsenu obecnego jako zanieczyszczenie warstwy powierzchniowej metalowego zbiornika ze środowiskiem kwaśnym. Wśród objawów narażenia obserwowano bóle głowy, nudności i osłabienie. Objawy te pojawiały się zawsze, gdy przeprowadzano kwasową kąpiel czyszcząca. Na podstawie wyników badań stwierdzono: upośledzenie czynności wątroby i nerek, postępującą neuropatię i zmiany w wyglądzie płytki paznokciowej (linie Mee'a), (*Risk, Fuortes* 1991).

Inny przypadek przewlekłego zatrucia arsenem dotyczył pracowników zatrudnionych przy ekstrahowaniu złota za pomocą cyjanków. U pracowników tych pojawiły się nudności, wymioty, bóle głowy, osłabienie, a także żółtaczkę. Stopień niedokrwistości u tych pracowników był wprost proporcjonalny do czasu trwania narażenia na arsen. Badania laboratoryjne wykazały obniżenie poziomu hemoglobiny oraz wzrost ilości bilirubiny we krwi. Poziom arsenu w moczu w skrajnym przypadku wyrażony w  $\text{As}_2\text{O}_3/\text{l}$  był równy 4 mg/l, a jego zawartość we włosach łonowych – 400 ppm (*Bulmer* i in. 1940).

Obniżony poziom hemoglobiny obserwowano również u pracowników huty zatrudnionych przy wymywaniu kadmu podczas wytopienia cynku. Oceniono, że stężenie arsenu w moczu u tych pracowników wynoszące poniżej 0,2 mg/l korespondowało ze stężeniem 0,16 mg/m<sup>3</sup> w powietrzu środowiska pracy. Dzięki zainstalowaniu odpowiedniej wentylacji stężenie arsenu w powietrzu obniżyło się i w konsekwencji poziom hemoglobiny u pracowników powrócił do normy (*Johnson* 1953).

Objawy przewlekłego narażenia na arsen stwierdzono u pracowników rafinerii zatrudnionych przy wytopie platyny. Podczas badania pracowników potencjalnie narażonych na działanie arsenu u jednego z nich stwierdzono bezobjawowe uszkodzenie nerek. Badanie moczu wykazało niewielki krwiomocz i białkomocz bez oznak hemolizy czy skąpomoczu. Na podstawie biopsji nerek stwierdzono nieprawidłowości komórek nabłonka kanalików nerkowych, a także rozpad błon komórkowych i uwolnienie się organelli komórkowych do światła kanalików nerkowych. W niektórych kanalikach obserwowano martwicę komórek. Powyższe symptomy nefrotoksyczności wskazują na długotrwałe działanie arsenu (*Levy* i in. 1979).



## Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych ludzi narażonych na arsen.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Wartości stężeń letalnych ( $LC_{50}$ ) arsenu dla zwierząt mieszczą się w przedziale  $250 \div 650 \text{ mg/m}^3$ . Dostępne dane wskazują, że najbardziej wrażliwe na arsen są myszy (tab. 2), przy czym im dłuższy czas narażenia tym mniejsza wartość  $LC_{50}$  (Levy 1947).

Tabela 2.

#### Wartości stężeń śmiertelnych ( $LC_{50}$ ) arsenu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Parametr	Stężenie, $\text{mg/m}^3$	Czas narażenia, min
Szczur	inhalacyjnie	$LC_{50}$	390	10
Mysz	inhalacyjnie	$LC_{50}$	250	10
Pies	inhalacyjnie	$LC_{50}$	350	30
Królik	inhalacyjnie	$LC_{50}$	650	10

Działanie toksyczne arsenu dotyczy głównie erytrocytów i układu krwiotwórczego. Dominującym objawem ostrego narażenia jest hemoliza, którą stwierdzono zarówno w badaniach w warunkach *in vivo* (Peterson, Bhattecharyya 1985; Blair i in., 1990b), jak i w badaniach w warunkach *in vitro* (Hattelid i in. 1995).

Na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi samic myszy B5CF1/Anl przeprowadzonych po 24 h po jednogodzinnym narażeniu zwierząt w zakresie stężeń  $16,2 \div 84,2 \text{ mg/m}^3$  ( $5 \div 26 \text{ ppm}$ ), stwierdzono następujące zmiany we krwi:

- liniowy spadek hematokrytu wraz ze wzrostem stężenia gazu, przy czym stężenie  $16,2 \text{ mg/m}^3$  ( $5 \text{ ppm}$ ) nie wywołało żadnych zmian patologicznych, natomiast stężenie  $84,2 \text{ mg/m}^3$  ( $26 \text{ ppm}$ ) było już stężeniem letalnym
- zmniejszenie liczby erytrocytów – wartości te powróciły do normy w 11. dniu po narażeniu
- wzrost liczby retikulocytów we krwi w 5. dniu po narażeniu – liczba retikulocytów powróciła do normy w 11. dniu po narażeniu
- zmiany w oporności osmotycznej krwinek czerwonych w grupie zwierząt narażonych na arsen o stężeniach  $38,4 \div 84,2 \text{ mg/m}^3$  ( $15 \div 26 \text{ ppm}$ )
- zwiększenie poziomu leukocytów w 11. dniu po narażeniu w grupie zwierząt narażonych na arsen o stężeniach  $28,8 \div 38,4 \text{ mg/m}^3$  ( $9 \text{ lub } 15 \text{ ppm}$ ), (Peterson, Bhattecharyya 1985).

