

Tetrachloroeten

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

Tetrachloroethene

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr RENATA SOĆKO

<https://orcid.org/0000-0002-4304-9563>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź

NDS	85 mg/m ³
NDSch	170 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	0,3 mg tetrachloroetenu/l krwi włośniczkowej pobranej przed ostatnią zmianą roboczą, w 5. dniu pracy
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 3-5.10.2018 r..

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 01.07.2019 r.

Streszczenie

Tetrachloroeten jest bezbarwną, lotną cieczą stosowaną jako rozpuszczalnik chlorowany w pralniach chemicznych, w przemyśle: metalowym, maszynowym i lotniczym, a także jako zmywacz farb i lakierów. Stanowi półprodukt do syntezy związków chemicznych. Znalazł zastosowanie jako medium w wymiennikach ciepła, w weterynarii oraz do dezynfekcji ziarna drogą odymiania.

Wielkość produkcji tetrachloroetenu w Unii Europejskiej wynosi 100 000 ÷ 1 000 000 t/rok.

Monografię wraz z propozycją normatywu higienicznego dla tetrachloroetenu opracowano ponownie ze względu na ustalenie nowej wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (BLV) w SCOEL, obejmującej pomiar stężenia tetrachloroetenu w powietrzu wydychanym oraz zmniejszenie wartości BLV we krwi, w porównaniu do dotychczas zalecanej przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN wartości dopuszczalnego stężenia tetrachloroetenu w materiale biologicznym (DSB). Zdaniem SCOEL w przypadku substancji wchłaniających się przez skórę, do których należy tetrachloroeten, istnieje szczególna potrzeba monitorowania biologicznego narażenia pracowników w celu zapewnienia najwyższego możliwego poziomu ochrony.

W Unii Europejskiej zaklasyfikowano tetrachloroeten do substancji rakorwórczych kategorii zagrożenia 2, z przypisanym zwrotem: „podejrzewa się, że powoduje raka”. Według opinii ekspertów Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC 2014) istnieją ograniczone dowody rakotwórczego działania tetrachloroetenu na ludzi oraz wystarczające dowody działania rakotwórczego związku na zwierzęta doświadczalne (rak wątrobowokomórkowy, gruczolak wątrobowokomórkowy oraz białaczka limfatyczna).

¹ Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN zmianę wartości DSB dla tetrachloroetenu (proponowaną przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych) przekazuje do Ministra Zdrowia po wprowadzeniu odpowiednich zmian legislacyjnych.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/ Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

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

Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych skutki narażenia ostrego i przewlekłego na tetrachloroeten są związane przede wszystkim z: ośrodkowym układem nerwowym, wątrobą i nerkami. Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego manifestują się: bólami i zawrotami głowy, upośledzeniem lub zniesieniem koordynacji ruchowej, a także innymi zaburzeniami stwierdzanymi za pomocą testów neuropsychologicznych.

Objawem toksyczności ostrej i inhalacyjnej jest także działanie drażniące tetrachloroetenu na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych.

Za działanie mutagenne tetrachloroetenu są odpowiedzialne głównie jego metabolity powstające w procesie sprzęgania z glutationem w wątrobie, a następnie aktywowane w nerkach przy udziale beta-liazy.

Wyniki badań epidemiologicznych nie świadczą jednoznacznie o wpływie tetrachloroetenu na rozrodczość człowieka czy działanie embriotoksyczne. Wprawdzie wpływ na rozrodczość, działanie embriotoksyczne i teratogenne tetrachloroetenu odnotowano w niektórych badaniach na zwierzętach doświadczalnych, ale narażonych na tę substancję w bardzo dużych stężeniach.

W Polsce obowiązuje wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tetrachloroetenu na poziomie 85 mg/m^3 oraz wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 170 mg/m^3 . Jako dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB) przyjęto stężenie tetrachloroetenu we krwi włośniczkowej na poziomie $1,2 \text{ mg/l}$, $15 \div 20 \text{ min}$ po zakończeniu pracy, w $4. \div 5.$ dniu narażenia.

Skutkiem krytycznym działania tetrachloroetenu są zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym. Wartość normatywu higienicznego ustalono na podstawie wartości LOAEL (najniższe stężenie wywołujące skutki szkodliwe) wynoszącej 680 mg/m^3 , uzyskanej z badania na ochotnikach narażonych na tetrachloroeten, przez 1 h. U ochotników przy badanym stężeniu odnotowano: bóle głowy, senność oraz niewielkie podrażnienie oczu. Zaproponowana wartość NDS tetrachloroetenu wynosi 85 mg/m^3 , a wartość NDSCh – 170 mg/m^3 . Zaproponowano jako wartość DSB tetrachloroetenu przyjęte stężenie we krwi włośniczkowej $0,3 \text{ mg/l}$ pobranej przed ostatnią zmianą roboczą, w 5. dniu pracy.

Zalecono oznakować tetrachloroeten notą „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: tetrachloroeten, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Tetrachloroethene is a colorless, volatile liquid used as a chlorinated solvent in chemical laundries, in metal, machine, aerospace and paint and varnish removers. It is an intermediate for the synthesis of chemical compounds. It has found use as a medium in heat exchangers, in veterinary medicine and for disinfection of grain by fumigation.

The production volume of tetrachloroethene in the EU is 100,000–1,000,000 t / year.

The monograph along with the proposed hygiene standard for tetrachloroethene was re-developed due to the setting of a new limit value in biological material (BLV) in SCOEL, including measurement of tetrachloroethene concentration in exhaled air and a decrease in BLV value in blood, compared to the one recommended by the Inter-Ministry Committee for OEL and OEL the value of permissible concentration of tetrachloroethene in biological material (DSB). According to SCOEL, for substances absorbed through the skin, including tetrachloroethene, there is a particular need to monitor workers' biological exposure to ensure the highest possible level of protection.

According to the harmonized EU classification, tetrachloroethene is a category-2 carcinogen with risk phrase: Suspected of causing cancer. There is limited evidence of a carcinogenic effect of tetrachloroethene in humans and sufficient evidence of a carcinogenic effect in laboratory animals (hepatocellular carcinoma and hepatocellular adenoma and lymphocytic leukemia).

In both humans and laboratory animals, the effects of acute and chronic exposure to tetrachloroethene are primarily associated with the central nervous system, liver and kidneys. Central nervous system disorders are manifested by headache, dizziness, impairment or abnormal coordination, and other disorders found with neuropsychological tests.

Acute inhalation toxicity is also irritating to tetrachloroethene on the eyes and respiratory mucosa. The metabolites of tetrachloroethene are mainly responsible for its metabolites formed in the process of conjugation with glutathione in the liver and then activated in the kidneys with the participation of beta-lyase.

The results of epidemiological studies do not clearly indicate the effect of tetrachloroethene on human reproduction or embryotoxic effects. Admittedly, effects on reproduction, embryotoxic and teratogenic effects of tetrachloroethene have been reported in some studies on laboratory animals, exposed to this substance in very high concentrations, though.

In Poland, the maximum permissible concentration of tetrachloroethene at 85 mg/m^3 and the maximum permissible instantaneous concentration at 170 mg/m^3 are currently in force. The determined DSB value is 1.2 mg tetrachloroethene/L capillary blood in a sample taken 15–20 min after the end of work on the 4th and 5th day of exposure.

The critical effect of tetrachloroethene are disorders in the central nervous system. The value of the hygiene standard was derived based on the LOAEL value (lowest concentration causing harmful effects) of 680 mg/m^3 , obtained from a study on volunteers exposed to tetrachloroethene for 1 h. In volunteers at the tested concentration headache and drowsiness and slight eye irritation were noted. The proposed MAC value for tetrachloroethene is 85 mg/m^3 , and the MAC value is

170 mg/m³. It was proposed to take a concentration of 0.3 mg/l capillary blood collected before the last work shift on the 5th day of work as the DSB value of tetrachloroethene. It was recommended to label tetrachloroethene with the notation "skin" (absorption of the substance through the skin may be as important as when inhaled).

This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

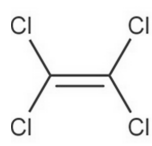
Keywords: tetrachloroethene, occupational exposure, toxicity, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

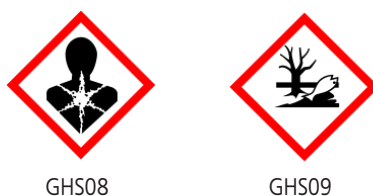
Tetrachloroeten (czterochlorek etylenu) jest organicznym związkiem chemicznym. Substancja jest pochodną etenu całkowicie podstawiona chlorem (perchloroeten).

Ogólna charakterystyka tetrachloroetenu (HSDB, 2018; IARC 2014):

- wzór sumaryczny C_2Cl_4
- inny wzór $Cl_2C=CCl_2$
- wzór strukturalny 
- nazwa IUPAC 1,1,2,2-tetrachloroethen
- nazwa w rejestrze CAS tetrachloroeten
- numer w rejestrze CAS 127-18-4
- numer indeksowy 602-028-00-4

- numer WE 204-825-9
- synonimy: czterochlorek etylenu, tetrachloroetylen, czterochloroetylen, perchloroeten, perchloroetylen, PCE, PER.

Tetrachloroeten ma zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 ze zm. (rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009), którą przedstawiono na rysunku 1. i w tabeli 1.



Rys. 1. Kody hasel ostrzegawczych: „Uwaga”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie tetrachloroetenu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (Rozporządzenie... 2018)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Tetrachloroeten	Carc. 2 Aquatic Chronic 2	H351 H411	GHS09 GHS08 Wng	H351 H411

Objaśnienia:

Carc. 2 – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 2.

H351 – podejrzewa się, że powoduje raka.

Aquatic Chronic 2 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego, toksyczność przewlekła kategorii zagrożenia 2.

H411 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Właściwości fizykochemiczne

Tetrachloroeten (chlorowany węglowodór) jest bezbarwną, lotną cieczą o słodkim, eterycznym zapachu.

Właściwości fizykochemiczne tetrachloroetenu (ACGIH 2001; HSDB 2018; IARC 2014; O'Neil i in. 2006):

– masa molowa	165,82 g/mol
– próg zapachu	34 ÷ 340 mg/m ³
– temperatura topnienia	-22,2 °C
– temperatura wrzenia	121,2 °C
– temperatura zapłonu	120 ÷ 121 °C
– temperatura samozapłonu	> 650 °C
– temperatura krytyczna	347,1 °C
– gęstość	1,6230 g/cm ³ (20 °C) ciecz
– gęstość par nasyconych względem powietrza (gęstość powietrza = 1)	5,83
– współczynnik podziału oktanol-woda (log Kow)	- 2,6
– prężność par:	18,7 hPa w temp. 20 °C; 32 hPa w temp. 30 °C; 1 kPa w temp. 10 °C (Haynes 2012)
– stężenie pary nasyconej:	2,5% obj. w temp. 25 °C; 127 g/m ³ w temp. 20 °C; 211 g/m ³ w temp. 30 °C
– rozpuszczalność w wodzie:	praktycznie nierozpuszczalny (0,015 g/100 g w 20 °C); 0,273 g/kg (0 °C); 0,286 g/kg (20 °C); 0,380 g/kg (80°C)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	miesza się z etanolem, eterem dietylowym, chloroformem, benzenem
– lepkość	0,844 mPa · s
– współczynnik załamania światła	1,5059 (589 nm, 20 °C)

– współczynniki
przeliczeniowe
(w temp. 25 °C,
ciśn. 1013 hPa):

1 mg/m³ ≈ 0,147 ppm;
1 ppm ≈ 6,78 mg/m³.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Tetrachloroeten jest produkowany w procesie addycji chlorowodoru do acetyleny i innych alkenów oraz poprzez odrywanie chlorowodoru z cząsteczek chloroalkanów (IARC 1995).

Zastosowanie

Tetrachloroeten jest jednym z najważniejszych rozpuszczalników chlorowanych na całym świecie. Związek jest stosowany głównie jako rozpuszczalnik organiczny do czyszczenia na sucho w pralniach chemicznych oraz jako wywabiacz plam i rozpuszczalnik (Doherty 2000).

Tetrachloroeten w przemyśle: metalowym, maszynowym i lotniczym jest używany do odfuszczenia metali. Związek znajduje ponadto zastosowanie jako zmywacz farb i lakierów, w tym także farby drukarskiej oraz jako rozpuszczalnik: gumy, mydeł, tłuszczów, olejów, silikonów i siarki (IARC 2014). Jako półprodukt jest wykorzystywany do syntezy kwasu trichlorooctowego i chlorowcopochodnych etanu, m.in. heksachloroetanu i chloropentafluoroetanu oraz jako surowiec do syntezy fluorowęglowodorów (EPA 1985; TURI 2006). Ponadto znalazł zastosowanie jako medium w wymiennikach ciepła, w weterynarii jako środek na robaczycę oraz do dezynfekcji ziarna drogą odymiania (IPCS 1984). Tetrachloroeten w Rosji i na Litwie jest stosowany jako środek na robaczycę u ludzi (pod postacią preparatu Dekaris).

Na stronie ECHA tetrachloroeten zarejestrowało 7 rejestrujących, w tym Avantor Performance Materials Poland S.A. z Gliwic. Wielkość produkcji tetrachloroetenu w Unii Europejskiej wynosi 100 000 ÷ 1 000 000 t rocznie (www.echa.europa.eu/pl/registration-dossier).

Narażenie zawodowe

Narażenie zawodowe na tetrachloroeten było i jest nadal duże. Pomimo znacznego zmniejszenia narażenia na ten związek wynikającego z postępu technologicznego w czyszczeniu na sucho oraz w procesach odfuszczenia w USA i Europie, w niektórych

państwach nadal występują stanowiska pracy o dużej ekspozycji. Na tetrachloroeten są narażone zarówno osoby pracujące w narażeniu, jak i osoby zamieszkujące teren w pobliżu pralni chemicznych. Ponadto źródłem narażenia na tetrachloroeten jest środowisko (w tym miejsca składowania odpadów niebezpiecznych i zanieczyszczona woda). Tetrachloroetylen występuje w powietrzu atmosferycznym w: wodzie, żywności oraz tkankach zwierzęcych i ludzkich (IARC 2014).

Dane dotyczące narażenia zawodowego na tetrachloroeten uzyskane z ogólnopolskiej bazy danych

(prowadzonej przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Bydgoszczy) oraz od Głównego Inspektora Sanitarnego za rok 2016 i 2017 zamieszczono w tabeli 2. Na podstawie tych danych stwierdzono: w 2016 r. w warunkach przekroczenia obowiązującej wartości NDS (tj. 85 mg/m³) pracowało 31 osób, w 2017 r. – tylko 2 osoby.

Tabela 2.

Dane dotyczące narażenia zawodowego na tetrachloroeten w latach 2016–2017 (GIS 2018)

Nazwa substancji [CAS]	Numery PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w 2016 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2017 r. w warunkach:		
		> 0,1 NDS – 0,5 NDS	> 0,5 NDS – NDS	> NDS	> 0,1 NDS – 0,5 NDS	> 0,5 NDS – NDS	> NDS
Tetrachloroeten [127-18-4]	05, 08, 14, 15, 22, 23, 25, 27, 29, 32, 33, 41, 42, 43, 45, 47, 77, 84, 93, 96	339 w tym w: PKD 96-223	165 w tym w: PKD 96-80	31	380 w tym w: PKD 96-229	78 w tym w: PKD 96-66	2

Objaśnienia:

- 05 Wydobycie węgla kamiennego i brunatnego.
- 08 Pozostałe górnictwo i wydobywanie.
- 14 Produkcja odzieży.
- 15 Produkcja skór i wyrobów ze skór wyprawionych.
- 22 Produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych.
- 23 Produkcja wyrobów z pozostałych mineralnych surowców niemetalicznych.
- 25 Produkcja metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i urządzeń.
- 27 Produkcja urządzeń elektrycznych.
- 29 Produkcja pojazdów samochodowych, przyczep i naczep.
- 32 Pozostała produkcja wyrobów.
- 33 Naprawa, konserwacja i instalowanie maszyn i urządzeń.
- 41 Roboty budowlane związane ze wznoszeniem budynków.
- 42 Roboty związane z budową obiektów inżynierii lądowej i wodnej.
- 43 Roboty budowlane specjalistyczne.
- 45 Handel hurtowy i detaliczny pojazdami samochodowymi; naprawa pojazdów samochodowych.
- 47 Handel detaliczny, z wyłączeniem handlu detalicznego pojazdami samochodowymi.
- 77 Wynajem i dzierżawa.
- 84 Administracja publiczna oraz polityka gospodarcza i społeczna.
- 93 Działalność sportowa, rozrywkowa i rekreacyjna.
- 96 Pozostała indywidualna działalność usługowa.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Działanie ostre i krótkoterminowe

W wyniku ostrego zatrucia inhalacyjnego tetrachloroetenem u ludzi zaobserwowano: podrażnienie spojówek oczu i błon śluzowych górnych dróg

oddechowych, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego manifestujące się bólami i zawrotami głowy oraz upośledzeniem lub zniesieniem koordynacji ruchowej. Nasilenie objawów zależało od wieku narażonych oraz od wielkości narażenia (tab. 3.).

Tabela 3.

Objawy toksyczności ostrej tetrachloroetenu stwierdzone u ochotników po narażeniu inhalacyjnym

Wartości stężeń tetrachloroetenu, mg/m ³ (czas)	Objawy toksyczności ostrej, inhalacyjnej	Piśmiennictwo
do 138	narażeni skarżyli się na poirytowanie	<i>Cairi</i> in 1991
170	nie stwierdzono skutków narażenia	<i>Stewart</i> 1977
340	próg zapachu – bardzo słaby, brak objawów toksyczności ostrej	<i>Stewart</i> 1977
508,5 ÷ 542 (1 ÷ 4 min)	niewielkie podrażnienie spojówek oczu, średniego stopnia pieczenie oczu, objawy niewyczuwalne po kilku minutowym narażeniu	<i>Stewart</i> i in 1961
680 ÷ 720	wyraźny ale słaby zapach, niewielki ból głowy, niewielkiego stopnia podrażnienie spojówek oczu i błony śluzowej nosa, nieznaczne pogorszenie koordynacji ruchowej, wyniki innych testów behawioralnych w normie	<i>Rowe</i> i in 1952 <i>Stewart</i> i in 1970
678 ÷ 814 (4 ÷ 6 min)	niewielkie podrażnienie spojówek oczu i suchość w gardle	<i>Stewart</i> i in 1961
1 020	wyraźny zapach, nieznaczne pogorszenie koordynacji ruchowej, wyniki innych testów behawioralnych w normie, próg dla takich skutków, jak: zawroty głowy i zmniejszenie koordynacji ruchowej mieści się w przedziale 720 ÷ 1 020 mg/m ³ dla 7-godzinnego narażenia	<i>Hake</i> i <i>Stewart</i> 1977
1 356 (6 ÷ 30 min)	nieprzyjemny zapach, wyniki testu Romberga i testu heel-to-toe w normie	<i>Stewart</i> i in 1961
1 356 (1 ÷ 61 h przez 5 kolejnych dni)	zapach jako średnio silny wyczuwało 2/3 badanych podczas pierwszych 5 min narażenia na tetrachloroeten, pozostali badani odczuwali zapach jako bardzo silny; po 1 h narażenia 1/3 badanych nie wyczuwała w ogóle zapachu; po 2 h narażenia 80% badanych już nie wyczuwała zapachu; po 61 h żaden z badanych nie odczuwał zapachu; podczas kolejnych dni narażenia zdolność odczuwania zapachu ulegała zmniejszeniu; podczas pierwszych 2 h narażenia kilka osób zgłosiło niewielkie bóle i zawroty głowy oraz podrażnienie: spojówek oczu, nosa i gardła; 40% badanych odczuwało suchość gardła po 30 min narażenia; a u 20% badanych wystąpiło średniego stopnia podrażnienie oczu; osoby doświadczające tych niepożądanych, subiektywnych reakcji nie doświadczyły ich ponownie, podczas narażenia w kolejnych dniach; 3 badanych skarżyło się na uczucie senności od 4. dnia narażenia	<i>Stewart</i> i in 1970
1 360	wyraźnie odczuwalny zapach, słabe do umiarkowanego podrażnienie spojówek oczu; nieznaczne zawroty głowy; próg działania drażniącego na spojówki oczu mieści się w przedziale 680 ÷ 1 360 mg/m ³	<i>Rowe</i> i in 1952
1 424 (> 30 min)	niewielki ból głowy, zwiększony wysiłek podczas próby Romberga	<i>Stewart</i> i in 1961
1 900 (2 h)	silny, nieprzyjemny zapach; wyraźne podrażnienie spojówek oczu, słabe podrażnienie błony śluzowej nosa; zaburzenie koordynacji ruchowej	<i>Rowe</i> i in 1952
4 080 (2 h)	silny, bardzo nieprzyjemny zapach, wyraźne podrażnienie spojówek oczu i błony śluzowej nosa; zawroty głowy (po 10 min)	<i>Rowe</i> i in 1952
6 800	bardzo intensywny, silny, drażniący zapach; umiarkowane podrażnienie oczu i błony śluzowej dróg oddechowych; silne zawroty głowy (po 2 min)	<i>Rowe</i> i in 1952
10 170	uciążliwość zapachu bardzo duża (zapach nie do zniesienia); ostre objawy podrażnienia oczu i błony śluzowej nosa (trudne do zniesienia); całkowity zanik koordynacji ruchowej w ciągu kilku minut; utrata przytomności po 30 min	<i>Rowe</i> i in 1952

W następstwie ostrego zatrucia inhalacyjnego tetrachloroetenem u ludzi odnotowano: uszkodzenie nerwu twarzewego, skurcz oskrzeli oraz obrzęk płuc (NIOSH 1976; *Patel* i in. 1973).

