

Trichloroeten

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

Trichloroethylene. Documentation

mgr AGNIESZKA JANKOWSKA
e-mail: ajan@imp.lodz.pl
mgr KAROLINA BYSTRY
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: malgo@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS: 50 mg/m³

NDSCh: 100 mg/m³

NDSP: -

DSB: 20 mg kwasu trichlorooctowego/l moczu

Rakotw. kat. 2.

I - substancja o działaniu drażniącym

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6.10.2009 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.06.2010 r.

Słowa kluczowe: trichloroeten, Tri, NDS, narażenie zawodowe.

Keywords: trichloroethylene, Tri, MAC, occupational exposure.

¹ Najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) i najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh) trichloroetenu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń substancji szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2011, nr 274, poz. 1621.

² Metoda oznaczania stężenia trichloroetenu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach: PN-Z-04047-02: 1978 Ochrona czystości powietrza – Badania zawartości trójchloroetyleny – Oznaczanie trójchloroetyleny na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej bez wzbogacania próbki i z wzbogacaniem przy użyciu dwusiarczku węgla.

PN-Z-04325: 2006 Ochrona czystości powietrza – Oznaczanie chlorowanych węglowodorów alifatycznych na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej z pasywnym pobieraniem próbek.

³ Publikacja przygotowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Trichloroeten (Tri) jest lotną, przezroczystą, bezbarwną cieczą o słodkim eterycznym zapachu, zbliżonym do zapachu chloroformu. Substancja jest stosowana do odtuszczania metali oraz jako rozpuszczalnik. Pary trichloroetenu drażnią błony śluzowe nosa i gardła, powodują także podrażnienia skóry i oczu. U ludzi trichloroeten w warunkach narażenia inhalacyjnego działa hamująco na czynności ośrodkowego układu nerwowego i wywołuje: bóle i zawroty głowy, senność, nudności i utratę przytomności. Narażenie na trichloroeten o dużych stężeniach powodowało zgon. Trichloroeten wykazuje również działanie nefrotoksyczne oraz hepatotoksyczne.

Według danych Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, na działanie trichloroetenu w 2011 r. było narażonych 1239 pracowników, którzy byli zatrudnieni: przy ekstrakcji tłuszczów z nasion, czyszczeniu i odtuszczaniu metali, w przemyśle gumowym, farb i atramentów drukarskich oraz lakierów.

W 2010 r., zgodnie z danymi Głównego Inspektora Sanitarnego, 5 osób było narażonych na trichloroeten o stężeniach większych od obowiązującej wartości NDS, czyli 50 mg/m^3 , w tym 2 osoby były zatrudnione przy produkcji wyrobów metalowych, a 3 osoby – przy innej produkcji niesklasyfikowanej.

U zwierząt doświadczalnych głównymi skutkami narażenia inhalacyjnego na trichloroeten było: upośledzenie funkcji OUN, skutki nefrotoksyczne, hepatotoksyczne oraz wakuolizacja komórek Clara płuc u myszy.

W komórkach ssaków w warunkach *in vitro* czysty trichloroeten wywoływał: transformację komórek, wymianę chromatyd siostrzanych, mutację genów, lecz nie powodował aberracji chromosomów.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego trichloroetenu na ludzi. Wyniki kilku badań kohortowych ludzi narażonych zawodowo na trichloroeten wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na: nowotwory wątroby, przewodów żółciowych i nerek, a także na chłoniaka nieziarniczego.

Narażenie myszy na trichloroeten drogą pokarmową prowadziło do wzrostu częstości nowotworów wątroby. Związek indukował u myszy i szczurów także nowotwory o innej lokalizacji. Eksperci IARC zaliczyli trichloroeten do grupy 2A – grupy substancji prawdopodobnie kancerogennych dla ludzi.

Wyniki badań dotyczących wpływu trichloroetenu na rozrodczość ludzi nie dostarczyły jednoznacznych dowodów działania toksycznego związku. W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o wynikach badań epidemiologicznych dotyczących narażenia zawodowego na trichloroeten, w których ryzyko skutku teratogennego zależałoby znacząco od narażenia na tę substancję.

Trichloroeten jest dobrze wchłaniany wszystkimi drogami narażenia: w postaci par wchłania się w układzie oddechowym, a ciekły w przewodzie pokarmowym oraz przez skórę.

Metabolizm trichloroetenu w organizmie przebiega z udziałem cytochromu P-450 i glutationu. Główne metabolity trichloroetenu – trichloroetanol i kwas trichlorooctowy, są wydalane z moczem częściowo w postaci glukuronidów. Te dwa metabolity są stosowane jako biochemiczne wskaźniki narażenia. Część wchłoniętego trichloroetenu jest wydalana z powietrzem wydychanym w postaci niezmienionej. Wydalanie trichloroetenu z powietrzem oraz wydalanie metabolitów przebiega wielofazowo.

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) trichloroetenu ustalono na podstawie działania jego neurotoksycznego oraz nefrotoksycznego. Proponuje się utrzymanie obowiązującej wartości NDS trichloroetenu, czyli 50 mg/m^3 . Z uwagi na działanie drażniące substancji oraz działanie par trichloroetenu na OUN, proponuje się przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 100 mg/m^3 (2 razy wartość NDS). Proponuje się także utrzymanie dotychczas zalecanej wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) na poziomie 20 mg TCA/l moczu.

Zaleca się również oznakowanie związku literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym, „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz „Rakotw. kat. 2.” – substancja rakotwórcza kategorii 2.

Summary

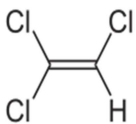
Trichloroethylene (Tri) is a volatile, colorless liquid with a sweetish odor resembling chloroform. Tri is mainly used in metal degreasing and as a solvent. Tri vapor is irritating to the eyes, nose, throat (mucous membranes) and skin. Human exposure to Tri results in CNS depression. Headache, dizziness, drowsiness, nausea, unconsciousness and death after exposure to very high concentrations have been observed. High doses of Tri produce hepatotoxicity and nephrotoxicity. After inhalation of Tri by laboratory animals, some adverse effects have been observed in CNS, liver, kidneys and Clara cells in mouse. In vitro studies in mammalian cells suggest that Tri can cause cell transformation, sister chromatid exchange, gene mutations but does not produce chromosomal aberrations. There is limited evidence in humans for the carcinogenicity of Tri. The results of cohort studies indicate excessive risk of liver, biliary duct

and kidney cancer and excessive risk of non-Hodgkin's lymphoma. Tri has produced liver tumours in mice after *per os* exposure as well as tumors at other sites in mice and rats. According to IARC, Tri is probably carcinogenic to humans (group 2A). The results of available studies show no consistent effects of Tri on the human reproductive system. To determine MAC value for Tri neurotoxicity and nephrotoxicity were adopted as a critical effect. The Expert Group for Chemicals Agents suggest maintaining the current MAC value of 50 mg/m³. Due to the irritating potential of Tri vapors to CNS, a STEL value of 100 mg/m³ (2 × MAC) has been proposed. It has been also proposed to label the substance with 'I' (irritant), Sk (substance can penetrate skin) and „Rakotw. kat. 2” (carcinogen category 2). The current BEI value of 20 mg TCA/l urine is maintained.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka trichloroetenu (US EPA 1985; The Merck... 1989; Linde 1993; Hansch, Leo 1995; Cheminfo 2003; SCOEL 2008; ACGIH 2012a; HSDB 2013):

– nazwa chemiczna	trichloroeten
– wzór sumaryczny	C ₂ HCl ₃
– wzór strukturalny	
– nazwa CAS	trichloroeten
– numer CAS	79-01-6
– numer RTECS	KX4560000
– numer indeksowy	602-027-00-9
– numer WE	201-167-4

– synonimy: trichloroetylen, Tri, 1,1,2-trichloroeten, trichlorek etylenu.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie trichloroetenu (Tri) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2002 (Dz. Urz. WE L 353)

Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Carc. 1B	H350	GHS08	H350		
Muta. 2	H341	GHS07	H341		
Eye Irrit. 2	H319	Dgr	H319		
Skin Irrit. 2	H315		H315		
STOT SE 3	H336		H336		
Aquatic Chronic 3	H412		H412		

Objaśnienia:

Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 1.B.

H350 – może powodować raka.

Muta. 2 – działanie mutagenne na komórki rozrodcze, kategoria zagrożeń 2.

H341 – podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne.

Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.

H319 – działa drażniąco na oczy.

Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

H315 – działa drażniąco na skórę.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3., działanie narkotyczne.

H336 – może wywoływać uczucie sennaści lub zawroty głowy.

Aquatic chronic 3 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria zagrożenia 3.

H412: działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. 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

Trichloroeten, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do 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 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1), został zaklasyfikowany jako:

– Rakotw. Kat. 2; R45 – substancja, którą rozpatruje się jako rakotwórczą dla człowieka, może powodować raka

– Muta. Kat. 3; R68 – substancja o możliwym działaniu mutagennym na człowieka, możliwe ryzyko powstawania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia człowieka

– Xi; R36/38 – działa drażniąco na oczy i skórę

– R52-53 – działa szkodliwie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się zmiany w środowisku wodnym

– R67 – pary mogą wywołać uczucie sennaści i zawroty głowy.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne trichloroetenu (Tri), (US EPA 1985; The Merck... 1989; Linde 1993; Hansch, Leo 1995; Cheminfo 2003; ECB 2004; SCOEL 2008; ACGIH 2012a; HSDB 2013):

– postać i wygląd	bezbarwna, niepalna, lotna ciecz o słodkim eterycznym zapachu, zbliżonym do zapachu chloroformu (próg wy-czuwalności 110 ÷ 164 mg/m ³)
– masa cząsteczkowa	131,5
– temperatura topnienia	-87 °C
– temperatura wrzenia	86 ÷ 88 °C
– temperatura samozapłonu	410 °C
– gęstość	w temp. 20 °C, 1,4642 g/cm ³
– gęstość par (powietrze = 1)	4,53 g/cm ³
– prężność par	90,8 hPa w temp. 25 °C; 77 hPa w temp. 20 °C
– stężenie pary nasyconej	423 440 mg/m ³ w temp. 20 °C
– współczynniki podziału oktanol/woda	log Pow 2,61
– rozpuszczalność w wodzie	1,1 g/l w temp. 25 °C
– rozpuszczalność:	w rozpuszczalnikach, łatwo rozpuszczalny w etanolu, eterze dietylowym, acetonie i chloroformie

– współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm odpowiada 5,47 mg/m³, 1 mg/m³ odpowiada 0,19 ppm.

W powietrzu pary trichloroetenu utleniają się pod wpływem promieniowania słonecznego do fosgeny i chlorku dichloroacetylu (US EPA 1985).

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Istnieje wiele metod produkcji trichloroetenu (Tri):

- chlorowanie acetyleny do 1,1,2,2-tetrachloroetanu przy użyciu katalizatorów: chlorku żelaza, chlorku fosforu lub chlorku antymonu, a następnie odchlorowodorowanie do trichloroetenu
- z etylenu lub 1,2-dichloroetenu przez niekatalityczne chlorowanie, przez reakcję dichlorku etylenu i innych C₂ węglowodorów z mieszaniną tlenu i chloru albo chlorowodoru
- bezpośrednie chlorowanie etylenu w warunkach beztlenowych (HSDB 2013).

Trichloroeten był stosowany jako środek przeciwbólowy w położnictwie oraz do narkozy. Obecnie jest używany jako rozpuszczalnik wielu produktów, m.in. insektycydów. Stosuje się go także w procesie odfuszczenia: w przemyśle meblarskim, wyrobów metalowych, w sprzęcie elektrycznym i elektronicznym oraz w sprzęcie transportowym. Używa się go również w: przemyśle drukarskim, szklarskim i papierniczym, osprzęcie hydraulicznym, samochodowym, jubilerskim i urządzeń elektrycznych oraz plastiku, a także do produkcji klejów (IARC 1995; HSDB 2013). Trichloroeten jest stosowany również do produkcji 1,1,1,2-tetrafluoroetanu i 1-chloro-

-2,2,2-trifluoroetanu oraz w laboratoriach badawczych (SCOEL 2008; ECB 2004).

Według IUCLID trichloroeten w Unii Europejskiej jest produkowany w ilości 51 000 ÷ 225 000 t rocznie, natomiast wg danych European Chlorinated Solvents Association (ECSA) w 1996 r. był produkowany w ilości 138 000 t. W UE około 400 ÷ 700 osób jest narażonych na trichloroeten podczas jego produkcji. Stężenia trichloroetenu w trakcie tego procesu utrzymywały się zwykle poniżej 54,7 mg/m³ (10 ppm). Narażenie pracowników stosujących trichloroeten w procesie czyszczenia i odfuszczenia metali zwykle nie przekraczało 109,4 mg/m³ (20 ppm), ale mogło także osiągnąć poziom 273,5 mg/m³ (50 ppm). Narażenie to może wzrosnąć chwilowo nawet do poziomu 2735 mg/m³ (500 ppm). Około 100 pracowników było narażonych na trichloroeten w trakcie produkcji 1,1,1,2-tetrafluoroetanu oraz

1-chloro-2,2,2-trifluoroetanu (ECB 2004).

Według danych z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, na działanie trichloroetenu w Polsce w 2011 r. było narażonych 1239 osób zatrudnionych przy: ekstrakcji tłuszczów z nasion oraz czyszczeniu i odfuszczeniu metali, a także w: przemyśle gumowym, farb i atramentów drukarskich oraz lakierów.

Zgodnie z danymi Głównego Inspektoratu Sanitarnego, 5 osób było narażonych w 2010 r. na trichloroeten o stężeniach większych od obowiązującej wartości NDS (50 mg/m³), w tym 2 osoby były zatrudnione przy produkcji wyrobów metalowych, a 3 osoby przy innej produkcji niesklasyfikowanej (GIS 2010).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Zatrucia ostre i podostre

Objawy ostrego zatrucia trichloroetenem (Tri) u ludzi to głównie upośledzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Skutki neurologiczne w postaci: zawrotów głowy, utraty czucia twarzy, trudności w przelknięciu, nudności czy utraty przytomności, obserwowano po narażeniu zawodowym na substancje o dużym, zwykle krótkotrwałym stężeniu trichloroetenu. W niektórych przypadkach trichloroeten działał toksycznie na nerw trójdzielny. Ostre zatrucia przemysłowe kończące się zgonem ujawniały w autopsji uszkodzenie wątroby (Toxicological... 1997).

Wiadomości o ostrych zatruciach u ludzi pochodzą głównie z zastosowania trichloroetenu do narkozy. Trichloroeten był stosowany jako anestetyk o stężeniach 27 350 ÷ 109 400 mg/m³ (Reynolds i in. 1989; ECB 2004). Po narażeniu na trichloroeten o stęże-

niach powyżej 82 050 mg/m³ opisywano przypadki występowania uszkodzenia wątroby. Narażenie inhalacyjne na trichloroeten o bardzo dużych stężeniach wywoływało arytmie serca (Dobkin, Byles 1963; Toxicological... 1997).

Jednorazowe narażenie ochotników na trichloroeten o stężeniu 1641 mg/m³ lub mniejszym powodowało niewielkiego stopnia skutki ze strony OUN: ból i zawroty głowy, senność (Stewart 1974; Vernon, Ferguson 1969; Stopps, McLaughlin 1967; ECB 2004; SCOEL 2008).

Ochotnicy narażeni na trichloroeten o stężeniu średnio 600 mg/m³ dwukrotnie przez 4 h zgłaszali: zawroty głowy, podrażnienie oczu oraz gorsze wyniki w testach psychofizjologicznych. Podobne wyniki uzyskano w grupie pracowników narażonych zawodowo na trichloroeten (Salvini i in. 1971; ECB 2004).

Narażenie ochotników na trichloroeten o stężeniach 273,5 lub 547 mg/m³ przez 6 h

spowodowało pojawienie się takich objawów upośledzenia funkcji OUN, jak: zmęczenie oraz zmniejszenie zdolności koncentracji (Ertle i in. 1972; ECB 2004).

Pięciu ochotników narażano przez 5 dni 7 h dziennie na trichloroeten o stężeniu 1090 mg/m³. Dwóch ochotników odczuwało suchość w gardle, a jeden z nich określił odczuwane skutki jako drażniące. Trzech ochotników narzekało na uczucie senności przy wykonywaniu określonych zadań w trakcie eksperymentu. Testy neurologiczne nie wykazały żadnych obiektywnych zmian (Stewart i in. 1970; SCOEL 2008). Simon (Simon i in. 1997) ekstrapolował wyniki otrzymane przez Stewarta (1970), używając modelowania farmakokinetycznego oraz symulacji Monte Carlo. W modelowaniu tym wzięto pod uwagę również kobiety, które są bardziej wrażliwe na skutki ze strony OUN po narażeniu na trichloroeten. Simon stwierdził, że narażenie na trichloroeten o stężeniu ≤ 165 mg/m³ powinno zabezpieczyć 99% kobiet przed skutkami ze strony OUN.

