

mgr AGNIESZKA JANKOWSKA  
mgr KAROLINA BYSTRY  
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# Kwas trichlorooctowy

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1</sup>

NDS: 2 mg/m<sup>3</sup>  
NDSCh: 4 mg/m<sup>3</sup>  
NDSP: -  
C - substancja o działaniu żącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 26.06.2009  
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 3.03.2010

---

**Słowa kluczowe:** kwas trichlorooctowy, narażenie zawodowe, NDS.

**Keywords:** trichloroacetic acid, occupational exposure, MAC value.

Kwas trichlorooctowy (TCA) jest produkowany przez chlorowanie kwasu octowego lub chlorooctowego. Powstaje on także jako produkt uboczny przy chlorowaniu wody w reakcji chloru z substancjami humusowymi.

Kwas trichlorooctowy jest stosowany głównie do produkcji soli sodowej, która jest wykorzystywana jako selektywny herbicyd. Związek stosuje się w medycynie i w laboratoriach badawczych oraz jako produkt pośredni w syntezie organicznej i nieorganicznej. Kwas trichlorooctowy jest substancją wysokotonażową – jej produkcja w Europie, głównie w Niemczech, wyniosła w 2008 r. 5 ÷ 10 000 t.

Kwas trichlorooctowy jest zaklasyfikowany jako produkt żący i niebezpieczny dla środowiska – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym, a w roztworach wodnych działa żąco na skórę i oczy.

Dane dotyczące rakotwórczego działania kwasu trichlorooctowego na ludzi są ograniczone. Istnieją dane o powstawaniu gruczolaków i raków wątroby po narażeniu samców myszy B6C3F1 na wzrastające dawki kwasu trichlorooctowego. Substancja ta została zaklasyfikowana przez IARC do grupy III (brak podstaw do klasyfikacji substancji jako rakotwórczej dla ludzi).

---

<sup>1</sup> Wartości NDS i NDSCh kwasu trichlorooctowego przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy w 2010 r. zostały przedłożone ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 76) 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.

Metoda oznaczania stężenia kwasu trichlorooctowego w powietrzu na stanowiskach pracy zostanie opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2012, nr 1(71).

W wyniku narażenia zwierząt doświadczalnych *per os* związek działał embriotoksycznie oraz wywoływał wady rozwojowe w tkankach miękkich szczurów (głównie w układzie sercowo-naczyniowym).

Większość państw europejskich ustaliła normatywny higieniczny kwas trichlorooctowy w zakresie  $5 \div 7 \text{ mg/m}^3$ , a w ACGIH przyjęto stężenie  $6,7 \text{ mg/m}^3$  za wartość TWA. Wartości dopuszczalnych stężeń kwasu trichlorooctowego w środowisku pracy nie zostały ustalone w Polsce, Niemczech oraz w Unii Europejskiej.

Na podstawie dostępnych danych nie można ustalić zależności dawka-odpowiedź dla działania drażniącego kwasu trichlorooctowego. Nie należy spodziewać się odległych skutków działania tego związku. Zaproponowano przyjęcie dla kwasu trichlorooctowego takich samych wartości dopuszczalnych stężeń jak kwasu monochlorooctowego, związku o podobnej sile działania drażniącego - wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) na poziomie  $2 \text{ mg/m}^3$  oraz wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie  $4 \text{ mg/m}^3$ . Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed skutkami działania drażniącego kwasu trichlorooctowego. Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) kwasu trichlorooctowego. Zaleca się także oznakowanie związku literą „C” - substancja o działaniu żrącym.

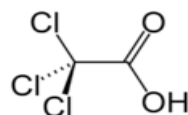
## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka kwasu trichlorooctowego (TCA), (OECD 2000; The Merck... 2001; IARC 2004; ACGIH 2009a; Cheminfo 2009; CHEMIDPLUS 2009; HSDB 2009):

- wzór sumaryczny  $\text{C}_2\text{HCl}_3\text{O}_2$

- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna kwas trichlorooctowy  
- numer CAS 76-03-9  
- synonimy: kwas trichlorooctowy, TCA, kwas trichloroetanowy, kwas trichlorometanokarboksylowy.

### Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne kwasu trichlorooctowego:

- postać, wygląd i zapach kryształy, od bezbarwnych do lekko żółtych, z lekkim charakterystycznym zapachem  
- masa cząsteczkowa 163,39  
- pH 1,2 (roztwór 0,1M)  
- temperatura topnienia sublimuje, w temp.  $58 \text{ }^\circ\text{C}$  (postać  $\alpha$ ), w temp.  $49,6 \text{ }^\circ\text{C}$  (postać  $\beta$ )  
- temperatura wrzenia  $197,6 \text{ }^\circ\text{C}$   
- gęstość w temp.  $25 \text{ }^\circ\text{C}$   $1,62 \text{ g/cm}^3$   
- gęstość par (powietrze = 1) 5,6  
- prężność par  $1,33 \text{ hPa}$  (w temp.  $51 \text{ }^\circ\text{C}$ )

- rozpuszczalność w wodzie 44 g/l (w temp. 25 °C), w rozpuszczalnikach, acetonie, metanolu, etanolu, *orto*-ksylenie i eterze dietylowym; słaba rozpuszczalność w węglowodorach i węglowodorach chlorowanych
- współczynnik podziału oktanol/woda; log Pow. 1,33
- współczynniki przeliczeniowe 1 ppm = 6,7 mg/m<sup>3</sup> (w temp. 25 °C, ciśn. 101 kPa) i 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,15 ppm.

Kwas trichlorooctowy – zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. UE z dnia 31 grudnia 2008 r. (L 353) – został zaklasyfikowany jako:

– C: R35; N: R50-53.

Oznaczenia te informują, że kwas trichlorooctowy to:

- C – produkt żrący
- R35 – powoduje poważne oparzenia
- N – produkt niebezpieczny dla środowiska
- R50/53 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie kwasu trichlorooctowego, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1–1355 ze zm.), zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

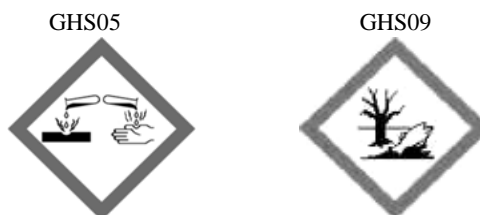
**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie kwasu trichlorooctowego zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz.Urz. WE L 353)**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
607-004-00-7	TCA (ISO); trichloroacetic acid	200-927-2	76-03-9	Skin Corr. IA Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H314 H400 H410	GHS05 GHS09 Dgr	H314 H410	STOT SE 3; H335: C ≥ 1 %	

Objaśnienia:

- Skin Corr. 1A – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożeń 1.A
- H314 – powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu
- Aquatic acute 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- Aquatic chronic 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.
- H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.



**Rys. 1.** Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

## Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Na skalę przemysłową kwas trichlorooctowy (TCA) jest otrzymywany przez chlorowanie kwasu octowego lub chlorooctowego. Do procesu katalizatorów są używane sole metali ciężkich. Kwas trichlorooctowy jest także otrzymywany przez utlenianie kwasem azotowym chloralu i przez hydrolityczną oksydację tetra chloroetyleny, a także przez oksydację aldehydu trichlorooctowego nadtlaniem wodoru (*Freiter* 1978; *Ullman's...* 2003; *HSDB* 2009). Kwas trichlorooctowy powstaje także jako produkt uboczny przy chlorowaniu wody w reakcji chloru z substancjami humusowymi (*Christman* i in. 1983; *Miller, Uden* 1983; *Legube* i in. 1985; *Reckhow* i in. 1990; *IARC* 2004; *SCOEL* 2004). Ponadto kwas trichlorooctowy powstaje na skutek fotolizy tetrachloroetyleny w wodzie (*Glaze* i in. 1993; *IARC* 2004).

Kwas trichlorooctowy jest powszechnie stosowaną substancją zanieczyszczającą środowisko (*Ahlers* i in. 2003; *SCOEL* 2004). W postaci soli sodowych znajduje on zastosowanie jako herbicyd. Kwas trichlorooctowy jest stosowany jako: produkt pośredni w syntezie organicznej i nieorganicznej, środek żrący przy powierzchniowej obróbce metali, rozpuszczalnik plastików, środek pomocniczy przy wykończaniu tkanin oraz dodatek do polepszania wysokociśnieniowych właściwości smarów mineralnych (*HSDB* 2009).