Narażenie na tetrachloroeten o bardzo dużych stężeniach prowadziło do utraty przytomności i w konsekwencji do zgonu (*Lukaszewski* 1979). Na podstawie wyników badań patomorfologicznych stwierdzono:

liczne, krwawe wybroczyny w narządach wewnętrznych, zwyrodnienie lipidowe hepatocytów i ich martwicę w centralnych strefach zrazików wątrobowych (Reichert 1983). Obserwowany obrzęk i przekrwienie płuc było bezpośrednim skutkiem działania drażniącego fosgenu i chlorowodoru – produktów rozkładu tetrachloroetenu (Patel i in. 1973).

W symptomatologii ostrego zatrucia tetrachloroetenem drogą pokarmową występują dwa okresy:

- wczesny – manifestujący się splątaniem, oszołomieniem, zawrotami głowy, znużeniem, omamami wzrokowymi, sennością przechodzącą w śpiączkę; podrażnieniem błon śluzowych przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawa biegunka) oraz zaburzeniami funkcji układu krążenia (zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, częstoskurcz, arytmia),
- późny – dotyczy zmian w wątrobie i w układzie krzepnięcia krwi. W tym okresie występują koagulopatie powstałe w wyniku niedoboru osoczowych czynników krzepnięcia oraz zwiększone aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy krwi, aminotransferazy alaninowej (AIT) i asparaginianowej (AST), fosfatazy zasadowej (AP) oraz powiększenie wątroby (Köppel i in. 1985).

W wyniku kontaktu ciekłego tetrachloroetenu ze skórą obserwowano silne działanie drażniące na skórę, powstanie rumienia i pęcherzy na skórze (Ling i Lindsay 1971).

Ochotników narażano na tetrachloroeten o stężeniu do 1 490 mg/m³ (216 ppm) od 45 min do 2 h. U badanych obserwowano działanie drażniące związku na układ oddechowy (Rowe i in. 1952). Działanie drażniące tetrachloroetenu na układ oddechowy stwierdzono także w stężeniach 1 600 ÷ 2 656 mg/m³ (232 ÷ 385 ppm) podczas operacji odtłuszczenia. Pracownicy pralni chemicznych narażani na tetrachloroeten o stężeniach do 138 mg/m³ (20 ppm; średnio 8 h) uskarżali się na poirytowanie (Cai i in. 1991).

W dostępnej literaturze opisano nieliczne przypadki wywołania reakcji alergicznej przez tetrachloroeten. Odnotowano, że tetrachloroeten jako substancja działająca drażniąco zaostrzyła objawy u osoby z wcześniejszą astmą. Narażenie na tetrachloroeten o dużych stężeniach może spowodować zespół reaktywnych zaburzeń oddechowych (RADS), (ang. *reactive airways dysfunction syndrom*). U pracownika pralni chemicznej opisano przypadek astmy wywołanej narażeniem na tetrachloroeten o dużym

stężeniu (Palacek 1970). Eksperci Nordyckiej grupy NEG-DECOS (2003) opisali u ludzi dwa przypadki wystąpienia alergii skórnych, wywołanych tetrachloroetenem.

Działanie przewlekłe

Skutki przewlekłego zatrucia tetrachloroetenem dotyczą głównie zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią: zespołu neurastenicznego, encefalopatii oraz neuropatii obwodowej. Ponadto odnotowano zaburzenia czynności wątroby oraz w mniejszym stopniu zmiany hematologiczne i skórne (Arbete och Hälsa 1981; Reichert 1983; Sparrow 1977). Wyniki badań nad neurotoksycznością i wpływem tetrachloroetenu na wątrobę i nerki u osób narażonych zawodowo na związek przedstawiono w tabeli 4. i 5.

U osób przewlekłe narażonych na tetrachloroeten stwierdzano: upośledzenie widzenia przestrzennego i pamięci wzrokowej, widzenia barw, upośledzenie koncentracji i sprawności psychomotorycznej, nadpobudliwość wegetatywnego układu nerwowego, zespół neurasteniczny i encefalopatię (Reichert 1983; Seebe 1989; Nakatsuka i in. 1992; Echeverria i in. 1995). Skutki te występowały w wyniku narażenia na tetrachloroeten o stężeniach powyżej 100 mg/m³.

U osób przewlekłe narażonych na tetrachloroeten odnotowano szereg objawów składających się na zespół neurasteniczny, który charakteryzuje się ogólnym zmęczeniem i osłabieniem, brakiem inicjatywy, osłabieniem pamięci, bólami głowy oraz nadmierną drażliwością (Arbete och Hälsa 1981).

Skutkiem przewlekłego narażenia na tetrachloroeten może być także neuropatia obwodowa, objawiająca się drętwieniem i mrowieniem palców, drżeniem mięśniowym, osłabieniem mięśniowym oraz trudnościami w chodzeniu (Arbete och Hälsa 1981).

Odnotowane uszkodzenia wątroby osób narażonych przewlekłe na tetrachloroeten manifestowały się wzrostem aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy krwi (AST, AP), zwiększoną retencją bromosulfoftaleiny, hiperbilirubinemią i dodatnimi wynikami testów kłaczujących. Obserwowano również hepatomegalię oraz zapalenie i marskość wątroby. Zmiany te odnotowano głównie po dłuższym okresie narażenia, trwającym 2 ÷ 6 lat (Coler, Rossmiller 1953; Mackler, Phelps 1966).

Badaniem neurologicznym objęto 20 pracowników pralni chemicznych, narażonych na tetrachloroeten o stężeniu 9 ÷ 252 mg/m³ (stężenia chwilowe, 15 min, 17,6 ÷ 1 460 mg/m³), (Tuttle i in. 1976). Użyte wyniki z tego badania zamieszczono w tabeli 4.

Badaniem neurologicznym objęto 18 pracowników pralni chemicznych – 9 mężczyzn i 9 kobiet (średni czas pracy 8 h/dzień). Kobiety pracowały w narażeniu na tetrachloroeten o stężeniach $124 \div 221 \text{ mg/m}^3$ ($18 \div 32 \text{ ppm}$), natomiast mężczyźni o stężeniach $6,9 \div 255 \text{ mg/m}^3$ ($1 \div 37 \text{ ppm}$). Grupę kontrolną stanowiło 9 kobiet, będących pracownicami pralni (Tuttle i in. 1977). W przypadku kobiet średni czas pracy w narażeniu na tetrachloroeten wynosił 6,7 lat, a dla mężczyzn – 9,8 lat. Czterech mężczyzn wcześniej pracowało w narażeniu na benzynę (średnio 16,5 lat). Pozostali mężczyźni pracowali w narażeniu na tetrachlorek węgla (średnio 5 lat) i disiarczek węgla (10 lat), (Tuttle i in. 1977). Uzyskane wyniki z tego badania zamieszczono w tabeli 4.

W grupie 16 pracowników narażanych na tetrachloroeten o stężeniu $400 \div 3\,000 \text{ mg/m}^3$ przez okres $2 \div 20$ lat stwierdzono 6 przypadków zespołu rękoma nerwicowego i 4 przypadki z patologicznymi zmianami elektroencefalograficznymi. U 3 osób odnotowano zmniejszoną aktywność cholinesterazy (ChE) i zwiększoną aktywność ALT, świadczące o hepatotoksycznym działaniu tetrachloroetenu (Chmielewski i in. 1976).

Stan czynnościowy ośrodkowego układu nerwowego i układu wegetatywnego badano u 113 osób narażanych zawodowo na tetrachloroeten. Pomiarzy stężeń tetrachloroetenu w środowisku pracy wykazały, że stężenia nie przekraczały 678 mg/m^3 (Franke, Eggeling 1969). Uzyskane wyniki z tego badania zamieszczono w tabeli 4.

Podobne badania przeprowadzili Münzer i Heder (1972) u 40 osób zatrudnionych w pralniach chemicznych. Stężenia tetrachloroetenu w środowisku pracy osób zatrudnionych wynosiły $678 \div 2\,712 \text{ mg/m}^3$. Uzyskane wyniki z tego badania zamieszczono w tabeli 4.

W innym badaniu 101 osób narażanych na tetrachloroeten o stężeniu średnim 207 mg/m^3 objęto badaniem: psychiatrycznym, psychologicznym i neurologicznym. U narażonych osób w porównaniu do 84 osób z grupy kontrolnej stwierdzono różne odchylenia od normy w zakresie wykonanych testów

psychologicznych oraz odnotowano dolegliwości subiektywne świadczące o depresji ośrodkowego układu nerwowego (Seeber 1989).

U 50 osób narażonych na tetrachloroeten o średnim stężeniu 102 mg/m^3 , przez około 10 lat, wykazano zmiany biochemiczne, wskazujące na nefrotoksyczne działanie tego związku. Wśród zmian odnotowano zwiększenie stężeń: albumin, transferyny, antygeny rąbka szczoteczki i fibronektyny w moczu oraz obecność przeciwciał antykłębuskowych błon podstawnych i fragmentów lamininy w surowicy krwi (Mutti i in. 1992).

Nie wykazano istotnego statystycznie upośledzenia funkcji wątroby i nerek u badanych 112 pracowników kolei narażonych na tetrachloroeten o stężeniu poniżej 340 mg/m^3 (11,5 lat). Uzyskane wyniki badań osób narażonych porównywano do wyników grupy kontrolnej liczącej 101 osób (Essing 1975). Subiektywne objawy kliniczne i wskaźniki uszkodzenia wątroby oceniano u 56 pracowników pralni chemicznej (29 mężczyzn, 27 kobiet) narażanych na parę tetrachloroetenu o stężeniu 138 mg/m^3 (20 ppm, 8-godzinny TWA) przez kilka lat. Grupa kontrolna (32 mężczyzn, 37 kobiet) zawierała osoby w podobnym wieku rekrutowane z tych samych fabryk, które nie były narażone na działanie rozpuszczalników. U osób narażonych odnotowano wzrost częstości występowania takich objawów, jak: zawroty i ból głowy oraz uczucie unoszenia się. Na podstawie testów hematologicznych i biochemicznych nie stwierdzono znaczących zmian w aktywności enzymów: AST, ALT, fosfatazy alkalicznej lub alkalicznej fosfatazy leukocytów, GGT lub bilirubiny całkowitej. Nie stwierdzono także zaburzeń czynności nerek oraz zmiany parametrów krwi (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu, leukocytów), (Cai i in. 1991).

Zmiany skórne w postaci wysypki i świądu występujące na: ramionach, szyi i twarzy stwierdzono u 6 spośród 61 osób narażanych na tetrachloroeten w zakresie stężeń $5,6 \div 217 \text{ mg/m}^3$ (Redmond, Schappert 1987).

Tabela 4.

Wyniki badań działania neurotoksycznego tetrachloroetenu u pracowników pralni chemicznych

Liczba osób, płeć (grupa kontrolna)	Stężenia, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
18 pracowników pralni chemicznych (9 ♂, 9 ♀), (grupa kontrolna – 9 ♀ pracowników pralni)	9 ÷ 252 mg/m ³ ; stężenia chwilowe 15 min; 17,6 ÷ 1 460 mg/m ³ ; czas narażenia 6,7 lat	u osób narażonych obserwowano wydłużenie czasu przewodzenia bodźców w proksymalnej części nerwu strzałkowego oraz różnice wskaźnika "score" w zakresie testów elektrodagnostycznych i badania neurologicznego; ponadto stwierdzono korelację pomiędzy wynikami testów psychologicznych (test migotania i zlewania, symboli cyfrowych, poszukiwania liter wg Neissera, zręczności palców) i czasem trwania narażenia	<i>Tuttle</i> i in. 1976
18 pracowników pralni chemicznych (9 ♂, 9 ♀), (grupa kontrolna – 9 ♀ pracowników pralni)	średni czas pracy 8 h/dzień, - kobiety: 124 ÷ 221 mg/m ³ (18 ÷ 32 ppm), - mężczyźni: 6,9 ÷ 255 mg/m ³ (1 ÷ 37 ppm); czas narażenia wynosił: - kobiety – 6,7 lat, - mężczyźni – 9,8 lat; 4 mężczyzn wcześniej pracowało w narażeniu na benzynę (średnio 16,5 lat), pozostali mężczyźni pracowali w narażeniu na czterochlorek węgla (średnio 5 lat) i disiarczek węgla (10 lat)	u narażonych, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, nie stwierdzono różnic w zakresie zawrotów i bólów głowy, wystąpiła natomiast większa skłonność do senności podczas zmiany roboczej; u osób narażonych obserwowano wydłużenie czasu przewodzenia bodźców w proksymalnej części nerwu strzałkowego oraz różnice wskaźnika "score" w zakresie testów elektrodagnostycznych i badania neurologicznego; wystąpiła korelacja pomiędzy wynikami testów psychologicznych (test migotania i zlewania, symboli cyfrowych, poszukiwania liter wg Neissera, zręczności palców) i czasem trwania narażenia; stwierdzone zaburzenia neurologiczne i psychologiczne były istotne statystycznie ale analiza regresji wielokrotnej wykazała, że zaburzenia neurologiczne skorelowane były z wcześniejszym narażeniem na rozpuszczalniki węglowodorowe, a nie na tetrachloroeten	<i>Tuttle</i> i in. 1977
26 pracowników pralni chemicznych (24 ♂, 2 ♀), (grupa kontrolna – 33 osoby)	145 mg/m ³ (21 ppm) – średnie stężenie; zakres 62 ÷ 261 mg/m ³ (9 ÷ 38 ppm)	u 17 z 22 badanych wystąpiły nieistotne zaburzenia funkcji układu nerwowego, stwierdzone za pomocą testów psychomotorycznych	<i>Lauwerys</i> i in. 1983
40 pracowników pralni chemicznych	678 ÷ 2 712 mg/m ³	objawy depresji OUN stwierdzono u 16 osób a objawy zwiększonej aktywności wegetatywnego układu nerwowego (pobudliwość, dermatografizm, drżenie palców i powiek) u 21 osób; stężenia TCA w moczu badanych przekraczały 40 mg/l	<i>Münzer, Heder</i> 1972
113 osób narażonych zawodowo na tetrachloroeten	< 678 mg/m ³	u 35% badanych stwierdzono depresję OUN; objawy pobudzenia układu wegetatywnego u 40% badanych; odnotowano także nieznaczne zaburzenia czynności wątroby	<i>Franke, Eggeling</i> 1969
112 pracowników pralni chemicznych (grupa kontrolna – 101 osób)	stężenia > 2 800 mg/m ³ (400 ppm); 75% oznaczonych stężeń mieściło się w zakresie 1,4 ÷ 344 mg/m ³ (0,2 ÷ 50 ppm)	subiektywne skutki narażenia: - senność – 44,6%, - wysypka skórna – 31,3%, - nudności – 17,9%, - utrata apetytu – 15,2%; brak obiektywnych dowodów dla skutków neurologicznych (nieprawidłowe odruchy, zaburzenia czuciowe, zaburzenia motoryczne)	<i>Essing</i> 1975

cd. tab. 4.

Liczba osób, płeć (grupa kontrolna)	Stężenia, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
101 pracowników pralni chemicznych (57 osób narażanych na stężenia małe, 44 osoby narażane na stężenia duże), (grupa kontrolna – 84 osoby)	207 mg/m ³ (30 ppm) – średnie stężenie; 88% < 345 mg/m ³ (50 ppm); małe stężenia 83 mg/m ³ (12 ppm); duże stężenia 365 mg/m ³ (53 ppm)	odchylenia od normy w zakresie wykonanych testów psychologicznych; dolegliwości subiektywne świadczące o depresji OUN; wystąpiły istotne różnice pomiędzy grupą kontrolną a narażanymi grupami	Seeber 1989
139 pracowników pralni chemicznych	138 mg/m ³ (20 ppm); 172 mg/m ³ (25 ppm)	skutki neuropsychologiczne i neurovegetatywne zależne od czasu narażenia a nie od wielkości stężenia	Müller i in. 1989
56 pracowników pralni chemicznych (29 ♂, 27 ♀), (grupa kontrolna 69 pracowników – 37 ♀, 32 ♂)	138 mg/m ³ (20 ppm); czas narażenia: kilka lat	subiektywne objawy ze strony OUN i skutki miejscowe (zmiany na skórze i błonach śluzowych)	Cai i in. 1991
60 pracowników pralni chemicznych (♀), (grupa kontrolna – 30 ♀ pracowników)	103 mg/m ³ (15 ppm) – średnie stężenie, zakres 6,89 ÷ 462 mg/m ³ (1 ÷ 67 ppm)	wydłużenie czasu reakcji na bodźce zależne od czasu narażenia	Ferroni i in. 1992
64 pracowników pralni chemicznych (34♀, 30 ♂), (grupa kontrolna – 120 pracowników: 72♀, 48♂)	105 mg/m ³ (15,3 ppm); 74 mg/m ³ (10,7 ppm)	percepcja barwy niebiesko-żółtej w normie (badanie metodą o małej czułości)	Nakatsuka i in. 1992
22 pracowników pralni chemicznych (grupa kontrolna – 35 pracowników)	50 mg/m ³ (7,3 ppm); zakres 2,6 ÷ 213 mg/m ³ (0,38 ÷ 31 ppm); pomiar jednorazowy	pogorszenie widzenia kolorów, szczególnie w obszarze niebiesko-żółtym	Cavalleri i in. 1994
65 pracowników pralni chemicznych (35 ♂), 3 grupy: o małym narażeniu n = 24, o średnim narażeniu n = 18 i o dużym narażeniu n = 23	76; 158; 282 mg/m ³ (11; 23; 41 ppm), (wartości obliczone); 4; 1; 83; 289 mg/m ³ (0,6; 12; 42 ppm), (wartości zmierzone)	zmniejszenie wydajności, sprawności i upośledzenie pamięci wzrokowej stwierdzone za pomocą trzech testów; zaburzenia nasilały się wraz ze wzrostem narażenia skumulowanego (narażenie przewlekłe), NOAEC – 158 mg/m ³ (23 ppm)	Echeverria i in. 1995
14 osób przebywających w pralniach chemicznych, bez zawodowego narażenia (grupa kontrolna – 23 pracowników)	1,4 mg/m ³ (0,2 ppm); wartość zmierzona w pomieszczeniu	wydłużenie czasu reakcji na bodźce, zmniejszona wydajność w testach, upośledzenie pamięci, wywołane potencjały wzrokowe prawidłowe	Altmann i in. 1995
17 osób narażonych na tetrachloroeten – mieszkańców kilku gospodarstw domowych (13 dorosłych, 4 dzieci), (grupa kontrolna – 17 osób)	0,3 ÷ 9,6 mg/m ³ (0,05 ÷ 0,3 ppm)	badaniem wrażliwości na kontrast za pomocą testu VCS stwierdzono istotnie statystycznie ograniczone zdolności wizualne, ostrość wzroku zmniejszona	Schreiber i in. 2002
9 narażonych pracowników (♀) przedszkola, w sąsiedztwie pralni chemicznych (grupa kontrolna – 9 osób)	2,1 mg/m ³ (0,3 ppm) – wartość średnia; zakres stężeń: 1,8 ÷ 2,4 mg/m ³ (0,26 ÷ 0,35 ppm)	zmniejszona ostrość wzroku, upośledzone rozróżnianie kolorów, zmniejszona wrażliwość na kontrast	Schreiber i in. 2002

cd. tab. 4.

Liczba osób, płeć (grupa kontrolna)	Stężenia, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
55 narażonych dorosłych, mieszkańców okolic pralni chemicznych (grupa kontrolna – 49 osób)	0,003 mg/m ³ (0,0004 ppm), (n = 49, kontrola); 0,014 mg/m ³ (0,002 ppm), (n = 43); 0,5 mg/m ³ (0,07 ppm), (n = 12)	wrażliwość na kontrast badana za pomocą testu VCS – w normie	Storm i in. 2011

Objaśnienia:

♀ – kobieta.

♂ – mężczyzna.

Tabela 5.