W badaniach na myszach B6C3F1 narażanych inhalacyjnie na arsen o stężeniach: 1,6; 8,1 i  $16 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h stwierdzono wzrost względnej masy śledziony (Blair i in. 1990b).

U kotów narażonych jednorazowo na arsen o dużym stężeniu obserwowano: senność, płytki oddech, a także w niektórych wypadkach utratę apetytu, wymioty, biegunkę, krwimocz, żółtaczkę i paraliż. Padnięcia zwierząt następowały po kilkunastu dniach od narażenia (Łazariev 1956).

### Toksyczność przewlekła

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie i bazach danych informacji na temat toksyczności przewlekłej arsenu u zwierząt. Istniejące dane dotyczyły jedynie toksyczności podprzewlekłej i wskazywały na skutki podobne do tych obserwowanych w przypadku ostrej toksyczności, tj.: hemolizę, spadek liczby erytrocytów, wzrost średniej objętości erytrocytów, spadek zawartości hemoglobiny i hematokrytu, wzrost poziomu leukocytów, wzrost względnej i bezwzględnej masy śledziony oraz pojawienie się ciałek Heinza w erytrocytach (Stokinger 1981; Rosenthal i in. 1989; Hong i in. 1989; Blair i in. 1990a, b).

Szczegółowe dane dotyczące objawów toksyczności podprzewlekłej (czas narażenia 14 ÷ 90 dni, 6 h/dziennie, 5 dni/tydzień) u zwierząt doświadczalnych (myszy, szczury, chomiki) zamieszczono w tabeli 3.

**Tabela 3.**

**Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia u zwierząt doświadczalnych (za DFG 2001)**

Gatunek zwierząt, płeć (liczebność populacji)	Wielkość stężenia i czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Mysz B6C3F <sub>1</sub> samice (12)	1,61; 8,1 i 16,2 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień przez 14 dni	od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost ilości limfocytów na miligram śledziony, spadek liczby limfocytów na śledzionę, spadek procentowej zawartości limfocytów T od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej i bezwzględnej masy śledziony, spadek liczby limfocytów cytotoksycznych 16,2 mg/m <sup>3</sup> : wzrost bezwzględnej liczby limfocytów T, spadek procentowej zawartości limfocytów B	Rosenthal i in. 1989
Mysz B6C3F <sub>1</sub> samice (12)	1,61; 8,1 i 16,2 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień przez 14 dni	2 dni po narażeniu: od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost liczby leukocytów i względnej masy śledziony od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : spadek liczby erytrocytów (RBC), wzrost średniej objętości krwinki czerwonej (MCV), bezwzględnej masy śledziony 16,2 mg/m <sup>3</sup> : spadek zawartości hemoglobiny (Hb) i hematokrytu (PCV) 23 ÷ 24 dni po narażeniu: od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost bezwzględnej masy śledziony 16,2 mg/m <sup>3</sup> : wzrost MCV	Hong i in. 1989

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt, płeć (liczebność populacji)	Wielkość stężenia i czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Mysz B6C3F <sub>1</sub> samice (12)	0,08; 1,61; 8,1 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień przez 90 dni	4 dni po narażeniu: od 0,08 mg/m <sup>3</sup> : niewielki wzrost MCV oraz względnej i bezwzględnej masy śledziony od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost liczby leukocytów 8,1 mg/m <sup>3</sup> : spadek RBC oraz poziomu Hb i PCV 21 dni po narażeniu: od 0,08 mg/m <sup>3</sup> : ustąpienie wszystkich zmian hematologicznych od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost bezwzględnej masy śledziony	<i>Hong i in. 1989</i>
Mysz B6C3F <sub>1</sub> samce (40)	0,08; 1,61 i 8,1 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień 5, 15 lub 90 dni	od 5. dnia narażenia: od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : pojawienie się ciałek He- inza i zmian morfologicznych erytrocytów od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost liczby leukocytów, MCV, średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH), średniego czą- steczkowego stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC), poziomu płytek krwi i retikulocytów; spadek RBC, Hb i PCV 90 dni narażenia: od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : spadek Hb od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost methemoglobiny (metHb)	<i>Blair i in. 1990a</i>
Mysz B6C3F <sub>1</sub> samice (40)  samice	0,08; 1,61 i 8,1 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień 5, 15 lub 90 dni	5 dni po narażeniu: od 8,1 ppm: spadek RBC, Hb i PCV; wzrost MCV, MCH, MCHC i liczby reti- kulocytów 90 dni narażenia: od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : spadek Hb od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost MetHb od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony i wzmoczenie aktywności dehy- dratazy kwasu δ-aminolewulinowego od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony, hemosyderozy i pozaszpikowej hematopoezy w śledzionie od 5 ppm: wzrost względnej masy wątro- by, spadek PCV	

cd. tab.3.