W medycynie kwas trichlorooctowy znalazł zastosowanie w usuwaniu brodawek, jako środek antyseptyczny, ściągający oraz środek strącający albuminy. Roztwór wodny 10- ÷ 25-procentowy jest stosowany do kauteryzacji powierzchni rogówki w leczeniu nawracającej nadżerki, pęcherzowej keratopatii i innych bolesnych chorób rogówki. Roztwór 50- ÷ 85-procentowy jest stosowany w kosmetyce i dermatologii w celu złuszczenia powierzchniowej warstwy naskórka. Używany jest także do usuwania tatuaży. W terapeutycznym peelingu chemicznym jest stosowany przy leczeniu rogowacenia starczego (popromiennego), fotodermatozy (popromiennego zapalenia skóry), plam barwnikowych soczewicowatych, przy usuwaniu rumieniowego, łuskowatego rogowacenia popromiennego oraz redukcji zmarszczek. W laboratorium kwas trichlorooctowy jest używany do procesów mineralizacji i odbiałczania (*Brodland, Roenigh* 1988; *Boothby* i in. 1990; *Kling* 1992; *Wang* i in. 1992; *IARC* 1995; *SCOEL* 2004; *HSDB* 2009).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

W piśmiennictwie niewiele jest danych dotyczących działania toksycznego kwasu trichlorooctowego (TCA) na ludzi. Kwas trichlorooctowy nie wchłania się przez skórę i ma właściwości żrące. Godzinny lub dłuższy kontakt kwasu trichlorooctowego ze skórą powoduje oparzenia, a kontakt z

oczami wywołuje silny ból, może nawet wywoływać trwałe uszkodzenia gałki ocznej i ślepotę. Pył działa drażniąco na nos i gardło (Faerber 1962; Herbicides... 1975; Dreisbach 1987; Morgan 1989; Grant, Shuman 1993; ACGIH 2009a; HSDB 2009). Dwudziestoprocentowy roztwór powoduje lekkie lub umiarkowane uczucie pieczenia. Stężenie 50- ÷ 85-procentowe powoduje złuszczenie powierzchniowej warstwy naskórka (Resnik, Lewis 1973; SCOEL 2004).

### **Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła**

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie informacji na temat działania przewlekłego kwasu trichlorooctowego (TCA) na ludzi.

### **Badania epidemiologiczne**

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych epidemiologicznych dotyczących narażenia ludzi na kwas trichlorooctowy (TCA).

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

### **Toksyczność ostra i podostra**

Kwas trichlorooctowy (TCA) charakteryzuje się bardzo małą toksycznością ostrą. W przypadku narażenia na działanie kwasu szczurów, królików, kotów i świnek morskich wartość  $LC_{50}$  wynosi ponad  $32\ 160\ \text{mg}/\text{m}^3$  (OECD 2000).

Po podaniu szczurom kwasu trichlorooctowego *per os* wartość  $LD_{50}$  wynosi  $3320\ \text{mg}/\text{kg}$  m.c., po podaniu kwasu myszom –  $4970\ \text{mg}/\text{kg}$  m.c., a po podaniu psom –  $1590\ \div\ 2000\ \text{mg}/\text{kg}$  m.c. Zwierzęta narażane na kwas trichlorooctowy nagle popadały w narkozę lub półnarkozę, a w ciągu 36 h albo zdrowiały, albo padały (Woodard i in. 1941; ACGIH 2009a; OECD 2000).

Po podaniu kwasu trichlorooctowego szczurom na skórę wartość  $LD_{50}$  wynosiła ponad  $2000\ \text{mg}/\text{kg}$  (OECD 2000).

Dawka letalna po podaniu myszom kwasu dootrzewnowo wynosiła  $500\ \text{mg}/\text{kg}$  m.c. (ACGIH 2009a), natomiast po podaniu kwasu trichlorooctowego drogą podskórną dawka letalna wynosiła  $270\ \text{mg}/\text{kg}$  m.c. (RTECS 2009).

Zaaplikowanie królikom na rogówkę  $0,0035\ \text{mg}$  kwasu trichlorooctowego spowodowało natychmiastową ciężką martwicę rozplywną. Pojedyncza aplikacja na ogon szczura nie powodowała zmian, natomiast dawka powtarzana spowodowała ciężką nekrozę (odpadł fragment ogona), (Hayes i in. 1991; HSDB 2009).

Wkropienie do oka królika kwasu trichlorooctowego o niesprecyzowanym stężeniu spowodowało po 30 min ciężkie i rozległe ubytki nabłonka i śródbłonka rogówki, naciek oraz przekrwienie rogówki, jak również naciek oraz przekrwienie tęczęwki. Ponadto nastąpiło uszkodzenie zewnętrznej warstwy soczewki (Grant, Shuman 1993).

Intubacja kwasu trichlorooctowego w dawce  $500\ \text{mg}/\text{kg}$  m.c./dzień w oleju kukurydzianym u samców szczurów i myszy przez 10 dni spowodowała zwiększenie względnej masy wątroby oraz znaczny wzrost proliferacji peroksyosomów wątrobowych. Związek indukował rozrost peroksyosomów w nerkach myszy, lecz nie u szczurów (Goldsworthy, Popp 1987; ACGIH 2009a).

## Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Narażenie szczurów Sprague-Dawley na dawki 24 lub 240 mg/kg m.c. kwasu trichlorooctowego (TCA) przez 14 dni z wodą do picia spowodowało spadek przyrostu masy ciała w grupie otrzymującej dawkę 240 mg/kg m.c. (Davis 1986; IARC 1995).

Samcom szczurów przez 90 dni podawano w wodzie do picia kwas trichlorooctowy w dawkach dziennych: 4; 35 lub 350 mg/kg m.c. Zwierzęta miały zmniejszoną masę ciała, a osobniki otrzymujące dawkę 350 mg/kg m.c. wykazywały dodatkowo zwiększoną masę względną wątroby i nerek oraz wzrost proliferacji peroksysomów w wątrobie (Mather i in. 1990; IARC 1995; HSDB 2009).

Głównym skutkiem u samic i samców myszy narażanych na kwas trichlorooctowy w wodzie w dawce 180 lub 360 mg/kg m.c./dzień przez 52 tygodnie było zależne od wielkości dawki nagromadzenie lipofuscyny w wątrobie. Zaobserwowano także niewielką liczbę ognisk martwiczych, wokół których były widoczne strefy odrostu mięszu wątroby (Bull i in. 1990; IARC 1995; ACGIH 2009a).

Na podstawie wyników badań na samcach szczurów F344/N narażanych na kwas trichlorooctowy w wodzie do picia w dawkach: 3,6; 33 lub 364 mg/kg m.c./dzień przez 104 tygodnie określono wartości NOAEL. Do skutków krytycznych narażenia zaliczono: inhibicję przyrostu masy ciała, spadek bezwzględnej masy wątroby, wzrost aktywności ALT oraz miernego stopnia martwicę hepatocytów. Wykazano także wzrost proliferacji peroksysomów wątroby. Wartość NOAEL kwasu trichlorooctowego na podstawie wyników tego badania ustalono na poziomie 33 mg/kg m.c./dzień (DeAngelo i in. 1997; IARC 2004).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

#### *Działanie mutagenne na ludzi*

Nie wykazano aberracji chromosomowych w limfocytach oraz uszkodzeń DNA w limfoblastach ludzkich narażanych w warunkach in vitro na kwas trichlorooctowy (TCA), (Chang i in. 1992; Mackay i in. 1995; IARC 2004).

#### *Działanie mutagenne na zwierzęta*

Nie ma jednoznacznych dowodów na działanie mutagenne kwasu trichlorooctowego (TCA) na zwierzęta. Wyniki badań działania mutagennego kwasu trichlorooctowego przedstawiono w tabeli 2. i 3. Kwas trichlorooctowy nie wykazywał działania mutagennego w odniesieniu do bakterii *Salmonella Typhimurium*, z wyjątkiem pojedynczego przypadku szczepu TA100 z użyciem płynnego nośnika. Kwas trichlorooctowy nie indukował naprawy SOS w *Escherichia coli*. Kwas trichlorooctowy powodował indukcję uszkodzeń DNA w komórkach jajników chomika chińskiego. Częstotliwość mutacji chlorofilowych wzrastała w *Arabidopsis* po narażeniu nasion na kwas trichlorooctowy (IARC 2004). Nie ma dostatecznych dowodów (sprzeczne wyniki) na genotoksyczność kwasu trichlorooctowego na podstawie analizy pęknięć nici DNA w badaniach in vivo w jądrach komórkowych wątroby myszy. W szpiku kostnym myszy zaobserwowano wzrost aberracji chromosomowych oraz powstawanie formacji mikrojąder (Bhunya, Behera 1987; IARC 2004; SCOEL 2004). Kwas trichlorooctowy powodował aberracje chromosomowe w szpiku kostnym kurczaków *Gallus domesticus* oraz powstawanie formacji mikrojąder w erytrocytach larw trzsek.