Wyniki badań wpływu tetrachloroetenu na wątrobę i nerki u narażonych pracowników

Liczba osób, płeć (grupa kontrolna)	Stężenia, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
112 pracowników warsztatów kolejowych (grupa kontrolna – 100 osób)	1,4 ÷ 344 mg/m ³ (0,2 ÷ 50 ppm), (75% pomiarów), wcześniejsze pomiary: 56% > 689 mg/m ³ (100 ppm), 28% > 2 756 mg/m ³ (400 ppm), średni czas narażenia 73 h/miesiąc	nie stwierdzono zaburzeń czynności wątroby i nerek o stężeniach < 340 mg/m ³	Essing i in. 1975
26 pracowników pralni chemicznych (24 ♂, 2 ♀), (grupa kontrolna – 33 osoby)	145 mg/m ³ (21 ppm) – średnie stężenie; zakres 62 ÷ 261 mg/m ³ (9 ÷ 38 ppm)	nie stwierdzono zaburzeń czynności wątroby i nerek (poziom β2-mikroglobuliny, albuminy i RBP w moczu w normie, aktywność ALT i GGT w surowicy w normie)	Lauwerys i in. 1983
16 pracowników pralni chemicznych (♀), (grupa kontrolna – 13 osób, ♀)	158 mg/m ³ (23 ppm) – średnie stężenie; zakres: 8,9 ÷ 799 mg/m ³ (1,3 ÷ 116 ppm)	4-krotny wzrost aktywności lizozymu w moczu, brak korelacji ze stężeniem tetrachloroetenu lub z czasem narażenia; nieistotne zmiany poziomu białek, β2-mikroglobuliny, kreatyniny, glukozy, LDH w moczu	Vyskocil i in. 1990
56 pracowników pralni chemicznych (29 ♂, 27 ♀), (grupa kontrolna – 69 pracowników: 37 ♀, 32 ♂)	138 mg/m ³ (20 ppm), czas narażenia kilka lat	nie stwierdzono zaburzeń czynności wątroby; poziom: AST, ALT, GGT, ALP/LAP, bilirubiny w normie; nie stwierdzono zaburzeń czynności nerek oraz zmiany parametrów krwi (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu, leukocytów)	Cari i in. 1991
192 pracowników pralni chemicznych, (brak grupy kontrolnej)	96 mg/m ³ (14 ppm) – średnie stężenie	nie stwierdzono objawów nefrotoksyczności; poziomy: białek, albumin i NAG w moczu w normie	Solet, Robins 1991
141 pracowników pralni chemicznych (124 ♀, 17 ♂), (grupa kontrolna – 130 osób: 106 ♀ i 24 ♂)	< 344 mg/m ³ (50 ppm); średnie stężenie 77,8 mg/m ³ (11,3 ppm)	nie stwierdzono wyraźnego wpływu narażenia na badane enzymy wątrobowe (ALT, AST, ALP, LDH, 5'-NU), aktywność GGT ↑; brak korelacji ze stężeniem tetrachloroetenu lub z czasem narażenia	Gennari i in. 1992

cd. tab. 5.

Liczba osób, płeć (grupa kontrolna)	Stężenia, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
50 pracowników pralni chemicznych (41♀, 9♂), (grupa kontrolna – 50 osób: 41♀, 9♂)	102 mg/m ³ (15 ppm) – średnie stężenie; zakres 0,69 ÷ 586 mg/m ³ (0,1 ÷ 85 ppm), czas narażenia ok. 10 lat	zmiany biochemiczne wskazujące na nefrotoksyczne działanie tetrachloroetenu: 1,5- ÷ 4-krotny ↑ 8 białek w moczu, zwiększenie stężeń: albumin, transferyny, antygeny rąbka szczoteczki i fibronektyny w moczu oraz obecność przeciwciał antykłębuszkowych błon podstawnych i fragmentów lamininy w surowicy krwi	Mutti i in. 1992
27 pracowników pralni chemicznych (grupa kontrolna – 26 osób)	110 mg/m ³ (16 ppm) – średnie stężenie; zakres 2,7 ÷ 571 mg/m ³ (0,4 ÷ 83 ppm)	echogeniczność mięszu wątroby niejednorodna u 13/27 (kontrola 4/26), aktywność enzymów (ALT, AST, GGT, ALP) w surowicy umiarkowanie zmieniona u 5/27 narażanych (kontrola 6/26)	Brodkin i in. 1995
82 pracowników pralni chemicznych (grupa kontrolna 19 osób)	7,6 mg/m ³ (1,1 ppm) – średnie stężenie 8 h; zakres 0,27 ÷ 243 mg/m ³ (0,69 ÷ 220 ppm)	poziom <i>N</i> -acetyloglukozaminy (NAG), β-galaktozydazy i innych enzymów w normie; albumina w moczu niezmienniona; liczba erytrocytów 2-krotnie zwiększona; brak korelacji ze stężeniami narażenia lub skumulowaną dawką	Verplanke i in. 1999
40 pracowników pralni chemicznych, ♀ (grupa kontrolna – 45 osób: 41♀)	59,9 mg/m ³ (8,7 ppm) – średnie stężenie; zakres 0,27 ÷ 243 mg/m ³ (0,04 ÷ 35,3 ppm)	dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem tetrachloroetenu w moczu przed zmianą roboczą a białkiem całkowitym w moczu oraz między stężeniem tetrachloroetenu w moczu po zakończeniu zmiany roboczej a aktywnością GS w moczu; wzrost aktywności AST nieskorelowanej z narażeniem, prawdopodobnie spowodowany jest różnicą wieku, aktywność GGT w surowicy w normie	Trevisan i in. 2000

Objaśnienia:

ALT	– aminotransferaza alaninowa.
GGT	– gamma- glutamylotranspeptydaza.
RBP w moczu	– białko wiążące retinol.
LDH	– dehydrogenaza mleczanowa.
AST	– aminotransferaza asparaginianowa.
ALP/LAP	– fosfataza zasadowa /leukocytna alkaliczna fosfataza.
NAG	– <i>N</i> -acetyloglukozamina.
ALP	– fosfataza zasadowa.
5'-NU	– nukleotyda.
GS	– syntetaza glutaminy.
♀	– kobieta.
♂	– mężczyzna.

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych tetrachloroetenu wskazują na niewielką toksyczność ostrą związku u gryzoni po narażeniu drogą dożołądkową i inhalacyjną. Tetrachloroeten nie spełnia kryteriów klasyfikacji dla toksyczności ostrej inhalacyjnej oraz po narażeniu drogą pokarmową, przyjętych w Unii Europejskiej. Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych tetrachloroetenu dla zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 6.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Tabela 6.

Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych tetrachloroetenu dla zwierząt doświadczalnych (Friberg i in. 1953; Klaassen, Plaa 1966; 1967; Smythe i in. 1969; Gradiskii in. 1978; Bonnet i in. 1980)

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀
Szczur	dożołądkowa	13 000 mg/kg mc
Mysz		8 100 mg/kg mc.
Pies	dootrzewnowa	2 100 mg/kg mc.
Mysz		4 700 mg/kg mc.
Mysz	inhalacyjna	35 000 mg/m ³ /4 h 20 200 mg/m ³ /6 h
Szczur		27 800 mg/m ³ /6 h
Mysz	podskórna	64 662 mg/kg mc.

Tetrachloroeten charakteryzuje się działaniem układowym. Skutki toksyczności ostrej obserwowane u zwierząt doświadczalnych były związane przede wszystkim z: wątrobą, nerkami, krwią i ośrodkowym układem nerwowym (Kylin i in. 1963; Plaa, Larson, 1965; Buben, O'Flaherty 1985; NTP 1986; Seidel i in. 1992; Wang i in. 1993).

Działanie hepatotoksyczne tetrachloroetenu badano u myszy narażanych drogą inhalacyjną na związek o stężeniach: 61; 251; 508 lub 1 017 mg/m³. Związek podawano w sposób ciągły przez 30 dni, 24 h/dzień. Zwiększenie masy wątroby wystąpił po narażeniu na tetrachloroeten we wszystkich zastosowanych stężeniach, a jego wielkość zależała od wielkości stężenia. Zmiany morfologiczne w wątrobie występowały u myszy narażanych na tetrachloroeten o stężeniu 251 mg/m³ i większym. W osoczu odnotowano niewielki wzrost aktywności butyrylocholinoesterazy w przypadku narażenia na tetrachloroeten o stężeniach powyżej 251 mg/m³. Ponadto odnotowano wzrost masy wątroby po największej dawce (1 071 mg/m³), który się utrzymywał jeszcze 120 dni od zakończenia narażenia (Kjellstrand i in. 1984).

Działanie nefrotoksyczne i hepatotoksyczne tetrachloroetenu wykazano u myszy i szczurów w badaniach toksyczności podchronicznej inhalacyjnej (NTP 1986). Zmiany w wątrobie i kariomegalia nabłonka kanalików nerkowych u myszy występowały po narażeniu zwierząt na tetrachloroeten o stężeniu 1 350 mg/m³ (200 ppm) lub większym. Ujemnych skutków nie obserwowano po narażeniu zwierząt na tetrachloroeten o stężeniu 680 mg/m³ (100 ppm). Należy zaznaczyć, że w przypadku tego stężenia nie przeprowadzono badań histopatologicznych wątroby.

Łagodne przekrwienie wątroby odnotowano u szczurów narażanych na tetrachloroeten o stężeniu 1 350 mg/m³ (200 ppm), (mniejszych stężeń nie testowano). W przypadku narażenia na tetrachloroeten o większych stężeniach obserwowano u szczurów: przekrwienie płuc, zmniejszoną przeżywalność i opóźnienie wzrostu (NTP 1986).

Gromadzenie α -2 μ -globuliny i innych białek w nerkach samców szczurów stwierdzono po podaniu zgłębnikiem tetrachloroetenu w dawce 1 000 mg/kg/dzień przez 10 dni (Goldsworthy, Popp 1987).

W badaniach krótkoterminowych obserwowano zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego u szczurów i myszy po narażeniu na tetrachloroeten o dużych stężeniach – 11 860 mg/m³ (1750 ppm), (NTP 1986).

Zmiany biochemiczne w tkankach mózgu występowały u szczurów i myszy narażanych na tetrachloroeten o stężeniu powyżej 407 mg/m³ (> 60 ppm), (NTP, 1986). Jakkolwiek zmiany te były istotne statystycznie to jednak do końca niejasne.

W badaniach krótkoterminowych szczury narażano na tetrachloroeten o stężeniu 4 080 mg/m³ (600 ppm). W wyniku narażenia na związek obserwowano zmniejszenie masy struktur mózgu oraz zmniejszenie poziomu białek markerowych neuronów. Wymienione skutki nie wystąpiły po podaniu tetrachloroetenu o stężeniu 2 040 mg/m³ (300 ppm), (Wang i in. 1993).

W badaniach na szczurach narażanych na tetrachloroeten o stężeniu > 6 780 mg/m³ (1 000 ppm) przez 7 dni, 4 godziny dziennie odnotowano depresję OUN przejawiającą się niezbornością ruchową i sennością przechodzącą w narkozę. Po powtarzanym

narażeniu rozwijała się tolerancja na tetrachloroeten. Nie obserwowano wcześniej występujących skutków narażenia (Rowe i in. 1952; Kylin i in 1963).

Toksyczność hematologiczną wywołaną tetrachloroetenem odnotowano u myszy narażanych drogą inhalacyjną na związek o stężeniach 915 i 1 830 mg/m³, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 7,5 lub 11,5 tygodni (Seidel i in. 1992.)

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniach podprzewlekłych i przewlekłych przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych

narażanych na tetrachloroeten wykazano jego działanie hepatotoksyczne, nefrotoksyczne i wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (tab. 7. i 8.).

Tabela 7.
Hepatotoksyczne skutki narażenia krótkoterminowego i przewlekłego zwierząt doświadczalnych na tetrachloroeten

Gatunek zwierząt (liczba, płeć)	Czas narażenia	Badane stężenie	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur (22 ♀)	18 dni	17 245 mg/m ³ (2 500 ppm), 13 razy po 7 h	w każdej grupie padło 4/5 zwierząt, obrzęk wątroby, niewielka ilość małych, rozproszonych wakuoli tłuszczowych w hepatocytach odpowiadających zwyrodnieniu tłuszczowemu hepatocytów	Rowe i in. 1952
Królik (2 ♂) Świnka morska (4 ♀ i 4 ♂)	39 dni 24 dni	28 razy po 7 h, 18 razy po 7 h	u świnek morskich i królików stwierdzono: przyćmienie mięszone wątroby, wzrost masy wątroby i nerek, zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów i ich martwica w centralnych strefach zrazików wątrobowych, obrzęk kanałków nerkowych	Rowe i in. 1952
Szczur (8 ♀)	25 dni	11 036 mg/m ³ (1 600 ppm), 18 razy po 7 h	zmniejszona masa ciała, powiększona wątroba i nerki	Rowe i in. 1952
Świnka morska (7 ♂)	8 dni	8 razy po 7 h	zmniejszona masa ciała, wzrost masy wątroby, średniego stopnia zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów i ich martwica w centralnych strefach zrazików wątrobowych	Rowe i in. 1952
Szczur (15 ♀, 15 ♂)	183 dni	2 759 mg/m ³ (400 ppm), 130 razy po 7 h	nie stwierdzono: zmian w wątrobie, zahamowania wzrostu ciała i wzrostu stężenia cholesterolu	Rowe i in. 1952
Świnka morska (8 ♀, 8 ♂)	236 dni	169 razy po 7 h	zwiększona masa wątroby, stężenie wątroby, zahamowanie wzrostu ciała, wzrost masy wątroby, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego (wolny + zestryfikowany) w wątrobie, zmiany zwyrodnieniowe w centralnych strefach zrazików wątrobowych z niewielką martwicą;	Rowe i in. 1952
Królik (2 ♀, 2 ♂) Rezus-malpa (2 ♂)	222 dni 250 dni	159 razy po 7 h, 179 razy po 7 h	u królików i u małp nie stwierdzono: zmian w wątrobie, zahamowania wzrostu ciała i wzrostu stężenia cholesterolu	Rowe i in. 1952
Świnka morska	220 dni	1 380 mg/m ³ (200 ppm), 158 razy po 7 h	zahamowanie wzrostu ciała, wzrost masy wątroby, wzrost stężenia tłuszczu całkowitego i zestryfikowanego cholesterolu w centralnych strefach zrazików wątrobowych	Rowe i in. 1952
Świnka morska	185 dni 17 dni	689 mg/m ³ (100 ppm), 132 razy po 7 h 13 razy po 7 h	zahamowanie wzrostu ciała, wzrost masy wątroby, niewielkie zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów w centralnych strefach zrazików wątrobowych samice: wzrost masy wątroby samce: niewielka liczba wakuoli tłuszczowych w wątrobie brak zmian	Rowe i in. 1952
Mysz	do 8 tygodni	1 380 mg/m ³ (200 ppm), 4 h/dzień, 6 dni/tydz.	rozległe uszkodzenia wątroby rosnące wraz z kolejnym narażaniem. Po 8 tygodniach duże nacieczenie lipidowe hepatocytów stanowiące około 80% wątroby	Kylin i in. 1963

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt (liczba, płeć)	Czas narażenia	Badane stężenie	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Królik	9 tygodni	12 347 mg/m ³ (1790 ppm), 4 h/dzień, 5 dni/tydz.	wzrost aktywności: aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginia- nowej (AST) i dehydrogenazy glutaminianowej (GDH) w surowicy krwi; uszkodzenia struktur cytoplazmatycznych i mitochondriów miększu wątroby	Mazza 1972
Mysz, szczur	28 dni	1 380 lub 2 759 mg/m ³ (200 lub 400 ppm), 6 h/dzień	istotny wzrost masy wątroby	Odum i in. 1988
Mysz	30 dni	62 mg/m ³ (9 ppm), w sposób ciągły 517 mg/m ³ (75 ppm), w sposób ciągły	istotny wzrost masy wątroby podwojenie masy wątroby, rozrost komórek i wakuolizacja	Kjellstrand 1984
Mysz	2 lata	689 lub 1380 mg/m ³ (100 lub 200 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/ tydz.	uszkodzenie wątroby, martwica, istotny wzrost nowotworów	NTP 1986
Szczur	2 lata	1380 lub 2759 mg/m ³ (200 lub 400 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz.	nie stwierdzono zmian w wątrobie	NTP 1986
Szczur	12 miesięcy	2 069 i 4 139 mg/m ³ (300 lub 600 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz.	nie stwierdzono zmian w wątrobie	Rampy i in. 1985

Tabela 8.
Skutki narażenia krótkoterminowego i przewlekłego zwierząt doświadczalnych na tetrachloroeten obserwowane w ośrodkowym układzie nerwowym

Gatunek zwierząt (liczba, płeć)	Czas narażenia	Badane stężenie	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur (22 ♀)	18 dni	17 245 mg/m ³ (2 500 ppm) 13 razy po 7 h	w każdej grupie padło 4/5 zwierząt, ostre objawy depresji OUN, utrata przytomności;	Rowe i in. 1952
Królik (2 ♂)	39 dni	28 razy po 7 h	ostre objawy depresji OUN;	
Świnka morska (4 ♂, 4 ♀)	24 dni	18 razy po 7 h	ostre objawy depresji OUN, zmniejszenie masy ciała	
Szczur (8 ♀)	18 dni	11 036 mg/m ³ (1600 ppm) 18 razy po 7 h	zaburzenia behawioralne, niepokój, pobudzenie zwierząt, nerwowość, znaczny ślinotok, zaburzenia ustępujące po podaniu dootrzewnowym atropiny, niewielkie zmniejszenie masy ciała	Rowe i in. 1952
Świnka morska (7 ♂)	10 dni	8 razy po 7 h	brak zmian w OUN, wzrost masy wątroby i umiarkowane centralne zwyrodnienie tłuszczowe, niewielkie zmiany degeneracyjne w nabłonku jąder	
Szczur (15 ♀, 15 ♂)	183 dni	2 759 mg/m ³ (400 ppm)	nie stwierdzono wpływu narażenia na ośrodkowy układ nerwowy	Rowe i in. 1952
Świnka morska (8 ♀, 8 ♂)	236 dni	130 razy po 7 h 169 razy po 7 h		
Królik (2 ♀, 2 ♂)	222 dni	159 razy po 7 h		
Rezus-małpa (2 ♂)	250 dni	179 razy po 7 h		
Szczur	1 miesiąc	1 380; 2 759; 5 518 mg/m ³ (200, 400, 800 ppm), podanie w sposób ciągły	zależne od stężenia zmniejszenie poziomu acetylocholino w ciele prądkowanym połączone z niewielkimi zmianami poziomu dopaminy w ciele prądkowanym, norepinefryny w podwzgórze i serotoniny w korze mózgowej i hipokampie	Honma i in. 1980
Szczur	1 miesiąc	1 380; 2 759; 5 518 mg/m ³ (200; 400; 800 ppm), podanie w sposób ciągły	istotny, zależny od stężenia, wzrost poziomu: glutaminy, treoniny i seryny; zmniejszenie poziomu kwasu gamma-aminomasłowego	Honma i in. 1980
Myszokoczek pustynny	12 miesięcy	828 mg/m ³ (120 ppm), podanie w sposób ciągły	niewielka zmiana w strukturze kwasów tłuszczowych, fosfolipidów; poziom białka, fosforu lipidowego, cholesterolu w hipokampie i korze mózgowej w normie; niewielkie zmiany w strukturze kwasów tłuszczowych w błonach występowały o stężeniach znacznie poniżej stężeń powodujących natkozę	Kyrklund i in. 1984
Myszokoczek pustynny	3 miesiące	414 lub 2 176,9 mg/m ³ (60 i 320 ppm), podanie w sposób ciągły	niewielki wzrost stężenia białek astroglial S100 w: hipokampie, korze potylicznej mózgu i mózdku; poziom białek S100 oraz poziom DNA były zmniejszone w korze czolowej; zmiany poziomu DNA o stężeniu 414 mg/m ³	Rosengren i in 1986

cd. tab. 8.