Gatunek zwierząt, płeć (liczebność populacji)	Wielkość stężenia i czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Mysz B6C3F <sub>1</sub> samce (6 ÷ 10)	0,08; 1,61 i 8,1 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień 90 dni	od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony, wzmożenie hemosyderozy oraz pozaszpikowej hematopoezy w śledzionie; 8,1 mg/m <sup>3</sup> : spadek PCV, wzrost aktywności dehydratazy kwasu δ-amino-lewulinowego i względnej masy wątroby oraz wewnątrzkanalikowy zastój żółci	Blair i in. 1990b
Samice		od 0,08 mg/m <sup>3</sup> : spadek PCV od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony, wzmożenie hemosyderozy oraz pozaszpikowej hematopoezy w śledzionie, wzrost aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego oraz wewnątrzkanalikowy zastój żółci	
Szczur Fisher 344 samce (6 ÷ 10)	1,61; 8,1 i 16,2 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień 14 lub 28 dni	14 i 28 dni narażenia: od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony, spadek PCV 14 dni narażenia: od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy wątroby i aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego 28 dni narażenia: od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego	
Samice		14 dni narażenia: od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony i wątroby oraz aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego, spadek PCV 28 dni narażenia: od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony, spadek PCV od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzmożenie aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego	
Szczur Fisher 344 samce (6 ÷ 10)	0,08; 1,61 i 8,1 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień 90 dni	od 1,61 mg/m <sup>3</sup> : wzrost stężenia arsenu w wątrobie, względnej masy wątroby i aktywności dehydratazy kwasu δ-amino-lewulinowego, spadek PCV od 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost względnej masy śledziony, wzmożenie hemosyderozy oraz pozaszpikowej hematopoezy w śledzionie, hiperplazja szpiku kostnego od 7. dnia narażenia przy 8,1 mg/m <sup>3</sup> i od 22 dnia narażenia przy 1,61 mg/m <sup>3</sup> : spadek RBC, poziomu Hb, PCV, wzrost MCV, MCH oraz poziomu płytek krwi 80 dni narażenia przy 8,1 mg/m <sup>3</sup> : wzrost poziomu leukocytów i spadek MCHC	

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt, płeć (liczebność populacji)	Wielkość stężenia i czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
samice		<p>od 1,61 mg/m<sup>3</sup>: wzrost stężenia arsenu w wątrobie, względnej masy wątroby i aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego, spadek PCV</p> <p>od 8,1 mg/m<sup>3</sup>: wzrost względnej masy śledziony, wzmożenie hemosyderozy oraz pozaszpikowej hematopoezy w śledzionie, hiperplazja szpiku kostnego i wzrost względnej masy wątroby</p> <p>7 dni narażenia:</p> <p>8,1 mg/m<sup>3</sup>: spadek RBC, poziomu Hb, PCV, wzrost MCV, MCH oraz poziomu płytek krwi, spadek MCHC</p> <p>22 dni narażenia:</p> <p>od 1,61 mg/m<sup>3</sup>: spadek RBC, poziomu Hb, PCV, wzrost MCV, MCH</p> <p>80 dni narażenia:</p> <p>od 0,08 mg/m<sup>3</sup>: spadek RBC, poziomu Hb, PCV</p> <p>od 1,61 mg/m<sup>3</sup>: wzrost MCV, MCH</p> <p>przy 8,1 mg/m<sup>3</sup>: wzrost poziomu płytek krwi</p>	<i>Blair i in. 1990b</i>
Złocisty chomik syryjski samce (6 ÷ 10)	1,61; 8,1 i 16,2 mg/m <sup>3</sup> 6 h/dzień 5 dni/tydzień 28 dni	<p>od 1,61 mg/m<sup>3</sup>: spadek PCV, wzrost aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego</p> <p>od 8,1 mg/m<sup>3</sup>: wzrost względnej masy śledziony, wzmożenie hemosyderozy oraz pozaszpikowej hematopoezy w śledzionie, hemosyderoza w wątrobie i wzrost aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego</p>	
samice		<p>od 8,1 mg/m<sup>3</sup>: wzrost względnej masy śledziony, wzmożenie hemosyderozy oraz pozaszpikowej hematopoezy w śledzionie, hemosyderoza w wątrobie i wzrost aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego</p>	

MCV – średnia objętość krwinek czerwonych; MCH – średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej; MCHC – średnie procentowe stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej; RBC – liczba krwinek czerwonych; HB – zawartość hemoglobiny wyrażona w gramach w 100 ml krwi; HT (PCV) – procentowy stosunek objętości krwinek czerwonych do objętości pełnej krwi.

## ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

### Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat mutagennego działania arsenu.

### Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat rakotwórczego działania arsenu. Istniejące dane dotyczą nieorganicznych związków arsenu i wskazują, że nowotwory płuc mogą być skutkiem inhalacyjnego zawodowego narażenia na pyły związków arsenu (IPCS 2001b), a skutkiem narażenia na arsen nieorganiczny w wodzie pitnej mogą być nowotwory: płuc, nerek, pęcherza moczowego oraz skóry u ludzi (IPCS 2001). Jedynie w NIOSH zakwalifikowano arsen do grupy substancji rakotwórczych w środowisku pracy (tab. 5).

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

Na podstawie wyników badań prowadzonych wśród pracowników zakładów produkujących półprzewodniki ujawniono możliwość wzrostu wskaźnika spontanicznych poronień u kobiet narażonych na działanie arsenu. Badano trzy grupy pracowników:

- osoby pracujące w strefie fotolitograficznej, narażone na kontakt z takimi związkami, jak: etery glikolu, ksylen czy toluen
- osoby pracujące w strefie dyfuzyjnej narażone między innymi na arsen
- osoby pracujące w dziale administracyjnym, które nie ulegają narażeniu w środowisku pracy (*Pastides* 1988).