**Tabela 2.**

**Badanie działania genotoksycznego i mutagennego kwasu trichlorooctowego (TCA) w warunkach in vitro**

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Dawka	Wynik		Piśmiennictwo
			aktywacja	brak aktywacji	
Amesa	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, TA98	450 µg/płytkę	–	–	Waskell 1976
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, płynny nośnik	1750 µg/mL	+	+	Giller i in. 1997
Naprawy SOS	<i>Escherichia coli</i>	10000 µg/mL	–	–	Giller i in. 1997
Aberracje chromosomowe	limfocyty ludzkie	5000 µg/mL	–	–	Mackay i in. 1995
Pęknięcia nici DNA	limfoblasty ludzkie	1630 µg/mL	–	Nb	Chang i in. 1992
	hepatocyty myszy B6CF <sub>1</sub> i szczura Fischer 344	1630 µg/mL	–	Nb	Chang i in. 1992
Uszkodzenia DNA	komórki jajnikowe chomika chińskiego	490 µg/mL	–	Nb	Plewa i in. 2002
Mutacja chlorofilowa	<i>Arabidopsis</i> , nasiona	1000 µg/mL	+	Nb	Plotnikov, Petrov 1976

Objaśnienia:

– ( + ) wynik dodatni

– ( – ) wynik ujemny

– nb – nie badano.

**Tabela 3.**

**Badanie działania mutagennego kwasu trichlorooctowego (TCA) w warunkach in vivo**

Rodzaj testu	Dawka, mg/kg m.c.	Skutek	Piśmiennictwo
Test mikrojądrowy, erytrocyty larw <i>Pleurodeles waltl</i>	80	+	Giller i in. 1997
Test mikrojądrowy, samice myszy C57BL/6JfBL10/Alpk, erytrocyty szpiku kostnego	dootrzewnowo 1300 · 2	–	Mackay i in. 1995
Test mikrojądrowy, samce myszy C57BL/6JfBL10/Alpk, erytrocyty szpiku kostnego	dootrzewnowo 1080 · 2	–	
Test mikrojądrowy, myszy Swiss	dootrzewnowo 125 · 2	+	Bhunya, Behera 1987
Aberracje chromosomowe, komórki szpiku kostnego myszy Swiss	dootrzewnowo 125 · 1	+	
	dootrzewnowo 100 · 5	+	
	per os 500 · 1	+	
Aberracje chromosomowe, szpik kostny kury domowej <i>Gallus domesticus</i>	dootrzewnowo 200 · 1	+	Bhunya, Jena 1996
Jednoniciowe pęknięcia DNA, B6C3F <sub>1</sub> , wątroba myszy	per os 500 · 1	+(4h)	Nelson, Bull 1988
	per os 500 · 1	+(1h)	Nelson i in. 1989
		–(8h)	
	per os 500 · 10	–	
	per os 500 · 1	–	Styles i in. 1991

## Działanie rakotwórcze

### *Działanie rakotwórcze na ludzi*

Nie ma podstaw do stwierdzenia rakotwórczego działania kwasu trichlorooctowego (TCA) na ludzi. Kwas trichlorooctowy został zaklasyfikowany przez IARC do grupy III (IARC 2004; AC-GIH 2009a).

### *Działanie rakotwórcze na zwierzęta*

Wyniki badań działania rakotwórczego kwasu trichlorooctowego (TCA) przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.**

**Działanie rakotwórcze, w warunkach narażenia *per os*, kwasu trichlorooctowego (TCA) na zwierzęta doświadczalne**

Gatunek, szczep, wiek, płeć, liczba zwierząt	Dawka, mg/kg/dzień	Okres narażenia	Umiejscowienie, typ histologiczny nowotworu, częstość występowania	Piśmiennictwo
Myszy, B6C3F1, 4-tygodniowe Grupa kontrolna	900	61 tyg.	8/22 gruczolaków wątroby 7/22 raków wątrobowokomórkowy 2/22 gruczolaków wątroby; nie stwierdzono raka wątrobowokomórkowego	<i>Herren-Freund</i> i in. 1987
Myszy, B6C3F1, 37-dniowe, samce: 11 zwierząt	180	52 tyg.	3/1 hiperplastycznych guzków; 2/2 gruczolaków wątroby; 2/2 raków wątroby	<i>Bull</i> i in. 1990
24 zwierząt	360		10/1 hiperplastycznych guzków; 1/1 gruczolaków wątroby; 4/4 raków wątroby	
11 zwierząt	360	37 tyg.	2/2 hiperplastycznych guzków; 3/3 raków wątroby	
Grupa kontrolna (35 zwierząt)		52 tyg.	1/1 hiperplastycznych guzków; 0 – liczba gruczolaków wątroby; 0 – liczba raków wątroby	
Myszy, B6C3F1, samce Grupa kontrolna	69 590	60 tyg.	42% raków wątroby 93% raków wątroby 13% raków wątroby	<i>DeAngelo</i> i in. 1997
Szczury, F344/N, samce	3,4 33 364	104 tyg.	nie stwierdzono nie stwierdzono nie stwierdzono	<i>DeAngelo</i> i in. 1997
Myszy, B6C3F1, 7- ÷ 8-tygodniowe samice: 93 zwierząt	58	90 i 144 tyg.	nie stwierdzono występowania zmian patologicznych w wątrobie	<i>Pereira</i> 1996
46 zwierząt	194	144 tyg.	9/27 ognisk rozrostu mięszu wątroby; 5/27 raków wątrobowokomórkowych	



cd. tab. 4.

Gatunek, szczep, wiek, płeć, liczba zwierząt	Dawka, mg/kg/dzień	Okres narażenia	Umiejscowienie, typ histologiczny nowotworu, częstość występowania	Piśmiennictwo
38 zwierząt  Grupa kontrolna	580	90 tyg. 144 tyg.  90 tyg. 144 tyg.	5/20 raków wątroby 11/18 ognisk rozrostu mięszu wątroby; 7/18 gruczolaków wątroby; 5/18 raków wątroby 1/40 gruczolaków wątroby (2,5%); 0/40 raków wątroby 10/90 ognisk rozrostu mięszu wątroby (11,1%); 2/90 gruczolaków wątroby (2,2%); 2/90 raków wątroby (2,2%)	

Czterotygodniowym myszom (B6C3F1) podano dawkę 900 mg/kg m.c./dzień kwas trichlorooctowy w wodzie do picia i po 61 tygodniach narażenia zwierzęta uśmiercono. Gruczolak wątroby został wykryty u dwóch osobników z 22 stanowiących grupę kontrolną oraz u 8 z 22 osobników narażonych. Raka wątrobowokomórkowego stwierdzono u 7 z 22 osobników narażonych. U myszy w grupie kontrolnej nie stwierdzono raków wątroby (*Herren-Freund* i in. 1987; IARC 1995).

Myszy szczepu B6C3F1 37-dniowe otrzymywały kwas trichlorooctowy w wodzie do picia, neutralizowany NaOH w dawce 180 lub 360 mg/kg m.c./dzień przez okres do 52 tygodni. Nie zauważono zmian nowotworowych u samic myszy otrzymujących dawkę 360 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego przez 52 tygodnie. Zaobserwowano zależny od wielkości dawki wzrost występowania guzków wątrobowokomórkowych, gruczolaków oraz raków wątrobowokomórkowych w wątrobie samców (*Bull* i in. 1990; IARC 1995).

*DeAngelo* i in. (1997) donosili, że u samców myszy narażanych na kwas trichlorooctowy w wodzie do picia w dawkach 69 lub 590 mg/kg m.c./dzień przez 60 tygodni zaobserwowano powstawanie nowotworów wątroby u 42 i 93% zwierząt w porównaniu z 13% w grupie kontrolnej. W dalszych badaniach na samcach szczurów F344/N narażonych na kwas trichlorooctowy w dawkach: 3,6; 33 lub 364 mg/kg m.c./dzień przez 104 tygodnie określono wartość NOAEL dla działania rakotwórczego na poziomie 364 mg/kg m.c./dzień (*DeAngelo, Daniel* 1990; 1997; IARC 2004).

W grupie liczącej: 93, 46 oraz 38 samic myszy B6C3F1 w wieku 7- ÷ 8-tygodni podawano kwas trichlorooctowy w wodzie do picia w dawkach: 58; 194 lub 580 mg/kg m.c./dzień. Kwas trichlorooctowy był zobojętniony wodorotlenkiem sodu. Myszy zostały uśmiercone po 360 lub 576 dniach. Zaobserwowano wzrost masy wątroby w stosunku do masy ciała w zależności od wielkości podanej dawki. Po dawce 580 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego w grupie kontrolnej zaobserwowano wzrost częstości występowania ognisk rozrostu mięszu wątroby (od 10/90 do 11/18 w 576. dniu), gruczolaków (od 2/90 do 7/18 w 576. dniu) i raków wątroby (od 0/40 do 5/20 w 360. dniu oraz od 2/90 do 5/18 w 576. dniu). Zbadano barwności hepatocytów w zmianach rozrostowych. Zaobserwowano wzrost występowania hepatocytów o kwasochłonnej cytoplazmie w komórkach guzkowatego rozrostu mięszu wątroby (z 30 do 54,6%). W zmianach rakowych i gruczolakach odsetek hepatocytów o kwasochłonnej cytoplazmie nieznacznie spadł (z 25 do 22,2%). Średnia dawka kwasu trichlorooctowego (194 mg/kg m.c./dzień) powodowała wzrost występowania ognisk rozrostu mięszu wątroby (9/27) i raków wątrobowokomórkowych (5/27) w grupie badanych przez 576 dni. Zaobserwowano dwukrotny wzrost występowania hepatocytów o kwasochłonnej cytoplazmie w komórkach guzkowatego rozrostu mięszu wątroby (z 30 do 61,5%). W zmianach rakowych odsetek hepatocytów o zasadochłonnej cytoplazmie wzrósł dwukrotnie (z 50 do 100%). Najmniejsza dawka (58 mg/kg m.c./dzień) nie wpłynęła na występo-

wanie zmian patologicznych w wątrobie. W grupie kontrolnej zaobserwowano 1/40 gruczolaków (2,5%) w grupie narażanych przez 360 dni i 10/90 ognisk rozrostu miększu wątroby (11,1%) oraz 2/90 gruczolaków (2,2%) i 2/90 raków (2,2%) w grupie osobników narażanych przez 576 dni (Pereira 1996; IARC 2004).