Gatunek zwierząt (liczba, płeć)	Czas narażenia	Badane stężenie	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszokoczek pustynny	3 miesiące	414 mg/m ³ (60 ppm), podanie w sposób ciągły	niewielkie zmniejszenie poziomu DNA w korze czołowej mózgu	Karlsson i in. 1987
Myszokoczek pustynny	3 miesiące	2 176,9 mg/m ³ (320 ppm), podanie w sposób ciągły	niewielkie zmniejszenie masy mózgu, przesunięcie kwasów tłuszczowych w fosfolipidach etanolaminowych w kierunku form mniej nasyconych	Kyrklund i in. 1987
Szczur	30 dni	2 176,9 mg/m ³ (320 ppm), podanie w sposób ciągły	niewielkie zmniejszenie stężenia cholesterolu i fosfolipidów w mózgu; zmiany w składzie kwasów tłuszczowych w mózgu	Kyrklund i in. 1990
Szczur	30 dni	2 176,9 mg/m ³ (320 ppm), podanie w sposób ciągły	tendencja w kierunku zmniejszenia względnej masy mózgu, wpływ na skład lipidów mózgu	Kyrklund i in. 1988
Szczur	90 dni	2 207 mg/m ³ (320 ppm), podanie w sposób ciągły	niewielkie zmiany w składzie fosfolipidów mózgu, które następnie ulegały normalizacji, niewielkiego stopnia utrwalone zmiany w zawartości cholesterolu w mózgu	Kyrklund i in. 1990
Szczur	4 lub 12 tygodni	2 069 lub 4 139 mg/m ³ (300 i 600 ppm), podanie w sposób ciągły	powolny wzrost masy mózgu u szczurów narażanych na tetrachloroeten o stężeniu 4 139 mg/m ³ . Po 12 tygodniach narażenia na tetrachloroeten o stężeniu 4 139 mg/m ³ stwierdzono zmniejszenie zawartości DNA, białek i masy struktur mózgu w korze czołowej, pniu mózgu ale nie w hipokampie; zmniejszenie zawartości białek gleju i białek cytoskieletowych stwierdzono w korze czołowej po narażeniu na tetrachloroeten o największym stężeniu;	Wang i in. 1993
Mysz	2 tygodnie	689 lub 12 071 mg/m ³ (100 lub 1 750 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz.	poziom białek gleju był zmniejszony w korze czołowej, pniu mózgu i w hipokampie po narażeniu na tetrachloroeten o największym stężeniu; nie stwierdzono wpływu na poziom enolazy neuronowej (neuron-specific enolase – NSE); zmiany te są interpretowane przez autorów jako wynik zmniejszenia liczby komórek mózgu	Kjellstrand i in. 1985
Szczur	4 dni	1 380 mg/m ³ (200 ppm), 6 h/dzień	zmiany behawioralne	Savolainen i in. 1977

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W badaniach przeprowadzonych na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA1535, TA1537, TA100 i TA98 w warunkach aktywacji metabolicznej (z udziałem frakcji S9 z wątroby szczurów lub chomików) lub bez aktywacji nie wykazano działania mutagennego tetrachloroetenu (Bartsch i in. 1978; Haworth i in. 1983; Kringstad i in. 1981).

Tetrachloroeten nie indukował recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila melanogaster* (NTP 1986).

W badaniach w warunkach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach chłoniaka myszy L5178Y/KT⁺ w obecności układu aktywującego nie stwierdzono działania mutagennego tetrachloroetenu (NTP 1986).

Tetrachloroeten nie indukował również aberracji chromosomowych oraz wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego zarówno w obecności, jak i bez udziału układu aktywującego metabolizm (NTP 1986). Nie odnotowano zmian cytogenetycznych w limfocytach krwi obwodowej pracowników narażonych na tetrachloroeten (Ikeda i in. 1980; Seiji i in. 1990).

Wykazano natomiast, że związek ten powodował pęknięcia pojedynczej nici DNA w wątrobie i nerkach myszy. Pęknięcia te ulegały naprawieniu w ciągu 24 h po ich wywołaniu (Wallis 1986).

Inne badania sugerują, że tetrachloroeten wywołuje mutacje protoonkogenu K-ras w wątrobie myszy, gdzie indukuje nowotwory. Natomiast nie powoduje mutacji w kodonie protoonkogenu H-ras (Colleen i in. 1994).

O ile tetrachloroeten nie wykazywał działania mutagennego, o tyle jego metabolity powstające w procesie sprzęgania z glutationem w wątrobie, a następnie aktywowane w nerkach przy udziale beta-liazy, powodowały mutacje powrotne u *S. Typhimurium* TA100 (DFG 2017; NTP 1986). Ponadto metabolity (S-(1,2,2-trichlorowinylo)glutation, N-acetylo-S-(1,2,2-trichlorowinylo)-L-cysteina i S-(1,2,2-trichlorowinylo)-L-cysteina) indukowały nieplanową syntezę DNA w warunkach *in vitro* w komórkach nerki świni (Dekant i in. 1986; Green i in. 1990; Vamvakas i in. 1989).

Działanie rakotwórcze**Działanie rakotwórcze na ludzi**

Ocenę działania rakotwórczego tetrachloroetenu na ludzi zamieszczono w opisach przypadków (Jalihal, Barlow 1984; Ratnoff, Gress 1980), badaniach kohortowych (Anttila i in. 1995; Blair i in. 1990; 2003; Calvert i in. 2011; Olsen i in. 1989; Spirtas i in. 1991; Ruder i in. 1994) oraz badaniach kliniczno-kontrolnych (Arbete och Hälsa 1981; Aschengrau i in. 1993; Bond i in. 1990; Heineman i in. 1994; Mallin 1990).

Badania kohortowe

Większość opisanych badań kohortowych dotyczy narażenia na tetrachloroeten w pralniach chemicznych.

Blair i in. (1990; 2003) poddali badaniu 5 369 mężczyzn i kobiet z terenu Missouri (USA), zatrudnionych w pralniach chemicznych przy czyszczeniu na sucho, w latach 1948-1979. Badanie to przedłużono do 31 grudnia 1993 r. Umieralność ogólna w kohorcie, z powodu różnych przyczyn, była zgodna z oczekiwaniami; standaryzowany wskaźnik umieralności wynosił SMR = 1,0; 95% CI, 1,0-1,1; 2 351 przypadków śmiertelnych. Wskaźnik umieralności z powodu nowotworów złośliwych był nieznacznie podwyższony (SMR = 1,2; 95% CI, 1,1-1,3; 590 przypadków śmiertelnych). Stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości występowania takich nowotworów, jak nowotwory: złośliwe przełyku (SMR = 2,2; 95% CI, 1,5-3,3; 26 przypadków śmiertelnych), raka płuca (SMR = 1,4; 95% CI, 1,1-1,6; 125 przypadków śmiertelnych), szyjki macicy (SMR = 1,6; 95% CI, 1,0-2,3; 27 przypadków śmiertelnych), pęcherza moczowego (SMR = 1,3; 95% CI, 0,7-2,4; 12 przypadków śmiertelnych) i ziarnicy złośliwej (SMR = 2,0; 95% CI, 0,6-4,6; 5 przypadków śmiertelnych). U badanych nie obserwowano nadwyżek raka wątroby i nerek.

Odnotowano 18 przypadków śmiertelnych z powodu mięsaka limfatycznego i mięsaka siateczkowokomórkowego (SMR = 1,0) w grupie osób o małej lub braku ekspozycji i 17 przypadków (SMR = 0,9) w grupie osób o średniej lub dużej ekspozycji (Blair i in. (1990; 2003). W pracy źródłowej nie podano stężeń stosowanych rozpuszczalników, w tym tetrachloroetenu. Opracowano indeksy narażenia na tetrachloroeten (zerowy, średni i wysoki). Duże narażenie

dotyczyło osób mających bezpośredni kontakt ze środkami czyszczącymi. Natomiast średnie narażenie dotyczyło prasowaczy i konserwatorów. Jako zerowe narażenie na związek określono punkt odbioru odzieży z pralni.

Ryzyko raka przełyku było największe u Afro-Amerykanów (SMR = 3,1; 95% CI, 1,9-5,0; 18 przypadków śmiertelnych) i wynikało ze skumulowanego narażenia na rozpuszczalniki organiczne. Wielkość ryzyka nie zależała od wielkości stężenia i czasu narażenia. Autorzy badania wzrost zgonów z powodu nowotworów złośliwych: krtani, płuca, przełyku, pęcherza moczowego i szyjki macicy, przypisują paleniu tytoniu i picciu alkoholu (Blair i in. 1990; 2003).

Spirtas i in. (1991) przeprowadzili badania pod kątem działania rakotwórczego tetrachloroetenu u 14 457 mężczyzn i kobiet zatrudnionych przy konserwacji i remontach samolotów. U badanych osób narażonych podczas pracy również na inne rozpuszczalniki organiczne stwierdzono nadumieralność na szpiczaka mnogiego (SMR = 17) wśród kobiet oraz na chłoniaka nieziarniczego (SMR = 3,2) wśród mężczyzn i kobiet (łącznie).

Olsen i in. (1989) przedstawili wyniki badania kohorty liczącej 2 610 białych mężczyzn zatrudnionych przez co najmniej jeden rok (w latach 1956-1980) w zakładach chemicznych w narażeniu na różne substancje, w tym tetrachloroeten. Wśród ogólnej liczby zgonów (48 zgonów) w badanej kohorcie stwierdzono 11 zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Standaryzowany wskaźnik umieralności ogólnej wynosił 0,56, a na nowotwory złośliwe – 0,76. Wartość SMR z powodu 3 zgonów na białaczkę i aleukemię wyniosła 4,9.

Analiza przeprowadzona na subkohorcie liczącej 625 mężczyzn i kobiet, zatrudnionych tylko w pralniach chemicznych w latach 1960-1990, gdzie stosowano tetrachloroeten jako główny rozpuszczalnik organiczny, wykazała nadumieralność na nowotwory przełyku (SMR = 2,6). Odnotowana liczba zgonów na raka: jelita (SMR = 1,0), pęcherza moczowego, trzustki (SMR = 0,73) lub żeńskich narządów płciowych była na ogół mniejsza od oczekiwanej liczby zgonów (Ruder i in. 1994).

Analiza Calverta i in. (2011) obejmowała dwie subkohorty. Pierwszą kohortę stanowiły osoby zatrudnione w pralniach chemicznych, w których stosowano tetrachloroeten jako główny rozpuszczalnik, a drugą pracownicy wykorzystujący również inne rozpuszczalniki. Umieralność w kohortach badano do 31 grudnia 2004 r. Średni czas zatrudnienia w pralniach chemicznych trwał do 31 grudnia 1990 r.

i wynosił 6,4 lata w przypadku osób narażonych łącznie na tetrachloroeten oraz 11,4 lata w przypadku osób narażonych również na inne rozpuszczalniki. Oczekowaną liczbę zgonów obliczono na podstawie krajowych wskaźników zgonów. Liczba zgonów wynosiła 1 255 (SMR = 1,0; 95% CI 1,0-1,1), w tym 322 przypadki zgonów z powodu raka (SMR = 1,2; 95% CI 1,1-1,4). Wartości wskaźników umieralności były istotnie większe w przypadku raków:

- przełyku (SMR = 2,4; 95% CI, 1,4-4,0; 16 przypadków śmiertelnych),
- języka (SMR = 4,5; 95% CI, 1,5-10; 5 przypadków śmiertelnych),
- tchawicy, oskrzeli i płuc (SMR = 1,3; 95% CI, 1,0-1,6; 77 przypadków śmiertelnych).

Ponadto odnotowano podwyższoną umieralność z powodu raka trzustki (SMR = 1,5; 95% CI, 1,0-2,3; 22 przypadki śmiertelne). Ogólna liczba zgonów z powodu różnych typów nowotworów była znacznie większa wśród pracowników pralni chemicznych (SMR = 1,22; 95% CI 1,09-1,36). Nowotwory: przełyku, płuc i języka były przyczyną znacznej liczby zgonów. Ryzyko raka przełyku było największe wśród osób zatrudnionych w pralniach, mających kontakt z tetrachloroetenem ≥ 5 lat (latencja rozwoju raka ≥ 20 lat od momentu zatrudnienia). Nie stwierdzono przypadków raka pęcherza moczowego wśród osób zatrudnionych w pralniach chemicznych, w których stosowano tetrachloroeten jako główny rozpuszczalnik. Autorzy badań stwierdzają, że do wystąpienia niektórych nowotworów mogło się przyczynić palenie papierosów wśród badanych.

Badania fińskie z monitoringiem narażenia, obejmujące kohortę składającą się z 292 mężczyzn i 557 kobiet narażonych na tetrachloroeten w latach 1974-1992, wykazały 31 przypadków nowotworów złośliwych (tj.: przełyku, żołądka, okrężnicy, nerek, pęcherza moczowego, szyjki macicy, mózgu i układu nerwowego, układu limfohemopoetycznego, chłoniaka nieziarniczego, białaczki), dla których standaryzowany wskaźnik występowania (SIR) wynosił: 0,90, 95% CI, 0,61-1,3. Nie stwierdzono znaczącego statystycznie wzrostu ryzyka nowotworów o określonej lokalizacji. Wyniki monitoringu narażenia na tetrachloroeten wykazały obecność tego związku we krwi mężczyzn o stężeniu 116 $\mu\text{g/l}$, a u kobiet o stężeniu 66 $\mu\text{g/l}$ (Anttila i in. 1995).

Analiza badań duńskich przeprowadzonych u 8 567 kobiet i mężczyzn zatrudnionych w pralniach chemicznych w procesie czyszczenia na sucho w latach 1960-1970 wykazała istotną statystycznie

nadwyżkę pierwotnego raka wątroby (SIR = 3,4; 95% CI: 1,4- 7,0), (Lyng, Thygesen 1990).

W badaniach przeprowadzonych na populacji nordyckiej opisano przypadki wybranych nowotworów (tj.: pęcherza, przełyku, żołądka, trzustki, szyjki macicy, nerek, wątroby i chłoniaka nieziarniczego), zgłoszonych w odpowiednich rejestrach krajowych w latach 1997-2001 (Lyng i in. 2006). Dla każdego przypadku nowotworu wybrano losowo z kohorty po 3 kontrole (6 dla raka przełyku), dobrane pod względem: płci, grupy wiekowej, czasu zatrudnienia w narażeniu na tetrachloroeten i daty zdiagnozowania przypadku w ciągu 5-letniego okresu kalendarzowego. Badana kohorta obejmowała 46 768 pracowników pralni oraz pralni chemicznych zarejestrowanych w 1970 roku w: Danii, Finlandii, Norwegii i Szwecji. Tetrachloroeten był zdecydowanie najczęściej stosowanym rozpuszczalnikiem do czyszczenia na sucho w tych krajach, przed i w trakcie okresu badania. Pracownicy pralni chemicznych zostali zdefiniowani jako: osoby zatrudnione bezpośrednio przy praniu chemicznym, właściciele pralni chemicznych i inne osoby zatrudnione w pralniach chemicznych liczących mniej niż 10 pracowników. Wśród badanych zanotowano statystycznie istotne przypadki raka pęcherza moczowego (ryzyko względne [RR], 1,4; 95% CI, 1,1-1,9; 93 przypadki) oraz podwyższone ryzyko raka trzustki (RR, 1,27; 95% CI, 0,90-1,80; 57 przypadków). W przypadku pozostałych nowotworów nie stwierdzono istotnych statystycznie ich nadwyżek. Wykazano, że u pracowników pralni chemicznych, zatrudnionych 10 lat lub dłużej, wystąpiło podwyższone ryzyko raków: pęcherza moczowego (RR, 1,6; 95% CI, 1,1-2,3; 53 przypadki), trzustki (RR, 1,2; 95% CI, 0,7-2,0; 23 przypadki) i szyjki macicy (RR, 1,2; 95% CI, 0,6-2,2; 16 przypadków). Nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia raków: przełyku, żołądka, nerek, wątroby oraz chłoniaka nieziarniczego (Lyng i in. 2006).

Meta-analiza przeprowadzona przez Vlaanderen i in. (2014) uwzględniająca zarówno badania kohortowe, jak i kontrolne, również wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego wśród pracowników pralni chemicznych. Ryzyko względne wyznaczone w badaniach meta-analizy (mRR) wśród pracowników pralni chemicznych narażonych na działanie tetrachloroetyleny wyniosło 1,47 (95% CI: 1,16; 1,85; siedem badań; 139 narażonych pracowników).

Seldén i Ahlborg (2011) badali kohortę 10 389 pracowników pralni oraz pralni chemicznych w Szwecji w 1984 roku utworzoną na podstawie ankiety

wysłanej pocztą do wszystkich pralni (wskaźnik odpowiadzi – 38%). Zebrane dane dotyczyły: pracowników, wielkości produkcji i używanych chemikaliów. Dane na temat zachorowań na raka były uzyskane z krajowego rejestru chorób nowotworowych w latach 1985-2006. Zastosowanie tetrachloroetenu w czyszczeniu na sucho zgłosiło 61% uczestników kohorty (6 356 na 10 389). Wśród osób (wyłącznie mężczyzn), które były narażone na tetrachloroeten w wyniku prac związanych z czyszczeniem na sucho, zaobserwowano wzrost zachorowalności na: raka (standaryzowany wskaźnik zapadalności [SIR], 1,11; 95% CI, 0,97-1,26), chłoniaka nieziarniczego (SIR, 2,0; 95% CI, 1,1-3,3; 15 przypadków), raka wątroby (SIR, 2,1; 95% CI, 0,9-4,2, osiem przypadków) oraz płuc (SIR, 1,3; 95% CI, 0,8-1,9, 23 przypadki). W przeciwieństwie do innych badań (Lyng i in. 2006) nie stwierdzono nadwyżki występowania raka pęcherza moczowego.

Opisane przypadki nowotworów

W Ameryce opisano przypadek wystąpienia czerwienicy prawdziwej (nadkrwistość) u 44-letniego mężczyzny zajmującego się dystrybucją tetrachloroetenu. Pomiarzy stężeń chwilowych, na które narażony był mężczyzna, mieściły się w przedziale $339 \div 6\,780 \text{ mg/m}^3$ (Ratnoff, Gress 1980).

W Wielkiej Brytanii odnotowano przypadek białaczki szpikowej u 60-letniego pracownika pralni chemicznej, który przez wiele lat pracował w narażeniu na trichloroeten, a następnie na tetrachloroeten (Jalihal, Barlow 1984).

Badania kliniczno-kontrolne

W badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych u 21 437 mężczyzn zatrudnionych w zakładach chemicznych odnotowano 44 zgony z powodu nowotworu złośliwego wątroby i dróg żółciowych. Spośród zmarłych, tylko 6 mężczyzn pracowało w narażeniu na tetrachloroeten (iloraz szans (OR) wynosił 1,8; 95% CI: 0,8-4,3), (Bond i in. 1990).

Badaniem populacji ogólnej wykazano przypadki białaczki (OR = 5,84) i raka pęcherza moczowego (OR = 4,03) zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, wynikające z obecności tetrachloroetenu w wodzie pitnej (Mallin 1990; Aschengrau i in. 1993).

Przedstawione wyniki badań epidemiologicznych, pomimo że wskazują na zależność pomiędzy zawodowym narażeniem na tetrachloroeten a występowaniem nowotworów, to jednak nie dostarczają jednoznacznego dowodu na rakotwórcze działanie tej substancji na ludzi. Większość danych dotyczyła narażenia mieszanego, również na inne

rozpuszczalniki. Wyniki jednej pracy, w której narażenie zawodowe na tetrachloroeten było monitorowane, nie wskazują na wzrost ryzyka chorób nowotworowych u pracowników (Anttila i in. 1995).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Narażenie drogą dożyłkową

Działanie rakotwórcze tetrachloroetenu badano u zwierząt doświadczalnych (myszy, szczury) narażanych drogą pokarmową (NCI, 1977; Weisburger 1977). Myszy B6C3F1 i szczury Osborne-Mendel (grupy narażane po 50 samców i 50 samic, natomiast grupy kontrolne po 20 samców i 50 samic) otrzymywały tetrachloroeten dożyłkowo w oleju kukurydzianym w dawkach: 536 lub 1 072 mg/kg mc./dzień – myszy samce, 386 lub 772 mg/kg mc./dzień – myszy samice, 472 lub 941 mg/kg mc./dzień – szczury samce oraz 474 lub 949 mg/kg mc./dzień – szczury samice. Czas narażania wynosił 78 tygodni, a czas obserwacji od zakończonego narażenia – 12 tygodni u myszy i 32 tygodnie u szczurów. Istotny statystycznie wzrost częstości występowania raka wątrobowokomórkowego w stosunku do grupy kontrolnej stwierdzono tylko u narażanych myszy obu płci:

- u 2/20 samców kontrolnych,
- u 32/49 samców otrzymujących tetrachloroeten w dawce 536 mg/kg mc./dzień,
- u 27/48 samców otrzymujących tetrachloroeten w dawce 1072 mg/kg mc./dzień.

U samic wartości te wynosiły odpowiednio: 0/20; 19/48 i 19/48. Brak zależności dawka-odpowiedź autorzy badania tłumaczą procesem wysycenia metabolizmu, aktywującego tetrachloroeten.

Brak nowotworów u szczurów wynikał z dużej liczby padnięć zwierząt i związanym z tym skróceniem czasu trwania badania. Ponadto szczury Osborne-Mendel, w przeciwieństwie do myszy B6C3F1, charakteryzują się mniejszą wrażliwością osobniczą na substancje chemiczne wykazujące działanie rakotwórcze (NCI 1977; Weisburger 1977).

Szczurom Osborne-Mendel, samcom i samicom (grupa kontrolna: 20 zwierząt, grupy narażane po 50 zwierząt/grupę) podawano dożyłkowo tetrachloroeten w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 474; 949 mg/kg mc./dzień (samice) i 0; 472; 941 mg/kg mc./dzień (samce), 5 dni/tydz., przez 78 tygodni. Czas obserwacji po zakończonym narażeniu wynosił 32 tygodnie. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania nowotworów

między grupą kontrolną i grupami narażanymi (NCI 1977; Weisburger 1977). Eksperci IARC (2014) ze względu na dużą liczbę padnięć zwierząt (również kontrolnych), 78-tygodniowy okres narażenia i małą liczebność zwierząt kontrolnych wykluczają wiarygodną ocenę działania rakotwórczego tetrachloroetenu w tym badaniu. Ponadto badane zwierzęta przebywały w tym samym pomieszczeniu, co zwierzęta narażane na substancję lotną.

