

prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI
Instytut Medycyny Pracy
im.prof.dr.med.Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Tetrachlorek węgla

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 20 mg/m³

NDSCh: –

NDSP: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23-25.09.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.03.2004

Słowa kluczowe: tetrachlorek węgla, działanie toksyczne, odległe skutki działania toksycznego, toksykokinetyka, ocena ryzyka, NDS.

Key words: carbon tetrachloride, toxic effects, delayed effects, toxicokinetics, risk assessment, occupational exposure limit.

Tetrachlorek węgla (CCl₄) jest przezroczystą, bezbarwną cieczą o charakterystycznym zapachu zbliżonym do zapachu eteru. Jest substancją niepalną. W przeszłości był szeroko stosowany jako rozpuszczalnik do prania na sucho. Obecnie został całkowicie zastąpiony przez rozpuszczalniki mniej toksyczne. Jest wykorzystywany głównie do produkcji fluorowodorów stosowanych jako gaz napędowy w pojemnikach z aerozolami, do produkcji pianek z tworzywa sztucznych oraz w gaśnicach.

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z 2001 r., w Polsce nie było osób narażonych na tetrachlorek węgla o stężeniach powyżej wartości NDS.

Ostre lub przewlekłe zatrucia CCl₄ drogą pokarmową powodowały wzrost stężeń enzymów w surowicy, nudności, anoreksję, wymioty, bóle brzucha, biegunki, żółtaczkę, powiększenie i stłuszczenie wątroby, zaburzenia czynności nerek, drgawki, zaburzenia wzroku, krwawienia, śpiączkę oraz zejścia śmiertelne.

W przypadku przewlekłych zatruc CCl₄ narządem docelowym jest wątroba. Dane literaturowe wskazują, że uszkodzenia wątroby są spowodowane powstawaniem w trakcie metabolizmu CCl₄ reaktywnych rodników trichlorometyloвого (*CCl₃) i trichlorometyloвого rodnika ponadtlenkowego (*CCl₃O₂), których powstawanie jest katalizowane przez mikrosomalny cytochrom P-450. Przyjmuje się, że działanie toksyczne wynika z wiązania wolnych rodników z hepatocytami znajdującymi się w środkowej części zrazika, co z kolei początkuje peroksydację lipidów i śmierć komórki. W odpowiedzi na uszkodzenie komórek mięszzowych może nastąpić sty-

* Wartość NDS tetrachloru węgla jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania stężenia tetrachloru węgla w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach PN-75/Z-04074/01 i PN-77/Z-04074/02, a także opublikowana w *Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy* 2000, nr 3(25).

mutacja komórek otaczających miejsce uszkodzenia. Związek ten wpływa także na czynność nerek oraz działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego tetrachloru węgla u zwierząt doświadczanych. Jednakże działanie genotoksyczne CCl_4 było słabe lub wręcz go nie było, szczególnie w komórkach ssaków *in vivo*. W związku z tym można przyjąć, że działanie rakotwórcze u gryzoni, stwierdzone tylko tam, gdzie występowało działanie toksyczne, było skutkiem wzrostu proliferacji komórek w odpowiedzi na uszkodzenia i że dawki niepowodujące działania cytotoksycznego nie wpływają na wzrost ryzyka działania rakotwórczego.

Wartości normatywów higienicznych tetrachloru węgla przyjęte w różnych państwach wykazują duże zróżnicowanie: od $3,2 \text{ mg/m}^3$ w Niemczech do 65 mg/m^3 wg OSHA w USA oraz w Rosji i w Austrii). Trudno określić przyczynę takiego zróżnicowania, gdyż nie ma wątpliwości, że narządem docelowym działania toksycznego tetrachloru węgla jest wątroba, a podstawowe prace dotyczące toksycznego działania CCl_4 opublikowano głównie w latach 1950-90.