Obliczono wskaźnik samoistnych poronień (SAR), który definiuje się jako stosunek liczby poronień występujących przed 29. tygodniem ciąży do ogólnej liczby kobiet w ciąży. Wartość SAR odpowiednio dla kobiet pracujących w strefie fotolitograficznej, dyfuzyjnej i w administracji wynosiła: 31,3; 38,9 i 17,8%. Na podstawie wyników tych badań nie można jednak określić toksycznego wpływu arsenu na rozrodczość ze względu na narażenie mieszane i brak liczbowych danych dla poszczególnych związków chemicznych (*Pastides* i in. 1988).

### Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych

Na podstawie wyników badań na zwierzętach nie ujawniono działania embriotoksycznego, fetotoksycznego, teratogennego arsenu ani jego wpływu na rozrodczość zwierząt doświadczalnych.

W eksperymencie przeprowadzonym na grupie ciężarnych szczurów Fisher 344 oraz ciężarnych myszy CD-1, (6 ÷ 15 dni), które poddano działaniu arsenu o stężeniach: 0,08; 1,6 i 8,1 mg/m<sup>3</sup> (0,025; 0,5 i 2,5 ppm), zauważono u narażanych zwierząt powiększenie śledziony

oraz spadek hematokrytu w organizmach matek. Liczba żywych płodów, średnia masa płodu, odsetek resorpcji płodów i inne nieprawidłowości w miocie nie odbiegały od wyników badań zwierząt w grupie kontrolnej (Morrissey i in. 1990).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Arsan jest wchłaniany przez płuca i błony śluzowe układu oddechowego, a następnie przedostaje się do krwi. Możliwa jest także jego absorpcja przez skórę, jednakże nie ma w dostępnym piśmiennictwie ilościowych danych na ten temat (Thienes, Haley 1972).

### Rozmieszczenie

Arsan jest wiązany przez hemoglobinę w erytrocytach. W pierwszych dniach po zatruciu arsanem stężenie arsenu we krwi (głównie w erytrocytach) gwałtownie wzrasta, a następnie szybko maleje. Pojawienie się arsenu w takich narządach, jak: wątroba, nerki czy śledziona następuje znacznie wolniej. Dopiero po 2 tygodniach od narażenia na arsan, stwierdza się obecność arsenu we włosach, paznokciach i kościach (IARC 1980).

### Metabolizm

Arsan po wchłonięciu drogą oddechową rozpuszcza się w płynach ustrojowych i metabolizowany jest do trójwartościowych jonów arsenu. Część jonów  $As^{3+}$  zostaje utleniona do jonów  $As^{5+}$ .

Chociaż jony trójwartościowe w porównaniu z jonami pięciwartościowymi łatwo przechodzą przez błony komórkowe do wnętrza komórek, to ich transport w kierunku przeciwnym do przestrzeni międzykomórkowej jest utrudniony na skutek wiązania ich przez grupy tiolowe białek. Obydwie formy jonowe arsenu ulegają metylacji w wątrobie do monometyloarsenianu (MMA) oraz dimetyloarseninu (DMA), (Apostoli i in. 1997).

### Wydalenie

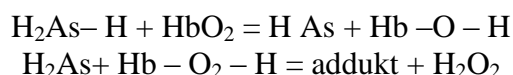
Wszystkie formy arsenu są wydalane głównie z moczem – w ciągu 24 h organizm usuwa około 60% wchłoniętego arsenu. Zwiększone wydalanie pochodnych arsenu sięgające 4 mg dziennie obserwuje się w pierwszych 5 dniach od dnia narażenia. Zidentyfikowano następujące związki, których odsetek w stosunku do całkowitej ilości wydalanych metabolitów wynosi: monometyloarsenian (MMA): 39%, dimetyloarsenin (DMA): 32%,  $As^{3+}$ : 19%,  $As^{5+}$ : 2% i arsenobetaina (AsB): 7% (Apostoli i in.). Istnieje wyraźna korelacja między wielkością stężenia arsenu w moczu a wcześniejszym narażeniem na arsan (Łazariew 1956).

Analiza moczu 39 pracowników zakładów produkujących baterie wykazała u 8 osób występowanie arsenu o stężeniu 50  $\mu\text{g/l}$  lub większym. Zaobserwowano liniową korelację między stężeniem arsenu w środowisku pracy a poziomem arsenu w moczu. Gdy stężenie arsenu w strefie oddychania pracownika wynosiło 15,6  $\mu\text{g/m}^3$ , to poziom arsenu w moczu wynosił ponad 50  $\mu\text{g/ml}$ . Dzięki liniowej ekstrapolacji ustalono, że poziom arsenu w moczu sięgający 100  $\mu\text{g/ml}$  odpowiada narażeniu na arsan o średnim stężeniu 31,2  $\mu\text{g/m}^3$  w powietrzu (Landrigan i in. 1982).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Arsan działa toksycznie przez mechanizm oksydacyjny (*Pernis, Magistretti 1960; Blair i in. 1990a; Hatlelid i in. 1995; 1996; Hatlelid, Carter 1997*) lub/i mechanizm zależny od reakcji arsenu z grupami sulfhydrylowymi białek i peptydów (*Levinsky i in. 1970; Winsky i in. 1997*).