Narażenie drogą inhalacyjną

Działanie rakotwórcze tetrachloroetenu badano u zwierząt doświadczalnych (myszy, szczury) narażanych drogą inhalacyjną (NTP 1986). Myszy B6C3F1 narażano na tetrachloroeten o stężeniach 678 lub 1 356 mg/m³, natomiast szczury F344/N narażano na tetrachloroeten o stężeniach 1 356 lub 2712 mg/m³. Wszystkie zwierzęta narażano 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 103 tygodnie.

U myszy, szczególnie u samic, stwierdzono zależne od stężenia tetrachloroetenu występowanie raka wątrobowokomórkowego oraz gruczolaków wątroby. Okres latencji tych nowotworów wynosił 60 ÷ 98 tygodni u samic i 67 ÷ 104 tygodnie u samców (NTP 1986).

U szczurów zarówno u samic, jak i samców stwierdzono białaczkę limfocytarną, która u narażanych zwierząt z obu grup występowała częściej niż u zwierząt kontrolnych. Okres latencji białaczki wynosił 53 ÷ 68 tygodni u samców i 60 ÷ 84 tygodnie u samic (tab. 9.). U szczurów narażanych (samców) wystąpiły także gruczolaki i gruczolakoraki komórek nabłonka kanalików nerkowych, oraz nowotwory z komórek śródmiąższowych jądra, których częstość występowania nie była statystycznie istotna w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (NTP 1986).

Białaczkę limfocytarną stwierdzono także u szczurów F344/DuCrj (obu płci), narażanych drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 340; 1 360 lub 4 080 mg/m³ (0; 50; 200; 600 ppm), 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu (JISA 1993; EPA 2012). Okres narażenia zwierząt wynosił 2 lata. Liczba zwierząt doświadczalnych z grup kontrolnych i narażanych wynosiła 50. Przeżywalność zwierząt narażanych obu płci była mniejsza w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej.

Białaczkę limfocytarną odnotowano: u 11/50 samców z grupy kontrolnej, u 14/50 z grupy, w której szczury były narażane na tetrachloroeten o stężeniu 340 mg/m³, u 22/50 zwierząt narażanych na tetrachloroeten o stężeniu 1360 mg/m³ i u 27/50 zwierząt narażanych na tetrachloroeten o stężeniu 4080 mg/m³ (EPA 2012; JISA 1993;).

U samic częstotliwość występowania białaczki limfocytarnej przedstawiała się następująco: 10/50 (zwierzęta z grupy kontrolnej), 17/50 (po stężeniu 340 mg/m³), 16/50 (po stężeniu 1 360 mg/m³) i 19/50 (po stężeniu 4 080 mg/m³). Wzrost przypadków białaczki wystąpił u wszystkich zwierząt obu płci, ale istotny statystycznie w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych był po narażeniu na tetrachloroeten o największym stężeniu. Ponadto u samic wystąpiły nowotwory gruczołu sutkowego: 3/50; 13/50; 1/50; 0/50. Istotny statystycznie wzrost tego nowotworu wystąpił u samic narażanych na tetrachloroeten o najmniejszej dawce (JISA 1993; EPA 2012).

Aplikacja na skórę

Myszom Ha:ICR Swiss, samicom (30 sztuk w grupie) nanoszono tetrachloroeten na skórę w dawce 18 lub 54 mg/kg mc. w 0,2 ml acetonu, 3 razy/tydz., przez co najmniej 63 tygodnie. Zwierzętom z grupy kontrolnej (30 sztuk) aplikowano na skórę 0,1 ml samego acetonu. Nie badano przeżywalności zwierząt. Odnotowano tylko jeden przypadek brodawczaka skóry u myszy narażanej na tetrachloroeten w małej dawce. U pozostałych zwierząt kontrolnych i narażanych z obu grup nie stwierdzono tego typu nowotworu (Van Duuren i in 1979). Interpretacja tych wyników jest ograniczona ze względu na małą liczebność zwierząt w grupach, krótki okres narażenia oraz niekompletne wyniki (w teście nie uwzględniono strat substancji ze względu na jej lotność).

Narażenie drogą dootrzewnową

Występowanie nowotworów płuc badano u samców myszy szczepu A/St (wiek 6 ÷ 8 tyg.) narażanych na tetrachloroeten (czystość związku ≥ 95%) drogą dootrzewnową. Myszy, po 20 sztuk w grupie, otrzymywały dootrzewnowe iniekcje tetrachloroetenu w trójkaprylinie. Tetrachloroeten podawano w dawkach: 80 (14 iniekcji); 200 lub 400 mg/kg mc. (24 iniekcje), 3 razy/tydzień (Theiss i in., 1977). Zwierzętom z grupy kontrolnej (50 sztuk) podano samą

trójkaprylinę. Po 24 tygodniach od pierwszej iniekcji myszy uśmiercano w celu przeprowadzenia badania histopatologicznego płuc. U narażanych zwierząt w stosunku do zwierząt kontrolnych nie stwierdzono nadwyżki nowotworów płuc. Badanie to posiada kilka ograniczeń, m. in.: małą liczebność zwierząt w grupach, krótki okres narażenia oraz to, że badany był tylko jeden narząd.

Rakotwórcze działanie metabolitów tetrachloroetenu

Samicom myszy ICR/Ha Swiss (30 zwierząt w grupie; wiek 6 ÷ 8 tygodni) nanoszono na skórę tlenek tetrachloroetenu (metabolit tetrachloroetenu) o objętości 5 µl (7,5 mg)/mysz, a następnie natychmiast podawano 0,1 ml acetonu 3 razy w tygodniu przez 65 tygodni albo drogą podskórnych iniekcji podawano tlenek tetrachloroetenu (500 µg/mysz w 0,05 ml trioktanoinu), 1 raz w tygodniu, przez 80 tygodni (Van Duuren i in., 1983). Zwierzętom kontrolnym nanoszono na skórę wyłącznie 0,1 ml acetonu. U myszy w miejscu aplikacji na skórę tlenku tetrachloroetenu istotnie wzrosła ($p = 0,014$) liczba przypadków nowotworów skóry (3/30; jeden rak kolczystokomórkowy skóry i dwa raki płaskonabłonkowe). Raków tych nie stwierdzono u zwierząt kontrolnych. Eksperti IARC uznali te wyniki za niemiarodajne, ponieważ okres półtrwania formy utlenionej tetrachloroetenu w roztworze wodnym wynosi zaledwie 11,5 min.

Przedstawione wyniki badań jednoznacznie wskazują na działanie rakotwórcze tetrachloroetenu u zwierząt doświadczalnych (myszy, szczury). Związek ten wywoływał: raka wątrobowokomórkowego, gruczolaki wątroby oraz białaczkę limfocyтарną (NCI 1977; Weisburger 1977; NTP 1986).

Wyniki badań działania rakotwórczego tetrachloroetenu na zwierzęta doświadczalne (narażane inhalacyjnie oraz drogą pokarmową) przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9.

Wyniki badań działania rakotwórczego tetrachloroetenu na zwierzęta doświadczalne

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia/warunki narażenia	Rodzaj nowotworu, przeżywalność, %	Piśmiennictwo
Myszy, B6C3F1, samce, grupa kontrolna: 20 zwierząt/ grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/ grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę	podanie dożołądkowe tetrachloroetenu w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 536; 1 072 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., przez 78 tygodni; czas obserwacji po zakończonym narażeniu – 12 tygodni	rak wątrobowo-komórkowy: 2/20, 32/49, 27/48; przeżywalność: – grupa kontrolna – 50%, – grupa narażana I – 38%, – grupa narażana II – 20%	NCI 1977; Weisburger 1977

cd. tab. 9.

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia/warunki narażenia	Rodzaj nowotworu, przeżywalność, %	Piśmiennictwo
Myszy, B6C3F1, samice, grupa kontrolna: 20 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę	podanie dożoładkowe tetrachloroetenu w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 386; 772 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., przez 78 tygodni., czas obserwacji po zakończonym narażeniu – 12 tygodni	rak wątrobowo-komórkowy: 0/20, 19/48, 19/48; przeżywalność: – grupa kontrolna – 90%, – grupa narażana I – 22%, – grupa narażana II – 14%	NCI 1977; <i>Weisburger 1977</i>
Szczury, Osborne-Mendel, samce, grupa kontrolna: 20 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę	podanie dożoładkowe tetrachloroetenu w oleju kukurydzianym w dawkach: 0, 472, 941 mg/kg mc./ dzień, 5 dni/tydz., przez 78 tygodni, czas obserwacji po zakończonym narażeniu – 32 tygodnie	nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania nowotworów pomiędzy grupą kontrolną i grupami narażanymi; przeżywalność: – grupa kontrolna – 10%, – grupa narażana I – 12%, – grupa narażana II – 4%	NCI 197; <i>Weisburger 1977</i>
Szczury, Osborne-Mendel, samice, grupa kontrolna: 20 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę	podanie dożoładkowe tetrachloroetenu w oleju kukurydzianym w dawkach: 0, 474, 949 mg/kg mc./ dzień, 5 dni/tydz., przez 78 tygodni, czas obserwacji po zakończonym narażeniu – 32 tygodnie	nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania nowotworów pomiędzy grupą kontrolną i grupami narażanymi; przeżywalność: – grupa kontrolna – 40%, – grupa narażana I – 34%, – grupa narażana II – 28 %	NCI 1977; <i>Weisburger 1977</i>
Myszy, B6C3F1, samce, grupa kontrolna: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę	narażenie drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 680; 1 360 mg/m ³ (0; 100; 200 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 2 lata	nowotwór wątrobowo-komórkowy: 12/49, 8/49, 19/50; rak wątrobowo-komórkowy: 7/49, 25/49, 26/50; nowotwór i rak wątrobowo-komórkowy (łącznie): 17/49, 31/49, 41/50; przeżywalność: – grupa kontrolna – 94%, – grupa narażana I – 50%, – grupa narażana II – 64%	NTP 1986
Myszy, B6C3F1, samice, grupa kontrolna: 49 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę	narażenie drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 680; 1 360 mg/m ³ (0; 100; 200 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 2 lata	rak wątrobowo-komórkowy: 1/48, 13/50, 36/50; nowotwór i rak wątrobowo-komórkowy (łącznie): 4/48, 17/50, 38/50; przeżywalność: – grupa kontrolna – 73%, – grupa narażana I – 62%, – grupa narażana II – 38%	NTP 1986

cd. tab. 9.

Gatunek, szczerp, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia/warunki narażenia	Rodzaj nowotworu, przeżywalność, %	Piśmiennictwo
Myszy, Crj:BDF1, samce, grupa kontrolna: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana III: 50 zwierząt/grupę	narażenie drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 68; 340; 1 695 mg/m ³ (0; 10; 50; 250 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 2 lata	nowotwór wątrobowo-komórkowy: 7/50, 13/50, 8/50, 26/50; rak wątrobowo-komórkowy: 7/50, 8/50, 12/50, 25/50; nowotwór i rak wątrobowokomórkowy (łącznie): 13/50, 21/50; 19/50; 40/50 w badanych narządach – naczyniaki (haemangioma) lub mięsaki śródbłonka naczyń krwionośnych (heamangiosarcoma), (łącznie): 2/50, 1/50, 6/50, 8/50; śledziona, mięsak śródbłonka naczyń krwionośnych (heamangiosarcoma): 1/50, 1/50, 3/50, 5/50; wątroba, mięsak śródbłonka naczyń krwionośnych (heamangiosarcoma): 1/50, 1/50, 5/50, 5/50; nowotwór gruczołu Harderiana: 2/50, 2/50, 2/50, 8/50; przeżywalność: – grupa kontrolna – 62%, – grupa narażana I – 70%, – grupa narażana II – 56%, – grupa narażana III – 46%	JISA 1993; EPA 2012
Myszy, Crj:BDF1, samice, grupa kontrolna: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana III: 50 zwierząt/grupę	narażenie drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 68; 340; 1 695 mg/m ³ (0; 10; 50; 250 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 2 lata	nowotwór wątrobowo-komórkowy: 3/50, 3/47, 7/49, 26/49; rak wątrobowo-komórkowy: 0/50, 0/47, 0/49, 14/49; nowotwór lub rak wątrobowokomórkowy (łącznie): 3/50, 3/47, 7/49, 33/49; naczyniaki krwionośne (haemangioma) lub mięsaki krwionośne śródbłonka naczyń (heamangiosarcoma) (łącznie): 1/50, 0/47, 2/49, 3/49; przeżywalność: – grupa kontrolna – 64%, – grupa narażana I – 57%, – grupa narażana II – 45%, – grupa narażana III – 34%	JISA 1993; EPA 2012

cd. tab. 9.

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia/warunki narażenia	Rodzaj nowotworu, przeżywalność, %	Piśmiennictwo
Szczury, F344, samce, grupa kontrolna: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę	narażenie drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 1 360 lub 2 720 mg/m ³ (0; 200; 400 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 2 lata	białaczka limfocytna: 28/50, 37/50, 37/50; gruczolaki i gruczolakoraki komórek nabłonka kanalików nerkowych (łącznie): 1/49, 3/49, 4/50; gruczolakoraki komórek nabłonka kanalików nerkowych: 0/49, 0/49, 2/50; glejak: 1/50, 0/50, 4/50; nowotwory z komórek śródmiąższowych jąder: 35/50, 39/49, 41/50; przeżywalność: – grupa kontrolna – 46%, – grupa narażana I – 40%, – grupa narażana II – 24%	NTP 1986
Szczury, F344, samice, grupa kontrolna: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę	narażenie drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 1 360 lub 2 720 mg/m ³ (0; 200; 400 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 2 lata	białaczka limfocytna: 18/50, 30/50, 29/50	NTP 1986
Szczury, F344/DuCrj, samce, grupa kontrolna: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana III: 50 zwierząt/grupę	narażenie drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 340; 1 360 lub 4 080 mg/m ³ (0, 50, 200, 600 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 2 lata	białaczka limfocytna: 11/50, 14/50, 22/50, 27/50; przeżywalność: – grupa kontrolna – 74%, – grupa narażana I – 68%, – grupa narażana II – 60%, – grupa narażana III – 56%	JISA 1993; EPA 2012
Szczury, F344/DuCrj, samice, grupa kontrolna: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana I: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana II: 50 zwierząt/grupę, grupa narażana III: 50 zwierząt/grupę	narażenie drogą inhalacyjną na tetrachloroeten o stężeniach: 0; 340; 1 360 lub 4 080 mg/m ³ (0, 50, 200, 600, ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., okres narażenia 2 lata	białaczka limfocytna: 10/50, 17/50, 16/50, 19/50; nowotwory gruczolu sutkowego: 3/50, 13/50, 1/50, 0/50; przeżywalność: – grupa kontrolna – 84%, – grupa narażana I – 68%, – grupa narażana II – 68%, – grupa narażana III: 68%	JISA 1993; EPA 2012

Jakościowa ocena rakotwórczości

W Unii Europejskiej zaklasyfikowano tetrachloroeten do substancji rakotwórczych kategorii zagrożenia 2, z przypisanym zwrotem: podejrzewa się, że powoduje raka (Rozporządzenie... 2008).

Według opinii ekspertów Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC 2014) istnieją ograniczone dowody rakotwórczego działania tetrachloroetenu na ludzi oraz wystarczające dowody działania rakotwórczego związku na zwierzęta doświadczalne (rak wątrobowokomórkowy, gruczolak

wątrobowokomórkowy oraz białaczka limfatyczna). Na podstawie istniejących danych grupa ekspertów IARC zaliczyła tetrachloroeten do czynników o przypuszczalnym działaniu rakotwórczym na ludzi (grupy 2A).

W ACGIH zaliczono tetrachloroeten do grupy A3, tj. do czynników o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi (ACGIH 2018).

W Niemczech tetrachloroeten został zaklasyfikowany do kategorii zagrożenia 3B, tj. substancji, w przypadku których badania przeprowadzone na

zwierzętach w warunkach *in vitro* dostarczyły dowodów ich działania rakotwórczego, jednak uzyskane dowody są niewystarczające dla zaklasyfikowania substancji do jednej z pozostałych kategorii (ACGIH 2018).

Ocena działania rakotwórczego tetrachloroetenu przez inne organizacje międzynarodowe:

- NIOSH – Ca (potencjalny kancerogen zawodowy), (ACGIH 2018),
- NTP – R (można przypuszczać, że będzie wykazywał działanie rakotwórcze u ludzi), (ACGIH 2018).

Ilościowa ocena rakotwórczości

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono ograniczone dowody działania rakotwórczego tetrachloroetenu na człowieka. Uzyskiwane w obserwacjach kohortowych nadwyżki zgonów i zachorowań na nowotwory w większości nie były istotne statystycznie i z tego powodu związek ten nie jest zaliczany do grupy czynników rakotwórczych dla ludzi. Badania epidemiologiczne również nie wykazały nadwyżek zgonów i zachorowań na raka, dlatego nie ma podstaw do przeprowadzenia ilościowej oceny rakotwórczości.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Ludzie

Do niekorzystnych skutków narażenia zawodowego ludzi na tetrachloroeten zaliczono: zaburzenia miesiączkowania, zmiany morfologiczne plemników i zmniejszoną płodność. Jednak uzyskane dowody z badań były niejednoznaczne (EPA 2012).

Wyniki uzyskane z badania populacji ogólnej (kobiety w ciąży – narażane na wodę pitną, zanieczyszczoną tetrachloroetenem i innymi rozpuszczalnikami) wskazują na związek pomiędzy narażeniem a wzrostem wad wrodzonych u narodzonych dzieci. Zdaniem EPA (2012) uzyskane wyniki badań z przedstawionych wcześniej badań nie są do końca miarodajne.

Istotny statystycznie wpływ narażenia na tetrachloroeten na wielkość ryzyka wystąpienia spontanicznych poronień (OR = 4,7; 1,1-21,1) wykazali Windham i in. (1991). Wartości OR wzrastały wraz z wielkością narażenia.

Z kolei przeprowadzone przez Taskinena i in. (1989) badania kliniczno-kontrolne wśród 6 000 fińskich

pracowników, narażanych na rozpuszczalniki organiczne, w tym tetrachloroeten, nie wykazały istotnej statystycznie zależności pomiędzy narażeniem ojców na tetrachloroeten i samoistnymi poronieniami u matek.

Podobnie Ahlborg (1990) w swoich badaniach nie wykazał istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka spontanicznych poronień, zgonów okołoporodowych, wad wrodzonych i małej masy urodzeniowej u potomstwa kobiet zatrudnionych w pralniach chemicznych, narażonych w 1. trymestrze ciąży na tetrachloroeten (112 kobiet narażonych i 232 kobiety w grupie kontrolnej).

Zwierzęta

Zwiększoną liczbę resorpcji płodów oraz ich uszkodzenia odnotowano u zwierząt narażonych drogą inhalacyjną na tetrachloroeten podawany o dużych stężeniach (EPA 2012).

Narażenie szczurów szczepu Sprague-Dawley i myszy Swiss-Webster na tetrachloroeten o stężeniu 2 060 mg/m³ przez 7 h dziennie, między 6. a 15. dniem ciąży spowodowało wyłącznie u myszy: zmniejszenie masy ciała płodów, wzrost liczby resorpcji płodów, istotny wzrost liczby płodów z opóźnieniami kostnienia mostka i kości pokrywy czaszki. U narażanych szczurów częstość resorpcji płodów wynosiła 9%, natomiast u zwierząt kontrolnych – 4% (Schwetz i in. 1975).

Zmiany behawioralne i neurochemiczne u potomstwa szczurów narażanych na tetrachloroeten o stężeniu 6 100 mg/m³, między 7. a 13. lub 14. a 20. dniem ciąży opisali Nelson i in. (1979). Stwierdzili m.in. zmniejszenie stężenia acetylocholino i dopaminy w mózgu 21-dniowego potomstwa. Zmian tych nie stwierdzono u noworodków.

Wpływ narażenia na tetrachloroeten na embriotoksyczność i teratogenność badano również na zarodkach kurzych (Elovaara i in. 1979). W badaniu tym wyznaczono wartość LD₅₀ na poziomie 16,6 mg/jajo. W zakresie dawek 0,83 ÷ 16,6 mg/jajo zanotowano różnego rodzaju deformacje płodów.

Działania embriotoksycznego i teratogennego tetrachloroetenu nie stwierdzono u płodów szczurów szczepu Wistar i Sprague-Dawley oraz u płodów królików nowozelandzkich narażanych na ten związek o stężeniu 3 390 mg/m³, przez 6-7 h dziennie w czasie ciąży (Hardin i in. 1981).

Podsumowanie

Wyniki badań epidemiologicznych nie wskazują jednoznacznie na wpływ tetrachloroetenu na rozrodczość człowieka, czy na działanie embriotoksyczne.

Wprawdzie działanie na rozrodczość, działanie embriotoksyczne i teratogenne tetrachloroetenu odnotowano w niektórych badaniach na zwierzętach doświadczalnych, ale narażonych na tę substancję w bardzo dużych stężeniach.