Trichloroeten rozkłada się pod wpływem światła i ciepła lub w kontakcie z silnymi zasadami na fosgen i dichloroacetylen (Mertens 1993; Saunders 1967; ECB 2004). Dlatego też niektóre skutki neurotoksyczne mogą być spowodowane działaniem produktów rozpadu związku (ECB 2004).

Zapach trichloroetenu jest wyczuwalny, gdy jego stężenia wynoszą 110 ÷ 164 mg/m³ (20 ÷ 30 ppm), (ECB 2004). Przyjęta przez AIHA granica wyczuwalności zapachu wynosi 450 mg/m³ (82 ppm), (AIHA 1997; SCOEL 2008). Jednak Abe (1988) ustalił ten poziom na 46 mg/m³ (8,4 ppm). Trichloroeten o dużych stężeniach (5360 mg/m³) ma zapach bardzo silny i nieprzyjemny, a po paru minutach narażenia obserwowano: bóle i zawroty głowy oraz podrażnienie nosa i oczu. Trichloroeten o stężeniu 10720 mg/m³ ma zapach trudny do zniesienia i powoduje silne podrażnienie nosa i gardła, a senność, zawroty

głowy i nudności występują w ciągu 5 min (Lemen 2001). Narażenie na trichloroeten o bardzo dużych stężeniach prowadzi do śmierci spowodowanej działaniem substancji na ośrodkowy układ nerwowy. Przypadki zgonów w przemyśle obserwowano w wyniku wdychania trichloroetenu o bardzo dużych stężeniach podczas procesu odtłuszczenia lub suchego prania (Toxicological... 1997).

Pojedyncze narażenie *per os* na trichloroeten w dawce około 450 mg/kg m.c. (20 ml) powodowało upośledzenie czynności OUN. Narażenie na większe dawki prowadziło do objawów ze strony: serca, wątroby i nerek (ECB 2004).

Trichloroeten jest substancją wykazującą działanie drażniące na skórę człowieka. Powtarzane narażenie może spowodować odtłuszczenie skóry i prowadzić do zaczerwienienia oraz w rzadkich przypadkach do złuszczonego zapalenia skóry (Schirren 1971; Bauer, Rabens 1974; ECB 2004). Trichloroeten zaaplikowany na przedramię ochotnika bez opatrunku przez 18 dni nie spowodował opuchlizny ani zaczerwienienia, gdyż substancja mogła szybko wyparować z miejsca nałożenia (Wahlberg 1984; ECB 2004).

W niektórych badaniach kliniczno-kontrolnych otrzymano pojedyncze wyniki dodatnie testów działania uczulającego trichloroetenu (Nakayama i in. 1988; Conde-Salazar i in. 1983; ECB 2004). Narażenie na trichloroeten jest związane z chorobą autoimmunologiczną – toczeniem rumieniowatym (*lupus erythematosus*), który może powodować zaczerwienienie skóry oraz inne reakcje skórne (Blossom i in. 2004; SCOEL 2008).

Zatrucia przewlekłe i podprzewlekłe

W badaniach przeprowadzonych przez Stewart (1974) kilku ochotników narażano na trichloroeten (Tri) o stężeniach 109 mg/m³ przez pierwszy tydzień, 545 mg/m³ przez drugi i trzeci tydzień oraz 1090 mg/m³ przez czwarty ty-

dzień. Nie zaobserwowano żadnych oznak działania toksycznego substancji oraz zmian w wynikach testów behawioralnych. Po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 1090 mg/m^3 zaobserwowano niewielkie zmiany w badaniu EEG (ECB 2004).

Badania epidemiologiczne

Podprzewlekłe i przewlekłe narażenie pracowników na trichloroeten (Tri) wywołuje takie same skutki neurologiczne, co po zatruciach ostrych.

Obserwowano zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego u 50 robotników narażonych na trichloroeten o stężeniach średnio $109 \div 218 \text{ mg/m}^3$ (stężenia chwilowe od $5,3$ do 1796 mg/m^3). Zaburzenia te obejmowały: zawroty i ból głowy, znużenie, parestezję, chwiejność emocjonalną, utratę pamięci oraz nietolerancję alkoholu. Objawy nasilały się wraz z długością narażenia (do 5 lat i dłuższe) i były znacząco częstsze, gdy średnie stężenia trichloroetenu przekraczały 218 mg/m^3 (Grandjean i in. 1955; ECB 2004).

W innym badaniu, spośród 70 robotników narażonych na trichloroeten, 1/3 narażonych skarżyło się na: bóle głowy, nudności i senność. Najwięcej przypadków zaburzeń ze strony OUN zaobserwowano u osób narażonych na trichloroeten o stężeniu chwilowym powyżej 200 mg/m^3 (Lilis i in. 1969; ECB 2004). Pracownik zatrudniony przez 20 lat przy odtłuszczaniu metali ($1 \div 2 \text{ h}$ dziennie) trichloroetenem o stężeniu $8 \div 175 \text{ mg/m}^3$ cierpiał na: bóle i zawroty głowy, nudności, zaniki pamięci oraz utracił czucie w rękach i nogach, które utrzymywało się przez 4 lata. Na tym stanowisku pracy zarejestrowano jednak znaczną częstość występowania trichloroetenu o dużych stężeniach (Kohlmüller, Kochen 1994; Toxicological ... 1997).

Rasmussen i in. (1993) zbadali 96 robotników narażonych na trichloroeten lub CFC113

(trichlorotrifluoroetan) w trakcie procesu odtłuszczania. Pracownicy zostali pogrupowani zgodnie z historią narażenia. Maksymalne stężenie kwasu trichlorooctowego (TCA) w moczu wynosiło $26,1 \text{ mg/l}$, natomiast średnie – $7,7 \text{ mg/l}$. Pod uwagę wzięto historię medyczną narażonych oraz przeprowadzono kilka testów psychometrycznych. Zmiany wykazane w testach występowały u 10% osób z grupy narażonej na trichloroeten o małym stężeniu, u 39% narażonych na związek o średnim stężeniu oraz u 63% narażonych na związek o dużym stężeniu. U 42 pracowników, którzy byli narażeni na trichloroeten, występowały zmiany (31/42 głównie, 7/42 wyłącznie). Średnie narażenie na trichloroeten w Danii w tego typu zakładach pracy w latach 1947-1987 nie przekraczało 274 mg/m^3 (50 ppm), (ECB 2004).

Przebadano 9 pracowników narażonych na trichloroeten o stężeniu średnio 208 mg/m^3 ($120 \div 360 \text{ mg/m}^3$). Wartości chwilowe wynosiły $420 \div 2023 \text{ mg/m}^3$. Z grupy narażonych 7 pracowników i 1 z grupy kontrolnej (9 osób) zgłaszali następujące objawy: zmęczenie, zawroty głowy, senność, podrażnienie oczu oraz skrócony oddech. Po 3 miesiącach narażenia na trichloroeten o mniejszym stężeniu (średnio 88 mg/m^3 , chwilowe 404 mg/m^3) zmniejszyła się liczba objawów zgłaszanych przez osoby narażone (Landrigan i in. 1987; ECB 2004).

W badaniu przekrojowym 70 pracowników narażonych na trichloroeten średnio przez 4 lata przebadano pod kątem zmian w nerkach. Średni poziom narażenia na trichloroeten został oszacowany na podstawie stężenia kwasu trichlorooctowego w moczu i wynosił 175 mg/m^3 ($2,7 \text{ mg/m}^3 \div 1367,5 \text{ mg/m}^3$), 60 osób było narażonych na trichloroeten o stężeniu poniżej $273,5 \text{ mg/m}^3$. U narażonych pracowników wykryto podwyższoną aktywność *N*-acetyloglukozamidazy (NAG) wydalanej z moczem oraz podwyższone stężenie albuminy (wskaźni-

ków działania toksycznego związku na nerki). Jednakże aktywność wydalanej *N*-acetyloglukozamidazy i stężenie albuminy nie były zależne ani od aktualnego stężenia kwasu trichlorooctowego w moczu, ani od lat pracy w narażeniu. Zaobserwowano wzrost aktywności α -transferazy *S*-glutationowej w moczu wraz ze wzrostem stężenia kwasu trichlorooctowego w moczu. W porównaniu z grupą kontrolną wzrost ten nie był istotny statystycznie. Stwierdzono ponadto wzrost stężenia kwasu mrówkowego oraz kwasu metylomalonowego w moczu zależny od wzrostu stężenia kwasu trichlorooctowego w moczu. Autorzy badania uważają, że metabolity trichloroetenu, a mianowicie kwasu trichlorooctowego i TCOH powodują deficyt witaminy B₁₂, co z kolei prowadzi do podwyższonego poziomu kwasu mrówkowego oraz kwasu metylomalonowego w moczu. Kwasy te powodują kwasicę metaboliczną w nerkach. Nie zaobserwowano jednak klinicznych objawów nefrotoksyczności. Autorzy badania stwierdzili, że uszkodzenie nerek jest możliwe po narażeniu na trichloroeten o stężeniu większym niż stężenia, na które byli narażeni pracownicy (Green i in. 2004; SCOEL 2008).

Nie zaobserwowano zwiększonej aktywności *N*-acetyloglukozamidazy u 25 robotników

narażonych na trichloroeten o stężeniu poniżej 33 ÷ 55 mg/m³ (6 ÷ 10 ppm), (Seldén i in. 1993; SCOEL 2008).

Elektrokardiogramy pracowników narażonych na trichloroeten o stężeniach 204 ÷ 922 mg/m³ przez 1 ÷ 5 lat nie wskazywały na szkodliwe działanie związku na serce (Toxicological ... 1997).

Grupa 35 pracowników sektora drukarskiego narażonych co najmniej 3 lata na trichloroeten została przebadana pod kątem zmian o podłożu immunologicznym. Wyniki badań porównano z wynikami badań wewnętrznej i zewnętrznej grupy kontrolnej. Stężenie trichloroetenu w powietrzu wynosiło 35±14 mg/m³. Stężenie kwasu trichlorooctowego w moczu w grupie osób narażonych wynosiło 13,3±5,9 mg/g kreatyniny, natomiast w grupie kontrolnej – 0,02±0,02 mg/g. U narażonych obserwowano wzrost poziomu cytokinin typu 1 oraz spadek poziomu cytokinin typu 2 (Lavicoli i in. 2005; SCOEL 2008).

Pozostałe badania epidemiologiczne były ukierunkowane głównie na wykrycie zależności między narażeniem zawodowym na trichloroeten i stwierdzonymi przypadkami nowotworów, dlatego zostały opisane w rozdziale: Działanie rakotwórcze na ludzi.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i podostra

Po narażeniu szczurów na trichloroeten (Tri) przez 4 h stężenie śmiertelne (LC₅₀) wynosiło 65 000 mg/m³ (12 000 ppm), a u myszy – 46 000 mg/m³ (8450 ppm), (Friberg i in. 1953; Siegel i in. 1971; SCOEL 2008). Głównymi objawami toksyczności trichloroetenu było: upośledzenie funkcji OUN, niewydolność oddechowa, a także podrażnienie oczu i dróg oddechowych (Greim 1996; SCOEL 2008). Ostre narażenie zwierząt przez drogi odde-

chowe wywoływało: uszkodzenie nerek i serca, toksyczne zmiany w wątrobie oraz objawy uczuleniowe. Po narażeniu na związek o małym stężeniu u szczurów objawy działania toksycznego związku nie wystąpiły, natomiast u myszy wykryto zmiany w płucach. Zaobserwowano wakuolizację komórek Clara po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 109 mg/m³ (20 ppm) i większym, wraz z piknozą nabłonka oskrzelikowego i ogniskową utratą nabłonka po narażeniu na związek o większych stężeniach (Odum i in. 1992; SCOEL 2008). U

myszy zmiany w komórkach Clara płuca mogły być związane z nagromadzeniem aldehydu trichloroocetowego, metabolitu trichloroetenu, gdyż myszy mają ograniczoną zdolność do przemiany tego metabolitu.

Na podstawie wyników dużej liczby badań przeprowadzonych na myszach wykazano, że ich płuca wykazują szczególną wrażliwość na trichloroeten (Forkert i in. 1985; Forkert, Troughton 1987; Forkert, Birch 1989; Villaschi i in. 1991; SCOEL 2008).

Jednorazowe inhalacyjne narażenie szczurów na trichloroeten o stężeniu 4372 mg/m³ (800 ppm) przez 6 h wywołało: zmniejszenie aktywności motorycznej zwierząt, szybsze męczenie się oraz zmianę zachowania w labiryncie T. Trichloroeten o stężeniu 2188 mg/m³ (400 ppm) u szczurów nie wywołał takich objawów (Grandjean 1960; 1963; Grandjean, Battig 1964; Wolff 1976; SCOEL 2008). Medianę stężenia śmiertelnego dla szczurów narażonych na trichloroeten przez 8 h ustalo-

no na poziomie 547 mg/m³ (Siegel i in. 1971; SCOEL 2008).

Dawkę śmiertelną (LD₅₀) dla trichloroetenu podawanego *per os* zwierzętom ustalono między 5400 a 7200 mg/kg m.c. dla szczurów oraz 2900 mg/kg m.c. dla myszy (ECB 2004). U zwierząt stwierdzono objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (Jones i in. 1958; SCOEL 2008). Dawka śmiertelna (LD₅₀) trichloroetenu podawanego dootrzewnowo szczurom wynosiła 1282 mg/kg m.c., a u myszy – 3000 mg/kg m.c. Po dożylnym podaniu szczurom związku stężenie śmiertelne wynosiło 2725 mg/kg m.c., natomiast u myszy 33,9 mg/kg m.c. (RTECS 2013).

U królików wartość LD₅₀ po podaniu na skórę wynosiła 29 000 mg/kg m.c., a u myszy – 16 000 mg/kg m.c. (Smyth i in. 1962; 1969; SCOEL 2008).

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych dla trichloroeten przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych trichloroetenu (Tri), (SCOEL 2008; HSDB 2013; RTECS 2013; CHEMIDPLUS 2013; CHEMINFO 2009)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość (LD ₅₀ lub LC ₅₀)
Szczur	inhalacyjna	(4 h) 65 000 mg/m ³ (6 h) 4372 mg/m ³ (8 h) 547 mg/m ³
	<i>per os</i>	5400 mg/kg 7200 mg/kg
	dootrzewnowa	1282 mg/kg
	dożylna	2725 mg/kg
Mysz	inhalacyjna	(4 h) 46 000 mg/m ³ (10 h) 30 085 mg/m ³
	<i>per os</i>	samice 2443 mg/kg; samce 2402 mg/kg 2900 mg/kg
	dootrzewnowa	3000 mg/kg
	dożylna	33,9 mg/kg
Królik	dermalna	16 000 mg/kg
	dermalna	29 000 mg/kg

TOKSYCZNOŚĆ PRZEWLEKŁA I PODPRZEWLEKŁA

Szereg gatunków zwierząt narażano 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez około 6 miesięcy na trichloroeten (Tri) o różnych stężeniach. Po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 2188 mg/m^3 u szczurów obserwowano wzrost masy wątroby i nerek, a u samców szczurów – spadek masy ciała. Po narażeniu na związek o stężeniu $16\,410 \text{ mg/m}^3$ u szczurów i królików stwierdzono wzrost masy wątroby i nerek. Króliki wykazywały niewielki przyrost masy wątroby. Trichloroeten o stężeniu 2188 mg/m^3 nie wywoływał żadnych objawów u badanych małp. U świnek morskich po narażeniu na związek o stężeniu 1094 mg/m^3 obserwowano zahamowanie wzrostu. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań można stwierdzić, że wartości NOAEL dla poszczególnych gatunków zwierząt wynosiły: 2188 mg/m^3 (u małp); 1094 mg/m^3 (u szczurów i królików); 547 mg/m^3 (u świnek morskich). Trichloroeten o stężeniu 547 mg/m^3 u żadnego gatunku zwierząt nie spowodował znaczących zmian (Adams i in. 1951; HSDB 2013).

Szczury Sprague-Dawley narażano na trichloroeten o stężeniach: 0; 546; 1640 lub

3280 mg/m^3 przez 104 tygodnie. Stwierdzono kariomegalię komórek kanalików nerkowych u blisko 20% samców w grupie narażonej na związek o stężeniu 1640 mg/m^3 i 80% w grupie samców narażonych na związek o stężeniu 3280 mg/m^3 . Wartość NOAEL dla działania toksycznego trichloroetenu na nerki wynosiła 546 mg/m^3 (Maltoni i in. 1986; SCOEL 2008).