Na podstawie analizy wymienionych prac uznano, że istnieją ograniczone dowody na działanie rakotwórcze kwasu trichlorooctowego na zwierzęta (IARC 2004).

## Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość

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

Nie ma informacji w dostępnym piśmiennictwie na temat działania embriotoksycznego i teratogennego kwasu trichlorooctowego (TCA) na ludzi oraz jego wpływu na rozrodczość ludzi.

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

Wyniki badań działania embriotoksycznego i teratogennego kwasu trichlorooctowego (TCA) na zwierzęta przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**

**Działanie embriotoksyczne i teratogenne kwasu trichlorooctowego (TCA) na szczury po narażeniu *per os***

Czas narażenia	Dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Między 6. a 15. dniem ciąży	0 mg/kg/dzień 330 mg/kg/dzień 800 mg/kg/dzień  1200 mg/kg/dzień  1800 mg/kg/dzień	– wady rozwojowe w tkankach miękkich 9% zmniejszenie masy ciała matek i płodów; wzrost masy śledziony i nerek u matek zależny od wielkości dawki; resorpcja 34% zmniejszenie masy ciała matek i płodów; wzrost masy śledziony i nerek u matek zależny od wielkości dawki; resorpcja 62%; wady rozwojowe szkieletu zmniejszenie masy ciała matek i płodów; wzrost masy śledziony i nerek u matek zależny od wielkości dawki; resorpcja 90%; wady rozwojowe w tkankach miękkich 97%; wady rozwojowe szkieletu	<i>Smith</i> i in. 1989; <i>Johnson</i> i in. 1998a; 1998b
20 dni	291 mg/kg	wzrost częstości resorpcji (2,7 na miot z 0,70 na miot w grupie kontrolnej); wzrost częstości występowania anomalii serca (12/114 z 13/605 w grupie kontrolnej)	<i>Johnson</i> i in. 1998a; 1998b
Między 6. a 15. dniem ciąży	300 mg/kg	nie ma wystarczających dowodów na teratogenność	<i>Fisher</i> i in. 2001

W badaniach nad toksycznością rozwojową kwas trichlorooctowy podawano *per os* ciężarnym szczurom między 6. a 15. dniem w dawkach: 0; 330; 800; 1200 lub 1800 mg/kg m.c./dzień. Zaobserwowano zmniejszenie masy ciała matek po dawkach: 800; 1200 lub 1800 mg/kg m.c./dzień.

Ponadto stwierdzono u matek zwiększenie masy śledziony i nerek, w zależności od wielkości dawki, a także zaobserwowano wzrost częstości resorpcji płodów w zależności od wielkości dawki. Średni procent resorpcji w miocie wynosił: po dawce 800 mg/kg m.c./dzień – 34%, po dawce 1200 mg/kg m.c./dzień – 62%, natomiast po dawce 1800 mg/kg m.c./dzień – 90%. Żywe płody wykazywały zależne od wielkości dawki zmniejszenie masy oraz długości ciała. Częstość wad rozwojowych w tkankach miękkich (głównie w układzie sercowo-naczyniowym) wynosiła od 9% po dawce 330 mg/kg m.c./dzień do 97% po dawce 1800 mg/kg m.c./dzień. Wady rozwojowe szkieletu (głównie kości czaszki) zaobserwowano tylko po dawkach 1200 oraz 1800 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego. Autorzy rozpatrują kwas trichlorooctowy jako substancję zaburzającą rozwój u szczurów po dawce  $\geq 330$  mg/kg m.c./dzień (Smith i in. 1989; Johnson i in. 1998a; 1998b; ACGIH 2009a).

U szczurów rasy Sprague-Dawley, którym podawano kwas trichlorooctowy w wodzie do picia w dawce 291 mg/kg m.c. w okresie ciąży przez 20 dni, zaobserwowano wzrost częstości resorpcji płodów (2,7 na miot w porównaniu do 0,70 na miot w grupie kontrolnej). Zmianom tym towarzyszył znaczący statystycznie wzrost częstości występowania wad rozwojowych serca – 12/114 w porównaniu do 13/605 w grupie kontrolnej (Johnson i in. 1998a; 1998b).

Wyniki kolejnych badań na szczurach, którym kwas trichlorooctowy został podany zgłębnikiem w codziennej dawce wynoszącej 300 mg/kg m.c. od 6. do 15. dnia ciąży w czasie organogenezy, nie dostarczyły wystarczających dowodów działania teratogennego związku. W badaniu tym odnotowano bardzo różnorodne wyniki w dwóch różnych grupach kontrolnych (olej sojowy i woda), (Fisher i in. 2001).

W badaniu w warunkach *in vitro* oceniano wpływ kwasu trichlorooctowego na wzrost i rozwój zarodków szczurów rasy Sprague-Dawley (Saillenfait i in. 1995). Wady rozwojowe występowały po narażeniu na kwas trichlorooctowy o stężeniu 2,5 mM. Po narażeniu na związek o stężeniu 1 mM pojawiły się zaburzenia wzrostu (redukcja DNA i białka całkowitego).

Hunter i in. (1996) zaobserwowali u embrionów myszy, które były narażane w warunkach *in vitro* na kwas trichlorooctowy o stężeniu  $1 \div 5$  mM, zależność częstotliwości wad rozwojowych od wielkości podanej dawki. Wśród wad rozwojowych stwierdzono wady: cewy nerwowej, rotacyjne, narządu wzroku, łuku gardłowego i serca.

Inkubacja oocytów myszy B6D2F1 w 100 lub 1000 ppm kwasu trichlorooctowego spowodowała zależne od wielkości dawki zmniejszenie procentowego udziału zapłodnionych komórek jajowych. W wyniku narażenia na związek o stężeniu 1000 ppm odsetek zapłodnionych komórek jajowych spadł z 82,4 do 53,1% (Cosby i in. 1992; ACGIH 2009a).

Przeprowadzono badania nad zdolnością kwasu trichlorooctowego do indukcji nieprawidłowości morfologicznych plemników. Mysiom podawano kwas trichlorooctowy w dawkach: 0; 125; 250 lub 500 mg/kg m.c. dootrzewnowo lub drogą pokarmową. Zwierzętom podawano kwas trichlorooctowy za pośrednictwem iniekcji 5 razy w odstępach 24-godzinnych w dawce dzielonej (500 mg/kg m.c. w pięciu równych częściach) i 35 dni po pierwszej iniekcji zwierzęta uśmiercono, a następnie pobrano nasienie z najądrzy. Dawka 500 mg/kg m.c. kwasu trichlorooctowego indukowała najwięcej morfologicznych zmian plemników (Bhunya, Behera 1987; SCOEL 2004; HSDB 2009).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych o wchłanianiu kwasu trichlorooctowego (TCA) w drogach oddechowych. Związek jest także słabo wchłaniany przez skórę (Faerber 1962; Lober 1987; ACGIH 2009a; HSDB 2009).

Badanie wchłaniania i rozmieszczenia kwasu trichlorooctowego przeprowadzono na myszach, którym zgłębnikiem jednorazowo podano dawkę znakowanego kwasu trichloro(2-(14C)octowego w dawce 500 mg/kg m.c. jako kwasu w roztworze wodnym, zneutralizowanego kwasu w roztworze wodnym (sól sodowa) oraz kwasu w oleju kukurydzianym. We wszystkich przypadkach wchłanianie i rozmieszczenie substancji było podobne. Wchłonięcie następowało szybko po zaaplikowaniu substancji, a maksymalne stężenie radioaktywnych cząsteczek w komórkach wątroby występowało w ciągu pierwszej godziny po aplikacji. W ciągu 4 h nie stwierdzono trwałego wiązania znacznika we krwi. W tym samym czasie zaobserwowano niewielkie wiązanie znacznika z białkami komórek wątroby oraz najwyższy poziom jednoniciowych pęknięć DNA. Badania parametrów rozrostu wątroby (hiperplazji oraz proliferacji peroksysomów) wykazały, że TCA indukuje niewielki, ale znaczący wzrost tych parametrów. Nie wykryto indukcji jednoniciowych pęknięć DNA w związku z rozrostem wątroby wywołanym przez kwas trichlorooctowy (Styles 1991; HSDB 2009).