Z przedstawionych wyników badań epidemiologicznych oraz badań doświadczalnych na zwierzętach nie można wykluczyć działania embriotoksycznego i teratogennego tetrachloroetenu u ludzi.

Skandynawska grupa ekspertów proponuje aby, ze względu na możliwy wpływ tetrachloroetenu na rozrodczość, zaklasyfikować go do grupy substancji o możliwym działaniu embriotoksycznym i wpływie na rozrodczość człowieka (*Taskinen* 1995).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie

W warunkach narażenia zawodowego tetrachloroeten wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe i przez skórę. Dane literaturowe dotyczące wchłaniania tetrachloroetenu drogą pokarmową są ograniczone. Według raportu opisującego przypadkowe spożycie tetrachloroetenu wynika, że związek ten wchłania się bardzo szybko z układu pokarmowego (*Köppel* i in. 1985).

W przypadku podania tetrachloroetenu do żołądka szczura maksymalne jego stężenie we krwi odnotowano po 60 minutach od podania (*Pegg* i in. 1979).

Wchłanianie tetrachloroetenu w drogach oddechowych człowieka zachodzi bardzo szybko. Początkowo retencja par tetrachloroetenu w drogach oddechowych człowieka wynosi 74%, a następnie stopniowo spada, osiągając stałą wartość 62% po 2 h narażenia (*Bolanowska i Gołacka* 1972).

Podobne wartości uzyskano w badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na myszach narażonych drogą inhalacyjną na znakowany ^{14}C -tetrachloroeten (*Yllner* 1961). Wykazano, że wchłanianie tetrachloroetenu w drogach oddechowych rosło wraz ze wzrostem jego stężenia w powietrzu wdychanym i podczas wysiłku fizycznego organizmu (*Hake, Stewart* 1977).

Z kolei badania *Monstera* i in. (1979) przeprowadzone na ochotnikach narażonych na tetrachloroeten w zakresie stężeń $488 \div 976 \text{ mg/m}^3$ przez 4 h wykazały, że szybkość wchłaniania tego związku zależy w niewielkim stopniu od wentylacji płuc lub ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Szybkość wchłaniania maleje wraz z czasem narażenia, osiągając 75% wartości wyjściowej po 4 h od narażenia. Na początku narażenia są wchłaniane znaczne ilości

tetrachloroetenu, a następnie retencja w drogach oddechowych podczas trwania narażenia ulega zmniejszeniu. Jest to spowodowane niewielką wydajnością procesu biotransformacji (około 2% wchłoniętej dawki).

W innym badaniu ustalono, że stężenie tetrachloroetenu w moczu wykazuje dodatnią korelację z jego ilością wchłoniętą w drogach oddechowych zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku fizycznego (*Pezzagno* i in. 1988).

Wchłanianie ciekłego tetrachloroetenu przez skórę człowieka oceniano, mierząc wydalanie substancji macierzystej z powietrzem wydechowym. Po 40 min od aplikacji tetrachloronu na skórę maksymalne jego stężenie w powietrzu wydechowym wynosiło $2,1 \text{ mg/m}^3$ (*Stewart, Dodd* 1964).

Podobnie u myszy i świnek morskich wchłanianie ciekłego tetrachloroetenu przez skórę przebiega szybko. Po 30 min od aplikacji na skórę substancja osiągnęła stężenie maksymalne we krwi (*Tsuruta* 1975; *Jakobson* i in. 1982).

Wchłanianie ciekłego tetrachloroetenu przez skórę człowieka i zwierząt doświadczalnych zachodzi szybko, natomiast narażenie ludzi na pary tetrachloroetenu drogą skórną jest nieistotne statystycznie (*Riihimäki, Pfäffli* 1978).

Rozmieszczenie

Tetrachloroeten ze względu na duże powinowactwo do lipidów gromadzi się głównie w tkankach obfitujących. *Droz* i *Guillemain* (1986) wyznaczyli u człowieka współczynniki podziału tkanka/powietrze, które przedstawiają się następująco:

- krew – 13,6,
- tkanka bogato unaczyniona – 45,
- mięśnie i skóra – 29,
- tkanka tłuszczowa – 2 070.

U myszy i szczurów, którym podawano znakowany ^{14}C -tetrachloroeten dożołądkowo lub drogą inhalacyjną przez 6 h, wykazano największe jego ilości w: tkance tłuszczowej, nerkach i wątrobie, natomiast mniejsze ilości w: płucach, sercu i nadnerczach. Tetrachloroeten wiązał się nieodwracalnie z makrocząsteczkami wątroby. Proces ten przebiegał szybciej i wydajniej u myszy niż u szczurów. Nie obserwowano wiązania tetrachloroetenu z DNA (Schumann i in. 1980).

Badania na kurach narażanych przez krótki okres czasu na tetrachloroeten potwierdziły, że związek ten kumuluje się w tkance tłuszczowej i w tkankach bogatych w lipidy. Stężenie tetrachloroetenu w jajach i tkankach wzrastało wraz ze zwiększeniem poziomu tetrachloroetenu w paszy (Zimmerli i in. 1982).

Wyniki badań patomorfologicznych przeprowadzone na materiale ludzkim, pobranym pośmiertnie od osób zatrutych omyłkowo tetrachloroetenem, wskazują na rozmieszczenie substancji w: płucach, wątrobie, sercu, nerkach i mózgu oraz we krwi (Lukaszewski 1979; Levine i in. 1981; Garnier i in. 1996).

Tetrachloroeten ulega częściowej kumulacji w organizmie człowieka, o czym świadczy niewielki wzrost jego wydalania z powietrzem wydechowym w kolejnych dniach powtarzanego narażenia (Stewart i in. 1970; Hake, Stewart 1977).

Powtarzane, dzienne narażenie ochotników na tetrachloroeten drogą inhalacyjną wskazywało na kumulowanie się związku w organizmie. We krwi, przez kilka dni, odnotowano rosnące stężenia tetrachloroetenu będące wynikiem stopniowego uwalniania się związku z tkanek (Skender i in. 1991).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm

Podstawowe szlaki metaboliczne dla tetrachloroetenu, opisywane przez wiele lat w literaturze, zostały podsumowane w pracy Lash i Parker (1998; 2001) oraz w pracy Chiu i in. (2007).

Zgodnie z tymi danymi u ludzi i u zwierząt doświadczalnych metabolizm tetrachloroetenu zachodzi dwoma drogami, tj. za pośrednictwem monooksygenaz mikrosomalnych (MFO) oraz w wyniku procesu hydratacji i dechloracji (odszczepiania atomu chloru) z epoksydu. Wynikiem ostatniego procesu jest powstanie kwasu szczawiowego.

Wśród metabolitów tetrachloroetenu zidentyfikowano u myszy następujące związki chemiczne:

kwas trichlorooctowy (TCA), kwas szczawiowy i śladowe ilości kwasu dichlorooctowego (Yllner 1961), natomiast u ludzi narażonych zawodowo – kwas trichlorooctowy (TCA) oraz trichloroetanol (Birner i in. 1996).

Pierwszą i zarazem główną drogą biotransformacji tetrachloroetenu jest oksydacja przy udziale układu enzymatycznego monooksygenaz o funkcji mieszanej (MFO), którego cytochrom P-450 stanowi końcową oksydazę. Świadczy o tym m. in. stymulacja metabolizmu tej substancji przez induktory MFO – fenobarbital i Aroclor 1254 (Moslen i in. 1977). Tetrachloroeten jest utleniany początkowo do epoksydu, który ulega spontanicznemu przegrupowaniu do chlorku trichloroacetyl, a ten z kolei hydrolizuje do końcowego metabolitu – kwasu trichlorooctowego (TCA). Biotransformacja tetrachloroetenu wykazuje znaczne różnice gatunkowe, przebiega wydajniej u gryzoni niż u ludzi.

Ikeda i in. (1972) stwierdzili, że stężenie kwasu trichlorooctowego (TCA) w moczu osiąga plateau po narażeniu powtarzanym na tetrachloroeten o stężeniu powyżej 340 mg/m^3 . Sugeruje to wysycalność procesu biotransformacji tetrachloroetenu u człowieka.

Wydalanie

Wykazano, że zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych tetrachloroeten w postaci niezmienionej, jest wydalany głównie z powietrzem wydechanym.

U ludzi z powietrzem wydechowym usuwane jest $80 \div 100\%$ tetrachloroetenu (pobranej dawki) w postaci niezmienionej, natomiast z moczem są wydane małe ilości jego metabolitów (Chiu i in. 2007; Ikeda i in. 1972; Köppel i in. 1985; Monster i in. 1979).

Wyniki badań przeprowadzonych u ludzi wskazują na wielofazowe wydalanie tetrachloroetenu z powietrzem wydechowym, z początkowym okresem półtrwania od 5 do 20 min. Spowodowane to jest stopniowym uwalnianiem się tetrachloroetenu z różnych tkanek. Końcowy okres półtrwania wynosi około $50 \div 65 \text{ h}$ (Chien 1997; Guberan, Fernandez 1974; Monster i in. 1979;).

U szczurów wydalanie tetrachloroetenu cechuje kinetyka pierwszego rzędu z okresem półtrwania około 7 h (Pegg i in. 1979; Frantz, Watanabe 1983).

U szczurów po dożołądkowym lub inhalacyjnym podaniu znakowanego ^{14}C -tetrachloroetenu, 70% dawki oznaczono w powietrzu wydechowym w postaci niezmienionej, 3% jako ditlenek węgla, natomiast 23% w moczu i kale w formie zmetabolizowanej (Pegg i in. 1979).

U zwierząt doświadczalnych (szczury, myszy) eliminacja tetrachloroetenu zachodziła znacznie szybciej niż u ludzi. Z powietrzem wydechowym było usuwane ponad 99% tej substancji w ciągu 24 h (Pegg i in. 1979; Schumann i in. 1980). Wydalanie drogą płucną niezmiennego tetrachloroetenu zależy od gatunku zwierząt doświadczalnych oraz od zastosowanej dawki. Zwiększenie dawek tetrachloroetenu prowadziło do wzrostu stężenia substancji macierzystej w powietrzu wydechowym (Daniel 1963; Pegg i in. 1979). Potwierdza to hipotezę, że metabolizm substancji u szczura ulega wysyceniu.

Ostatnio przeprowadzone badania z użyciem modelu fizjologicznego PBPK, stanowiącego cenne narzędzie pozwalające ukierunkować prowadzone badania farmakokinetyczne, wykazały, że u szczurów 90 ÷ 95% tetrachloroetenu w postaci niezmiennego wydalana się z powietrzem wydechowym, a u myszy około 40 ÷ 80%, w zależności od drogi podania (narażenie na tetrachloroeten poniżej par nasyconych), (Chiu, Ginsberg 2011).

W moczu człowieka zidentyfikowano trichloro-metabolity (głównie kwas trichlorooctowy) stanowiące około 1 ÷ 3% pobranej dawki (Chiu i in. 2007; Essing i in. 1973; Fernandez i in. 1976; Monster i in. 1979; Stewart i in. 1970) oraz mniejsze

ilości połączeń metabolitów z glutationem (GSH), (Völkel i in. 1998). W badaniach tych wydalanie z moczem metabolitów trwało nie dłużej niż 3 ÷ 7 dni. Maksimum wydalania kwasu trichlorooctowego występowało pomiędzy 3. a 5. dniem narażenia na tetrachloroeten w zakresie stężeń 3 390 ÷ 10 848 mg/m³ (czas narażenia od 4 do 6 dni w warunkach kontrolowanych), (Tada 1969).

W warunkach kontrolowanego narażenia inhalacyjnego na tetrachloroeten w zakresie stężeń 475 ÷ 1 360 mg/m³ w ciągu 1 ÷ 8 h w moczu oznaczono poniżej 2% (wchłoniętej dawki) TCA (Fernandez i in. 1976; Hake, Monster 1979; Stewart 1977;). Ikeda i in. (1972) stwierdzili, że stężenie TCA w moczu osiąga stan plateau po narażeniu powtarzanym na tetrachloroeten o stężeniu powyżej 340 mg/m³. Sugeruje to wysycalność procesu biotransformacji tetrachloroetenu u człowieka.

Przy wykorzystaniu modelu fizjologicznego PBPK oszacowano, że wydalanie tetrachloroetenu drogą inhalacyjną wynosi 90 ÷ 99%, a w przypadku narażenia drogą pokarmową 81 ÷ 99% (Chiu, Ginsberg 2011).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm toksycznego działania tetrachloroetenu jest związany z wielokierunkowym działaniem samej substancji, jak również jej metabolitów. Neurotoksyczne i kardiotoxyczne skutki działania tetrachloroetenu są związane z substancją macierzystą, natomiast skutki: hepatotoksyczne, nefrotoksyczne i kancerogenne są następstwem działania jej metabolitów. Potwierdza to m. in. ścisła korelacja pomiędzy stopniem uszkodzenia wątroby i ilością metabolitów tetrachloroetenu wydalanych z moczem u myszy narażanych na ten związek (Buben, O'Flaherty 1985).

Nefrotoksyczne działanie metabolitów tetrachloroetenu u zwierząt doświadczalnych opisali Dekant i in. (1986). W nerkach badanych zwierząt wykazano powstawanie genotoksycznych metabolitów. Stwierdzono, że halogenoalkeny, w tym także tetrachloroeten, są sprzęgane z glutationem bez wcześniejszej oksydacji. Powstałe halogenoalkenocysteiny ulegają następnie rozszczepieniu, przy udziale beta-liazy, do reaktywnych tioli o silnym działaniu nefrotoksycznym.

Neurotoksyczne działanie tetrachloroetenu próbowano wyjaśnić na podstawie badań metabolizmu lipidów i grup acylowych w korze mózgu i hipokampie u myszokoczków mongolskich (ang. *Meriones unguiculatus*) narażanych na tetrachloroeten o stężeniu 914 mg/m³ przez 12 miesięcy. W badaniu stwierdzono jedynie zmniejszenie stężenia kwasu linolenowego w fosfatydylocholinie badanych struktur mózgu (Kyrklund i in. 1984). Nie można wykluczyć, że zmiany te mogą wpływać na czynność receptorów ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia biochemiczne mózgu w postaci zmniejszenia stężenia neurotransmiterów acetylocholino i dopaminy odnotowano w mózgu potomstwa szczurów, których matki w okresie ciąży narażano na tetrachloroeten (Nelson i in. 1979).

Tetrachloroeten za pośrednictwem metabolitów może wykazywać działanie mutagenne u ssaków. W wątrobie zachodzi sprzęganie tego związku z glutationem, a następnie aktywacja produktu sprzęgania w nerkach do metabolitów działających mutagenie.

Proces ten wykazuje zależność gatunkową (Green i in. 1990). Tetrachloroeten indukuje proliferację peroksysomów w wątrobie (Odum i in. 1988) oraz

mutacje w protoonkogenach nowotworów wątrobowych u myszy (Dekant i in. 1986).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Niewiele jest danych w literaturze o łącznym działaniu tetrachloroetenu z innymi substancjami chemicznymi. W badaniu metabolizmu u szczurów po podaniu tetrachloroetenu i 1,1,1-trichloroetanu stwierdzono 50-procentowe zahamowanie oksydacji tetrachloroetenu do trichloroetanolu (Koizumi i in. 1982).

W badaniach na szczurach szczepu Wistar wykazano zmniejszenie uszkodzeń wątroby wywoływanych podawaniem etanolu, po narażeniu na tetrachloroeten (Guglielmi i in. 1992).

W przeciwieństwie do wyników tych badań Stewart (1977) stwierdził, że narażenie na tetrachloroeten powoduje zmniejszenie tolerancji na etanol.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność stężenie-skutek dla ludzi i zwierząt przedstawiono w tabelach: 3., 4., 7. i 8.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce obowiązuje wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tetrachloroetenu na poziomie 85 mg/m^3 oraz wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 170 mg/m^3 z oznakowaniem „skóra” (Rozporządzenie... 2018). Jako podstawę proponowanej wartości NDS przyjęto neurotoksyczne działanie tetrachloroetenu obserwowane u ochotników, których narażano na tetrachloroeten przez 1 h. W badaniu tym wyznaczono wartość LOAEL na poziomie 685 mg/m^3 . Tetrachloroeten w wymienionym stężeniu wywołał nieznaczne objawy działania na ośrodkowy układ nerwowy w postaci bólu głowy i senności oraz niewielkiego stopnia podrażnienia oczu.

W Polsce jako dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB) przyjęto stężenie tetrachloroetenu we krwi włosniczkowej na poziomie $1,2 \text{ mg/l}$, $15 \div 20 \text{ min}$ po zakończeniu pracy, w $4. \div 5. \text{ dniu}$

narażenia jako ocenę ekspozycji skumulowanej z okresu ostatnich $3 \div 4 \text{ dni}$.

Eksperti SCOEL (SCOEL 2009) zaproponowali na podstawie dokumentacji, przygotowanej przez duński zespół ekspertów ds. wartości dopuszczalnych (DECOS 2004), wartość OEL tetrachloroetenu na poziomie 138 mg/m^3 (20 ppm), a wartość STEL – 275 mg/m^3 (40 ppm). W dokumentacji tej przyjęto wartość LOAEC dla działania na OUN i płuca zarówno z badań doświadczalnych na zwierzętach, jak i z badań przeprowadzonych u ochotników narażanych inhalacyjnie, która wynosi 678 mg/m^3 (100 ppm) a wartość NOAEC – 170 mg/m^3 (25 ppm). Wartość STEL wyprowadzono na podstawie wartości LOAEL z badań krótkoterminowych – $1\,500 \text{ mg/m}^3$ (218 ppm) i NOAEL – 750 mg/m^3 z doświadczeń inhalacyjnych (Rowe i in. 1952; Stewart i in. 1961). Ponadto eksperci SCOEL ustalili dwie wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym: BLV – $0,4 \text{ mg}$ tetrachloroetenu/l krwi oraz $20,7 \text{ mg/m}^3$

(3 ppm) tetrachloroetenu w wydychanym powietrzu. Oznakowali związek notacją „skin” i zaliczyli do grupy D rakotwórczości (niegenotoksycznych substancji rakotwórczych).

Podstawą normatywu ACGIH było działanie drażniące tetrachloroetenu na oczy oraz działanie na ośrodkowy układ nerwowy. W celu zminimalizowania wystąpienia takich subiektywnych objawów, jak odczuwanie dyskomfortu, bólu i zawrotów głowy, senności i zaburzeń koordynacji ruchu, które odnotowano podczas przewlekłego narażenia na tetrachloroeten o stężeniach 685 lub 1 378 mg/m³ (100 lub 200 ppm) wartość TWA eksperci ustalili na poziomie 170 mg/m³ (25 ppm), a wartość chwilową TLVSTEL na poziomie 685 mg/m³ (100 ppm). Eksperci ACGIH zaklasyfikowali tetrachloroeten pod względem działania rakotwórczego do grupy A3, tj. czynników o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi (ACGIH 2001). Ponadto eksperci ACGIH zaproponowali dwie wartości BEI przed zmianą roboczą: tetrachloroeten w powietrzu wydychanym – 20,7 mg/m³ (3 ppm) i tetrachloroeten we krwi – 0,5 mg/l (ACGIH 2009).

W Niemczech wartości MAK dla tetrachloroetenu ustalono na poziomie 69 mg/m³ i oznakowano notacją „skin” (DFG 2017). Za podstawę ustalenia

wartości MAK przyjęto działanie neurotoksyczne tetrachloroetenu uważane za skutek krytyczny. U ochotników powtarzane codziennie (4 h) narażenie inhalacyjne powodowało mały, ale znaczący wpływ na wzrokowe potencjały wywołane. Wartość NOAEC wynosiła 69 mg/m³ (10 ppm). Niemcy zaklasyfikowali tetrachloroeten pod względem działania rakotwórczego do grupy 3B, tj. substancji, w przypadku których badania w warunkach *in vitro* i badania na zwierzętach dostarczyły dowodów ich działania rakotwórczego, jednak uzyskane dowody są niewystarczające dla zaklasyfikowania substancji do jednej z pozostałych kategorii. W Niemczech jako biologiczny wskaźnik narażenia na tetrachloroeten (ang. *exposure equivalent for carcinogenic materials*, EKA) przyjęto jego stężenie 0,2 mg/l we krwi żyłnej, pobranej przed zmianą roboczą (DFG 2005).

Istniejące wartości normatywów higienicznych tetrachloroetenu w innych państwach przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10.

Wartości dopuszczalnych stężeń dla tetrachloroetenu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2018; DFG 2017; GESTIS 2018; Rozporządzenie... 2018; SCOEL 2009)

Państwo/ organizacja/ instytucja	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSch, mg/m ³ (ppm)	Uwagi
Australia	340 (50 ppm)	1 020 (150 ppm)	–
Austria	345 (50 ppm)	1 380 (200 ppm)	–
Belgia	172 (25 ppm)	695 (100 ppm)	–
Kanada - Ontario	172 (25 ppm)	695 (100 ppm)	–
Kanada - Quebec	170 (25 ppm)	685 (100 ppm)	–
Dania	70 (10 ppm)	140 (20 ppm)	–
Finlandia	70 (10 ppm)	–	–
Francja	138 (20 ppm)	275 (40)	–
Niemcy (AGS)	69 (10 ppm)	138 (20)	skóra; najwyższa dopuszczalna wartość chwilowa jako wartość średnia 15 min; kategoria rakotwórczości – grupa 3B
Niemcy (DFG)	69 (10 ppm)	138 (20)	najwyższa dopuszczalna wartość chwilowa jako wartość średnia 15 min; kategoria rakotwórczości grupa 3B; EKA: 0,2 mg/l krwi
Węgry	50	50	–

cd. tab. 10.