Szczurom Sprague-Dawley podawano zgłębnikiem przez 52 tygodnie dawki: 0; 50 lub 250 mg/kg m.c. trichloroetenu. Kariomegalię komórek kanalików nerkowych stwierdzono u 14/30 samców z grupy narażonej na dawkę 250 mg/kg m.c. trichloroetenu (Maltoni i in. 1986; SCOEL 2008). Objawy nefrotoksyczności zaobserwowano również na podstawie wyników badań na szczurach: ACI, August, Marshall i Osborne-Mendel, którym przez 103 tygodnie podawano zgłębnikiem dawki: 0; 500 lub 1000 mg/kg m.c. trichloroetenu. Zmiany w nerkach o charakterze cytomegalii stwierdzono u ponad 80% narażanych szczurów, natomiast toksyczną nefropatię u 17 ÷ 80% narażanych zwierząt (NTP 1988; NTP 1990).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA

Działanie mutagenne

Handlowy trichloroeten (Tri) może zawierać stabilizator (epichlorohydrynę), który jest mutagenem, dlatego ważne jest, aby w doświadczeniach używać czystego związku. Czysty trichloroeten nie indukował: aberracji chromosomalnych, dominujących mutacji letalnych, wymiany siostrzanych chromatyd lub nieplanowych syntez DNA u gryzoni. Czysty trichloroeten nie indukował także mutacji genów w komórkach ludzkich (IARC 1995; SCOEL 2008).

W komórkach zwierząt w warunkach in vitro czysty trichloroeten wywoływał: transformację komórek, wymianę chromatyd sio-

strzanych, mutację genów, lecz nie powodował aberracji chromosomów (IARC 1995).

Podawanie zwierzętom trichloroetenu drogą *per os* lub podanie dootrzewnowe nie dało jednoznacznych wyników w odniesieniu do wiązania kowalencyjnego z DNA w wątrobie myszy i szczura. Podawany *per os* lub przez drogi oddechowe trichloroeten nie wywoływał nieplanowej syntezy DNA (UDS) w hepatocytach myszy ani wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) w limfocytach śledziony myszy lub limfocytach szczura. Trichloroeten nie indukował mikrojąder w szpiku kostnym po podaniu dootrzewnowym lub po podaniu przez drogi oddechowe w limfocytach i spermatocy-

tach myszy lub w sznurzych limfocytach. Zaaplikowanie trichloroetenu wywołało zmienne wyniki dla pojedynczych pęknięć nici DNA lub powstawanie nietrwałych miejsc zasadowo labilnych w wątrobie myszy (podawanie dootrzewnowo lub *per os*) i wzrost występowania polichromatycznych jąder w erytrocytach myszy narażanych *per os* oraz sznurów narażanych przez drogi oddechowe (SCOEL 2008).

U sznurów narażanych na trichloroeten o stężeniu 26 800 mg/m³ przez 6 h dziennie (czystość Tri 99%) i u myszy po narażeniu drogą pokarmową na dawki 375 do 3000 mg/kg (czystość Tri 99,5%) obserwowano zależny od stężenia/dawki wzrost mikrojąder w czerwonych ciałkach krwi szpiku kostnego (*Kligerman* i in. 1994; *Duprat, Gradiski* 1980; SCOEL 2008; IARC 1995). W komórkach bakterii uzyskiwano wyniki negatywne. Wyniki badań w warunkach *in vivo* zwierząt były niejednoznaczne (IARC 1995). Większość testów indukcji mikrojąder w szpiku kostnym u sznurów dało wynik negatywny (*Wilmer* i in. 2005; SCOEL 2008), co zmniejsza znaczenie wcześniejszych wyników dodatnich (*Kligerman* i in. 1994; SCOEL 2008).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Badania epidemiologiczne dotyczące działania rakotwórczego trichloroetenu (Tri) nie dały podstaw do stwierdzenia, że związek działa rakotwórczo na ludzi.

Retrospektywne badania *Spirtas* i in. (1991), które objęły 14 457 pracowników naprawiających samoloty w okresie 30 lat, nie wykazały żadnego związku między narażeniem na trichloroeten a częstością występowania nowotworów. Podobnie w badaniach porównawczych przypadków przeprowadzonych przez *Paddle* (1983) oraz *Novotna* i in. (1979) nie znaleziono zależności między zachorowaniem na nowotwór wątroby a narażeniem na trichloroeten. W Szwecji 1727 pra-

cowników objęto badaniem kohortowym. Narażenie określono na podstawie wydalania kwasu trichlorooctowego z moczem. Średnie stężenie trichloroetenu wynosiło 82 mg/m³. Nie stwierdzono nadmiernej umieralności z powodu chorób nowotworowych. Standaryzowany wskaźnik częstości występowania (*SIR*) nowotworów wątroby i dróg żółciowych wynosił 1,4 (C.I. 0,4 ÷ 3,6), dla nowotworów nerek 1,2 (C.I. 0,5 ÷ 2,5), dla chłoniaka niezziarniczego (*non-Hodkin's lymphoma*, NHL) 1,6 (C.I. 0,5 ÷ 3,6), (*Axelsson* i in. 1978; 1994; IARC 1995).

Badanie kohortowe przeprowadzone przez *Anttila* i in. (1995) w Finlandii obejmowało 3089 narażonych pracowników. Nie stwierdzono wzrostu częstości zgonów z powodu nowotworów. Wzrost występowania wszystkich przypadków nowotworów nie był znaczący w porównaniu z populacją generalną Finlandii. Odnotowano znaczący wzrost występowania nowotworów wątroby u mężczyzn o czasie utajenia większym niż 20 lat (*SIR* 6, C.I. 1,3 ÷ 18). Narażenie wynosiło zwykle poniżej 164 mg/m³ (30 ppm). W późniejszym szacowaniu przyjęto średnie narażenie wynoszące 35,5 mg/m³ (IARC 1995; UAI 2006; SCOEL 2008).

W Niemczech *Henschler* i in. (1995) badaniem kohortowym objęli 169 pracowników narażonych na trichloroeten co najmniej przez 1 rok. Oszacowano, że pracownicy byli narażeni na związek o stężeniu powyżej 55 mg/m³, często stężenie dochodziło nawet do 2730 mg/m³. Standaryzowany współczynnik zapadalności na nowotwory nerek wzrósł (*SIR* 8; C.I. 2,6 ÷ 18,6) i był to wzrost istotny statystycznie.

Vamvakas i in. (1998) przeprowadzili badanie kliniczno-kontrolne 58 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem nerki. Iloraz szans wynosił 10,8 (C.I. 3,4 ÷ 34,7). Szpital, w którym przebywali pacjenci, znajdował się na tym samym terenie, co zakłady pracy osób biorących udział w poprzednim badaniu.

Zbadano 803 pracowników narażonych na trichloroeten o stężeniu średnio 101 mg/m³. Ryzyko wystąpienia chłoniaka nieziarniczego (*non-Hodkin's lymphoma*, NHL) u mężczyzn wzrosło znacząco (*SIR* 3,5; C.I. 1,5 ÷ 6,9), (*Hansen* i in. 2001; *SCOEL* 2008).

Badanie kohortowe przeprowadzone w Danii przez *Raaschou-Nielsen*a i in. (2003) obejmowało 14 360 pracowników narażonych na trichloroeten o dużym stężeniu. Ryzyko wystąpienia NHL (*SIR* 1,5; C.I. 1,2 ÷ 2) oraz raka nerki (*SIR* 1,4; C.I. ÷ 1,8) wzrosło. Powiązanie między: *SIR* dla NHL, okresu zatrudnienia, roku zatrudnienia lub liczby pracowników było niejasne. Ponadto zwiększona zapadalność na tego rodzaju nowotwór była znacząca, jeżeli zatrudnienie następowało przed 1970 r. (*SIR* 1,9; C.I. 1,4 ÷ 2,6).

Badaniem kliniczno-kontrolnym we Francji objęto 86 przypadków nowotworu nerki oraz 316 osób w grupie kontrolnej (*Charbotel* i in. 2006). Wzięto pod uwagę palenie papierosów oraz wskaźnik masy ciała. Ryzyko zachorowania wzrosło po narażeniu na trichloroeten o dużym stężeniu (OR 2,16; CA 1,02 ÷ 4,6) – 13,2% prac było wykonywanych

przy narażeniu na trichloroeten o stężeniu > 270 mg/m³ (> 50 ppm), natomiast 7,5% prac było wykonywanych, gdy stężenie pułapowe wynosiło > 1090 mg/m³ (> 200 ppm), (*Fevotte* i in. 2006; *Charbotel* i in. 2006).

Wong (2004) dokonał zintegrowanej oceny powyższych badań i nie stwierdził zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwór wątroby lub NHL u osób narażonych na trichloroeten.

Eksperti IARC (1995) po przeprowadzeniu metaanalizy stwierdzili, że najwięcej informacji dostarczyły wyniki badań kohortowych, na podstawie których stwierdzono zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory wątroby i dróg żółciowych oraz niewielki wzrost ryzyka zachorowania na NHL. Eksperti IARC stwierdzili, że istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego trichloroetenu na ludzi (IARC 1995).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Wyniki badań działania kancerogennego trichloroetenu (Tri) na zwierzęta doświadczalne przedstawiono w tabeli 3. W badaniach tych zwierzęta były narażone na trichloroeten inhalacyjnie, *per os* oraz przez nałożenie na skórę.

Tabela 3.

Wyniki badań działania rakotwórczego trichloroetenu (Tri) na zwierzęta doświadczalne (*Sitarek* i in. 1997)

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Dawka/stężenie (czas narażenia, obserwacji)	Skutki	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne				
Szczury Wistar	30 ♀ 30 ♂ w grupie	0; 540; 2700 mg/m ³ (narażenie 72 tyg., obserwacja do 144 tyg.)	nie stwierdzono różnic w przeżywalności zwierząt; nie ujawniono wzrostu częstości nowotworów: śledziony, wątroby, nerek, serca, żołądka, płuc, ośrodkowego układu nerwowego u zwierząt	<i>Henschler</i> i in. 1980
Szczury Sprague-Dawley	49÷51 ♀ w grupie	0; 270; 810; 2430 mg/m ³ (narażenie 104 tyg.)	do 100 tygodni przeżyło około 75% samic narażanych z wszystkich grup i 50% samic z grup kontrolnych; przeżywalność zwierząt była istotnie większa w grupach narażanych niż w grupie kontrolnej; nie stwierdzono wzrostu częstości nowotworów u samic w grupie kontrolnej i zwierząt narażanych	<i>Fukuda</i> i in. 1983

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Dawka/stężenie (czas narażenia, obserwacji)	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley	130÷145 ♀ i ♂ w grupie	0; 540; 1620 lub 3240 mg/m ³ (narażenie 104 tyg.)	stwierdzono istotny, zależny od wielkości stężenia wzrost częstości nowotworów z komórek śródmiąższowych jąder ($p < 0,001$); częstość nowotworów: 6/135 w grupie kontrolnej; 16/30 w grupie narażonej na Tri o stężeniu 540 mg/m ³ ($p < 0,05$); 30/130 w grupie narażonej na Tri o stężeniu 1620 mg/m ³ ($p < 0,01$); 31/130 w grupie narażonej na Tri o stężeniu 3240 mg/m ³ ($p < 0,01$); ujawniono ponadto 4 przypadki raka gruczołowego z komórek kanalików nerkowych w grupie narażonej na Tri o stężeniu 3240 mg/m ³ ; stwierdzono ponadto kariomegalię komórek kanalików nerkowych u 16,9% zwierząt w grupie narażonej na Tri o stężeniu 1620 mg/m ³ i 77,7% w grupie narażonej na Tri o stężeniu 3240 mg/m ³	<i>Maltoni i in.</i> 1986; 1988
Myszy NMRI	30 ♀ 30 ♂ w grupie	0; 540; 2700 mg/m ³ (narażenie 72 tyg., obserwacja do 120 tyg.)	przeżywalność 83% w grupie kontrolnej, 63% w grupie narażanej na Tri o stężeniu 540 mg/m ³ , 56% w grupie narażanej na Tri o stężeniu 2700 mg/m ³ ; częstość chłoniaków 9/29; 17/30 ($p < 0,001$) i 18/28 ($p < 0,01$) odpowiednio w grupach ♀ 0; 540; 2700 mg/m ³	<i>Henschler i in.</i> 1980
Myszy Swiss oraz myszy B6C3F1	90 ♀ 90 ♂ w grupie	0; 540; 1620 lub 3240 mg/m ³ (narażenie 78 tyg.)	stwierdzono zależny od stężenia wzrost częstości nowotworów płuc i wątroby u samców Swiss; częstość złośliwych nowotworów płuc u samców Swiss wynosiła 10/90 w grupie kontrolnej i 11/90; 23/90; 27/90 w grupach narażanych ($p < 0,05$); częstość wątrobiaków u tych myszy wynosiła 4/90 w grupie kontrolnej; 2/90; 8/90; 13/90 ($p < 0,05$) w grupach narażanych odpowiednio: 540; 1620 i 3240 mg/m ³ ; autorzy podają, że padnięcia myszy B6C3F1 narażanych na Tri była istotnie większa niż w grupie kontrolnej; u samic myszy B6C3F1 obserwowano zależny od stężenia wzrost nowotworów płuc: 4/90 w grupie kontrolnej; 6/90; 7/90 i 15/90 ($p < 0,05$) w grupach narażanych na Tri	<i>Maltoni i in.</i> 1986; 1988
Myszy ICR	49 ÷ 51 ♀ w grupie	0; 270; 810 i 2430 mg/m ³ (narażenie 104 tyg.)	nie stwierdzono różnic w przeżywalności zwierząt z różnych grup; stwierdzono istotny wzrost częstości gruczolakoraków płuc: 1/49 w grupie kontrolnej; 3/50; 8/50; 7/46 w grupach narażanych; grupa ekspertów IARC zwraca uwagę na istotną statystycznie zależność dawka-odpowiedź	<i>Fukuda i in.</i> 1983
Chomiki syryjskie	30 ♀ 30 ♂ w grupie	0; 540; 2700 mg/m ³ (narażenie 72 tyg., obserwacja 120 tyg.)	nie stwierdzono wzrostu częstości nowotworów u zwierząt z grupy kontrolnej i grup narażanych; ocenie poddano: śledzionę, wątrobę, nerki, płuca, serce, żołądek, ośrodkowy układ nerwowy	<i>Henschler i in.</i> 1980

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Dawka/stężenie (czas narażenia, obserwacji)	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Fischer 344/N	50 ♀ 50 ♂ w grupie	0; 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzień (narażenie 103 tyg.)	Podanie do żołądka przeżywalność w grupach narażanych była istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżyło 35/50 samców, a 20 i 16 odpowiednio w grupach narażanych na 500 i 1000 mg/kg m.c. oraz 37/50 samic w grupie kontrolnej oraz 33/50 i 26/50 w grupach narażanych; rak gruczolowy z komórek kanalików nerkowych został wykryty u 3 samców w grupie narażonej na największą dawkę; u 2 samców z grupy narażanej na dawki 500 mg/kg m.c. stwierdzono gruczolaki z komórek kanalików nerkowych; częstość nowotworów u samic narażanych nie uległa zwiększeniu; uszkodzenie kanalików nerkowych stwierdzono u 96/98 narażanych samców i u wszystkich narażanych samic, nie obserwowano ich natomiast u zwierząt otrzymujących olej	US NTP 1990
Szczury ACI, August, Marshall i Osborne-Mendel	50 ♀ 50 ♂ w grupie	0; 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzień (narażenie 103 tyg.)	większa liczba padnięć w obu narażanych grupach ♂ACI i grupie ♀ACI narażanej na większą dawkę, we wszystkich narażanych grupach szczurów Marshall, po większej dawce u samic Osborne-Mendel; zmiany w nerkach o charakterze cytomegalii u ponad 80% narażanych samic i samców, natomiast toksyczna nefropatia u 17 ÷ 80% narażanych zwierząt; różnice między szczepami lub zwierzętami różnej płci były nieistotne; częstość zwierząt z rozrostem komórek kanalików nerkowych i gruczolaków z komórek kanalików nerkowych była większa u samców szczepu Osborne-Mendel z grupy otrzymującej dawkę 500 mg/kg Tri; rozrost stwierdzono: w grupie, której nic nie podawano u 0/50, u zwierząt otrzymujących olej 0/50 i 5/50 oraz 3/50 w grupach otrzymujących dawki 500 i 1000 mg/kg m.c.; natomiast gruczolaki odpowiednio: 0/50; 0/50; 6/50; 1/50 ($p = 0,007$), ponadto stwierdzono 1 przypadek gruczolakoraka z komórek kanalików nerkowych u samca z grupy otrzymującej 1000 mg/kg m.c.; częstość nowotworów z komórek śródmiąższowych jądra u samców szczepu Marshall wynosiła: 16/46 w grupie kontrolnej, 17/46 otrzymującej olej, 21/48 ($p < 0,001$) i 32/48 ($p < 0,001$) w grupach narażanych; nie ujawniono różnic między grupą kontrolną i narażaną na Tri w częstości nowotworów u szczurów szczepu ACI lub August; grupa ekspertów IARC zwraca uwagę na małą przeżywalność szczurów niezależnie od szczepu oraz fakt, że 5 z 6 gruczolaków nerek u samców Osborne-Mendel w grupie otrzymującej dawkę 500 mg/kg stwierdzono u 17 szczurów, które przeżyły do końca eksperymentu	US NTP 1988