Po podaniu myszom i szczurom dawki 20 mg/kg m.c. znakowanego kwasu trichlorooctowego *per os* zaobserwowano wiązanie znacznika z hemoglobina i albumina. Większą addukcję obserwowano u szczurów niż u myszy (Stevens i in. 1992; HSDB 2009; ACGIH 2009a).

Po narażeniu ochotników na dawki: 6; 61 i 612 nmol/mL kwasu trichlorooctowego wiązanie dla krwi wynosiło od 74,8 do 84,3%, natomiast w przypadku szczurów – 38,3 ÷ 53,5% (Templin i in. 1995).

## Metabolizm i wydalanie

Półokres trwania w osoczu kwasu trichlorooctowego (TCA) po podaniu ochotnikom drogą pokarmową pojedynczej dawki 3 mg/kg m.c. wynosił 50 h, a objętość rozprowadzonej substancji wynosiła 115 ml/kg m.c. (Muller i in. 1974; IARC 1995; HSDB 2009). Długi półokres trwania w osoczu wynika z silnego wiązania się kwasu trichlorooctowego z białkami osocza (Sellers, Koch-Weser 1971; IARC 1995).

Pojedyncze dożołądkowe dawki związku: 5; 20 lub 100 mg/kg m.c. znakowanego C<sup>14</sup> podawano samcom F344 szczurów i samicom B6C3F<sub>1</sub> myszy. Stwierdzono, że 60 ÷ 70% dawki pierwotnego związku zostało wydalone z moczem. Po pierwszych 3 h kinetyka wydalania była podobna u szczurów i myszy (osocze  $t_{1/2} = 5,8$  h). Głównymi związkami zidentyfikowanymi w moczu były kwasy: trichlorooctowy, dichlorooctowy, glioksalowy, szczawioowy i glikolowy. W pierwszym etapie kwas trichlorooctowy był metabolizowany przez wątrobowy cytochrom P-450 do rodnika dichloroacetylowego na drodze redukcyjnego odchlorowania. Rodnik ten jest metabolizowany na dwóch głównych drogach ostatecznie do szczawianu i ditlenku węgla. W wyniku przyłączenia atomu wodoru pochodzącego z lipidu rodnik dichloroacetylowy przekształca się w kwas dichlorooctowy wydalany z moczem w ilości 1 ÷ 2,5% dawki. Inną drogą jest reakcja rodnika z tlenem cząsteczkowym prowadząca do powstania rodnika dichloroacetyloperoksyloвого. Kwasy: glioksalowy, szczawioowy i glikolowy, pojawiały się w moczu w ilości łącznie 5 ÷ 11% dawki, a ditlenek węgla w powietrzu wydychanym w ilości 4 ÷ 8% dawki (Larson, Bull 1992; IARC 2004; ACGIH 2009a; HSDB 2009).

Badano rozmieszczenie kwasu trichlorooctowego w narządach szczurów F344 po iniekcji dożylnych dawkami: 6,1; 61; 306 μM/kg m.c. kwasu trichlorooctowego znakowanego C<sup>14</sup>. Próbki krwi i narządów były pobierane do analiz do 24 h po iniekcji. Ogólnie kinetyka była podobna po wszystkich dawkach. Opierając się na końcowych wartościach stałych wydalania, podzielono tkanki i narządy na trzy grupy: osocze, erytrocyty, mięśnie i tłuszcz (najszybsze wydalanie), nerki i skóra (średnia szybkość wydalania), wątroba, jelito cienkie i grube (najwolniejsze wydalanie). Szczytowe stężenia znacznika w tkankach pojawiały się po 6 ÷ 9 h. Wydalanie z moczem po 24 h

od podania wzrastało w zakresie 67 ÷ 84% wraz ze wzrostem dawki, a z kałem 7 ÷ 4% wraz ze wzrostem dawki. Wydalanie w postaci ditlenku węgla po 24 h wynosiło 8 ÷ 12% dawki (Yu i in. 2000).

Po podaniu myszom i szczurom 20 mg/kg m.c. znakowanego TCA *per os* zaobserwowano wiązanie znacznika z hemoglobina i albumina. Znacznik został włączony do tych białek – prawdopodobnie w trakcie metabolizmu kwasu trichlorooctowego atomy węgla zostały włączone do aminokwasów (Stevens i in. 1992; HSDB 2009; ACGIH 2009a).

Według modelu farmakologicznego utworzonego przez Allena i Fishera (1993) dla kwasu trichlorooctowego układowy klirens jest wolniejszy u ludzi niż u gryzoni (0,045 ÷ 0,1/h/kg u szczurów i myszy). U ludzi w większym stopniu kwas trichlorooctowy jest wydalany w formie niezmienionej (93%).

Biotransformacja kwasu trichlorooctowego wydaje się zachodzić w podobny sposób u ludzi i gryzoni, jednakże widoczna objętość rozproszona po organizmie substancji wydaje się być mniejsza u ludzi niż u szczurów lub myszy. Być może jest to spowodowane rozległym wiązaniem kwasu trichlorooctowego do białek osocza ludzkiego. Skutek ten może wyjaśniać mniejszą prędkością wydalania go z organizmu u ludzi niż u gryzoni (IARC 1995; HSDB 2009).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie miejscowe kwasu trichlorooctowego (TCA) polega na niszczeniu struktury chemicznej tkanek przez jony wodorowe na drodze denaturacji białek, co może spowodować martwicę narażonej tkanki. Kwas trichlorooctowy działa żrąco na: skórę, błony śluzowe oraz oczy.

Według DeAngelo (1989) za toksyczność i rakotwórczość kwasu trichlorooctowego dla wątroby odpowiada indukcja proliferacji peroksyosomów. Związek może indukować proliferację peroksyosomów w wątrobach zarówno myszy, jak i szczurów, na co wskazuje wzmożona aktywność oksydazy palmityloCoA i karnityno-acetylotransferazy, a także zwiększona liczba peroksyosomów po 14-dniowym narażeniu na ten związek.

Kwas trichlorooctowy w reakcji z tlenem cząsteczkowym tworzy przejściowo wolne rodniki (Larson, Bull 1992; IARC 1995; ACGIH 2009a; HSDB 2009). Bull i in. (1990) zaobserwowali u samców myszy, którym podawano przez rok dawki 180 lub 360 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego z wodą do picia, zależny od wielkości dawki wzrost występowania nowotworów w wątrobie. Zaobserwowali również zależne od wielkości dawki nagromadzenie lipofuscyny w wątrobie. Ponieważ kwas trichlorooctowy indukuje peroksydację lipidów, prawdopodobnie działanie toksyczne tego związku na wątrobę u myszy jest związane z powstawaniem wolnych rodników (Bull i in. 1990; ACGIH 2009a; IARC 1995).

Badania nad indukowaniem przez kwas trichlorooctowy rozrostowych guzków, gruczolaków i raków w wątrobie myszy B6C3F<sub>1</sub> wykazały wzrost ekspresji protoonkogenu c-H-ras. Badania te były przeprowadzone z długotrwałym narażeniem *per os* na kwas trichlorooctowy o dużym stężeniu (Nelson i in. 1990; ACGIH 2009a).

Niewiele dowodów wskazuje na działanie mutagenne czy genotoksyczne kwasu trichlorooctowego. U myszy B6C3F<sub>1</sub> aktywność oksydazy palmitynoCoA wzrosła ośmiokrotnie, natomiast u szczurów F344 działanie to było mniej widoczne (w przybliżeniu dwukrotna indukcji oksydazy palmitynoCoA) (DeAngelo, Daniel 1989). Maloney i Waxman (1999) wykazali, że kwas trichlorooctowy silnie aktywuje receptory hPPAR- $\alpha$  i mPPAR- $\alpha$ , natomiast słabo aktywuje receptory mPPAR- $\gamma$ . Podana dawka, jak również dawka systemowa, spowodowały działanie rakotwórcze w wątrobie u myszy B6C3F<sub>1</sub>, takie same jak dawka powodująca aktywację receptorów PPAR i indukcję proliferacji peroksyosomów. Nowotwory powstałe w wyniku narażenia na kwas trichlorooctowy samców myszy B6C3F<sub>1</sub> nie wykazywały mutacji w kodonach 12 lub 13 onkogenów H-ras, które były często obserwowane w wyniku działania kancerogenów genotoksycznych (IARC 2004).