Według *Hatlelid i Carter (1997)* działanie hemolityczne arsenu jest związane z powstawaniem nadtlenu wodoru i adduktów arsenu z oksyhemoglobina, co można przedstawić zapisem:



Tak powstały addukt uszkadza cząsteczki hemoglobiny, prowadząc do denaturacji i strącania białka.

Według innej koncepcji (*Levinsky i in. 1970; Winski i in. 1997*) arsan reaguje z grupami sulfhydrylowymi  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATP-azy – uczestniczącej w aktywnym transporcie jonów sodu i potasu przez błony komórkowe, powodując zakłócenia w mechanizmie funkcjonowania pompy sodowo-potasowej i w konsekwencji obrzmienie komórek i ich rozpad z uwolnieniem hemoglobiny.

Narażenie erytrocytów u psów (nieposiadających  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATP-azy) na arsan w badaniach w warunkach *in vitro* spowodowało tylko częściową hemolizę erytrocytów, co może sugerować, że  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATP-aza jest tylko częściowo odpowiedzialna za uszkodzenie czerwonych krwinek (*Hatlelid i in. 1995; Winski i in. 1997*).

Chociaż uszkodzenie nerek przy zatruciu arsenem jest spowodowane głównie rozpadem erytrocytów oraz uwalnianiem się dużej ilości kompleksu hemoglobina-arsen i jego osadzaniem się w świetle kanalików nerkowych, co powoduje ich zablokowanie, to jednak arsan ma także bezpośredni wpływ na nerki, powodując zahamowanie wymiany gazowej w komórkach kanalików nerkowych (*Ayala-Fierro i in. 2000; Ayala-Fierro, Carter 2000*).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie i bazach danych informacji na temat łącznego działania arsenu z innymi substancjami.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia u ludzi nie może być określona ze względu na brak liczbowych danych o narażeniu. Dane dotyczące zwierząt doświadczalnych zamieszczono w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta” oraz w tabeli 3. Wartości LOAEL wraz ze skutkami narażenia i wartości NOAEL dla zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 4.



**Tabela 4**

**Najmniejsze wartości stężeń toksycznych arsenu (LOAEL) wraz ze skutkami narażenia oraz największe wartości stężeń arsenu, które nie wywołują skutków toksycznych (NOAEL) u zwierząt doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas narażenia	Parametr, objawy	Piśmiennictwo
Mysz B6C3F <sub>1</sub>	1,62 (0,5)	6 h/dzień 5 dni/tydzień 14 dni	LOAEL – immunosupresja	<i>Rosenthal</i> i in. 1989
Mysz B6C3F <sub>1</sub> /Anl	16,2 (5,0)	1 h	NOAEL	<i>Peterson, Bhatte-charyya</i> 1985
Mysz B6C3F <sub>1</sub>	0,08 (0,025)	6 h/dzień 5 dni/tydzień 84 dni	NOAEL	<i>Hong</i> i in. 1989
Mysz B6C3F <sub>1</sub>	0,08 (0,025)	6 h/dzień 5 dni/tydzień 90 dni	NOAEL	<i>Blair</i> i in. 1990a
Mysz B6C3F <sub>1</sub>	1,61 (0,5)	6 h/dzień 5 dni/tydzień 90 dni	LOAEL – wzrost MCV i masy śledziony	<i>Blair</i> i in. 1990a
Szczur Fisher 344	1,61 (0,5)	6 h/dzień 5 dni/tydzień 90 dni	LOAEL – spadek MCHC, RBC, HT i HB	<i>Blair</i> i in. 1990b

MCV – średnia objętość krwinek czerwonych; MCH – średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej; MCHC – średnie procentowe stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej; RBC – liczba krwinek czerwonych; HB – zawartość hemoglobiny w gramach w 100 ml krwi; HT (PCV) – procentowy stosunek objętości krwinek czerwonych do objętości pełnej krwi.

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

#### **Istniejące wartości NDS**

Wartości normatywów higienicznych obowiązujących w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 5.

W ACGIH do 2007 r. wartość TLV-TWA arsenu wynosiła 0,16 mg/m<sup>3</sup> (0,05 ppm). W uzasadnieniu wartości podano, że przestrzeganie tej wartości powinno zmniejszyć ryzyko wystąpienia anemii, hemolizy, lizy krwinek czerwonych oraz uszkodzenia nerek u ludzi zawodowo narażonych na działanie substancji. Z powodu braku wystarczających danych nie oznakowano normatywu symbolem „skin”, uczulający „SEN” oraz nie zaklasyfikowano do grup rakotwórczości. Przy ocenie narażenia pracowników zalecono stosowanie monitoringu biologicznego (ACGIH 2006).