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Dawka/stężenie (czas narażenia, obserwacji)	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Osborne-Mendel	50 ♀ 50 ♂ w grupie	0; 549; 1097 mg/kg m.c./ dzień (narażenie 110 tyg.)	zwierzęta, które przeżyły, stanowiły niewielkie grupy; samce: 3/20 w grupie kontrolnej oraz 8/50 i 3/50 w grupach narażanych, samice: 8/20 w grupie kontrolnej oraz 13/48 i 13/50 odpowiednio w grupach otrzymujących dawki 549 i 1097 mg/kg m.c. nie stwierdzono różnic w częstości występowania nowotworów w grupie kontrolnej i w grupach narażanych; w ocenie ekspertów IARC wyniki te mają wartość ograniczoną ze względu na znaczną liczbę padnięć zwierząt	US NCI 1976
Szczury Sprague-Dawley	30 ♀ 30 ♂ w grupie	0; 50 lub 250 mg/kg m.c./dzień (narażenie 32 tyg.)	nie stwierdzono różnic w przeżywalności samic z grup narażanych; kariomegalie komórek kanalików nerkowych stwierdzono u 14/30 samców z grupy narażonej na dawkę 250 mg/kg m.c.; częstość białaczek wynosiła 0/30 w grupie kontrolnej; 2/30 w grupie otrzymującej dawkę 50 mg/kg m.c. i 3/30 w grupie otrzymującej dawkę 250 mg/kg m.c., różnica nie była istotna statystycznie; eksperci IARC uznali, że czas narażenia zwierząt był zbyt krótki	Maltoni i in. 1986
Myszki B6C3F1	50 ♀ 50 ♂ w grupie	1000 mg/kg m.c. (narażenie 103 tyg.)	liczba padnięć samców była większa w grupach narażanych niż w grupie kontrolnej; do końca doświadczenia w grupie kontrolnej przeżyły 33 samce, a w grupie narażanej 16 samic oraz 32 samice w grupie kontrolnej i 23 w grupie narażanej; obserwowano u samców wzrost częstości raków i gruczolaków wątrobowokomórkowych ocenionych łącznie: 14/48 w grupie kontrolnej i 39/50 w grupie narażanej; u samców wykryto: gruczolaki wątrobowokomórkowe w grupie kontrolnej 7/48 i 14/50 u zwierząt narażanych, raki wątrobowokomórkowe u 8/48 w grupie kontrolnej i 31/50 u narażanych samców; u samic wykryto: gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe 4/48 w grupie kontrolnej, 16/49 u zwierząt narażanych; raki wątrobowokomórkowe 2/48 i 13/49 ($p = 0,002$) odpowiednio; łącznie gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe u samic: 6/48 w grupie kontrolnej i 22/49 u zwierząt narażanych; u samców odpowiednio 14/48, w grupie kontrolnej 39/50; u 90% narażanych samców i 98% samic stwierdzono zwyrodnienie nerek o charakterze cytomegalii	US NTP 1990
Myszki B6C3F1	50 ♀ 50 ♂ w grupie	869 lub 1739 mg/kg m.c. ♀ 1169 lub 2339 mg/kg m.c. ♂ (narażenie 78 tyg.)	przeżywalność samców wynosiła 8/20 w grupie kontrolnej oraz 36/50 i 22/48 w grupach narażanych, natomiast samic: 20/20 w grupie kontrolnej, 42/50 i 39/47 w grupach narażanych; raki wątrobowokomórkowe stwierdzono u samców: 1/20 w grupie kontrolnej, 26/50 w grupie otrzymującej dawkę 1169 mg/kg m.c. i 31/48 w grupie otrzymującej dawkę 2339 mg/kg m.c., natomiast u samic odpowiednio: 0/20, 4/50, 11/47; u jednego samca	US NCI 1976

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Dawka/stężenie (czas narażenia, obserwacji)	Skutki	Piśmiennictwo
			z grupy narażonej na dawkę 2339 mg/kg m.c. rozwinął się brodawczak przedżołądka	
Myszy ICR: Ha Swiss	30 ♀	pojedyncza dawka 1 mg Tri 14 dni później 2,5 g TPA (13-octan-12- <i>O</i> -tetradekanoiloforbol) 3 razy/tydzień co najmniej przez 49 tygodni 1 mg/mysz/dzień 3 razy/tydzień przez 83 tygodni	Podanie na skórę wykryto 9 brodawczaków u 4/30 narażanych myszy i 10 brodawczaków u 9/20 myszy otrzymujących tylko TPA nie stwierdzono nowotworów na skórze w miejscu aplikacji	<i>Van Duuren i in.</i> 1979

Badania inhalacyjne zostały przeprowadzone na: myszach, szczurach oraz chomikach. W jednym z badań na myszach wykazano wzrost częstości występowania chłoniaków u samic (*Henschler i in.* 1980), w kolejnym wzrost częstości występowania wątrobiaków (*Maltoni i in.* 1988). U samic myszy rasy B6C3F1 i ICR oraz samców myszy rasy Swiss stwierdzono wzrost częstości występowania nowotworów płuc (*Maltoni i in.* 1988; *Fukuda i in.* 1983). W jednym z trzech eksperymentów na szczurach wykazano wzrost częstości nowotworów z komórek śródmiąższowych jąder oraz niewielki wzrost częstości raka gruczołowego z komórek kanalików nerkowych (*Maltoni i in.* 1988). Rozważając wyniki badań inhalacyjnych na szczurach łącznie, można zaobserwować niewielki wzrost częstości występowania nowotworów kanalików nerkowych (*Lock, Reed* 2006; *SCOEL* 2008).

W badaniach na myszach, którym podawano trichloroeten *per os*, zaobserwowano wzrost częstości występowania raków oraz gruczolaków wątrobowokomórkowych (*NCI* 1976; *NTP* 1990). W dwóch badaniach na szczurach wykazano wzrost częstości występowania nowotworów nerek u samców (*NTP* 1988; *NTP* 1990). Ponadto stwierdzono wzrost częstości nowotwo-

rów z komórek śródmiąższowych jądra u szczurów (*NTP* 1988).

W opinii ekspertów IARC trichloroeten należy zaliczyć do substancji, co do których istnieje wystarczający dowód działania rakotwórczego na zwierzęta. Narażenie myszy na trichloroeten drogą pokarmową prowadzi do wzrostu częstości występowania nowotworu wątroby. Związek ten może również indukować nowotwory o innej lokalizacji u myszy i szczurów. Podsumowując wyniki badań nad kancerogennością trichloroeten u ludzi i zwierząt, eksperci IARC zaliczyli trichloroeten do grupy 2A – grupy substancji prawdopodobnie kancerogennych dla ludzi (*IARC* 1995).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość ludzi

Na podstawie wyników badań dotyczących wpływu trichloroetenu (Tri) na nasienie nie otrzymano wystarczających dowodów działania toksycznego związku. W Danii zbadano parametry nasienia pracowników narażonych na trichloroeten. Nie stwierdzono różnic w liczbie plemników i ich morfologii w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak liczba przebadanych osób była bardzo mała (*Rasmussen i in.* 1988; *ECB* 2004).

Na podstawie wyników badania 85 robotników narażonych na trichloroeten stwierdzono, że tylko u 25% z nich plemniki wykazywały prawidłową morfologię (Chia i in. 1996; SCOEL 2008). Wartość ta była mniejsza od wartości przyjętej przez WHO jako wartość prawidłowa. Stwierdzono mniejszą gęstość nasienia robotników narażonych na trichloroeten o dużym stężeniu, jednak mieszczącą się w przedziale normy (Lamb, Hentz 2006).

W badaniu przeprowadzonym przez Lindbohm i in. (1990) nie stwierdzono wpływu zawodowego narażenia kobiet na trichloroeten na częstość samoistnych poronień. Natomiast Windham i in. (1991) stwierdzili podwyższony iloraz szans spontanicznych poronień u kobiet narażonych zawodowo na trichloroeten.

Nie stwierdzono wzrostu częstości samoistnych poronień u żon mężczyzn, którzy byli narażeni zawodowo na trichloroeten (Taskinen i in. 1989; ECB 2004).

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących narażenia zawodowego na trichloroeten, w których ryzyko skutku teratogennego zależałoby znacząco od narażenia na tę substancję.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

Narażenie samców szczurów na trichloroeten (Tri) o stężeniu 546 mg/m³ nie wpłynęło na rozrodczość osobników (NIOSH 1980; ECB 2004). Natomiast po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 2055 mg/m³ stwierdzono zmniejszenie: masy jąder, liczby i ruchliwości plemników (Kumar i in. 2000; 2001; SCOEL 2008).

U myszy narażonych na trichloroeten o stężeniu 46 mg/m³ i większym stwierdzono dwukrotny wzrost nieprawidłowości nasienia (NIOSH 1980; SCOEL 2008). W innym badaniu narażenie samców myszy na trichloroeten o stężeniu 1090 mg/m³ nie spowodowało

zmiany w parametrach nasienia (Land i in. 1981; ECB 2004; SCOEL 2008). Narażenie samców myszy na trichloroeten o stężeniu 2417 mg/m³ przez 24 h, a następnie skojarzenie z nienarażanymi samicami nie spowodowało zmniejszenia płodności ani częstości strat przed- i postimplantacyjnych (Slacik-Erben i in. 1980; ECB 2004). Narażenie myszy na trichloroeten o stężeniu 5460 mg/m³ przez 6 tygodni również nie spowodowało zmian w liczbie plemników i morfologii nasienia, jak również nie wpłynęło na masę jąder. Po narażeniu na związek o tym stężeniu zaobserwowano zmniejszenie liczby zapłodnionych komórek jajowych (Xu i in. 2004).

Szczury, którym przez 6 dni podawano dożyłkowo dawki do 1000 mg/kg/dzień trichloroetenu, miały prawidłową: liczebność, ruchliwość i morfologię plemników (Zenick 1984; ECB 2004). Zaburzeń płodności nie stwierdzono również u szczurów narażanych *per os* na dawki 1000 mg/kg trichloroetenu 2 tygodnie przed kojarzeniem (Manson 1984; ECB 2004). Narażenie szczurów *per os* na dawki 100 mg/kg/dzień trichloroetenu nie wpłynęło na płodność osobników (Zenick i in. 1984; ECB 2004). W badaniu Wu i Berger (2005) podawanie samicom szczurów dawek 660 mg/kg m.c. trichloroetenu przez 4 ÷ 5 dni spowodowało zmniejszenie płodności. W teście dwupokoleniowym nie stwierdzono istotnych zaburzeń płodności myszy i szczurów, które otrzymywały trichloroeten w wodzie do picia w dawkach równoważnych 300 mg/kg/dzień (NCI 1976; NTP 1985). W badaniu NTP (1985) stwierdzono niekorzystne skutki narażenia samców myszy na dawki 845 mg/kg trichloroetenu obejmujące: zmniejszenie ruchliwości plemników, masy jąder oraz masy gruczołu krokowego.

Po podaniu *per os* szczurom dawki 1,8 mg/kg trichloroetenu stwierdzono uszkodzenie nabłonka kanalików odprowadzających jądra oraz zmniejszoną skuteczność zapłodnienia w warunkach *in vitro* (DuTaux i in. 2004; SCOEL 2008).

Trichloroeten o stężeniu 9840 mg/m³ i większym spowodował u szczurów: wady rozwojowe tkanek miękkich i kości, wzrost resorpcji zarodków oraz zmniejszenie masy płodów. Objawom tym towarzyszyły objawy toksyczności u matek (*Dorfmueller* i in. 1979; *Hurt* i in. 1993; *Hardin* i in. 2005; ECB 2004).

Istotny wzrost częstości wad serca stwierdzono u potomstwa samic szczura Sprague-Dawley narażanych na dawki 62 mg/kg m.c./dzień trichloroetenu w wodzie do picia 7 dni przed ciążą i w czasie ciąży. Nie stwierdzono toksycznych skutków narażenia u samic ani też innych skutków toksycznego działania trichloroetenu na płody (*Dawson* i in. 1993; SCOEL 2008).

Podanie szczurom między 6. a 15. dniem ciąży dawki 500 mg/kg trichloroetenu zgłębnikiem nie spowodowało wzrostu występowania wad rozwojowych serca u potomstwa (*Fisher* i in. 2001). *Johnson* i in. (2003) podawali szczurom dawki: 0,0001; 0,01; 0,08 lub 6,2 mg/kg/dzień trichloroetenu w wodzie do picia przez 21 dni ciąży. U zwierząt zaobserwowano wady serca płodów, ale nie stwierdzono zależności dawka-odpowiedź. Poza tym

badanie to nie obejmowało grupy kontrolnej.

Narażenie *per os* matek szczurów F344 na dawki: 475; 633; 844 lub 1125 mg/kg/dzień trichloroetenu spowodowało zależny od dawki wzrost występowania wad oczu (wrodzonego braku wzroku oraz małowocza) u potomstwa. Częstość występowania wad wynosiła: 1% miotu w grupie kontrolnej, 5,3% miotu w wyniku narażenia matek na dawkę 475 mg/kg/dzień, 9,2% po narażeniu na dawkę 633 mg/kg/dzień, 11,7% po narażeniu na dawkę 844 mg/kg/dzień i 30% po narażeniu na dawkę 1125 mg/kg/dzień. W badaniu tym udowodniono, że trichloroeten oraz jego metabolity powodują zaburzenia rozwojowe oczu (*Narotsky* 1995b; 1995b; SCOEL 2008).

Na podstawie wyników badania w warunkach *in vitro* embrionów kurczaków wykazano, że narażenie na trichloroeten powoduje powstawanie wad rozwojowych serca (*Elovaara* i in. 1979; *Loeber* i in. 1988; SCOEL 2008). Natomiast w badaniach w warunkach *in vivo* (narażenie inhalacyjne) w większości przypadków, w tym w badaniu zgodnym z wytycznymi OECD, nie stwierdzono takiej zależności (*Zablorny* i in. 2002; SCOEL 2008).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Trichloroeten (Tri) jest dobrze wchłaniany: przez drogi oddechowe i skórę oraz w przewodzie pokarmowym.

Wchłanianie przez drogi oddechowe

Dostępne dane ilościowe o narażeniu inhalacyjnym wskazują, że od 28 ÷ 80% trichloroetenu wchłania się do organizmu drogą oddechową (ECB 2004; SCOEL 2008). W stanie równowagi około 60% wdychanego trichloroetenu przedostaje się do krwiobiegu przy szybkości wchłaniania 3,2 mg/min w czasie

narażenia na związek o stężeniu 268 mg/m³, co odpowiada w przybliżeniu 1,6 g/8-godzinną zmianę roboczą (*Fernandez* i in. 1975).

U ochotników narażanych na trichloroeten o stężeniu 540 lub 1080 mg/m³ przez 30 min, retencja par w spoczynku wynosiła 50% i zmniejszała się przy wysiłku. Natomiast absolutna ilość trichloroetenu we krwi rosła w wyniku wzmoczonej wentylacji spowodowanej wysiłkiem (*Astrand, Ovrum* 1976; ECB 2004).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że trichloroeten dobrze wchłania się przez płuca. U szczurów poziom trichloroetenu we krwi zwiększał

się proporcjonalnie wraz ze zwiększaniem stężenia tego związku w powietrzu. Wchłaniana dawka trichloroetenu była proporcjonalna do: stężenia trichloroeten, czasu narażenia i wentylacji płuc (ECB 2004).

Gdy grupę 4 szczurów narażano inhalacyjnie na trichloroeten o stężeniu 59 lub 89 mg/m³ przez 30 ÷ 60 min, to około 31 ÷ 79% z wdychanego trichloroeten pozostało w krwioobiegu (ECB 2004). U myszy narażonych na około 19 mg (10 µl z 0,135 µCi/µl) ¹⁴C-Tri (aktywność izotopu wynosiła 9,3 mCi/mmol) przez 10 min, pobranie związku do organizmu oceniono jako różnicę radioaktywności w komorze przed narażeniem i po narażeniu, co wynosiło około 40 ÷ 54% (Bergman 1979; ECB 2004; SCOEL 2008). Na podstawie wyników badań na szczurach określano stężenia trichloroetenu we krwi bezpośrednio po narażeniu na związek o stężeniu 16 410 mg/m³ przez 8 h. Stwierdzono liniowy wzrost stężenia trichloroetenu w stosunku do dawki (ECB 2004). Wykazano, że stężenie trichloroetenu we krwi było takie same po narażeniu na związek o stężeniu 32 820 mg/m³ przez 4 h oraz po 8 h narażenia na związek o stężeniu 16 410 mg/m³.

Podobnie u myszy, liniowy wzrost stężenia trichloroetenu we krwi obserwowano po 30 min narażenia nawet na związek o stężeniu 38 290 mg/m³ (Villaschi i in. 1991; ECB 2004).

Na podstawie wyników badań zwierząt wykazano, że wchłanianie trichloroetenu w płucach jest szybkie. Nie ma dowodów na to, że wchłanianie trichloroetenu przez płuca różni się znacznie między gatunkami zwierząt doświadczalnych (ECB 2004).