W wyniku metabolizmu kwasu trichlorooctowego w wątrobie powstają aktywne metabolity – wolne rodniki powodujące peroksydację lipidów, a co za tym idzie uszkodzenie błon komórkowych (komórek). Narażenie powtarzane wywołuje adaptacyjną reakcję regeneracyjną wątroby prowadzącą do powstawania guzków oraz nowotworów.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Sól sodowa kwasu trichlorooctowego (TCA) nasila działanie toksyczne chloroformu na nerki szczurów (Davis 1992; IARC 1995).

Narażenie na kwas trichlorooctowy łącznie z rozpuszczalnikiem sulfotlenkiem dimetylu powoduje powstanie krótkotrwałej pochodnej wykazującej właściwości mutagenne (Bretherick 1990; HSDB 2009).

Kwas trichlorooctowy oceniono pod kątem działania promującego transformację nowotworową inicjowaną *N*-metylo-*N*-nitrozomocznikiem (MNU) u samic myszy. Po 31 tygodniach narażenia dawka 580 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego spowodowała wzrost liczby przypadków i wieloogniskowości gruczolaków wątrobowokomórkowych u myszy narażonych na *N*-metylo-*N*-nitrozomocznik. Po 52 tygodniach narażenia dawka 194 i 580 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego spowodowała wzrost liczby przypadków i wieloogniskowości gruczolaków u myszy narażonych na *N*-metylo-*N*-nitrozomocznik. U myszy, które nie były narażone na *N*-metylo-*N*-nitrozomocznik, dawka 580 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego powodowała mniejszy wzrost liczby przypadków gruczolaków (Pereira, Phelps 1996; IARC 2004).

Skutki narażenia na kwas trichlorooctowy łącznie z kwasem dichlorooctowym oceniono pod kątem działania promującego transformację nowotworową inicjowaną *N*-metylo-*N*-nitrozomocznikiem u samic myszy. Narażenie na dawkę 459 mg/kg m.c./dzień kwasu dichlorooctowego i 734 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego przez 44 tygodnie spowodowało synergistyczny wzrost częstości występowania ognisk rozrostu mięszu wątroby (Pereira i in. 1997; IARC 2004).

Zbadano wpływ chloroformu na działanie kwasu trichlorooctowego promujące kancerogenezę inicjowaną *N*-metylo-*N*-nitrozomocznikiem u myszy. Kwas trichlorooctowy powodował wzrost występowania przypadków gruczolakoraków oraz gruczolaków wątroby u samców myszy. Przypadki gruczolaków wątrobowokomórkowych były rzadsze u myszy, które narażano na kwas trichlorooctowy w połączeniu z 288 mg/kg m.c./dzień chloroformu, w porównaniu do myszy narażonych tylko na kwas trichlorooctowy. Wieloogniskowość gruczolaków i gruczolakoraków wzrosła u samic myszy narażonych na kwas trichlorooctowy. Związek wzmacnia częstość występowania i wieloogniskowość nowotworów nerek inicjowanych *N*-metylo-*N*-nitrozomocznikiem u samic myszy. Chloroform nie wpływa na działanie kwasu trichlorooctowego wspomagające rozwój nowotworów nerek (Pereira i in. 2001; IARC 2004).

Omówione wyniki badań wskazują, że kwas trichlorooctowy może być uznany jednocześnie za induktora i promotora transformacji nowotworowej. Kwas dichlorooctowy spowodował synergistyczne wzmocnienie działania promującego kwasu trichlorooctowego na transformację nowotworową, natomiast chloroform osłabił jego promujące działanie.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność dawka-skutek dla kwasu trichlorooctowego (TCA) została przedstawiona w tabeli 6. Po podaniu szczurom dawki 24 lub 240 mg/kg m.c. kwasu trichlorooctowego w wodzie do picia przez 14 dni obserwowano spadek przyrostu masy ciała zwierząt otrzymujących dawkę większą

(Davis 1986; IARC 1995). Zależność skutku toksycznego od wielkości dawki kwasu trichlorooctowego można zaobserwować w badaniu *Mathera*. Szczurom podawano w wodzie do picia kwas trichlorooctowy w dawkach dziennych: 4; 35 lub 350 mg/kg m.c. przez 90 dni. Zwierzęta miały zmniejszoną masę ciała, a te, które dostawały największą dawkę, wykazywały zwiększoną masę względną wątroby i nerek oraz wzrost proliferacji peroksysomów wątrobowych (*Mather i in.* 1990; IARC 1995; HSDB 2009).

**Tabela 6.**

**Zależność dawka-skutek po narażeniu zwierząt *per os* na kwas trichlorooctowy (TCA)**

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	14 dni	24 mg/kg 240 mg/kg/dzień	– zmniejszenie przyrostu masy ciała	<i>Davis</i> 1986
Szczur	90 dni	4 mg/kg/dzień 35 mg/kg/dzień 350 mg/kg/dzień	zmniejszenie masy ciała zmniejszenie masy ciała zmniejszenie masy ciała; wzrost względnej masy wątroby i nerek oraz wzrost proliferacji peroksysomów wątrobowych	<i>Mather i in.</i> 1990
Myszy	52 tyg.	1000 mg/l 2000 mg/l	nagromadzenie lipofuscyny w wątrobie; zmiany nowotworowe wzrost liczby zmian nowotworowych u samców	<i>Bull i in.</i> 1990
Szczury F344/N	104 tyg.	3,6 mg/kg/dzień 33 mg/kg/dzień 364 mg/kg/dzień	– – inhibicja przyrostu masy ciała, spadek bezwzględnej masy wątroby, wzrost aktywności ALT, miernego stopnia mar- twica hepatocytów, wzrost proliferacji peroksysomów wątroby	<i>DeAngelo i in.</i> 1997

U myszy narażanych na dawki 180 lub 360 mg/kg m.c./dzień kwasu trichlorooctowego w wodzie przez 52 tygodnie występowało zależne od wielkości dawki nagromadzenie lipofuscyny w wątrobie. Zaobserwowano wzrost liczby zmian nowotworowych u samców wraz ze wzrostem dawki kwasu trichlorooctowego (*Bull i in.* 1990; IARC 1995).

*DeAngelo i in.* (1997) podawali samcom szczurów F344 kwas trichlorooctowy przez 104 tygodnie w dawkach: 3,6; 33 lub 364 mg/kg m.c./dzień. Określili oni dawkę 33 mg/kg m.c./dzień za wartość NOAEL dla działania ogólnonarządowego, układowego mierzonego zmniejszeniem przyrostu masy ciała oraz hepatotoksycznością. Wartość ta została przyjęta za podstawę do określenia wartości NDS kwasu trichlorooctowego. Wartość NOAEL dla działania rakotwórczego wynosiła 364 mg/kg m.c./dzień.

*Smith i in.* ustalili wartość LOAEL kwasu trichlorooctowego dla działania embriotoksycznego na szczury na poziomie 330 mg/kg m.c./dzień, natomiast *Johnson i in.* (1998b) – na poziomie 291 mg/kg m.c./dzień (*Smith i in.* 1989; *Johnson i in.* 1998a; 1998b; ACGIH 2009a).

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

### Istniejące wartości NDS i DSB

Obowiązujące wartości dopuszczalne kwasu trichlorooctowego (TCA) w różnych państwach przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 7.**

**Normatywy higieniczne kwasu trichlorooctowego (TCA) w środowisku pracy w różnych państwach** (ACGIH 2009b; Rozporządzenie... DzU 2002 r., nr 217, ze zm.; RTECS 2009; DFG 2008; SCOEL 2004)

Państwo/institucja/ organizacja	Normatyw higieniczny		Wartość DSB	Uwagi
	wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	wartość NDSC <sub>h</sub> , mg/m <sup>3</sup>		
Belgia (1993)	6,7	–	–	–
Dania	1,0	–	–	–
Francja (2006)	5,0	–	–	–
Niemcy (2008)	Grupa IIb – brak wystarczających danych do ustalenia wartości MAK			
Holandia (2003)	1,0	–	–	–
Nowa Zelandia (2002)	6,7	–	–	–
Wielka Brytania 1993)	5,0	–	–	–
Szwajcaria (2006)	7,0	–	–	–
Polska	nie ustalono			
UE (propozycja SCOEL)	brak danych do ustalenia wartości OEL			
USA:	6,7	–	–	A3
– NIOSH(2009)	7,0	–	–	
– OSHA	–	–	–	

Objaśnienia:

A3 (ACGIH) – potwierdzone działanie rakotwórcze u zwierząt, nieznaną wpływ na ludzi.

Normatywy higieniczne kwasu trichlorooctowego w środowisku pracy nie zostały ustalone w Niemczech oraz w Unii Europejskiej (SCOEL 2004; DFG 2008). W SCOEL przyjęto, że niemożliwe jest ustalenie normatywu higienicznego dla kwasu trichlorooctowego ze względu na brak zależności dawka-odpowiedź dla działania drażniącego kwasu trichlorooctowego oraz nie ma możliwości zidentyfikowania skutku krytycznego dla narażenia inhalacyjnego, a poza tym dane uzyskane podczas badań na zwierzętach, z których mogłyby być wyprowadzone wartości NOAEL są bardzo ograniczone (SCOEL 2004).