Państwo/ organizacja/ instytucja	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSch, mg/m ³ (ppm)	Uwagi
Irlandia	170 (25 ppm)	678 (100 ppm)	najwyższa dopuszczalna wartość chwilowa jako wartość średnia 15 min
Japonia	– (50 ppm)	–	–
Łotwa	69 (10)	–	–
Nowa Zelandia	335 (50 ppm)	1 005 (150 ppm)	–
Chiny	200	–	–
Polska (2011)	85	170	DSB: 1,2 mg tetrachloroetenu/l krwi włoszczykowej; skóra
Hiszpania	172 (25 ppm)	689 (100 ppm)	–
Szwecja	70 (10 ppm)	170 (25 ppm)	najwyższa dopuszczalna wartość chwilowa jako wartość średnia 15 min
Szwajcaria	138 (20 ppm)	275 (40 ppm)	najwyższa dopuszczalna wartość chwilowa jako wartość średnia 15 min
Wlk Brytania	345 (50 ppm)	689 (100 ppm)	–
USA:			Ca
- NIOSH	–	–	–
- OSHA	689 (100 ppm)	C 1378 (200 ppm) 2067 (300 ppm)*	–
- ACGIH (2001, 2009)	170 (25 ppm)	685 (100)	A3 – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi; BEI: 0,5 mg/l krwi (przed zmianą roboczą); BEI: 20,7 mg/m ³ (3 ppm) w wydychanym powietrzu (przed zmianą roboczą)
UE (dyr. 2017/164/UE)	138 (20 ppm)	275 (40)	najwyższa dopuszczalna wartość chwilowa jako wartość średnia 15 min
SCOEL/ SUM/133 (2009)	138 (20 ppm)	275 (40)	skóra, grupa rakotwórczości D; BLV: 0,4 mg/l krwi; BLV: 20,7 mg/m ³ (3 ppm) w wydychanym powietrzu

Objaśnienia:

OSHA: C – stężenie pułapowe; 5-minutowa największa wartość w dowolnych 3 h.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

U ludzi i u zwierząt skutkiem krytycznym działania tetrachloroetenu jest neurotoksyczność.

Przy ustaleniu wartości NDS tetrachloroetenu uwzględniono następujące dane:

- tetrachloroeten łatwo wchłania się drogą oddechową, po połknięciu oraz przez skórę,
- objawami toksyczności ostrej, inhalacyjnej, oprócz wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, jest działanie drażniące tetrachloroetenu na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych,
- badania pracowników pralni chemicznych w kierunku hepatotoksyczności wywołanej tetrachloroetenem nie dostarczyły żadnych

wyraźnych dowodów, jeżeli pracownicy byli narażeni na substancję o stężeniach poniżej 339 mg/m³ (50 ppm),

- podobnie, badania przeprowadzone pod kątem działania nefrotoksycznego tetrachloroetenu nie dostarczyły przekonujących dowodów w przypadku narażenia pracowników na tetrachloroeten w zakresie średnich stężeń 8,3 ÷ 156 mg/m³ (1,2 ÷ 23 ppm),
- w badaniach doświadczalnych na zwierzętach potwierdzono działanie rakotwórcze tetrachloroetenu; związek ten powodował raka wątroby u myszy oraz nowotwory kanałków nerkowych u samców szczura,

- niektóre badania sugerują, że tetrachloroeten może działać rakotwórczo również na ludzi, lecz wyniki tych badań nie są rozstrzygające. Interpretacja wyników uzyskanych z badań przeprowadzonych u ludzi jest utrudniona, ponieważ dotyczy najczęściej równoczesnego narażenia na inne rozpuszczalniki. Interpretację wyników utrudnia także niemożność kontroli czynników związanych z życiem człowieka,
- narażenie na tetrachloroeten nie stwarza ryzyka genotoksycznego dla ludzi, jest on niegenotoksycznym kancerogenem,
- wyniki badań epidemiologicznych nie wskazują jednoznacznie na wpływ tetrachloroetenu na rozrodczość człowieka, czy działanie embriotoksyczne. Wprawdzie wpływ na rozrodczość, działanie embriotoksyczne i teratogenne tetrachloroetenu odnotowano w niektórych badaniach na zwierzętach doświadczalnych, ale narażonych na tę substancję w bardzo dużych stężeniach.

Jako skutek krytyczny działania tetrachloroetenu przyjęto neurotoksyczne działanie opisane w literaturze (Rowe i in. 1952; Stewart i in. 1961; 1970). Badania wymienionych autorów są dobrze udokumentowane. Na podstawie wyników tych badań inne państwa/organizacje również ustaliły wartości normatywów higienicznych (Niemcy, Grupa Higienistów Amerykańskich oraz eksperci SCOEL). Za skutek krytyczny przyjęto działanie na ośrodkowy układ nerwowy, które jest uważane za działanie ostre, po którym następuje adaptacja organizmu. Zmiany adaptacyjne zostały opisane przez Stewarta i in. (1970). Ochotnicy narażeni na tetrachloroeten o stężeniu $1\ 356\ \text{mg}/\text{m}^3$ w czasie $1 \div 6,5\ \text{h}$, przez 5 kolejnych dni odczuwali zapach związku jako średnio silny (2/3 badanych). Pozostali badani odczuwali zapach jako bardzo silny podczas pierwszych 5 min narażenia na tetrachloroeten. Po 1 h narażenia 1/3 badanych nie odczuwał już zapachu. Podczas kolejnych dni narażenia zdolność odczuwania zapachu ulegała zmniejszeniu. Podczas 2 pierwszych godzin narażenia kilka osób zgłosiło niewielkie bóle i zawroty głowy, podrażnienie: spojówek oczu, nosa i gardła, 40% badanych odczuwało suchość gardła po 30 min narażenia, a u 20% badanych wystąpiło średniego stopnia podrażnienie oczu. Na uczucie senności uskarżało się 3 badanych od 4. dnia narażenia. Osoby doświadczające tych niepożądanych, subiektywnych

reakcji, związanych z działaniem drażniącym i z działaniem na układ nerwowy tetrachloroetenu, nie doświadczyły ich ponownie, podczas narażania w kolejnych dniach. Wykorzystanie wyników badań przewlekłych związanych z narażeniem zawodowym jest utrudnione, ponieważ trudno jest przypisać objawom konkretną wartość stężenia tetrachloroetenu (w badaniach tych podawane były przedziały stężeń).

Do wyliczenia wartości NDS tetrachloroetenu przyjęto wartość LOAEL równą $680\ \text{mg}/\text{m}^3$ (100 ppm), przy której u ochotników narażanych przez 1 h występowały nieznaczne objawy działania na ośrodkowy układ nerwowy w postaci bólu głowy i senności oraz niewielkie podrażnienie oczu (Rowe i in. 1952; Stewart i in. 1961; 1970).

Wartości NDS tetrachloroetenu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{UF} = \frac{\text{LOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{680}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} = 85 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3},$$

gdzie:

- UF – współczynnik niepewności,
- $A = 2$, związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
- $B = 1$, związany z różnicami międzygatunkowymi,
- $C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (działanie na OUN jest działaniem ostrym, następuje adaptacja organizmu),
- $D = 2$, zastosowano wartość LOAEL zamiast NOAEL,
- $E = 2$, współczynnik modyfikacyjny, ze względu na możliwe inne skutki w narażeniu przewlekłym (z przedstawionych wyników badań epidemiologicznych oraz badań doświadczalnych na zwierzętach nie można wykluczyć działania embriotoksycznego i teratogennego tetrachloroetenu, jak również działania rakotwórczego, które potwierdzono w badaniach na zwierzętach).

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń zaproponowano wartość NDS tetrachloroetenu na poziomie $85\ \text{mg}/\text{m}^3$, tj. na poziomie aktualnie obowiązującym w Polsce. Proponowana wartość powinna zabezpieczać pracowników również przed działaniem hepatotoksycznym i działaniem drażniącym na oczy.

Ze względu na działanie drażniące substancji zaproponowano wartość chwilową NDSCh na poziomie $170\ \text{mg}/\text{m}^3$, tj. na poziomie aktualnie

obowiązującym w Polsce oraz oznakowanie substancji w wykazie symbolem „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

W przypadku tetrachloroetenu, który wchłania się szybko przez skórę, istnieje szczególna potrzeba monitorowania biologicznego w celu zapewnienia najwyższego możliwego poziomu ochrony pracownika, dlatego zaproponowano również wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

W celu biologicznego monitorowania narażenia na tetrachloroeten zaleca się jego oznaczanie szczególnie we krwi niż w powietrzu wydychanym (Skender i in. 1991). Pomiar ten jest wiarygodny i zdaniem badaczy niemieckich został zaakceptowany przez środowisko naukowe i zawodowe. Zdaniem

grupy badaczy niemieckich nie zaleca się przyjęcia oznaczania stężenia tetrachloroetenu w powietrzu wydychanym jako wartości DSB, ponieważ nie istnieją praktyczne i niezawodne systemy pobierania próbek. Również duży wpływ na oznaczone wartości tetrachloroetenu w powietrzu wydychanym ma czas pobierania próbek, współpraca osoby badanej i trudności analityczne.

Korelacja pomiędzy narażeniem na tetrachloroeten w środowisku pracy a poziomem tetrachloroetenu we krwi jest bardzo dobrze udokumentowana (Henschler, Lehnert 1994; McKernan i in. 2008). W tabeli 11. przedstawiono korelację pomiędzy stężeniem tetrachloroetenu w środowisku pracy a jego poziomem we krwi (DFG 2005).

Tabela 11.

Korelacja pomiędzy stężeniem tetrachloroetenu w środowisku pracy a jego poziomem we krwi (DFG 2005)

Stężenie tetrachloroetenu w środowisku pracy, mg/m ³	Poziom tetrachloroetenu we krwi (próbki pobierano około 16 h po zakończeniu zmiany roboczej)
69	0,2
138	0,4
206	0,6
344	1,0

Przyjmując korelację pomiędzy narażeniem na tetrachloroeten w środowisku pracy a poziomem tetrachloroetenu we krwi, wyliczono wartość DSB. Jako DSB przyjęto stężenie tetrachloroetenu we krwi włośniczkowej równe 0,3 mg/l w próbce pobranej przed ostatnią zmianą roboczą, w 5. dniu pracy. Wyliczona wartość jest mniejsza niż ustalona wcześniej

w Polsce (1,2 mg tetrachloroeten/l krwi włośniczkowej). Zaproponowana wartość DSB odpowiada stężeniu tetrachloroeten w powietrzu środowiska pracy równym proponowanej wartości NDS, tj. 85 mg/m³.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2018). American Conference of Industrial Hygienists. Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, USA.

ACGIH (2001). Tetrachloroethylene. [W:] Baza danych. Documentation of the TLVs. Cincinnati, USA, 2018.

ACGIH (2009). Tetrachloroethylene. [W:] Baza danych. Documentation of the BEIs. Cincinnati, USA, 2018.

Ahlborg G. Jr. (1990). Pregnancy outcome among women working in laundries and drycleaning shops using tetrachloroethylene. Am. J. Ind. Med. 17, 567–575.

Altmann L., Neuhaan H.F., Kramer U., Witten J., Jermann E. (1995). Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighbourhoods of dry cleaning shops. Environmental Research 69, 83–89.

- Anttila A., Pukkala E., Sallmén M., Hernberg S., Hemminki K. (1995). Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *JOEM* 37, 797–806. *Standards* 21, 34–39.
- Aschengrau A., Ozonoff D., Paulu C., Coogan P., Vezina R., Heeren T., Zhang Y. (1993). Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts. *Arch. Environ. Health* 48, 284–292.
- Bartsch H., Malaveille C., Barbin A., Planche G. (1978). Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutanes produced by rodent or human liver tissues. *Arch. Toxicol.* 41, 249–277.
- Blair A., Stewart P.A., Tolbert P.E., Grauman D., Moran F.X., Vaught J., Rayner J. (1990). Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br. J. Ind. Med.* 47, 162–168.
- Blair A., Petralia S.A., Stewart P.A. (2003). Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Annals of Epidemiology* 13, 50–56.
- Birner G., Rutkowska A., Dekant W. (1996). N-acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine and 2,2,2-trichloroethanol: two novel metabolites of tetrachloroethene in humans after occupational exposure. *Drug. Metab. Dispos.* 24, 41–48 [PMID:8825189].
- Bolanowska W., Gołacka J. (1972). Wchłanianie i wydalanie czterochloroetyleny u ludzi w warunkach eksperymentalnych. *Med. Pracy* 23, 109–119.
- Bond G.G., McLaren E.A., Sabel F.L., Bodner K.M., Lipps T.E., Cook R.R. (1990). Liver and biliary tract cancer among chemical workers. *Am. J. Ind. Med.* 18, 19–24.
- Bonnet P., Francin J.M., Gradiski D., Raoult G., Zissu D. (1980). Determination de la concentration léthale 50 des principaux hydrocarbures aliphatiques chlorés chez le rat. *Ach. Mal. Prof. Med. Trav. Seew. Soc.* 41, 317–321.
- Brodkin C.A., Daniell W., Checkoway H., Echeverria D., Johnson J., Wang K., Sohaey R., Green D., Redlich C., Gretch D. i in. (1995). Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine* 52, 679–85.
- Buben J.A. i O'Flaherty E.J. (1985). Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 78, 105–122. DOI:10.1016/0041-008X(85)90310-2 PMID:2994252.
- Cai S.X., Huang M.Y., Chen Z. i in., (1991). Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health* 29, 111–121. DOI:10.2486/indhealth.29.111 PMID:1765547.
- Calvert G.M., Ruder A.M., Petersen M.R. (2011). Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup. Environ. Med.* 68, 709–716.
- Cavalleri A., Gobba F., Paltrinieri M. i in. (1994). Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett* 179, 162–166. DOI:10.1016/0304-3940(94)90959-8 PMID:7845613.
- Chiu W.A. i Ginsberg G.L. (2011). Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 253, 203–234. DOI:10.1016/j.taap.2011.03.020 PMID:214 6 6818.
- Chien Y.C. (1997). The influences of exposure pattern and duration on elimination kinetics and exposure assessment of tetrachloroethylene in humans [PhD thesis]. New Brunswick, NJ: Rutgers University [cyt. za: IARC 2014].
- Chiu W.A., Micallef S., Monster A.C., Bois F.Y. (2007). Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicol Sciences* 95, 23–36. DOI:10.1093/toxsci/kfl129 PMID:17032701.
- Chmielewski J., Tomaszewski R., Gołębiowski P., Kowalewski W., Kwiatkowski S.R., Szczekocki W., Winnicka A. (1976). Clinical observations of the occupational exposure to tetrachloroethylene. *Bull. Inst. Marit. Trop. Med. Gdynia* 27, 197–295.
- Coler H.R., Rossmiller H.R. (1953). Tetrachlorethylene exposure in a small industry. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 8, 227–233. PMID:13079324.
- Colleen H.A., Maronpot R.R., Pereira M.A., Foley J.F., Malarky D.E., Anderson M.W. (1994). Ras proto-oncogene activation in dichloroacetic acid, trichloroethylene- and tetrachloro-ethylene-induced liver tumors in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 15, 2255–2261.
- Daniel J.W. (1963). The metabolism of ³⁶Cl-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 12, 795–802. PMID: 14071536.
- DECOS (2003). Tetrachloroethylene (PER). Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 2003/04OSH.
- DECOS (2004). Tetrachloroethylene (PER) – 2. Health-based occupational exposure limit for short-term exposure. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 2004/03OSH.
- Dekant W., Metzler M., Henschler D. (1986). Identification of S-1,2,2-trichlorovinyl-N-acetylcysteine as a urinary metabolite of tetrachloroethylene: bioactivation through glutathione conjugation as a possible explanation of its nephrocarcinogenicity. *J. Biochem. Toxicol.* 1, 57–72. DOI:10.1002/jbt.2570010206 PMID: 3271876.
- DFG (2005). Deutsche Forschungsgemeinschaft Grenzwerte in biologischem Material Deckblatt zu Tetrachloroethylene. The MAK-Collection. Part II: BAT Value Documentations, Vol. 4. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft Copyright, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

- DFG (2017). Deutsche Forschungsgemeinschaft MAK Value Documentation Tetrachloroethylene in German language. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Vol 2, No 2, 1–108.
- Doherty R.E. (2000). A history of the production and use of carbon tetrachloride, tetrachloroethylene, trichloroethylene and 1,1,1-trichloroethane in the United States, Part 1 Historical background: carbon tetrachloride and tetrachloroethylene. *J. Environmental Forensics* 1, 69–81. DOI:10.1006/enfo.2000.0010.
- Droz P.O. i Guillemin M.P. (1986). Occupational exposure monitoring using breath analysis. *J. Occup. Med.* 28, 593.
- Dyrektywa Komisji (UE) 2017/164 z dnia 31 stycznia 2017 r. ustanawiająca czwarty wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego zgodnie z dyrektywą Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywy Komisji 91/322/EWG, 2000/39/WE i 2009/161/UE.
- Echeverria D., White R.F., Sampaio C. (1995). A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners. A possible relationship between clinical and preclinical effects. *JOEM* 37, 667–680.
- Elovaara E., Hemminki K., Vainio H. (1979). Effects of methylene chloride, trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and toluene on the development of chick embryos. *Toxicology* 12, 111–119.
- EPA (1985). Health Assessment Document for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene). US Environmental Protection Agency, Washington DC 20460.
- EPA (2012). Environmental Protection Agency. Toxicological review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) [CAS No. 127–18–4] in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/011F. Washington, DC, USA.
- Essing H.G., Schäcke G., Schaller K.H., Valentin H. (1973). Occupational medicine studies on the dynamics of perchloroethylene in the organism. *Med Welt* 24, 242–244. PMID:473169 0 [publication in German].
- Essing H.G. (1975). Field study on the hepato- and nephrotoxicity of perchloroethylene after long-term occupational exposure. *Schrift. Arbeitsmed., Sozialmed., Präventivmed.* 59 [publication in German] < SASP**, 10.1-9, 11.1-4.
- Fernandez J., Guberan E., Caperos J. (1976). Experimental human exposures to tetrachloroethylene vapor and elimination in breath after inhalation. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 37, 143–150. DOI:10.1080/0002889768507437. PMID:1266733.
- Ferroni C., Selis L., Mutti A., Folli D., Bergamaschi E., Franchini I. (1992). Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology* 13, 243–7.
- Franke W., Eggeling F. (1969). Clinico-statistical investigation of workers exposed to perchloroethylene in dry-cleaning establishments. *Med. Welt* 9, 453–460.
- Friberg L., Kylin B., Nystrom A. (1953). Toxicities of trichloroethylene and tetrachloroethylene in Fujiwara's pyridine-alkali reaction. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 9, 303–312.
- Frantz S.W., Watanabe P.G. (1983). Tetrachloroethylene: balance and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats by drinking-water administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69, 66–72. DOI:10.1016/0041-008X(83)90120-5 PMID:6857689.
- Garnier R., Bédouin J., Pépin G., Gaillard Y. (1996). Coin-operated dry cleaning machines may be responsible for acute tetrachloroethylene poisoning: report of 26 cases including one death. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 34, 191–197. DOI:10.3109/15563659609013769 PMID:8618253.
- Gennari P., Naldi M., Motta R., Nucci M.C., Giacomini C., Violante F.S., Raffi G.B. (1992). gamma-Glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene. *American Journal of Industrial Medicine* 21, 661–671.
- GESTIS (2018). International limit values [dostęp: wrzesień 2018: http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx].
- GIS (2018). Główny Inspektor Sanitarny. Dane według Stacji Sanitarnej-Epidemiologicznej w Bydgoszczy.
- Goldsworthy T.L., Popp J.A. (1987). Chlorinated Hydrocarbon-Induced Peroxisomal Enzyme Activity in Relation to Species and Organ Carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 225–233.
- Gradiski D., Bonnet P., Rault G., Magadur J.L., Francin J.M. (1978). Toxicité aiguë comparée par inhalation des principaux solvants aliphatiques chlorés. *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc.* 39, 249–257.
- Green T., Odum J., Nash J.A., Foster J.R. (1990). Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: an investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 103, 77–89.
- Guberan E., Fernandez J. (1974). Control of industrial exposure to tetrachloroethylene by measuring alveolar concentrations: theoretical approach using a mathematical model. *Br. J. Ind. Med.* 31, 159–167. PMID:4830767.
- Guglielmi G.L., Casini T., Bertelli A., Galmozzi E., Bertelli A.A. (1992). Effect of ethanol chronic use on hepatotoxicity in rats exposed to tetrachloroethylene. *Int. J. Tissue React.* 14, 281–5.
- Hake C.L., Stewart R.D. (1977). Human exposure to tetrachloroethylene inhalation and skin contact. *Environ. Health Perspect.* 21, 231–238.
- Hardin B.D., Bond G.P., Sikov M.R., Andrew F.D., Beliles R.P., Niemeier R.W. (1981). Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (Suppl. 4), 66–75.
- Haynes W.M. (2012). CRC Handbook of Chemistry and Physics (Internet Version). Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor and Francis, No. EPA/625/R-96/010b, 92nd Ed. [<http://www.epa.gov/osw/hazard/test-methods/sw846/pdfs/8260b.pdf>].

- Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., Speck W., Zeiger E. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag., Suppl.* 1, 3–142.
- Heineman E.F., Cocco P., Gomez M.R., Dosemeci M., Stewart P.A., Hayes R.B., Hoar Zahm S., Thomas T.L., Blair A. (1994). Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am. J. Ind. Med.* 26, 155–169.
- Henschler D., Lehnert G. (Eds) (1994). Tetrachloroethene. [W:] Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens – Critical data evaluation for BAT and EKA values, Vol. 1, VCH, Weinheim, pp. 139–151.
- Honma T., Hasegawa H., Sato M., Sudo A. (1980). Changes of free amino acid content in rat brain after exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Industrial Health* 18, 1–8.
- HSDB (2018). TOXNET profile from Hazardous Substances Data Base. Tetrachloroethylene [dostęp: wrzesień 2018; <https://toxnet.nlm.nih.gov>].
- IARC (1995). Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 63: 1–551. PMID:9139130.
- IARC (2014). Tetrachloroethylene. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 106, 219–350.
- Ikeda M., Otsuji H., Imamura T., Komoike Y. (1972). Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br. J. Ind. Med.* 29, 328–333. PMID:5044605.
- Ikeda M., Koizumi A., Watanabe T., Endo A., Sato K. (1980). Cytogenetic and cytokinetic investigations of lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. *Toxicol. Lett.*, 5, 251–256.
- Ikeda M., Imamura T. (1973). Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 31, 209–224.
- IPCS (1984). International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria* 31. Tetrachloroethylene. World Health Organization, Geneva 15–18.
- Jakobson I., Wahlberg J.E., Holmberg B., Johansson G. (1982). Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63, 181–187. DOI:10.1016/0041-008X(82)90039-4 PMID:7089968.
- Jalihal S.S., Barlow A.M. (1984). Leukaemia in dry cleaners (Letter to Editor). *J.R. Soc. Health* 104, 42.
- JISA (1993). Japan Industrial Safety Association. *Carcinogenicity Study of Tetrachloroethylene by Inhalation in Rats and Mice*. Hadano, Japan: Japan Industrial Safety Association.
- Karlsson J.E., Rosengren L.E., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1987). Effects of low-dose inhalation of three chlorinated aliphatic organic solvents on deoxyribonucleic acid in gerbil brain. *Scandinavian Journal of Work. Environment & Health* 13, 453–458.
- Kjellstrand P., Holmquist B., Kanje M. i in. (1984). Perchloroethylene: effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta pharmacologica et toxicologica* 54, 414–424.
- Kjellstrand P., Holmquist B., Jonsson I., Romare S., Mansson L. (1985). Effects of organic solvents on motor activity in mice. *Toxicology*, 35, 35–46.
- Klaassen C.D., Plaa G.L. (1966). Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 9, 139–151.
- Klaassen C.D., Plaa G.L. (1967). Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10, 119–131.
- Kylin B., Reichard H., Sümegi I., Yllner S. (1963). Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform, single exposure. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 20, 16–26.
- Kyrklund T., Alling C., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1984). Chronic effects of perchloroethylene on the composition of lipid and acyl groups in cerebral cortex and hippocampus of the gerbil. *Toxicol. Lett.* 22, 343–349. DOI:10.1016/0378-4274(84)90112-7 PMID:6485008.
- Kyrklund T., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1987). Lipid composition and fatty acid pattern of the gerbil brain after exposure to perchloroethylene. *Archives of Toxicology* 60, 397–400.
- Kyrklund T., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1988). Effects of exposure to Freon 11, 1,1,1-trichloroethane or perchloroethylene on the lipid and fatty-acid composition of rat cerebral cortex. *Scandinavian Journal of Work. Environment & Health* 14, 91–94.
- Kyrklund T., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1990). Long-term exposure of rats to perchloroethylene, with and without a post-exposure solvent-free recovery period: effects on brain lipids. *Toxicology Letters* 52, 279–85.
- Koizumi A., Kumai M., Ikeda M., (1982). In vivo suppression of 1,1,1-trichloroethane metabolism by coadministered tetrachloroethylene: an inhalation study. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 29, 196–199.
- Köppel C., Arndt I., Arendt U., Koeppe P. (1985). Acute tetrachloroethylene poisoning–blood elimination kinetics during hyperventilation therapy. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 23, 103–115. DOI:10.3109/15563658508990621 PMID:4057308.
- Kringstad K.P., Ljungquist P.O., de Sousa F., Stromberg L.M. (1981). Identification and mutagenic properties of some chlorinated aliphatic compounds in the spent liquor from kraft pulp chlorination. *Environ. Sci. Technol.* 15, 562–566.
- Lash L.H., Qian W., Putt D.A. i in, (1998). Glutathione conjugation of perchloroethylene in rats and mice in vitro: sex-, species-, and tissue-dependent differences. *Toxicol.*

- Appl. Pharmacol. 150, 49–57. DOI:10.1006/taap.1998.8402. PMID:9630452.
- Lash L.H., Parker J.C. (2001). Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol. Rev.* 53, 177–208.
- Lauwerys R., Herbrand J., Buchet J.P., Bernard A., Gaussin J. (1983). Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 52, 69–77.
- Levine B., Fierro M.F., Goza S.W., Valentour J.C. (1981). A tetrachloroethylene fatality. *Journal Forensic Sciences* 26, 206–209. PMID:7205186.
- Ling S., Lindsay W.A. (1971). Perchloroethylene burns (letter). *Br. Med. J.* 3, 115.
- Lynge E., Thygesen L. (1990). Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scand. J. Work Environ. Health* 16, 108–112.
- Lynge E., Andersen A., Rylander L., Tinnerberg H., Lindbohm M.L., Pukkala E., Romundstad P., Jensen P., Clausen L.B., Johansen K. (2006). Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environmental Health Perspectives* 114(2), 213–219.
- Lukaszewski T. (1979). Acute tetrachloroethylene fatality. *Clin. Toxicol.* 15, 411–415.
- McKernan L.T., Ruder A.M., Petersen M.R., Hein M.J., Forrester C.L., Sanderson W.T., Ashley D.L. i Butler M.A. (2008). Biological exposure assessment to tetrachloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Environmental Health* 87, 12, 1–10 [https://doi.org/10.1186/1476-069X-7-12].
- Mackler L.C., Phelps D.K. (1966). *JAMA* 197, 662–663.
- Mallin K. (1990). Investigation of a bladder cancer cluster in Northwestern Illinois. *Am. J. Epidemiol.* 132, 96–106.
- Mazza A. (1972). Enzyme modifications following experimental tetrachloroethylene intoxication. *Folia Med. (Naples)*, 55, 373–381.
- Monster A.C., Boersma G., Steenweg H. (1979). Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 42, 303–309. DOI:10.1007/BF00377784 PMID:422271.
- Moslen M.T., Reynolds E.S., Szabo S. (1977). Enhancement of the metabolism and hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene. *Biochemical Pharmacology* 26, 369–375.
- Müller C., Franke C., Wagner A. i in. (1989). Development of a rational monitoring strategy for workers exposed to tetrachloroethylene (publication in German). *Z Gesamte Hyg.* 35, 547–550. PMID:2555973.
- Mutti A., Alinovi R., Bergamaschi E., Biagini C., Cavazzini S., Franchini I., Lauwerys R., Bernard A.M., Roels H., Gelpi E., Rosello J., Ramis I., Price R.G., Taylor S.A., De Broe M., Nuyts G.D., Stolte H., Fels L.M., Herbort C. (1992). Nephropathies and exposure to per-chloroethylene in drycleaners. *The Lancet* 340, 189–193.
- Münzer M., Heder K. (1972). Results of the occupational medicinal and technical inspection of dry-cleaning establishments. *Zbl. Arbeitsmed.* 22, 133–138.
- NCI, National Cancer Institute (1977). Bioassay of Tetrachloroethylene for Possible Carcinogenicity (CAS No. 127-18-4), (NCI Tech. Rep. Ser. No. 13; NIH Publ. No. 77-813). Bethesda, MD, USA. US Department of Health, Education and Welfare.
- Nakatsuka H., Watanabe T., Takeuchi Y., Hisanaga N., Shibata E., Suzuki H., Huang Y., Chen Z., Qu Q.S., Ikeda M. (1992). Absence of blueyellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 113–117.
- NEG-DECOS (2003). Tetrachloroethylene (PER). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. Stockholm: National Institute for Working Life.
- Nelson B.K., Taylor B.J., Setzer J.V., Hornung R.W. (1979). Behavioral teratology of perchloroethylene in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 3(1–2), 233–250.
- NIOSH (1976). Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Tetrachloro-ethylene. U.S. Department of Health, Education, and Welfare.
- NTP, National Toxicology Program (1986). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene), (CAS No. 127–18–4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). National Toxicology Program Tech. Rep. Ser. 311, 1–197. PMID:1274 8718.
- Odum J., Green T., Foster J.R., Hext P.M. (1988). The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 92, 103–112.
- Olsen G.W., Hearn S., Cook R.R., Currier M.F., Allen S. (1989). Mortality experience of a cohort of Louisiana chemical workers. *J. Occup. Med.* 31, 32–34.
- O'Neil M.J., Heckelman P.E., Roman C.B. (2006). The Merck Index. 14th Ed. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co. Monograph Number 09639.
- Palacek I. (1970). So-called chemical asthma. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju* 21, 161–166 (cyt. wg NEG-DECOS 2003).
- Patel R., Janakiraman N., Johnson R., Elman J.B. (1973). Pulmonary edema and coma from perchloroethylene. *J. Am. Med. Assoc.* 223, 1510.
- Pegg D.G., Zempel J.A., Braun W.H., Watanabe P.G. (1979). Disposition of tetrachloro(14C)ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 51, 465–474. DOI:10.1016/0041-008X(79)90371-5 PMID:538758.

- Pezzagno G., Imbriani M., Ghittori S. (1988). Urinary concentration, environmental concentration, and respiratory uptake of some solvents. Effect of the work load. *Am. Ind. Hyg. Assoc.* 49, 546–552.
- Plaa G.L., Larson R.E. (1965). Relative nephrotoxic properties of chlorinated methane, ethane and ethylene derivatives in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 7, 37–44.
- Rampy L.W., Quast J.F., Leong B.K.J., Gehring P.J. (1985). Results of a Long-Term Inhalation Toxicity Study. Perchloroethylene in Rats. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Research, The Dow Chemical Co., Midland, MI; cited in U.S. Environmental Protection Agency: Drinking Water Criteria Document for Tetrachloroethylene. NTIS Pub. No. PB-86-118-114. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA.
- Ratnoff W.D., Gress R.E. (1980). The familial occurrence of polycythemia vera: report of a father and son, with consideration of the possible etiologic role of exposure to organic solvents, including tetrachloroethylene. *Blood*, 56, 233–236.
- Redmond S.F., Schappert K.R. (1987). Occupational dermatitis associated with garments. *J. Occup. Med.* 29(3), 243–244.
- Reichert D. (1983). Biological actions and interactions of tetrachloroethylene. *Mutat. Res.*, 123, 411–429.
- Rosengren L.E., Kjellstrand P., Haglid K.G. (1986). Tetrachloroethylene: levels of DNA and S-100 in the gerbil CNS after chronic exposure. *Neurobehavioural Toxicology and Teratology* 8, 201–206.
- Rowe V.K., McCollister D.D., Spencer H.C., i in. (1952). Vapor Toxicity of Tetrachloroethylene for Laboratory Animals and Human Subjects. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 5, 566–579.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU z dnia 03.07.2018 r., poz. 1286 [Polish legal act].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm. (Rozporządzenie Komisji (WE) nr 790/2009) [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006]. *Dz. Urz. UE* z dnia 31.12.2008 (L 353).
- Ruder A.M., Ward E.M., Brown D.P. (1994). Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. *J. Occup. Med.* 36, 867–874.
- Savolainen H., Pfaffli P., Tengen M., Vainio H. (1977). Biochemical and behavioural effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane. *Journal of Neuro-pathology and Experimental Neurology* 36, 941–949.
- Schreiber J.S. (1997). Transport of organic chemicals to breast milk: Tetrachloroethene case study. Washington, DC, USA: Taylor and Francis.
- Schreiber J.S., Hudnell H.K., Geller A. *Met i in.* (2002). Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect* 110, 655–664. DOI:10.1289/ehp.02110655 PMID:12117642.
- Schumann A.M., Quast J.F., Watanabe P.G. (1980). The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55, 207–219. DOI:10.1016/0041-008X(80)90082-4 PMID:74 23514.
- Schwetz B.A., Leong B.K.J., Gehring P.J. (1975). The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 32, 84–96.
- SCOEL/SUM/133 (2009). Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) Seeber A. (1989). Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicol. Teratol.* 11, 579–583.
- Seidel H.J., Weber L., Barthel E. i in. (1992). Hematological toxicity of tetrachloroethylene in mice. *Archives of toxicology* 66, 228–230.
- Seldén A.I., Ahlborg G. Jr. (2011). Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 84, 435–443.
- Seiji K., Jin C., Watanabe T., Nakatsuka H., Ikeda M. (1990). Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62, 171–176.
- Skender L.J., Karacić V., Prpić-Majić D. (1991). A comparative study of human levels of trichloroethylene and tetrachloroethylene after occupational exposure. *Arch. Environ. Health* 46, 174–178. doi:10.1080/00039896.1991.9 9374 4 6 PMID:2039273.
- Smythe H.F. Jr., Weil C.S., West J.S., Carpenter C.P. (1969). An exploration of joint toxic action: twenty-seven industrial chemicals intubated in rats in all possible pairs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14, 340–347.
- Solet D., Robins T.G. (1991). Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *American Journal of Industrial Medicine* 20, 601–614.
- Sparrow G.P. (1977). Connective tissue disorder similar to vinyl chloride disease in a patient exposed to perchloroethylene. *Clin. Exp. Dermatol.* 2, 17–22.

- Spirtas R., Stewart P.A., Lee J.S., Marano D.E., Forbes C.D., Grauman D.J., Pettigrew H.M., Blair A., Hoover R.N., Cohen J.L.* (1991). Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *Br. J. Ind. Med.* 48, 515–530.
- Stewart R.D., Arbor A., Gay H.H., Erley D.S., Hake C.L., Schaffer A.W.* (1961). Human exposure to tetrachloroethylene vapor. *Archives of Environmental Health* 2, 516–522.
- Stewart R.D., Dodd H.C.* (1964). Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through human skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 25, 439–466.
- Stewart R.D., Baretta E.D., Dodd H.C., Torkelson T.R.* (1970). Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch. Environ. Health* 20, 225–229. DOI:10.1080/00039896.1970.10665579 PMID:5411393.
- Stewart R.D.* (1977). Effects of Perchloroethylene/Drug Interaction on Behavior and Neurological Function. DHEW (NIOSH) Pub. No. 77-191; NTIS Pub. No. PB-83-174-607. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA.
- Storm J.E., Mazor K.A., Aldous K.M.* i in. (2011). Visual contrast sensitivity in children exposed to tetrachloroethylene [Erratum in: *Arch. Environ. Occup. Health* 66(4):250 *Arch. Environ. Occup. Health* 66, 166–177. DOI:10.1080/19338244.2010.539638 PMID:21864105.
- Strona internetowa [echa.europa.eu/pl/registration-dossier] Europejska Agencja Chemikaliów. *Tada O.* (1969). *J. Sci. Labour* 45, 757–760.
- Taskinen H.K., Anttila A., Lindbohm M.L., Sallmén M., Hemminki K.* (1989). Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 15, 345–352.
- Taskinen H.K.* (1995). Nordic criteria for reproductive toxicity. *JOEM* 37, 970–973.
- Theiss J.C., Stoner G.D., Shimkin M.B., Weisburger E.K.* (1977). Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters for pulmonary tumor in strain A mice. *Cancer Res.* 37, 2717–2720.
- Trevisan A., Maccà I., Rui F.* i in. (2000). Kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Biomarkers* 5, 399–409. DOI:10.1080/135475000750052411.
- Tsuruta H.* (1975). Percutaneous absorption of organic solvents: 1) comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice *Ind Health* 13, 227–236. DOI:10.2486/indhealth.13.227.
- TURI (2006). Perchloroethylene. [In:] Five Chemical Alternatives Assessment Study. Toxics Use Reduction Institute.
- Tuttle T.C., Wood G.D., Grether C.B.* (1976). Behavioral and neurological evaluation of workers exposed to perchloroethylene. Columbia (Final report a contract HSM 9/73/35 Westinghouse Behavioral Services Centre) [cyt. za: *Ikeda, Imamura* 1973].
- Tuttle T.C., Wood G.D., Crether C.B.*, i in. (1977). A behavioural and neurological evaluation of dry cleaners exposed to perchloroethylene. US DHEW/NIOSH Report No. 77–214.
- Vamvakas S., Herkenhoff M., Dekant W., Henschler D.* (1989). Mutagenicity of tetrachloro-ethylene in the Ames test - metabolic activation by conjugation with glutathione. *J. Biochem. Toxicol.* 4, 21–27.
- Van Duuren B.L., Goldschmidt B.M., Loewengart G.* i in. (1979). Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *Journal of the National Cancer Institute* 63, 1433–1439.
- Van Duuren B.L., Kline S.A., Seidman I.* (1983). Chemical structure and carcinogenicity relationships of some chloroalkene oxides and their parent olefins. *Cancer Res.* 43, 159–162. PMID: 6847764.
- Verplanke A.J., Leummens M.H., Herber R.F.* (1999). Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 41, 11–16.
- Vlaanderen J., Straif K., Ruder A., Blair A., Hansen J., Lynge E., Charbotel B., Loomis D., Kauppinen T., Kyyronen P., Pukkala E., Weiderpass E., Guha N.* (2014). Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a metaanalysis of drycleaning-worker studies. *Environ Health Perspect* 122, 661–666 [http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307055].
- Völkel W., Friedewald M., Lederer E.* i in. (1998). Biotransformation of perchloroethene: dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 153, 20–27. DOI:10.1006/taap.1998.8548. PMID:9875296.
- Vyskocil A., Emminger S., Tejral J., Fiala Z., Ettlerova E., Cermanova A.* (1990). Study on kidney function in female workers exposed to perchlorethylene. *Human and Experimental Toxicology* 9, 377–80.
- Wallis SAS (1986). Induction of single-strand breaks in DNA of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Toxicol. Lett.* 31, 31–35. DOI:10.1016/0378-4274(86)90191-8 PMID:3715914.
- Wang S., Karlsson J.E., Kyrklund T., Haglid K.* (1993). Perchloroethylene-induced reduction in glial and neuronal cell marker proteins in rat brain. *Pharmacol. Toxicol.* 72, 273–278. DOI:10.1111/j.1600-0773.1993.tb01649. PMID:8372046.
- Weisburger E.K.* (1977). Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environmental Health Perspectives* 21, 7–16. DOI:10.1289/ehp.77217/ PMID:206428.
- Windham G.C., Shusterman D., Swan S.H., Fenster L., Eskenazi B.* (1991). Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *Am. J. Ind. Med.* 20, 421–459.

Yllner S. (1961). Urinary metabolites of ¹⁴C-tetrachloethylene in mice. *Nature* 191:820.

Zimmerli B., Guler H.P., Schlatter Ch. (1982). Accumulation and excretion of perchloroethylene in laying hens after oral

administration. *Mitt. Geb. Lebensm. Hyg.* 73, 438454 [publication in German].

Adres do korespondencji/Contact details:

dr Renata Soćko

e-mail: socko@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA TETRACHLOROETEN

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska
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: wątrobę, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP), stężenie kreatyniny we krwi.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, badanie neurologiczne, w zależności od wskazań konsultacja psychologiczna.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP), stężenie kreatyniny we krwi, w zależności od wskazań neurologa badanie EEG i/lub przewodnictwo w nerwach obwodowych.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, błony śluzowe górnych dróg oddechowych

i oczu, badanie neurologiczne, w zależności od wskazań konsultacja psychologiczna.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP), stężenie kreatyniny we krwi, w zależności od wskazań neurologa badanie EEG i/lub przewodnictwo w nerwach obwodowych.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi podczas pracy w narażeniu na tetrachloroeten są: ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, wątroba, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na tetrachloroeten są:

- choroby ośrodkowego i obwodowego (polineuropatie) układu nerwowego,
- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby,
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych górnych dróg oddechowych i oczu.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

W badaniu okresowym wskazane jest oznaczenie wskaźnika narażenia – stężenia tetrachloroetenu we krwi.