**Tabela 5.**

**Wartości normatywów higienicznych obowiązujące w poszczególnych państwach**

Państwo/instytucje/ organizacje (rok ustalenia)	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi/monitoring biologiczny
Niemcy	nie ustalono	nie ustalono	
Polska	0,2	0,6	substancja oznaczana: arsen i MMA + DMA; DSB: 35 µg As/l
Belgia (2005)	0,16	–	
Finlandia (2005)	0,01	–	jako As
Francja (2005)	0,2	–	
Irlandia (2005)	0,05 propozycja	–	
Szwecja (2005)	0,05	–	
Wielka Brytania (2005)	0,16	–	
Japonia	0,032	–	
Dania	0,03	–	rakotwórczy
UE	a		
USA:			
– ACGIH (1948)	0,16	–	BEI: arsen i rozpuszczalne, nieorganiczne związki ar- senu; substancje ozna- czane: arsen i metylowane metabolity w moczu pod koniec tygodnia pracy BEI: 35 µg As/l moczu
(2007)	0,016 (0,005 ppm)		
– OSHA	0,2	–	
– NIOSH	–	0,002 15 min (pułapowe)	rakotwórczy

a – substancja zamieszczona na „Liście priorytetowej Unii Europejskiej”.

W 2007 r. ACGIH przyjęła dla arsenu wartość TLV-TWA na poziomie 0,016 mg/m<sup>3</sup> (0,005 ppm). Podstawą zmiany normatywu była ustalona u ludzi zależność między wielkością stężenia arsenu w powietrzu a stężeniem arsenu w moczu. Skutki działania arsenu nie można bezpośrednio odnieść do innych związków nieorganicznych arsenu. Arsan jest gazem i dlatego prawdopodobnie wchłonięty drogą inhalacyjną w całości dostaje się do płuc, a stamtąd do układu krążenia, chociaż istniejące dane z badań na zwierzętach i ochotnikach tego nie potwierdziły. Arsan szybko rozpuszcza się w płynach ustrojowych i ulega przemianom metabolicznym do arsenu trójwartościowego oraz jest szybko usuwany z płuc. Ta szybka retencja w płucach znacznie zmniejsza rakotwórczość arsenu w stosunku do innych związków nieorganicznych arsenu. Prawdopodobnie dlatego nie ma danych o działaniu rakotwórczym arsenu zarówno z badań na zwierzętach, jak i epidemiologicznych badań ludzi zawodowo narażonych na jego działanie. W ACGIH przypuszcza się, że stężenie 0,016 mg/m<sup>3</sup> arsenu powinno zabezpieczyć pracowników przed: hemolizą, zmianami w śledzionie, wątrobie i nerkach oraz zmianami układowymi będącymi skutkami długotrwałego narażenia na arsan. Stężenie to jest mniejsze od wartości NOAEL ustalonej na podstawie wyników badań na zwierzętach dla

zmian hematologicznych oraz mniejsze od stężenia As w moczu, przy którym mogłyby wystąpić skutki układowego działania związku u pracowników zawodowo narażonych na jego działanie (ACGIH 2007).

### **Podstawy proponowanej wartości NDS**

Do wyliczenia wartości NDS wykorzystano wyniki badań *Blair* i in. (1990a) otrzymane w badaniach na zwierzętach (mysz B6C3F<sub>1</sub>). Myszy narażano na arsan o stężeniach 0,08 ÷ 8,1 mg/m<sup>3</sup> (0,025 ÷ 2,5 ppm) w ciągu 90 dni, 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. Stężenie 0,08 mg/m<sup>3</sup> arsenu nie wywoływało hemolizy i zostało przyjęte za wartość NOAEL oraz stanowi podstawę do wyliczenia zaproponowanej wartości normatywu dla arsenu.

Przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- *A* = 2 – współczynnik związany z różnicami we wrażliwości osobniczej
- *B* = 2 – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- *C* = 1 – współczynnik związany z zastosowaniem wartości NOAEL
- *D* = 1 – współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do długoterminowych
- *E* = 1 – współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu wartości współczynników do wzoru obliczono wartość NDS arsenu:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \text{LOAEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E \\ \text{NDS} &= 0,08 \text{ mg/m}^3 / 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 = 0,02 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Stężenie 0,02 mg/m<sup>3</sup> arsenu powinno zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem objawów hemolizy i innymi zmianami hematologicznymi.

Ze względu na fakt, że arsan nie wykazuje działania drażniącego nie zaproponowano wartości NDSCh arsenu.

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

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA*  
*specjalista medycyny pracy*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*90-950 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układy: krwiotwórczy i sercowo-naczyniowy oraz nerki. W zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, bilirubina wolna i związana, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny i zapis EKG.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układy: krwiotwórczy i sercowo-naczyniowy oraz nerki. W zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, bilirubina wolna i związana, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny i zapis EKG.

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

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

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układy: krwiotwórczy, nerwowy i sercowo-naczyniowy oraz nerki i badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, bilirubina wolna i związana, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny zapis EKG.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Układ krwiotwórczy, nerwowy i sercowo-naczyniowy oraz nerki.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Niedokrwistości (anemia hemolityczna), choroby nerek z niewydolnością układu moczowego, przewlekłe choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz choroba niedokrwienia serca.

U w a g a

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

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (2006) Arsine. Documentation of the threshold limit values.

ACGIH (2007) Arsine. Documentation of the threshold limit values. Supl. 7.

*Anthonisen P.* i in. (1968) Clinical picture and treatment in arsine poisoning. *Acta Med. Scand Suppl.* 496, 14-22.

*Apostoli P.* i in. (1997) Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication. *J. Toxicol. Environ Health* 52(4), 331-342.

*Ayala-Fierro F.* i in. (1999) In vitro tissue specificity for arsine and arsine toxicity in the rat. *Toxicol. Sc.* 52; 122-129.