W ACGIH określono wartość TWA równą 6,7 mg/m<sup>3</sup> na podstawie działania drażniącego kwasu trichlorooctowego na drogi oddechowe i oczy pracowników oraz przez analogię do kwasu 2,2-dichloropropionowego, który wykazywał podobne skutki działania układowego.

Większość państw europejskich ustaliła normatyw higieniczny kwasu trichlorooctowego w zakresie 5 ÷ 7 mg/m<sup>3</sup>.

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kwasu trichlorooctowego.



## Podstawy proponowanej wartości NDS

Ze względu na właściwości żrące kwasu trichlorooctowego (TCA) przy ustalaniu wartości NDS należy uwzględnić konieczność zapobiegania skutkom jego działania żrącego i/lub drażniącego na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych. Prawdopodobnie nie należy spodziewać się odległych skutków działania tego związku. Dostępne dane nie dają możliwości ustalenia zależności dawka-odpowiedź dla działania drażniącego kwasu trichlorooctowego, dlatego zaproponowano przyjęcie wartości dopuszczalnych stężeń dla kwasu trichlorooctowego przez analogię do kwasu monochlorooctowego charakteryzującego się podobną siłą działania drażniącego, dla którego obowiązują następujące wartości dopuszczalnych stężeń: NDS –  $2 \text{ mg/m}^3$  i NDSCh (najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego) –  $4 \text{ mg/m}^3$ . Zaproponowano więc przyjęcie stężenia  $2 \text{ mg/m}^3$  kwasu trichlorooctowego za wartość NDS oraz stężenia  $4 \text{ mg/m}^3$  za wartość NDSCh związku. Zaproponowane wartości normatywów higienicznych kwasu trichlorooctowego powinny zabezpieczyć pracowników przed skutkami jego działania drażniącego. Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) kwasu trichlorooctowego. Zaleca się oznakowanie związku literą „C” (substancja o działaniu żrącym).

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

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA*  
*specjalista medycyny pracy*  
*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 górne drogi oddechowe, spojówki i skórę.  
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

#### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i skórę, badanie laryngologiczne w zależności od wskazań.  
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.  
Częstotliwość badań okresowych: co 3 ÷ 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 spojówki i skórę, badanie laryngologiczne w zależności od wskazań.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

## Narządy (układy) krytyczne

Błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki i skóra.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek i przewlekłe stany zapalne skóry.

## U w a g a

Substancja jest żrąca w kontakcie ze skórą lub oczami.

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.

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2009a) Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. Trichloroacetic acid [komputerowa baza danych].

ACGIH (2009b) Guide to occupational exposure values. Cincinnati.

*Ahlers J., Regelman J., Riedhammer C.* (2003) Environmental risk assessment of airborne trichloroacetic acid- a contribution to the discussion on the significance of anthropogenic and natural sources. *Chemosphere* 52(2), 531–537.

*Allen B.C., Fisher J.W.* (1993) Pharmacokinetic modeling of trichloroethylene and trichloroacetic acid in humans. *Risk Anal.* 13, 71–86.

*Austin E.W., Parrish J.M., Kinder D.H., Bull R.J.* (1996) Lipid peroxidation and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine from acute doses of halogenated acetic acids. *Fundam. Appl. Toxicol.* 31, 77–82.

*Bhunya S.P., Behera B.C.* (1987) Relative genotoxicity of trichloroacetic acid (TCAA) as revealed by different cytogenetic assays: bone marrow chromosome aberration, micronucleus and sperm-head abnormality in the mouse. *Mut. Res.* 188, 215–221 [cyt. za SCOEL 2004].

*Bhunya S.P., Jena G.B.* (1996) The evaluation of clastogenic potential of trichloroacetic acid (TCA) in chick in vivo test system. *Mutat. Res.* 367, 253–259.

*Boothby R.A., Carlson J.A., Rubin M., Morgan M., Mikuta J.J.* (1990) Single application treatment of human papillomavirus infection of the cervix and vagina with trichloroacetic acid: a randomised trial. *Obstet. Gynecol.* 76, 278–280 [cyt. za SCOEL 2004].

*Bretherick L.* (1990) Handbook of reactive chemical hazards. 4th ed. Boston, MA, Butterworth-Heinemann Ltd. 300 [cyt. za HSDB 2009].

- Brodland D.G., Roenigk R.K.* (1988) Trichloroacetic acid chemexfoliation (chemical peel) for extensive premalignant actinic damage of the face and scalp. *Mayo Clin. Proc.* 63, 887–896 [cyt. za SCOEL 2004].
- Bull R.J., Sanchez I.M., Nelson M.A., Larson J.L., Lansing A.J.* (1990) Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 63, 341–359.
- ChemIDplus Advanced (2009) [komputerowa baza danych, on-line].
- Cheminfo (2009) [komputerowa baza danych, on-line].
- Chang L.W., Daniel F.B., DeAngelo A.B.* (1992) Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes. *Environ. Mol. Mutag.* 20, 277–288 [cyt. za IARC 2004].
- Christman R.F., Norwood D.L., Millington D.S., Johnson J.D., Stevens A.A.* (1983) Identity and yields of major halogenated products of aquatic fulvic acid chlorination. *Environ. Sci. Technol.* 17, 625–628 [cyt. za IARC 2004].
- Cosby N.C., Dukelow W.R.* (1992) Toxicology of maternally ingested trichloroethylene (TCE) on embryonal and fetal development in mice and of TCE metabolites on in vitro fertilization. *Fund. Appl. Toxicol.* 19, 268–274.
- Davis M.E.* (1986) Effect of chloroacetic acids on the kidneys. *Environ. Health Perspectives* 69, 209–214.
- Davis M.E.* (1992) Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid increase chloroform toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health* 37, 139–148.
- DeAngelo A.B., Daniel F.B., McMillan L., Wernsing P., Savage R.E. Jr.* (1989) Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 101, 285–298.
- DeAngelo A.B., Daniel F.B.* (1990) Comparative carcinogenicity of dichloroacetic (DCA) and trichloroacetic (TCA) acid in the male B6C3F1 mouse. *Toxicologist* 10, 148 [cyt. za DeAngelo 1997].
- DeAngelo A.B., Daniel F.B., Most B.M., Olson G.R.* (1997) Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in drinking water to produce liver cancer in male F344/N rates. *J. Toxicol. Environ. Health* 52, 425–445.
- DFG (2008) List of MAK and BAT Values.
- Dreisbach R.H.* (1987) Handbook of poisoning. 12th ed. Lange Medical Publications, Los Altos, CA, 199.
- Faerber G.J.* (1962) The use of sodium trichloroacetate as a weed-killer. A report on its irritative effects on the upper respiratory system and the conjunctiva in municipal workers. *Med. Proc.* 8, 248–251 [cyt. za ACGIH 2009a].
- Fisher J.W., Channel S.R., Eggers J.S., Johnson P.D., MacMahon K.L., Goodyear C.D., Sudberry G.L., Warren D.A., Latendresse J.R., Graeter L.J.* (2001) Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development. *Int. J. Toxicol.* 20(5), 257–267.
- Freiter E.R.* (1978) Halogenated acetic acid derivatives. [W:] Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology. 3rd ed. vol. 1. New York, John Wiley & Sons 171–178 [cyt. za HSDB 2009].
- Giller S., Le Courieux F., Erb F., Marzin D.* (1997) Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis* 12, 321–328.
- Glaze W.H., Kenneke J.F., Ferry J.L.* (1993) Chlorinated byproducts from the TiO<sub>2</sub> – mediated photodegradation of trichloroethylene and tetrachloroethylene in water. *Environ. Sci. Technol.* 27, 177–184 [cyt. za IARC 2004].
- Główny Inspektor Sanitarny (2007) Dane według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy.
- Goldsworthy T.L., Popp J.A.* (1987) Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 225–233.
- Grant W.M., Shuman J.S.* (1993) Toxicology of the eye. 4th ed. Charles C. Thomas, 1446–1447.
- Hamidin N., Yu Q.J., Connell D.W.* (2008) Human health risk assessment of chlorinated disinfection by-products in drinking water using a probabilistic approach. *Water Res.*, Jul. 42(13), 3263–74.