Wchłanianie przez skórę

Wchłanianie przez skórę ciekłego trichloroetenu (Tri) może być znaczące (flux = 0,27 mg/ cm³/h). U ochotników po zanurzeniu ręki w ciekłym trichloroetenie zbadano poziom związku we krwi oraz w powietrzu wydychanym. Był on porównywalny z poziomem trichloroetenu po 4-

-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na związek o stężeniu 536 mg/m³ (Sato i in. 1978; ECB 2004; SCOEL 2008). Dokładny wskaźnik absorpcji trichloroetenu przez skórę nie został określony (SCOEL 2008).

W badaniach przeprowadzonych na myszach i świnkach morskich trichloroeten podawano w płynnej postaci. W jednym z badań nierozcieńczony trichloroeten podawano 4 świnkom morskim w zamkniętej komorze. Po 6 h narażenia stwierdzono we krwi stężenia trichloroetenu do 0,46 µg/ml. Wraz z wydłużeniem czasu narażenia poziom trichloroetenu we krwi zmniejszał się. Przyczyną spadku stężenia trichloroetenu we krwi mogła być szybkość metabolizmu, która mogła być większa od wskaźnika absorpcji (ECB 2004). We wcześniejszym badaniu samce myszy ICR były narażane na trichloroeten przez: 5, 10 lub 15 min. Na podstawie otrzymanych wyników wykazano, że ilość wchłanianego trichloroetenu wzrastała liniowo z czasem. Wyliczono, że wskaźnik absorpcji przez skórę brzucha u myszy wynosił około 8 µg/cm²/min (Tsuruta 1978; ECB 2004). W 1992 r. Bogen i in. (1992) przeprowadzili badania absorpcji trichloroetenu w roztworze wodnym przez skórę świnek morskich. Znieczulone ogolone zwierzęta zanurzano w trichloroetenie o małych (0,1094 ÷ 0,547 mg/m³) stężeniach lub dużym (547 mg/m³) stężeniu roztworu ¹⁴C-Tri na 70 min. Wskaźnik absorpcji trichloroetenu oceniany na podstawie szybkości zaniku radioaktywności w roztworze wynosił około 5,4 µg/cm²/min dla związku o małych i dużych stężeniach. Trichloroeten był wydalony z organizmu zwierząt z moczem i kałem w ciągu 2 ÷ 4 tygodni po narażeniu. Około 59% dawki pochłoniętej zostało wydalone z organizmu, a czas potrzebny do wydalenia 95% trichloroetenu zwiększył się z 7 do 14 dni (ECB 2004).

Na podstawie wyników badań wykazano, iż zarówno czysty trichloroeten, jak i trichloroeten w roztworze wodnym dobrze wchłaniają się przez skórę. Nie ma danych na temat

absorpcji przez skórę trichloroetenu z fazy gazowej.

Wchłanianie w przewodzie pokarmowym

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że trichloroeten łatwo wchłania się w przewodzie pokarmowym. Wykazano także, że na szybkość wchłaniania trichloroetenu w przewodzie pokarmowym ma wpływ również sposób podania związku. Zanotowano różne poziomy pobrania związku po podawaniu go samcom szczurów szczepu Wistar tej samej dawki trichloroetenu (18 mg/kg) w roztworze wodnym oraz na czczo w oleju kukurydzianym. Po podaniu trichloroetenu w roztworach wodnych szczytowe stężenie związku we krwi wynosiło około 15 µg/ml i było osiągnięte w ciągu 6 min. Natomiast poziomy trichloroetenu po podaniu tej samej dawki w oleju kukurydzianym były zbyt niskie, aby można było dokonać pomiaru. Dane zebrane w eksperymentach, w których narażano zwierzęta na trichloroeten o większych stężeniach (między 50 a 2500 mg/kg), pozwoliły na stwierdzenie, że należało się spodziewać najwyższego stężenia związku we krwi poniżej 1 µg/ml. Po podaniu trichloroetenu w roztworze wodnym, najwyższe stężenie we krwi szybko osiągnęło jeden poziom maksymalny, podczas gdy po podaniu trichloroetenu w oleju kukurydzianym obserwowano dwa poziomy maksymalne, z których pierwszy wystąpił wkrótce po podaniu, a drugi szczyt był osiągnięty po około 80 min po podaniu. Dlatego też maksymalne stężenia związku we krwi po podaniu trichloroetenu w roztworze wodnym było znacznie większe i osiągnięte znacznie szybciej niż po podaniu trichloroetenu w oleju kukurydzianym (Withey i in. 1983; ECB 2004). W innym badaniu po podaniu szczurom dawek: 5; 10 lub 25 mg/kg trichloroetenu w 50-procentowym wodnym roztworze glikolu polietylenowego maksymalne stężenia we krwi pojawiły się po 6 ÷ 10 min. Wydajność wchłaniania

wynosiła 90% (Toxicological ... 1997). Wykazano, że po podaniu *per os* radioaktywnego trichloroetenu: szczurom, myszom i królikom, około 80 ÷ 98% podanej dawki zostało wydalone z wydychanym powietrzem i z moczem. Poziomy dawek trichloroetenu w tych badaniach wynosiły od 40 ÷ 2000 mg/kg (ECB 2004).

Rozmieszczenie

Po wchłonięciu trichloroetenu (Tri) zostaje on szybko rozmieszczony w tkankach, a następnie ulega retencji w tkance tłuszczowej. Substancja ta szybko przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko (ECB 2004; SCOEL 2008).

Rozmieszczenie trichloroetenu w organizmie myszy badano po podaniu trichloroetenu znakowanego izotopem węgla radioaktywnego. Myszy NMRI były narażane inhalacyjnie na 535 mg C¹⁴-Tri przez 10 min, a następnie uśmiercane po: 0; 0,5; 1; 2; 4; 8 lub 24 h później. Znacznik został szybko rozprowadzony po organizmie zwierząt, a szczególnie duże stężenia trichloroetenu wykryto w mózgu i w tkance tłuszczowej. Pół godziny później stwierdzono brak znacznika w mózgu, co wskazuje na szybką eliminację związku z tkanki nerwowej. Natomiast w tkance tłuszczowej śladowe ilości znacznika wykryto nawet po 8 h. Największe stężenie znacznika w nerkach stwierdzono po 4 h, natomiast w wątrobie po 8 h (Bergman 1979; ECB 2004).

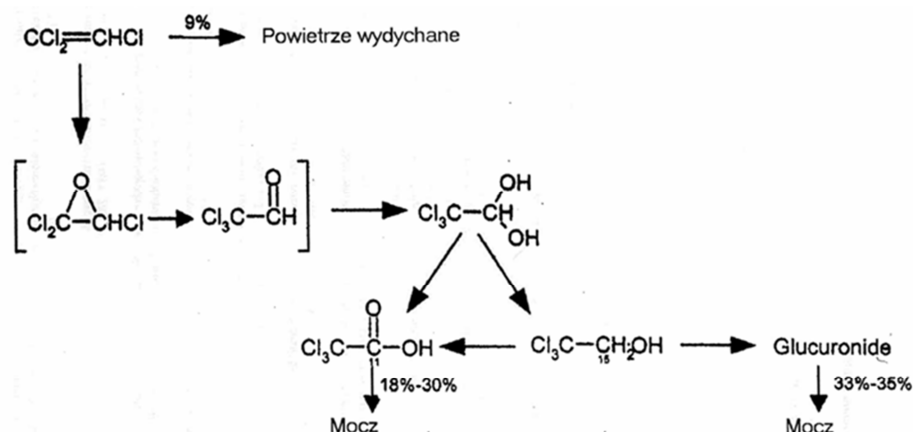
Metabolizm i wydalanie

Trichloroeten (Tri) jest metabolizowany na drodze co najmniej dwóch różnych szlaków przy udziale cytochromu P-450 i glutationu (rys. 2.).

Badano udział P-450 i glutationu w metabolizmie trichloroetenu u ludzi narażanych na związek o stężeniach: 214; 428 lub 857 mg/m³ przez 6 h w komorze. Głównymi metabolitami były produkty utleniania trichloroetenu –

kwasy trichlorooctowego (TCA) i trichloroetanolu. Łącznie wydalanie tych dwu metabolitów w ciągu 48 h wynosiło dla wzrastających dawek odpowiednio: 823; 1775 i 3080 μmol . Łączne wydalanie *N*-acetylo-*S*-(1,2-dichlorowinylo)-*L*-

-cysteiny i *N*-acetylo-*S*-2,2-dichlorowinylo-*L*-cysteiny) wynosiło dla wzrastających dawek odpowiednio: 0,25; 0,37 i 0,43 μml . Wydalanie miało przebieg dwufazowy (Bernauer i in. 1996).



Rys. 2. Główne drogi metabolizmu trichloroetenu (Tri). Procenty są wykazane jako frakcje ilości Tri zatrzymanego w organizmie w czasie 8-godzinnej narażenia inhalacyjnego. W nawiasie zaznaczono substancje chemiczne przejściowe występujące u ludzi (Bartonicek 1962; Ertle i in. 1972; Fernandez i in. 1975)

Trichloroeten jest metabolizowany głównie przez układ monoooksygenaz do nietrwałych epoksydów, które ułatwiają migrację chloru i tworzenie się chloralhydratu wykrywanego we krwi, lecz nie w moczu. Chloralhydrat jest gwałtownie utleniany do kwasu trichlorooctowego lub redukowany do trichloroetanolu, który jest sprzęgany, tworząc glukuronidy lub utleniany do kwasu trichlorooctowego (Müller 1974; ACGIH 2012a).

Trichloroeten w mniejszym stopniu jest metabolizowany przez glutationo-*S*-transferazę do *S*-(1,2-dichlorowinylo)glutationu oraz *S*-(1,2-dichlorowinylo)-*L*-cysteiny, a następnie do: kwasu merkapturowego, chlorotioacetylu, sulfotlenku dichlorowinylocysteiny lub chlorotioketenów. Chlorotioketeny mogą ulegać hydrolizie do kwasu monochlorooctowego.

Na podstawie wyników badań wykazano brak istotnych różnic między metabolizmem trichloroetenu u ochotników i zwierząt doświadczalnych. Trichloroeten jest wydalany jako niezmienny w powietrzu wydychanym

i w postaci metabolitów z moczem. Około 8% metabolitów wydalana się z potem i z kałem (Bartonicek 1962; ACGIH 2012a). Po 8 h narażenia ochotnicy wydalili z powietrzem wydychanym 9% wchłoniętej dawki. Wydalanie było trójfazowe (półokresy – 20 min, 3 i 30 h), (Fernandez i in. 1975). Wydalanie metabolitów z moczem jest wolniejsze niż wydalanie trichloroetenu przez płuca. Półokresy wydalania metabolitów z moczem wynoszą 50 ÷ 100 h dla kwasu trichlorooctowego i od 12 do 26 h dla trichloroetanolu. Sugeruje się dwufazowe wydalanie tych metabolitów (Bartonicek 1962; Müller 1974; ACGIH 2012a).

Po narażeniu inhalacyjnym szczurów metabolity trichloroetenu były wydalane głównie z moczem około 65% dawki, około 7 ÷ 23% wydalane z kałem, 9 ÷ 13% w postaci ditlenku węgla i około 1 ÷ 4% do powietrza w postaci niezmięnionej (Green, Prout 1985; SCOEL 2008).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na pracownikach, wykazano, iż za-

leżność między poziomem narażenia na trichloroeten i wydalaniem trichloroetanolu jest liniowa. Zależność ta dotyczy również całkowitych trichlorozwiązków (TTC) i sumy kwasów trichlorooctowych (TCA) oraz wolnych i sprzężonych trichloroetanoli (TCOH) wyrażonych jako kwas trichlorooctowy, co naj-

mniej do stężenia trichloroetenu w powietrzu zawierającego 1608 mg/m³ (Nomiya 1977; SCOEL 2008). Wydajność metabolizmu trichloroetenu jest ograniczona przy równoczesnym narażeniu na takie inne rozpuszczalniki, jak: perchloroetylen, toluen i etanol (ACGIH 2012a).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Ponieważ trichloroeten (Tri) wykazuje litofilność, może prowadzić do uszkodzenia błon komórkowych, co ułatwia jego wchłanianie.

Działanie drażniące trichloroetenu jest związane z odtłuszczeniem skóry i uszkodzeniem warstwy rogowej (Toxicological ... 1997).

Trichloroeten gromadzi się w tkankach bogatych w tłuszcz i może być przyczyną licznych zaburzeń. Skutki neurotoksyczne mogą być związane z demielinacją na skutek uszkodzenia błon komórkowych. Trichloroeten, tak jak inne rozpuszczalniki organiczne, może teoretycznie powodować zaburzenia homeostazy i dystrybucji kationów wapnia w komórkach oraz interferować z neuroprzekaznikami (Bilski 2001).

Wyniki badań dotyczące genotoksyczności trichloroetenu są sprzeczne. Wiadomo jednak, że trichloroeten powoduje mutację genu supresorowego VHL (von-Hippel-Lindau) w nerkach. Metabolity trichloroetenu – DCVC (dichlorowinylocysteina), dichlorowinyloglutation, kwas dichlorooctowy oraz chlorotioketeny wykazują działanie genotoksyczne. Jednak udział działania genotoksycznego w mechanizmie powstawania nowotworów jest niewielki. Prawdopodobnie za kancerogenność trichloroetenu odpowiada kilka współistniejących mechanizmów (Harth i in. 2005; Moore, Harrington-Brock 2000; SCOEL 2008).

Metabolizm trichloroetenu przez szlak glutationozależny prowadzi do powstania takich metabolitów, jak: dichlorowinylocysteina, di-

chlorowinyloglutation oraz chlorotioketeny, wykazujących działanie nefrotoksyczne i genotoksyczne. Mechanizm powstawania nowotworów nerek jest związany prawdopodobnie z jednoczesnym działaniem genotoksycznym oraz cytotoksycznym trichloroetenu oraz jego metabolitów. Nowotwory nerek obserwowano u pracowników narażonych na trichloroeten o bardzo dużych stężeniach, przy których obserwowano działanie toksyczne związku na nerki. Trichloroeten o dużych stężeniach w większym stopniu jest metabolizowany przez szlak glutationowy niż trichloroeten o małych stężeniach (Harth i in. 2005; Lock, Reed 2006; SCOEL 2008). Przewlekła nefropatia może być powodem powstawania nowotworów w nerkach. Stwierdzono, że ludzie i szczury narażone na trichloroeten wydalają zwiększoną ilość kwasu mrówkowego. Podwyższenie poziomu kwasu mrówkowego w moczu jest spowodowane deficytem kwasu foliowego. Deficyt ten powstaje w wyniku interakcji trichloroetanolu lub kwasu trichlorooctowego z witaminą B₁₂ na drodze mechanizmu wolnorodnikowego, powodującego deficyt witaminy B₁, a w konsekwencji również kwasu foliowego. Kwas mrówkowy działając toksycznie na nerki, powoduje kwasicę metaboliczną. Narażenie pracowników na trichloroeten o małym stężeniu powoduje zaburzenia metabolizmu witaminy B₁₂ oraz podwyższenie poziomu kwasu mrówkowego w moczu (Dow, Green 2000; Green i in. 1998; 2004; ECB 2004; SCOEL 2008).

Trichloroeten o dużym stężeniu powoduje proliferację peroksysomów w komórkach wątroby u myszy. Prawdopodobnie za proces ten jest odpowiedzialny kwas trichlorooctowy (Smith i in. 2005; SCOEL 2008). Metabolit trichloroetenu – kwas dichlorooctowy wyka-

zywał działanie rakotwórcze w wątrobie gryzoni. Został zaliczony przez ekspertów IARC do grupy 2B – grupy substancji przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi (IARC 2004; Keshava, Caldwell 2006; SCOEL 2008).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Jednoczesne narażenie ludzi na trichloroeten (Tri) i inne rozpuszczalniki wpływa na zmianę wydajności metabolizmu związku. Badano interakcję: trichloroetenu, toluenu i n-heksanu, oznaczając stężenie tych związków w wydychanym powietrzu oraz stężenie kwasu hipurowego w moczu. Jediną reakcją było 18-procentowe zmniejszenie wydalania kwasu hipurowego. Autorzy badania ocenili wyniki jako interakcje metaboliczne (Baehum i in. 1998).