*Ayala-Fierro F.* i in. (2000) Structural alterations in the rat kidney after acute arsine exposure. *Laboratory Investigation* 80(1), 87-97.

*Ayala-Fierro F., Carter D.E.* (2000) LLC-PK1 cells as a model for renal toxicity caused by arsine exposure. *J. Toxicol. Environ. Health Part A*, 60, 67-79.

*Blair P.C.* i in. (1990a) Evidence for oxidative damage to red blood cell in mice induced by arsine gas. *Toxicology* 63(1), 25-34.

*Blair P.C.* i in. (1990b) Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F<sub>1</sub> mice, Fischer 344 rats, and Syrian golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14(4), 776-787.

*Bulmer F.M.R.* i in. (1940) Chronic arsine poisoning among workers employed in the cyanide excretion of gold. A report of fourteen cases. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 22 (4), 111-124.

*De Palma A.E.* (1969) Arsine intoxication in a chemical plant. Report of three cases. *J. Occup. Med.* 11(11), 582-587.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2001) Occupational toxicants: critical data evaluation of MAK values and classification of carcinogens. Vol. 20. [Red.] Helmut Greim. Weinheim, Wiley-VCH, Chichester Wiley.

*Elkins H.B., Fahy J.P.* (1967) Arsine poisoning from aluminum tank cleaning. *Ind. Med. Surg.* 36, 747-749.

*Fowler B.A., Weissberg J.B.* (1974) Arsine poisoning. *N. Eng. J. Med.* 291(22), 1171-1174.

*Frank G.* (1976) Neurologische und psychiatrische. Folgesymptomate bei akuter Arsen-Wasserstoff-Vergiftung. *Journal of Neurology* 213, 59-70.

*Hatlelid K.M., Brailsford C., Carter D.E.* (1995) An in vitro model for arsine toxicity using isolated real blood cells. *Fund. Appl. Toxicol.* 25, 302-306.

*Hatlelid K.M., Brailsford C., Carter D.E.* (1996) Reactions of arsine with hemoglobin. *J. Toxicol. Environ Health* 47, 145-157.

*Hatlelid K.M., Carter D.E.* (1997) Reactive oxygen species do not cause arsine – induced hemoglobin damage. *J. Toxicol. Environ. Health* 50, 463-474.

*Hesdorffer C.S.* i in. (1986) Arsine gas poisoning: the importance of exchange transfusions in severe cases. *Brit. J. Ind. Med.* 43, 353-355.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2006) [komputerowa baza danych].

*Hocken A.G., Bradshaw G.* (1970) Arsine poisoning. *Br. J. Ind. Med.* 27(1), 56-60.

*Hong H.L., Fowler B.A., Boorman G.A.* (1989) Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97(1), 173-182.

IPCS (2001a) International Chemical Safety Card – Arsine. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0222).

IPCS (2001b) Environmental health criteria document 224. Arsenic and arsenic compounds. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.

IPCS-INCHEM (2002) Arsine: Human Health Aspects. CICAD (Concise International Chemical Assessment Document) 47 Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.

*Jenkins G.C.* i in. (1965) Arsine poisoning: massive haemolysis with minimal impairment of renal function. *British Med. J.* 2(5433), 78-80.

*Johnson G.A.* (1953) An arsine problem – engineering notes. *Industrial Hygiene Quarterly* 14(3), 188-190.

*Jones W., Gamble J.* (1984) Epidemiological-environmental study of lead acid battery workers. *Environ Res.* 35(1), 1-10.

*Kipling M.D., Fothergill R.* (1964) Arsine poisoning in a slag-washing plant. *Br. J. Ind. Med.* 21, 74-77.

*Kleinfeld M.J.* (1980) Arsine poisoning. *J. Occup. Med.* 22(12), 820-821.

*Klimecki W.T., Carter D.E.* (1995) Arsine toxicity. Chemical and mechanistic implications [invited review]. *J. Toxicol. Environ. Health* 46, 399-409.

*Landrigan P.J., Costello R.J., Stringer W.T.* (1982) Occupational exposure to arsine. An epidemiologic reappraisal of current standards. *Scan. J. Work. Environ. Health* 8(3), 169-177.

*Łazariew N.W.* (1956) Toxic substances in industry. Warszawa, Państwowe Wydawnictwa Techniczne.

*Levinsky W.J.* i in. (1970) Arsine hemolysis. *Arch. Environ. Health* 20, 436-440.

*Levy G.A.* (1947) A study of arsine poisoning. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 34, 47-67.

*Levy H.* i in. (1979) Asymptomatic arsine nephrotoxicity. *S. Afr. Med. J.* 56(5), 192-194.

*Lewis R.J., Sr* (ed.) *Hawley's condensed chemical dictionary* (1993) 12<sup>th</sup> ed. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 98.

*Matthews G.* (1989) Toxic gases. *Postgrad. Med. J.* 65(762), 224-232.

*Morgan D.L.* (1992) Mechanisms of arsine gas and gallium arsenide toxicity. *Crisp Data Base National Institutes of Health (Toxline 1/88-4/92)*.

*Morrissey R.E.* i in. (1990) Arsine: absence of developmental toxicity in rats and mice. *Fundam Appl. Toxicol.* 15, 350-356.

*Muehrcke R.C., Pirani C.L.* (1968) Arsine-induced anuria: a correlative clinicopathological study with electron microscopic observations. *Annals of Internal Medicine* 68(4), 853-866.