- Hayes W.J. Jr., Laws E.R. Jr. (1991) Handbook of pesticide toxicology. Vol. 3. Classes of Pesticides. New York, Academic Press 1339.
- Herren-Freund S.L., Pereira M.A., Khoury M.D., Olson D. (1987) The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid in mouse liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 90(2), 183–189.
- Hinckley A.F., Bachand A.M., Reif J.S. (2005) Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 113(12), 1808–1813.
- Hoechst Chemicals (1990) Chemical Information Sheet. Trichloroacetic acid. Dallas TX [cyt. za OECD 2000].
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2009) [komputerowa baza danych, on-line].
- Hunter E.S., Rogers E.H., Schmid J.E., Richard A. (1996) Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. *Teratology* 54, 57–64 [cyt. za IARC 2004].
- IARC (1995) Trichloroacetic acid. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 63.
- IARC (2004) Trichloroacetic acid. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 84.
- Johnson P.D., Dawson B.V., Goldberg S.J. (1998a) A Review. Trichloroethylene metabolites, potential cardiac teratogens. *Env. Health Persp.* 106, suppl. 4, 995–999.
- Johnson P.D., Dawson B.V., Goldberg S.J. (1998b) Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *JACC* Vol. 32, No. 2. August 1998, 540–5.
- Herbicides. Chemistry, degradation and mode of action. (1975) [Red.] P.C. Kearney, D. D. Kaufman. Volumes 1 and 2. 2nd ed. New York, Marcel Dekker, Inc. 407 [cyt. za HSDB 2009].
- Kling A.R. (1992) Genital warts-therapy. *Semin. Dermatol.* 11, 247–255 [cyt. za SCOEL 2004].
- Larson J.L., Bull R.J. (1992) Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 115, 268–277.
- Legube B., Croue J.P., Dore M. (1985) Chlorination of humic substances in aqueous solution. Yields of volatile and major non-volatile organic halides. *Sci. Total Environ.* 47, 217–222 [cyt. za IARC 2004].
- Lober C.W. (1987) *J. Am. Acad. Dermatol.* 17 (1), 109–112 [cyt. za ACGIH 2009a].
- Mackay J.M., Fox V., Griffiths K., Fox D.A., Howard C.A., Coutts C., Wyatt I., Styles J.A. (1995) Trichloroacetic acid: investigation into the mechanism of chromosomal damage in the in vitro human lymphocyte cytogenetic assay and the mouse bone marrow micronucleus test. *Carcinogenesis* 16, 1127–1133 [cyt. za IARC 2004].
- Maloney E.K., Waxman D.J. (1999) Trans-Activation of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  by structurally diverse environmental chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 161, 209–218 [cyt. za IARC 2004].
- Mather G.G., Exon J.H., Koller L.D. (1990) Subchronic 90 day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats. *Toxicology.* 64, 71–80 [cyt. za IARC 1995].
- The Merck Index (2001) 13 ed, NJ, Rahway, Merck and Co. 1515.
- Miller J.W., Uden P.C. (1983) Characterization of nonvolatile aqueous chlorination products of humic substances. *Environ. Sci. Technol.* 17, 150–157 [cyt. za IARC 2004].
- Morgan D.P. (1989) Recognition and management of pesticide poisonings. 4th ed., EPA 540/9-88-001. Washington, DC: U.S. Government Printing Office 84 [cyt. za HSDB 2009].
- Muller J.N., Spassovski M., Henschler D. (1974) Metabolism of trichloroethylene in man. II Pharmacokinetics of metabolites. *Arch. Toxicol.* 32, 283–295.
- Nelson M.A., Bull R.J. (1988) Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94, 45–54.
- Nelson M.A., Lansing A.J., Sanchez I.M., Bull R.J., Springer D.L. (1989) Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced DNA strand breaks are independent of peroxisome proliferation. *Toxicology* 58, 239–248.
- Nelson M.A., Sanchez I.M., Bull R.J., Sylvester S.R. (1990) Increased expression of c-myc and c-H-ras in dichloroacetate and trichloroacetate-induced liver tumors in B6C3F1 mice. *Toxicology* 64, 47–57.

OECD (2000) OECD SIDS Initial assessment profile. Trichloroacetic acid [on-line].

*Pereira M.A.* (1996) Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F1 mice. *fund. Appl. Toxicol.* 31, 192–199.

*Pereira M.A., Phelps J.B.* (1996) Promotion by dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of *N*-methyl-*N*-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female B6C3F1 mice. *Cancer Lett.* 102, 133–141.

*Pereira M.A., Li K., Kramer P.M.* (1997) Promotion by mixtures of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of *N*-methyl-*N*-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female B6C3F1 mice. *Cancer Lett.* 115, 15–23.

hypomethylation and expression of the *c-myc* gene and on their promotion of liver and kidney tumors in mice. *Carcinogenesis* 22, 1511–1519.

*Plewa M.J., Kargalioglu Y., Vanker D., Minear R.A., Wagner E.D.* (2002) Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ. Mol. Mutag.* 40, 134–142.

*Plotnikov V.A., Perov A.P.* (1976) Combined action of trichloroacetic acid and dimethyl sulfate on Arabidopsis in relation to the theory of the role of histones in the mutation process. *Tsitol. Genet.* 10, 35–39 [cyt. za IARC 2004].

*Reckhow D.W., Singer P.C., Malcom R.L.* (1990) Chlorination of humic materials: by products formation and chemical interpretations. *Environ. Sci. Technol.* 24, 1655–1664.

*Resnik S. S., Lewis L.A.* (1973) The cosmetic uses of trichloroacetic acid peeling in dermatology. *South Med. J.* 66, 225–227 [cyt. za SCOEL 2004].

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 roku w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.: DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769 ze zm.: DzU 2007 r., nr 161, poz. 1142.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz.Urz. Unii Europejskiej z dnia 31 grudnia 2008 r. L 353.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2009) [komputerowa baza danych, on-line].

*Saillenfait A.M., Langonne I., Sabate J.P.* (1995) Developmental toxicity of trichloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture. *Arch. Toxicol.* 70, 71–82 [cyt. za IARC 2004].

SCOEL (2004) SUM/77 Recommendation from the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits for Trichloroacetic acid.

*Sellers E.M., Koch-Weser J.* (1971) Kinetics and clinical importance of displacement of warfarin from albumin by acidic drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179, 213–225 [cyt. za IARC 1995].

*Smith M.K., Randall J.L., Read E.J., Stober J.A.* (1989) Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat. *Teratology* 40, 445–451 [cyt. za ACGIH 2009a].

*Stevens D.K., Eyre R.J., Bull R.J.* (1992) Adduction of hemoglobin and albumin in vivo by metabolites of trichloroethylene, trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 336–342.

*Styles J.A., Wyatt I., Coutts C.* (1991) Trichloroacetic acid: studies on uptake and effects on hepatic DNA and liver growth in mouse. *Carcinogenesis (Eynsham)* 12(9), 1715–20.

*Templin M.V., Stevens D.K., Stenner R.D., Bonate P.L., Tuman D., Bull R.J.* (1995) Factors affecting species differences in the kinetics of metabolites of trichloroethylene. *J. Toxicol. Environ. Health* 44, 435–447 [cyt. za IARC 2004].

Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry (2003) 6th ed., vol 1. Federal Republic of Germany, V8 349 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. [cyt. za HSDB 2009].

*Von Tungeln L.S., Yi P., Bucci T.J., Samokyszyn V.M., Chou M.W., Kadlubar F.F., Fu P.P.* (2002) Tumorigenicity of chloral hydrate, trichloroacetic acid, trichloroethanol, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, crotonaldehyde, and acrolein in the B6C3F1 neonatal mouse. *Cancer Lett.* 185, 13–19.

Wang A.C., Hsueh S., Sun C.F. (1992) Therapeutic effect of carbon dioxide laser versus single application of trichloroacetic acid for koilocytic squamous papillae. *J. Formosan med. Assoc.* 91, 1054–1058 [cyt. za IARC 1995].

Waskell L. (1978) A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat. Res.* 57, 141–153 [cyt. za IARC 2004].

Woodard G., Lange S.W., Nelson K.W., Calvery K.H.O. (1941) The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23(2), 78–82 [cyt. za ACGIH 2009a].

Wright J.M., Schwartz J., Dockery D.W. (2004) The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. *Environ. Health Perspect.* 112(8), 920–925.

Yu K.O., Barton H.A., Mahle D.A., Frazie J.M. (2000) In vivo kinetics of trichloroacetate in male Fischer 344 rats. *Toxicol. Sci.* 54, 302–311.

---

## A b s t r a c t

AGNIESZKA JANKOWSKA, KAROLINA BYSTRY, SŁAWOMIR CZERCZAK

### Trichloroacetic acid

## A b s t r a c t

Trichloroacetic acid is used in the production of some herbicides, in medicine, research laboratories, as a solvent and as an intermediate product in organic and inorganic synthesis. Trichloroacetic acid is corrosive by direct skin or eye contact with concentrated aqueous solutions. The primary effect of this substance is local irritation. For trichloroacetic acid there is no reliable dose-response information for sensory irritation.

Therefore it was proposed to establish a MAC value for trichloroacetic acid by analogy to monochloroacetic acid. Although there is no dose-response data for the irritation effect of monochloroacetic acid, the MAC value was set at 2 mg/m<sup>3</sup> and the STEL value at 4 mg/m<sup>3</sup> on the basis of expert judgment. Considering evidence on corrosive properties of trichloroacetic acid, additional determination with the “C” letter was proposed.