Jednoczesne narażenie ludzi na trichloroeten i etanol powoduje u niektórych narażonych wzrost nietolerancji alkoholu. Objawia się to: rozszerzeniem naczyń, tachykardią, zaczerwienieniem twarzy, bólem głowy oraz niedociśnieniem. Objawy te przypominają skutki działania wodzianu chlorału. Przeprowadzono eksperyment w celu zbadania wpływu etanolu na metabolizm trichloroetenu. Mężczyźni byli narażeni na trichloroeten o stężeniu 273,5 mg/m³ przez 6 h w ciągu pięciu dni. Dwa tygodnie później narażenie zostało powtórzone, a ochotnicy dodatkowo przyjmowali etanol przed narażeniem i w trakcie narażenia (poziom alkoholu we krwi wynosił 0,06%). Na podstawie wyników badań stwierdzono, że jednoczesne narażenie ludzi na trichloroeten i etanol spowodowało obniżenie poziomu metabolitów trichloroetenu w moczu i we krwi o 40%. Stężenie trichloroetenu we krwi było 2,5 razy większe niż w przypadku narażenia tylko na trichloroeten. Stężenie trichloroetenu w wydychanym powietrzu było 4 razy większe. Zaobserwowano również niewielki wzrost stężenia etanolu i aldehydu octowego we krwi (Müller i in. 1975; ECB 2004).

Przeprowadzono badania na ochotnikach dotyczące wpływu stężeń trichloroetenu na wyniki testów behawioralnych. Zaobserwowano zmiany w testach wizualno-motorycznych po narażeniu osób przez 2 h na trichloroeten o stężeniu 5470 mg/m³. Zmiany te były nasilone w wyniku jednoczesnego narażenia na etanol. Alkohol powodował podwyższenie stężenia trichloroetenu we krwi. W wyniku narażenia na trichloroeten o stężeniu 5470 mg/m³ obserwowano również takie subiektywne objawy działania hamującego na funkcje OUN, jak: zawroty i ból głowy oraz ospałość. Nie zaobserwowano zmian po narażeniu na trichloroeten o stężeniu ≤ 1641 mg/m³ przez 2 ÷ 8 h (ECB 2004).

Etanol, jedna z substancji metabolizowana w podobny sposób jak trichloroeten, wydaje się być substancją działającą dwójako na metabolizm trichloroetenu. Jakobson i in. (1986) wykazali, że 0,8 ml/kg etanolu podawanego *per os* krótko przed narażeniem na trichloroeten o małym stężeniu (273,5 lub 547 mg/m³) hamował metabolizm związku u szczurów, co powodowało podwyższenie poziomu trichloroetenu we krwi. Natomiast duże dawki etanolu 5714 mg/kg m.c./dzień podawane *per os* przez 3 tygodnie indukowały metabolizm trichloroeten po narażeniu na związek o stężeniach 2735 lub 5470 mg/m³ (Kaneko i in. 1994; ECB 2004). Nie zaobserwowano wpływu etanolu na metabolizm trichloroetenu, w przypadku gdy szczury były narażane na trichloroeten o stężeniach 2735 lub 5470 mg/m³. Indukcję metaboliczną obserwowano również, gdy szczurom podawano dawkę 4000 mg/kg etanolu 15 ÷ 18 h przed

narażeniem na związek o stężeniu 2188 mg/m³ (Sato i in. 1981; ECB 2004).

Metabolizm trichloroetenu przy udziale cytochromu P-450 interferuje z metabolizmem etanolu. Powstający na tej drodze chloralhydrat konkuruje z etanolem o dehydrogenazę alkoholową i dehydrogenazę aldehydu octowego. Interakcje te powodują nietolerancję alkoholu u osób narażonych na trichloroeten (Müller 1974; ACGIH 2012a).

Innymi substancjami hamującymi metabolizm trichloroetenu na drodze konkurencji są: 1,1,1-trichloroetan, tetrachloroeten, izopropanol, pirazol i disiarczek tetraetylotiuramu (Savolainen 1981; Jakobson i in. 1986; ECB 2004). Jednoczesne narażenie na trichloroeten

oraz wodzian chloralu nie wpłynęło na metabolizm trichloroetenu, co wskazuje, że najwolniejszym etapem w metabolizmie trichloroetenu jest jego przekształcenie do wodzianu chloralu (Jakobson i in. 1986; ECB 2004).

Zbadano wpływ łącznego narażenia na trichloroeten i styren na słuch szczurów Long Evans. Zaobserwowano zmniejszenie amplitudy odpowiedzi pnia mózgu na bodziec akustyczny. Wykazano liniową zależność między stężeniem rozpuszczalnika we krwi a zmniejszeniem amplitudy. Łączne narażenie na trichloroeten i styren nie dawało tak dużego ubytku słuchu, jaki był oczekiwany po narażeniu na każdy z tych związków osobno (Rebert i in. 1993; ECB 2004).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Jednorazowe narażenie ochotników na trichloroeten (Tri) o stężeniu 1641 mg/m³ lub mniejszym, przez 6 h na trichloroeten o stężeniu 273,5 lub 547 mg/m³ oraz dwukrotne narażenie przez 4 h na związek o stężeniu 600 mg/m³ powodowało pojawienie się objawów upośledzenia funkcji OUN (Stewart 1974; Vernon 1969; Stopps, McLaughlin 1967; Salvini 1971; Ertle 1972; ECB 2004; SCOEL 2008). Trichloroeten o stężeniach 27 350 ÷ 109 400 mg/m³ był stosowany jako anestetyk (Reynolds i in. 1989; ECB 2004). Przy wdychanym trichloroetenie o stężeniach powyżej 82 050 mg/m³ opisywano przypadki występującej czasem toksyczności wątrobowej. Wdychanie trichloroetenu o bardzo dużych stężeniach (zatrucie ostre lub użycie związku do znieczuleń) dawało objawy arytmii serca (Dobkin i in. 1963; Toxicological ... 1997).

U ochotników narażanych przez pięć dni (7 h/dzień) na trichloroeten o stężeniu 1090 mg/m³ zaobserwowano objawy upośledzenia funkcji OUN (Stewart i in. 1970; SCOEL 2008). Simon (1997) ekstrapolował wyniki otrzymane przez Stewart (1970), biorąc pod uwagę również kobiety. Stwierdził, że nara-

żenie na trichloroeten o stężeniu ≤ 165 mg/m³ powinno zabezpieczyć kobiety przed skutkami ze strony OUN.

W badaniach przeprowadzonych przez Stewart i in. (1974) kilku ochotników narażano na trichloroeten o stężeniach: 109 mg/m³ przez pierwszy tydzień, 545 mg/m³ przez drugi i trzeci tydzień oraz 1090 mg/m³ przez czwarty tydzień. Nie zaobserwowano żadnych oznak działania toksycznego związku oraz zmian w testach behawioralnych. Po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 1090 mg/m³ zaobserwowano minimalne zmiany w badaniu EEG.

W przypadku toksyczności przewlekłej skutki ze strony OUN były obserwowane najczęściej po przekroczeniu stężenia 200 mg/m³ trichloroetenu. W badaniu przeprowadzonym przez Lilis najwięcej przypadków zaburzeń ze strony OUN zaobserwowano u robotników narażonych na trichloroeten o stężeniu chwilowym powyżej 200 mg/m³ (Lilis i in. 1969; ECB 2004). Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego u 50 robotników nasilały się wraz z długością narażenia (do 5 lat i dłużej) i były znacząco częstsze, gdy średnie stężenia trichlo-

roetenu przekraczały 218 mg/m^3 (*Grandjean* i in. 1955; ECB 2004). Przebadano 9 pracowników narażonych na trichloroeten o stężeniach średnio 208 mg/m^3 ($120 \div 360 \text{ mg/m}^3$). Największe wartości chwilowe trichloroetenu wynosiły $420 \div 2023 \text{ mg/m}^3$. Siedmiu pracowników z grupy narażanej i jeden z grupy kontrolnej (9 osób) zgłaszało: zmęczenie, zawroty głowy, senność, podrażnienie oczu oraz skrócony oddech. Po trzech miesiącach narażenia na trichloroeten o mniejszych stężeniach (średnio 88 mg/m^3 , chwilowe 404 mg/m^3) liczba symptomów się zmniejszyła (*Landrigan* i in. 1987; ECB 2004).

W badaniu przekrojowym 70 pracowników narażonych na trichloroeten średnio przez 4 lata przebadano pod kątem dysfunkcji nerek. Średni poziom narażenia, oszacowany na podstawie ilości kwasu trichlorooctowego w moczu, wynosił 175 mg/m^3 ($2,7 \div 1367,5 \text{ mg/m}^3$); 60 osób było narażonych na trichloroeten o stężeniu poniżej $273,5 \text{ mg/m}^3$. U narażonych pracowników wykryto zwiększoną aktywność wydalanej *N*-acetyloglukozamidazy (NAG) oraz zwiększone stężenie albuminy w moczu (wskaźników działania toksycznego na nerki). Jednakże aktywność wydalanej *N*-acetyloglukozamidazy i

stężenie albuminy nie były zależne ani od stężenia kwasu trichlorooctowego w moczu, ani od lat pracy. Zaobserwowano wzrost aktywności α -transferazy *S*-glutationowej w moczu wraz ze wzrostem dawki trichloroetenu. W porównaniu z grupą kontrolną wzrost ten nie był istotny statystycznie. Ponadto stwierdzono wzrost stężenia kwasu mrówkowego oraz kwasu metylomalonowego w moczu zależny od wzrostu stężenia kwasu trichlorooctowego w moczu. Nie zaobserwowano jednak klinicznych objawów nefrotoksyczności. Autorzy badania stwierdzili, że uszkodzenie nerek jest możliwe po narażeniu na trichloroeten o stężeniu większym niż $1367,5 \text{ mg/m}^3$ (*Green* i in. 2004; SCOEL 2008). Nie obserwowano zwiększonej aktywności *N*-acetyloglukozamidazy w moczu u 25 robotników narażonych na trichloroeten o stężeniach $33 \div 55 \text{ mg/m}^3$ ($6 \div 10 \text{ ppm}$), (*Seldén* i in. 1993; SCOEL 2008). Nowotwory nerek obserwowano u pracowników po narażeniu na trichloroeten o bardzo dużych stężeniach, po których obserwowano działanie toksyczne związku na nerki (*Harth* i in. 2005; *Lock, Reed* 2006; SCOEL 2008). Zależność dawka-odpowiedź u ludzi została przedstawiona w tabeli 4.

Tabela 4.

Zależność dawka-odpowiedź dla narażania inhalacyjnego ludzi na trichloroeten (Tri)

Czas narażenia	Dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Jednorazowe	$\leq 1641 \text{ mg/m}^3$	objawy upośledzenia funkcji OUN	<i>Stewart</i> 1974; <i>Vernon</i> 1969; <i>Stopps, McLaughlin</i> 1967; <i>Windmuller</i> 1978
Jednorazowe 6 h	$> 82050 \text{ mg/m}^3$ $273,5 \text{ mg/m}^3$ 547 mg/m^3	działania toksyczne na wątrobę objawy upośledzenia funkcji OUN	<i>Dobkin</i> 1963 <i>Ertle</i> 1972
2 · 4 h	600 mg/m^3		<i>Salvini</i> 1971
5 dni	1090 mg/m^3		<i>Stewart</i> 1970
Pierwszy tydzień	109 mg/m^3	brak	<i>Stewart</i> 1974
Drugi i trzeci tydzień	545 mg/m^3	brak	
Czwarty tydzień	1090 mg/m^3	minimalne zmiany w badaniu EEG	
> 12 miesięcy	$\leq 165 \text{ mg/m}^3$	brak objawów ze strony OUN u kobiet	<i>Simon</i> 1997
> 12 miesięcy	$> 200 \text{ mg/m}^3$	zaburzenia ze strony OUN	<i>Lilis</i> 1969; <i>Grandjean</i> 1955; <i>Landrigan</i> i in. 1987

cd. tab. 4.

Czas narażenia	Dawka	Skutki	Piśmiennictwo
4 lata	175 mg/m ³	zwiększona aktywność wydalanej <i>N</i> -acetyloglukozamidazy (NAG) oraz podwyższone stężenie albuminy w moczu	<i>Green</i> i in. 2004

Po narażeniu szczurów na trichloroeten o małym stężeniu nie obserwowano objawów działania toksycznego związku, natomiast u myszy wykryto zmiany w płucach. Po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 109 mg/m³ i większym zaobserwowano wakuolizację komórek Clara wraz z piknozą nabłonka oskrzelikowego i ogniskową utratą nabłonka, wówczas gdy stężenia trichloroetenu były większe (*Odum* i in. 1992; SCOEL 2008).

Wiele gatunków zwierząt narażano na trichloroeten o różnych stężeniach przez około 6 miesięcy. U szczurów po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 2188 mg/m³ obserwowano: wzrost masy wątroby i nerek, a u samców szczurów spadek masy ciała. Po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 16 410 mg/m³ u szczurów i królików stwierdzono wzrost masy wątroby i nerek (króliki wykazywały niewielki przyrost masy wątroby). U świnek morskich po narażeniu na trichloroeten o stężeniu 1094 mg/m³ obserwowano ograniczenie wzrostu. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że wartość NOAEL dla poszczególnych

gatunków zwierząt wynosiła: 2188 mg/m³ (dla małp); 1094 mg/m³ (dla szczurów i królików); 547 mg/m³ (dla świnek morskich). Trichloroeten o stężeniu 547 mg/m³ u żadnego gatunku zwierząt nie wywołał znaczących zmian (*Adams* i in. 1951; HSDB 2013). Szczury Sprague-Dawley narażano na trichloroeten przez 104 tygodnie. Stwierdzono kariomegalię komórek kanalików nerkowych u blisko 20% samców w grupie narażonej na trichloroeten o stężeniu 1640 mg/m³ i 80% w grupie samców narażonych na trichloroeten o stężeniu 3280 mg/m³. Wartość NOAEL dla działania toksycznego trichloroetenu na nerki wynosiła 546 mg/m³ (*Maltoni* i in. 1986; SCOEL 2008).

Szczurom Sprague-Dawley podawano zgłębnikiem trichloroeten przez 52 tygodnie. Kariomegalię komórek kanalików nerkowych stwierdzono u 14/30 samców z grupy narażonej na dawkę 250 mg/kg m.c. trichloroetenu (*Maltoni* i in. 1986; SCOEL 2008). Zależność dawka-odpowiedź u zwierząt została przedstawiona w tabeli 5.

Tabela 5.

Zależność dawka-skutek dla narażania inhalacyjnego zwierząt doświadczalnych na trichloroeten (Tri)

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy	6 h	109 mg/m ³	wakuolizacja komórek Clara; piknoza nabłonka oskrzelikowego i ogniskowa utrata nabłonka	<i>Odum</i> i in. 1992
Świnki morskie	6 miesięcy	547 mg/m ³	brak	<i>Adams</i> i in. 1951
Króliki		1094 mg/m ³	brak	
Szczury			ograniczenie wzrostu	
Świnki morskie				
Szczury♀		2188 mg/m ³	spadek masy ciała	
Szczury			wzrost masy wątroby i nerek	

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Świnki morskie Króliki Małpy Szczyry Króliki Szczyry♂	26 miesięcy	16410 mg/m ³ 546 mg/m ³ 1640 mg/m ³ 3280 mg/m ³	niewielki wzrost masy wątroby brak wzrost masy wątroby i nerek brak kariomegalia komórek kanalików nerkowych u 20% kariomegalia komórek kanalików nerkowych u 80%	<i>Maltoni 1986</i>

Najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) w środowisku pracy

Obowiązujące wartości dopuszczalne trichloroetenu (Tri) w różnych państwach przedstawiono w tabeli 6. Wartości dopuszczalnych

stężeń trichloroetenu są bardzo zróżnicowane – od 55 mg/m³ w Danii do 550 mg/m³ w Wielkiej Brytanii. W większości państw ustalono również najwyższe dopuszczalne stężenia chwilowe (NDSCh) lub pułapowe – od 2 mg/m³ (NIOSH) do 1080 mg/m³ (Francja).

Tabela 6.

Normatywy higieniczne trichloroetenu (Tri) w środowisku pracy w różnych państwach (ACGIH 2012b; rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. DzU nr 217, poz. 1833 z późn. zm.; RTECS 2013; DFG 2012; SCOEL 2008)

Państwo/organizacja/institucja (rok ustanowienia)	Wartości normatywów higienicznych		Wartość DSB	Uwagi
	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³		
Belgia (2002)	273	545		Rak
Dania(2002)	55	–		Rak.kat.2
Francja (2006)	405	1080		
Niemcy (2010)	–	–	biologiczny wskaźnik narażenia na TCE (EKA – <i>exposure equivalent for carcinogenic materials</i>) – patrz. tab. 7.	Skin, grupa rakotwórczości 3B
Nowa Zelandia (2002)	269	1070	–	
Wielka Brytania (2005)	550	825	–	Skin, rakotw.
Szwecja (2005)	50	140		Rakotw.
Szwajcaria (2009)	260	520		Skin
Polska	50	400	20 mg TCA/l moczu	Rakotw. Kat. 2, Ft
UE (SCOEL/SUM/142/2008)	54,7	164,1	20 mg TCA/l moczu	
USA:				
– ACGIH (2006)	54	135	BEI: 15 mg TCA/l moczu; 0,5 mg TCEOH/l moczu	A2
– NIOSH (2009)	135	2 ^a (P)		
– OSHA	540	1080 (P) 1620 ^b		

Objaśnienia:

Rakotw. kat. 2. – substancja, którą rozpatruje się jako rakotwórczą dla człowieka.