*Mueller P.D., Benowitz N.L.* (1989) Toxicologic causes of acute abdominal disorders. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 7, 667-683.

IARC (1980) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemical to human. Vol. 23, 39-42. Arsenic and arsenic compounds. Some metals and metallic compounds. Lyon, International Agency for Research on Cancer.

*Muller C.O., Joyce C.T., Poppre M.N.* (2000) Odor control in semiconductor manufacturing facilities. *Environmental Progress* 19, 42-52

*Pakulska D., Czerczak S.* (2006) Hazardous effects of arsine: a short review. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 19(1), 36-44.

*Parish G.G., Glass R., Kimbrough R.* (1979) Acute arsine poisoning in two workers cleaning a clogged drain. *Arch. Environ. Health* 34(4), 224-227.

*Pastides H.* i in. (1988) Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufactures. *J. Occup. Med.* 30(7), 53-73.

- Pedersen F.* i in. (1968) The renal circulation in acute arsine poisoning. *Acta Med. Scand. Suppl* 496, 27-31.
- Pernis B., Magistretti M.* (1960) A study of the mechanism of acute hemolytic from arsine. *Med. Lavoro* 51(1), 37-41.
- Peterson D.P., Bhattecharyya M.H.* (1985) Hematological responses to arsine exposure: quantitation of exposure response in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5, 499-505.
- Phoon W.H.* i in. (1984) Five cases of arsine poisoning. *Annals Academy of Medicine* 13(2) suppl. 394-398.
- Pinto S.S.* i in. (1950) Arsine poisoning. *Arch. Ind. Hyg.* 1, 437-451.
- Pinto S.S.* (1976) Arsine poisoning: evaluation of the acute phase. Case report. *J. Occup. Med* 18(9), 633-635.
- Rael L.T., Ayala-Fierro F., Carter D.E.* (2000) The effects of sulfur, thiol and thiol inhibitor compounds on arsine-induced toxicity in the human erythrocyte membrane. *Toxicol. Sc.* 55, 468-477.
- Risk M., Fuortes L.* (1991) Chronic arsenicalism suspected from arsine exposure: a case report and literature review. *Vet. Hum. Toxicol.* 33(6), 590-595.
- Romeo L.* i in. (1997) Acute arsine intoxication as a consequence of metal burnishing operations. *Am. J. Ind. Med.* 32, 211-216.
- Rosenthal G.J.* i in. (1989) Effect of subchronic arsine inhalation on immune function and host resistance. *Inhalation Toxicol* 1, 113-127.
- Sheehy J.W., Jones J.H.* (1993) Assessment of arsenic exposures and controls in gallium arsenide production. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54(2), 61-69.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2006) [komputerowa baza danych].
- Stokinger H.E.* (1981) Arsine, AsH<sup>3</sup>. [W:] *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. New York, NY, Wiley 1528-1530.
- Teitelbaum D.T., Kier L.C.* (1969) Arsine poisoning. Report of five cases in the petroleum industry and a discussion of the indications for exchange transfusion and hemodialysis. *Arch. Environ. Health.* 19(1), 133-143.
- Thienes C., Haley T.J.* (1972) *Clinical toxicology*. 5th ed. Philadelphia, Lea and Febiger 171-175.
- Uldall P.R.* i in. (1970) Renal damage from industrial arsine poisoning. *Br. J. Ind. Med.* 27(4), 372-377.
- Vallee B.L., Ulmer D.D., Wacker W.E.C.* (1960) Arsenic toxicology and biochemistry. *Archiv. Indust. Health* 21(2), 56-75.
- Wald P.H., Becker C.E.* (1986) Toxic gases used in the microelectronics industry. *Occup. Med.* 1(1), 105-117.
- Weed R.I., Reed C.F.* (1966) Membrane alternations leading to red cell destruction. *Am. J. Med.* 41, 681-698.
- Wilkinson S.P.* i in. (1975) Arsine toxicity aboard the asiafreighter. *Br. Med. J.* 3(5983), 559-563.
- Winski S.L.* i in. (1997) Sequence of toxic events in arsine-induced hemolysis in vitro: implications for the mechanism of toxicity in human erythrocytes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 38, 123-128.

*DARIA PAKULSKA, ANNA ŚWIDWIŃSKA*

## **Arsine**

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

Arsine is a highly poisonous, nonirritating and colorless gas. It is extensively used in the semiconductor industry and in manufacturing lead-acid storage batteries. Most cases of arsine poisoning result from the formation of arsine as a by-product during many chemical and metallurgical processes.

Acute arsine poisoning is known to result in massive damage of red blood cells. Rapid hemolysis may lead to oliguric renal failure and death. Symptoms of chronic poisoning are similar to those observed in acute poisoning.

The proposed maximum exposure limit (MAC) for arsine in the air ( $0.02 \text{ mg/m}^3$ ) is based on the value of ( $0.08 \text{ mg/m}^3$ ) derived from a long-term inhalational administration study on mice. This value is similar to that determined by ACGIH (2007). This level of MAC for arsine prevents increased risk of hemolysis and hemolysis-related effects on the spleen, kidney and other organs.

Considering that arsine does not possess irritating effects on the skin and mucous membranes, the Expert Group for Chemical Agents has not established a MAC (STEL) value.