Skin – substancja wchłania się przez skórę.

Grupa 3B (Niemcy) – substancje, dla których wyniki badań w warunkach in vitro i na zwierzętach wskazują na działanie rakotwórcze, ale nie są wystarczające do zaklasyfikowania do innych grup rakotwórczości; konieczne jest wykonanie dalszych badań przed podjęciem ostatecznej decyzji.

Grupa A2 (ACGIH) – czynnik podejrzewany o działanie rakotwórcze na człowieka.

P – stężenie pułapowe.

^a – stężenie pułapowe dopuszczalne przez 60 min, jeżeli związek jest stosowany jako gaz anestetyczny.

^b – stężenie pułapowe dopuszczalne przez 5 min w ciągu 2 h.

Ft – substancja działająca toksycznie na płód.

W ACGIH ustalono wartość TLV-TWA trichloroetenu na poziomie 54 mg/m^3 na podstawie jego działania na ośrodkowy układ nerwowy (zawroty głowy, zaburzenia funkcji poznawczych) oraz nerki (nefrotoksyczność i rakotwórczość). Ze względu na skutki ze strony ośrodkowego układu nerwowego ustalono także wartość STEL trichloroetenu na poziomie 135 mg/m^3 (ACGIH 2012).

W SCOEL przyjęto wartość OEL trichloroetenu na poziomie $54,7 \text{ mg/m}^3$ (10 ppm). Za skutek krytyczny działania trichloroetenu uznano jego działanie nefrotoksyczne. Wartość tę ustalono na podstawie wyników badań *Green* (*Green* i in. 2004) oraz *Seldén* (*Seldén* i in. 1993). Na podstawie wyników badań *Green* (*Green* i in. 2004) i z uwagi na kluczową rolę dużych chwilowych stężeń par trichloroetenu na prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu nerki, przyjęto w SCOEL wartość STEL na poziomie $164,1 \text{ mg/m}^3$ (30 ppm).

W Polsce obowiązuje wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) trichloroetenu na poziomie 50 mg/m^3 oraz wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 400 mg/m^3 . W 2010 r. odnotowano 5 osób narażonych na trichloroeten o stężeniu powyżej obowiązującej wartości NDS (GIS 2007).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za skutek krytyczny działania trichloroetenu (Tri) przyjęto działanie neurotoksyczne. W przypadku toksyczności przewlekłej, działanie hamujące na czynności OUN u ludzi (ból i zawroty głowy, mdłości, senność) obserwowano po przekroczeniu stężenia 200 mg/m^3

trichloroetenu. Stężenie to uznano za wartość NOAEL związku.

Do obliczenia wartości NDS trichloroetenu przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ – współczynnik związany z różnicami we wrażliwości osobniczej
- $B = 1$ – narażenie drogą inhalacyjną
- $C = 1$ – narażenie przewlekłe
- $D = 1$ – wartość NOAEL
- $E = 2$ – współczynnik modyfikacyjny – dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych (ze względu na stwierdzone u myszy zwiększone ryzyko występowania raka wątroby).

Wartość NDS trichloroetenu obliczono po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E$$

$$\text{NDS} = \frac{200 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2} = 50 \text{ mg/m}^3.$$

W celu potwierdzenia proponowanej wartości NDS, przedstawiono obliczenie tej wartości na podstawie toksycznego działania trichloroetenu na nerki. Do ustalenia wartości NOAEL wykorzystano wyniki badań 70 pracowników narażonych na trichloroeten o stężeniu średnio 175 mg/m^3 przez 4 lata. U pracowników stwierdzono wzrost aktywności wydalanej z moczem *N*-acetyloglukozamidazy (NAG) oraz podwyższone stężenie albuminy. Według autorów skutki te wskazywały na zaburzenie funkcjonowania kanalików nerkowych, lecz nie na uszkodzenie nerek. Nie zaobserwowano klinicznych objawów nefrotoksyczności. Stężenie to przyjęto za wartość NOAEL dla działania nefrotoksycznego

u człowieka. Przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ – związany z różnicami we wrażliwości osobniczej
- $B = 1$ – narażenie drogą inhalacyjną
- $C = 1$ – narażenie trwało średnio 4 lata
- $D = 1$ – wartość NOAEL
- $E = 2$ – współczynnik modyfikacyjny – dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych (ze względu na stwierdzone u myszy zwiększone ryzyko występowania raka wątroby).

Wartość NDS trichloroetenu obliczono po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E$$

$$\text{NDS} = \frac{175 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2} = 43,75 \text{ mg/m}^3.$$

Zaproponowano utrzymanie dotychczas obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) trichloroetenu równej 50 mg/m^3 . Takie stężenie trichloroetenu powinno zapobiegać skutkom zdrowotnym narażenia

na związek w warunkach narażenia zawodowego.

Ze względu na działanie drażniące trichloroetenu oraz działanie par trichloroetenu na OUN, zaproponowano przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 100 mg/m^3 ($2 \cdot$ wartość NDS). Zaleca się także oznakowanie związku literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym, „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz „Rakotw. kat. 2.” – substancja, którą rozpatruje się jako rakotwórczą dla człowieka.

Proponowane wartości DSB

W Polsce wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla trichloroetenu (Tri) ustalono na poziomie 20 mg kwasu trichlorooctowego (TCA/l moczu). Zgodnie z tabelą 7., opracowaną przez niemiecką Komisję Badania Skutków Zdrowotnych Substancji Chemicznych w Środowisku Pracy, stężeniu 55 mg/m^3 trichloroetenu w powietrzu odpowiada stężenie 20 mg TCA/l moczu. Proponuje się utrzymanie dotychczas zalecanej wartości DSB trichloroetenu na poziomie 20 mg TCA/l moczu.

Tabela 7.

Zależność między stężeniem trichloroetenu (Tri) w powietrzu środowiska pracy a stężeniem kwasu trichlorooctowego (TCA) w moczu (DFG 2012)

Stężenie Tri w powietrzu, mg/m^3	Stężenie TCA w moczu po zakończeniu zmiany roboczej, mg/ml
55	20
109	40
164	60
273	100

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki, skórę i wątrobę oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: eeg. w zależności od wskazań oraz badania czynności wątroby (ALT, AST, GTP i poziom bilirubiny) w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki, skórę i wątrobę oraz badanie neurologiczne, a w zależności od wskazań badanie psychologiczne.

Badania pomocnicze: eeg. w zależności od wskazań oraz badania czynności wątroby (ALT, AST, GTP, poziom bilirubiny) w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki, skórę i wątrobę oraz badanie neurologiczne, a w zależności od wskazań badanie psychologiczne.

Badania pomocnicze: eeg., badania czynności wątroby (ALT, AST, GTP i poziom bilirubiny).

Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, skóra i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, zespół zależności alkoholowej, choroby wątroby z uszkodzeniem funkcji komórki wątrobowej, przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe zapalenie spojówek, przewlekłe stany zapalne skóry, ciąża (z uwagi na działanie prawdopodobnie rakotwórcze).

U w a g a

Proponowany test ekspozycyjny – oznaczanie sumy stężeń trichloroetanolu i kwasu trichloroocetowego (TCA) w moczu, DSB 100 mg/l

moczu (próbki moczu należy pobierać pod koniec zmiany roboczej w końcu tygodnia pracy). Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opie-

kę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i czas trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia i zaawansowania zmian chorobowych pracownika i zdrowia osoby przyjmowanej do pracy.

PIŚMIENNICTWO

- Abe K.* (1988) Determination of olfactory threshold values of organic solvents for the control of the working environment. *Journal of Working Environment* 9, 57–62 [cyt. za SCOEL 2008].
- ACGIH (2012a) Documentation of the TLVs and BEIs with Other Worldwide Occupational Exposure Values, Trichloroethylene [komputerowa baza danych].
- ACGIH (2012b) Guide to occupational exposure values. Cincinnati.
- Adams E.M., Spences H.C., Powe V.K.* i in. (1951) Vapor toxicity of trichloroethylene determined by experiments on laboratory animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 469–481 [cyt. za SCOEL 2008].
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for trichloroethylene. US Department of Health and Human Services, 1997.
- AIHA, American Industrial Hygiene Association (1997) Odor threshold for chemicals with established occupational health standards. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA, USA [cyt. za SCOEL 2008].
- Anttila A., Pukkala E., Sallmén M., Hernberg S., Hemminki K.* (1995) Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J. Occup. Environ. Med.* 37, 797–806 [cyt. za IARC 1995].
- Aranyi C.* i in. (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. *Fundamental and Applied Toxicology* 6, 713–720 [cyt. za SCOEL 2008].
- Astrand I., Ovrum P.* (1976) Exposure to trichloroethylene. I. Uptake and distribution in man, *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 4, 199–211 [cyt. za ECB 2004; cyt. za SCOEL 2008].
- Axelsson O., Andersson K., Hoghest C.* i in. (1978) A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. *J. Occup. Med.* 20, 194–196 [cyt. za IARC 1995].
- Axelsson O., Selden A., Anderson K., Hogstedt C.* (1994) Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *Journal of Occupational Medicine* 36, 556–562 [cyt. za IARC 1995].
- Baelum J., Molhave L., Hansen S.H., Beath M.* (1998) Metabolic interaction between toluene, trichloroethylene and n-hexane in humans. *Scand. J. Work Environ. Health* 24, 30–37 [summary].
- Bartoniczek V.* (1962) Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. *Br. J. Ind. Med.* 19, 134–141 [cyt. za ACGH 2012a].
- Bauer M., Rabens S.F.* (1974) Cutaneous manifestations of trichloroethylene toxicity. *Arch. Dermatol.* 110, 886–890 [cyt. za ECB 2004].
- Bergman K.* (1979) Whole body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. Trichloroethylene. *Scand. J. Work. Environ. Health (suppl. 1)* 5, 189–216 [cyt. za ECB 2004].
- Bernauer U.* i in. (1996) Biotransformation of trichloroethylene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation. *Arch. Toxicol.* 70(6), 338–346.
- Bilski B.* (2001) Wpływ rozpuszczalników organicznych na narząd słuchu. *Medycyna Pracy* 52, 2, 111–118.
- Blossom S.J., Pumford N.R., Gilbert K.M.* (2004) Activation and attenuation of apoptosis of CD4 T cells following in vivo exposure to two common environmental toxicants, trichloroacetaldehyde hydrate and trichloroacetic acid. *Journal of Autoimmunity* 23, 211–220.
- Bogen K.T.* i in. (1992) Dermal absorption of dilute aqueous chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene in hairless guinea pigs. *Fundamental and Applied Toxicology* 18, 30–39 [cyt. za SCOEL 2008].
- Charbotel B., Fevotte J., Hours M., Martin J., Bergeret A.* (2006) Case – control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological Aspects. *Annals of Occupational Hygiene* 50, 777–787.
- Cheminfo (2009) [komputerowa baza danych, on-line].
- Chia S.E., Ong C., Tsakok M.F.H., Ho A.* (1996) Semen parameters in workers exposed to trichloroethylene. *Reprod. Toxicol.* 10, 295–299.
- Conde-Salazar L., Guimarcien D., Romero L.V., Sanchez-Yus E.* (1983) Subcorneal pustular eruption and erythema from occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 19, 235–237 [cyt. za ECB 2004].
- Dawson B.V., Johnson P.D., Goldberg S.J., Ulreich J.B.* (1993) Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water. *J. Am. Coll. Cardiol.* 21, 1466–1472 [cyt. za SCOEL 2008].

- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2012) MAK and BAT values.
- Dobkin A.B., Byles P.H.* (1963) Clinical Anesthesia, Halogenated Anesthetics 43–65. Philadelphia [cyt. za Toxicological Profile... 1997].
- Dorfmüller M.A., Henne S.P., York R.G., Bornschein R.L., Manson J.M.* (1979) Evaluation of teratogenicity and behavioural toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene. *Toxicology* 14, 153–166 [cyt. za ECB 2004].
- Dow J., Green J.* (2000) Trichloroethylene induced vitamin B₁₂ and folate deficiency leads to increased formic acid excretion in the rat. *Toxicology* 146, 123–136.
- Duprat P., Gradiski D.* (1980) Cytogenetic effect of trichloroethylene in the mouse as evaluated by the micronucleus test. IRCS Medical Science Library Compendium 8:182 [cyt. za IARC 1995].
- DuTeaux S.B., Berger T., Hess R.A., Sartini B.L., Miller M.G.* (2004) Male reproductive toxicity of trichloroethylene: sperm protein oxidation and decreased fertilizing ability. *Biol. Reprod.* 70(5), 1518–26.
- ECB, European Chemical Bureau (2004) European Union Risk Assessment Report. Trichloroethylene [online].
- Elovaara E., Hemminki K., Vainio H.* (1979) Effects of methylene chloride, trichloroethane, and trichloroethylene, tetrachloroethylene, and toluene on the development of chick embryos *Toxicology* 12, 111–119 [cyt. za SCOEL 2008].
- Ertle T., Henschler D., Müller G., Spassowski M.* (1972) Metabolism of trichloroethylene in man I. The significance of trichloroethanol in long-term exposure conditions. *Arch. Toxicol.* 19, 171–188 [cyt. za ECB 2004].
- Fernandez J.G., Humbert B.E., Droz P.O., Caperos J.R.* (1975) Trichloroethylene exposure percentage studies of absorption excretion and metabolism by human subjects. *Arch. Mal. Prof.* 36, 397–407.
- Fevotte J., Charbotel B., Muller-Beauté P., Martin J., Hours M., Bergeret A.* (2006) Case–Control Study on Renal Cell Cancer and Occupational Exposure to Trichloroethylene. Part II: Epidemiological Aspects. *Annals of Occupational Hygiene* 50, 765–775.
- Fisher J.W., Channel S.R., Eggers J.S., Johnson P.D., MacMahon K.L., Goodyear C.D.* i in. (2001) Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development. *Int. J. Toxicol.* 20(5), 257–267.
- Forkert P.G., Birch D.W.* (1989) Pulmonary toxicity of trichloroethylene in mice. *Drug Metabolism and Disposition* 17, 106–113 [cyt. za SCOEL 2008].
- Forkert P.G.* i in. (1985) Lung injury induced by trichloroethylene. *Toxicology* 34, 143–160 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Forkert P.G., Troughton K.M.* (1987) Airway injury by trichloroethylene: a scanning electron microscopic study. *Journal of Pathology* 152, 119–125 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Friberg L.* i in. (1953) Toxicities of trichloroethylene and tetrachloroethylene and Fujiwara's pyridine-alkali reaction. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 9, 303–312 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Fukuda K., Takemoto K., Tsuruta H.* (1983) Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind. Health.* 21, 243–254 [cyt. za IARC 1995].
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2010) Dane według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy.
- Grandjean E.* (1963) The effects of short exposures to trichloroethylene on swimming performances and motor activity of rats. *American Industrial Hygiene Association Journal* 24, 376–379 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 200].
- Grandjean E.* (1964) Trichloroethylene effects on animal behavior. *Archives of Environmental Health* 1, 106–108 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Grandjean E., Battig K.* (1964) Effects of trichloroethylene on behaviour of the rat. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 147, 330–350 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Grandjean E., Muchinger R., Turrian V.* i in. (1955) Investigations into the effects of exposure to trichloroethylene in mechanical engineering. *Brit. J. Ind. Med.*, 12, 131–142 [cyt. za ECB 2004].
- Green T., Dow J., Foster J.R., Hext P.M.* (1998) Formic acid excretion in rats exposed to trichloroethylene: a possible explanation for renal toxicity in long-term studies. *Toxicology*, 127, 39–47.
- Green T., Dow J., Ong C.N., Ng V., Ong H.Y., Zhuang Z.X., Yang X.F., Bloemen L.* (2004) Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine* 61, 312–317.
- Green T., Prout M.S.* (1985) Species differences in response to trichloroethylene. II. Biotransformation in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 79, 401–411 [cyt. za SCOEL 2008].
- Greim H.* (1996) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK Werten, Loseblattsammlung, 22. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim [cyt. za SCOEL 2008].
- Hansch C., Leo A.* (1995) Exploring QSAR. Washington DC. American Chemical Society.
- Hansen J., Raaschou-Nielsen O., Christensen J.M., Johansen I., McLaughlin J.K., Lipworth L., Blot W.J., Olsen J.H.* (2001) Cancer incidence among Danish workers exposed to trichloroethylene. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 43, 133–139.
- Hardin B.D., Kelman B.J., Brent R.L.* (2005) Trichloroethylene and dichloroethylene. A critical review of teratogenicity. Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology 73, 931–955 [cyt. za SCOEL].
- Harth V., Brüning T., Bolt H.M.* (2005) Renal carcinogenicity of trichloroethylene: update, mode of action, and fundamentals for occupational standard setting. *Rev. Environ. Health.* 20(2), 103–118 [cyt. za SCOEL 2008].
- Henschler D., Romen W., Elsasser H.M., Reichert D., Eder E., Radwan Z.* (1980) Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. *Arch. Toxicol.* 43, 237–248 [cyt. za IARC 1995].

- Henschler D., Vamvakas S., Lammert M., Dekant W., Kraus B., Thomas B., Ulm K. (1995) Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *Arch. Toxicol.* 69, 291–299.
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2013) [komputerowa baza danych on-line].
- Hurt M.E., Valentine R., Alvarez L. (1993) Developmental toxicity of inhaled *trans*-1,2-dichloroethylene in the rat. *Toxicological Sciences* vol. 20, 2, 225–230 [cyt. za SCOEL 2008].
- IARC (1995) Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans vol. 63.
- IARC (2004) Dichloroacetic acid. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans vol. 84.
- Jakobson I., Holmberg B., Ekner A. (1986) Venous blood levels of inhaled trichloroethylene in female rats and changes induced by interacting agents. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 59, 135–143 [cyt. za ECB 2004].
- Johnson P.D., Goldberg S.J., Mays M.Z., Dawson B.V. (2003) Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environmental Health Perspectives* 111, 289–292 [cyt. za SCOEL 2008].
- Jones W.M. i in. (1958) Hepatotoxicity of inhalation anesthetic drugs. *Anesthesiology* 19, 715–723 [cyt. za SCOEL 2008].
- Kaneko T., Wang P.Y., Sato A. (1994) Enzymes induced by ethanol differently affect the pharmacokinetics of trichloroethylene and 1,1,1-trichloroethane. *Occup. Environ. Med.* 51, 113–119.
- Keshava N., Caldwell J.C. (2006) Key issues in the role of peroxisome proliferator-activated receptor agonism and cell signaling in trichloroethylene toxicity. *Environmental Health Perspectives* vol. 114, 9, 1464–1470.
- Kishi R. i in. (1993) Acute effects of trichloroethylene on blood concentrations and performance decrements in rats and their relevance to humans. *British Journal of Industrial Medicine* 50, 470–480, 1993.
- Kligerman A.D. i in. (1994) Inhalation studies of the genotoxicity of trichloroethylene to rodents. *Mutation Research*. 322, 2, 87–96 [cyt. za SCOEL 2008].
- Kohlmüller D., Kochen W. (1994) Exhalation air analyzed in long-term postexposure investigations of acetonitrile and trichloroethylene exposures in two subjects. *Clin. Chem.* 40, 1462–1464 [cyt. za Toxicological Profile... 1997].
- Kumar P., Prasad A.K., Dutta K.K. (2000) Steroidogenic alterations in testes and sera of rats exposed to trichloroethylene (TCE) by inhalation. *Human & Experimental Toxicology Human & Experimental Toxicology* vol 19, 12, 117–121.
- Kumar P., Prasad A.K., Mani U., Maji B.K., Dutta K.K. (2001) Trichloroethylene induced testicular toxicity in rats exposed by inhalation. *Human & Experimental Toxicology* vol. 20, 11, 585–589.
- Lamb J.C., Hentz K. (2006) Toxicological review of male reproductive effects and trichloroethylene exposure. Assessing the relevance to human male reproductive health. *Reproductive Toxicology* 22, 557–563.
- Land P.C., Owen E.L., Linde H.W. (1981) Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 54, 53–56 [cyt. za ECB 2004].
- Landrigan P.J., Stein G.F., Kaminsky J.R. Ruhe R.L., Watanabe A.S. (1987) Common source community of industrial exposure to trichloroethylene. *Arch. Environ. Health*, 42, 327–332 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Lavicoli I., Marinaccio A., Corelli G. (2005) Effects of occupational trichloroethylene exposure on cytokine levels in workers. *J. Occup. Environ. Med.* 47(5), 453–457.
- Lemen R. A. (2001) Unsaturated halogenated hydrocarbons. Trichloroethylene. [W:] *Patty's Toxicology* 5th ed., John Wiley & Sons.
- Lilis R., Stanesen D., Muica N., Roventa A. (1969) Chronic effects of trichloroethylene exposure. *Med. Lavaro* 60, 595–601 [cyt. za ECB 2004].
- Lindbohm M.L., Taskinen H., Sallmen M., Hemminki K. (1990) Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.* 17, 449–463 [cyt. za ECB 2004].
- Linde D.R. (1993) CRD Handbook of chemistry and Physics. 74 ed. Boca Raton FL. CRC Press 3–242, 0197.
- Lock E. A., Reed C. J. (2006). Trichloroethylene. Mechanisms of renal toxicity and renal cancer and relevance to risk assessment. *Toxicol. Sci.* 91, 313–331.
- Loeber C.P., Hendrix M.J., Diez De Pines S., Goldberg S.J. (1988) Trichloroethylene: a cardiac teratogen in developing chick embryos. *Pediatr. Res.* 24(6), 740–744 [cyt. za SCOEL 2008].
- Maltoni C., Lefemine G., Cotti G., Perino G. (1988) Long term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann. N.Y. Acad Sci* 534, 316–342 [cyt. za IARC 1995].
- Maltoni C., Lefemine G., Cotti, G. (1986) Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. [W:] *Archives of Research on Industrial Carcinogenesis* vol. 5, 1–393. NJ, Princeton Scientific [cyt. za IARC 1995].
- Manson J.M. i in. (1984) Effects of oral exposure to trichloroethylene on female reproductive function. *Toxicology* vol. 32, 3, 229–242 [cyt. za ECB 2004].
- The Merck Index (1989) [Red.] S. Budavari. 11 ed. Rahway. NJ, Merck and Co., Inc., 1516–1517.
- Mertens J.A. (1993) Trichloroethylene [W:] *Encyclopedia of chemical technology*. Fourth ed. vol. 6, 40–50. New York, Wiley-Interscience [cyt. za ECB 2004].
- Moore, M.M., Harrington-Brock K. (2000) Mutagenicity of trichloroethylene and its metabolites. Implications for the risk assessment of trichloroethylene. *Environmental Health Perspectives suppl.* vol. 108, S2.
- Müller G., Spassovski H., Henschler D. (1974) Metabolism of trichloroethylene in man II. Pharmacokinetics of metabolites. *Arch. Toxicol.* 32, 283–295.
- Muller G., Spassovski M., Henschler D. (1975) Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch. Toxicol.* 33, 173–189 [cyt. za ECB 2004].

- Nakayama H., Kobayashi M., Takahashi M., Ageishi Y., Takano T.* (1988) Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 19, 48–51 [cyt. za ECB 2004].
- Narotsky M.G., Kavlock R.J.* (1995b) A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health* 45, 145–171 [cyt. za SCOEL].
- Narotsky M.G., Weller E.A., Chinchilli V.M., Kavlock R.J.* (1995a) Nonadditive developmental toxicity in mixtures of trichloroethylene, di(2-ethylhexyl) phthalate, and heptachlor in a 5x5x5 design. *Toxicological Sciences Volume* 27, 2, 203–216 [cyt. za SCOEL 2008].
- NIOSH (1980) Teratogenic – mutagenic risk of workplace contaminants. Trichloroethylene, perchloroethylene, and carbon disulphide. National Institute for Occupational Safety and Health. Contract 210-77-0047 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Novotna E., David A., Malek B.* (1979) An epidemiological study of hepatic tumor incidence in persons working with trichloroethylene. I. The negative results of retrospective investigation in persons with primary liver cancer. *Proc. Lek.* 31, 121–123 [cyt. za IARC 1995].
- Odum J.* i in. (1992) A mechanism for the development of Clara cell lesions in the mouse lung after exposure to trichloroethylene. *Chemico-Biological Interactions* 83, 135–153 [cyt. za SCOEL 2008].
- Paddle G.* (1983) Incidence of liver cancer and trichloroethylene manufacture. Joint study by industry and cancer registry. *Br. Med. J.* 286, 846 [cyt. za IARC 1995].
- Raaschou-Nielsen O., Hansen J., McLaughlin J.K., Kolstad H., Christensen J.M., Tarone R.E., Olsen J.H.* (2003) Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *American Journal of Epidemiology* 158, 1182–1192.
- Rasmussen K., Brogen C-H I., Sabroe S.* (1993) Subclinical affection of liver and kidney function and solvent exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 445–448 [cyt. za ECB 2004].
- Rasmussen K., Sabroe S., Wohler M., Ingerslev H.J., Kappel B., Nielsen J.* (1988) A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene. Sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 60, 419–423 [cyt. za ECB 2004].
- Rebert C.S., Boyes W.K., Pryor G.T., Svendsgaard D.J., Kassay K.M., Gordon G.R., Shinsky N.* (1993) Combined effects of solvents on the rats auditory system: styrene and trichloroethylene. *Int. J. Psychophysiol.* 14, 49–59 [cyt. za ECB 2004].
- Reynolds J.E., Parfitt K., Parson A.V., Sweetman S.C.* (1989) Martindale – The Extra Pharmacopoeia 1127, 29 ed. London, Pharmaceutical Press [cyt. za ECB 2004].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy. DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm.; DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769; DzU 2007 r., nr 161, poz. 1142; DzU 2009 nr 105, poz. 873; DzU 2010 r., nr 141, poz. 950; DzU 2011 r., nr 274, poz. 1621.
- 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 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. (L 353).
- RTECS (2013) [komputerowa baza danych] on-line.
- Salvini M., Binaschi S., Riva M.* (1971) Evaluation of the psychophysiological functions of humans exposed to trichloroethylene. *Br. J. Ind. Med.* 28, 293–295 [cyt. za ECB 2004].
- Sato A., Nakajima T., Koyama Y.* (1981). Dose-related effects of a single dose of ethanol on the metabolism in rat liver of some aromatic and chlorinated hydrocarbons. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60, 8–15 [cyt. za ECB 2004].
- Sato A., Nakajima T.* (1978) Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *British Journal of Industrial Medicine* 35, 43–49 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Saunders R.A.* (1967) A new hazard in closed environmental atmospheres. *Arch. Environ. Health.* 14, 380–384 [cyt. za ECB 2004].
- Savolainen H.* (1981) Pharmacokinetics, pharmacodynamics and aspects of neurotoxic effects of four inhaled aliphatic chlorohydrocarbon solvents as relevant in man. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 6, 85–90 [cyt. za ECB 2004].
- Schirren J.M.* (1971) Skin injuries caused by trichloroethylene in a metal working firm. *Berufsdermatosen* 19, 240–245 [cyt. za ECB 2004].
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2008) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for trichloroethylene. SCOEL/SUM/142.
- Seldén A., Hultberg B., Ulander A., Ahlborg G.* (1993) Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and urinary excretion on *N*-acetyl-beta-D glucosaminidase. *Archives of Toxicology* 67, 224–226.
- Siegel J.* i in. (1971) Effects on experimental animals of acute, repeated and continuous inhalation exposures to dichloroacetylene mixtures. *Toxicology and Applied Pharmacology* 18, 168–174 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Simon T.W.* (1997) Combining physiologically based pharmacokinetic modeling with Monte Carlo simulation to derive an acute inhalation guidance value for trichloroethylene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 26, 257–270.
- Sitarek K., Szadkowska-Stańczyk I., Szymczak W.* (1997) Trichloroeten. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynn timerakotwórczych 6, 85–102.
- Slacik-Erben R., Roll R., Franke G., Uehleke H.* (1980) Trichloroethylene vapours do not produce dominant lethal mutations in male mice. *Arch. Toxicol.* 45, 37–44 [cyt. za ECB 2004].
- Smith D.J., Pu X., Kamendulis L.M., Klauwign J.E.* (2005) Comparative effects of trichloroacetic acid on rodent

- and human hepatocytes: role of peroxisome proliferator activated receptor PPAR α . Abstr. 760. Toxicol. Sci. 76, suppl. 1, 155 [cyt. za SCOEL 2008].
- Smyth H.F.* i in. (1962) Range finding toxicity data. List VI. Industrial Hygiene Journal [cyt. za SCOEL 2008].
- Spirtas R., Stewart P., Lee S., Marano D., Forbes C.D., Grauman D.J., Pettigrew H.M., Blair A., Hoover R.N., Cohen J.L.* (1991) Retrospective cohort mortality study of workers in an aircraft maintenance facility. Epidemiological results. Br. J. Ind. Med. 48, 525–530 [cyt. za ECB 2004].
- Stewart R.D., Dodd H.C. Gay H.H. Erley D.S.* (1970) Experimental human exposure to trichloroethylene. Arch. Environ. Health 20, 64–71 [cyt. za SCOEL 2008].
- Stewart R.D., Hake C.L., Foster H.V.* (1974) Trichloroethylene. Biological standard for industrial worker by breathing analysis. NIOSH Research Report Publication no 74-133 [cyt. za ECB 2004].
- Stopps G.J., McLaughlin M.* (1967) Psychophysiological testing of human subjects exposed to solvent vapours. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 28, 43–50 [cyt. za ECB 2004].
- Taskinen H., Anttila, A., Lindbohm M.L., Sallmen 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, 342–352 [cyt. za ECB 2004].
- Toxicological Profile for Trichloroethylene (1997) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, September.
- Tsuruta H.* (1978) Percutaneous absorption of trichloroethylene in mice. Ind. Health 16, 145–148 [cyt. za ECB 2004].
- UA III, AK “Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe” (2006) Bewertung zu Trichloroethen (Trichloroethylen, TRI) des AK “Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe” im UA III des AGS [cyt. za SCOEL 2008].
- EPA, United States Environmental Protection Agency (1985) Health assessment document for trichloroethane (Final report), EPA-600/8-82006F; US NTIS PB85-249696 Washington D.C.
- NCI, United States National Cancer Institute (1976) Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. Technical Report Series 2. DHEN(NIW) Pob. 76-802
- NTP, United States National Toxicology Program (1985) Trichloroethylene. Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. Final report U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service [cyt. za SCOEL 2008].
- NTP, United States National Toxicology Program (1988) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene in four strains of rats. US National Toxicology Program TR 273. NTP, Research Triangle Park, NC.
- NTP, United States National Toxicology Program (1990) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene in F344/N rats and B6C3F mice. US National Toxicology Program TR 243. NTP, Research Triangle Park, NC.
- Vamvakas S., Brüning T., Thomasson B., Lammert M., Baumüller A., Bolt H.M., Dekant W., Henschler D., Ulm K.* (1998) Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethylene. J. Cancer. Res. Clin. Oncol. 124, 374–382.
- Van Duuren B.L., Goldschmidt B.M., Loewengart G., Smith A.C., Melchionne S., Sidman I., Roth D.* (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. J. Natl. Cancer. Inst. 63, 1433–1439 [cyt. za IARC 1995].
- Vernon R.J., Ferguson R.K.* (1969) Effects of trichloroethylene on visual motor performance. Arch. Environ. Health. 18, 894–900 [cyt. za ECB 2004].
- Villaschi S.* i in. (1991) Damage and repair of mouse bronchial epithelium following acute inhalation of trichloroethylene. Experimental Lung Research 15, 601–614 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Wahlberg J.E.* (1984) Edema inducing effects of solvents following topical administration. Derm. Benf. Umwelt. 32, 91–94.
- Wilmer J.W.* i in. (2005) Trichloroethylene (TCE) inhalation did not induce cytogenetic damage in rat bone marrow micronucleus test (MNT). Abstract nr 2224. Toxicological Sciences 84, suppl. 1, 456 [cyt. za UAI 2006; SCOEL 2008].
- Windham G.C., Shusterman D., Swan S.H., Fenster L., Eskenazi B.* (1991) Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. American Journal of Industrial 20(2), 241–259 [cyt. za IARC 1995].
- Withey* i in. (1983) Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol. 3, 249–253 [cyt. za ECB 2004].
- Wolff D.L.* (1976) Rotating rod, spontaneous locomotor activity, and passive avoidance conditioning – their suitability as functional tests in industrial toxicology [W:] *Horvath M.*: Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs. Vol. 2. Amsterdam, Elsevier Scientific Publications 293–303 [cyt. za ECB 2004; SCOEL 2008].
- Wong O.* (2004) Carcinogenicity of trichloroethylene: an epidemiologic assessment. Clin. Occup. Environ. Med. 4, 557–589 [cyt. za SCOEL 2008].
- Wu K.L., Berger T.J.* (2005) Reduction in oocyte fertilizability after exposure of female rats to trichloroethylene, an environmental toxin. Biology of Reproduction Spec. iss. 138 [cyt. za SCOEL 2008].
- Xu H., Tanphaichit N., Forkert P., Anupriwan A., Weerachayanukul W., Vincent W., Leader A., Wade M.G.* (2004) Exposure to trichloroethylene and its metabolites causes impairment of sperm fertilizing ability in mice. Toxicological Sciences vol. 82, 2.
- Zablony C.L., Carney E.W., Dugard P.H.* (2002) Evaluation of trichloroethylene in a rat inhalation developmental toxicity study. Abstract 1161. The Toxicologist 60, 237 [cyt. za SCOEL 2008].
- Zenick H.* i in. (1984) Effects of trichloroethylene exposure on male reproductive function in rats. Toxicology vol. 31, 3, 237–250 [cyt. za ECB 2004].