Za podstawę wartości NDS przyjęto wyniki badań *Adamsa* i wsp. (1952), w których szczury poddawano narażeniu inhalacyjnemu na CCl_4 o szerokim zakresie stężeń - $32\div 2520 \text{ mg/m}^3$. W wyniku eksperymentu trwającego 202 dni (137 narażeń 5 dni w tygodniu, 7 h dziennie), podczas którego szczury poddawano narażeniu inhalacyjnemu na CCl_4 o stężeniu 160 mg/m^3 , nie stwierdzono szkodliwego wpływu CCl_4 na wątrobę. U szczurów narażanych na stężenie 320 mg/m^3 stwierdzono marskość wątroby niewielkiego stopnia.

Przyjmując stężenie 160 mg/m^3 za NOAEL i odpowiednie współczynniki niepewności, zaproponowano wartość NDS równą 20 mg/m^3 .

W związku z tym, że u ludzi narażanych przez 180 min na CCl_4 o stężeniu 70 mg/m^3 nie stwierdzano żadnych skutków działania CCl_4 , a 70-minutowe narażenie na stężenie 308 mg/m^3 spowodowało jedynie zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy krwi w okresie $20\div 44$ h po narażeniu (*Stewart* i in. 1961), nie proponuje się określania wartości NDSC.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólne informacje charakteryzujące tetrachlorek węgla (Toxicological Profile 1994):

– wzór sumaryczny	CCl_4
– wzór strukturalny	$\begin{array}{c} Cl \\ \\ Cl - C - Cl \\ \\ Cl \end{array}$
– nazwa chemiczna	tetrachlorek węgla
– synonimy	carbon let, methane tetrachloride, pechloromethane, tetrachlorocarbon, carbon chloride, carbona, methane tetrachloride, tetrachloromethane, tetra
– nazwy handlowe	benzinoform, fasciolin, flukoids, freon 10, halon 104, tetraform, tetrasol
– numer w rejestrze CAS	56-23-5

Klasyfikacja i oznakowanie zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674): T – produkt toksyczny; N – niebezpieczny dla środowiska; rakotwórcza kat. 3; R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego, R23/24/25

– działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; R48/23 – działa toksycznie przez drogi oddechowe, stwarza poważnie zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; R52/53 – działa szkodliwie na organizmy wodne, może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym; R59 – stwarza zagrożenie dla warstwy ozonowej.

Właściwości fizykochemiczne

Tetrachlorek węgla jest przezroczystą, bezbarwną cieczą o charakterystycznym zapachu zbliżonym do zapachu eteru. Jest substancją niepalną. W płomieniu lub na gorącej powierzchni metali ulega przemianom do chlorowodoru i niewielkich ilości fosgenu. Cechują go następujące właściwości (Toxicological Profile 1994):

– masa cząsteczkowa	153,84
– próg zapachu	> 60 mg/m ³
– temperatura topnienia	- 23 °C
– temperatura wrzenia	76,5 °C
– temperatura zapłonu	substancja niepalna
– gęstość cieczy w temp. 25 °C	1,589 g/cm ³
– gęstość par (powietrze = 1)	5,32
– prężność par w temp. 20 °C	90 mmHg
– stężenie pary nasyconej w powietrzu	12%
– współczynnik podziału oktanol-woda (log P _{OW})	2,64
– współczynniki przeliczeniowe	1ppm = 6,30 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,16 ppm
– rozpuszczalność w wodzie	w temp. 20 °C – 785 ÷ 800 mg/l; 25 °C – 1160 mg/l.

Miesza się z większością rozpuszczalników organicznych.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Tetrachlorek węgla otrzymuje się w reakcji disiarczku węgla z chlorem w obecności katalizatora lub przez chlorowanie metanu oraz cięższych węglowodorów w temperaturze 250÷400 °C.

Tetrachlorek węgla był w przeszłości szeroko stosowany jako rozpuszczalnik do prania na sucho, ale współcześnie został całkowicie zastąpiony przez rozpuszczalniki mniej toksyczne. Obecnie jest wykorzystywany głównie do produkcji fluorowodorów stosowanych jako gaz napędowy w pojemnikach z aerozolami oraz do produkcji pianek z tworzyw sztucznych, a także w gaśnicach. Pary tetrachloru węgla były używane jako insektycyd stosowany bezpośrednio na ziarna zbóż lub jako dodatek do par innych insektycydów w celu zmniejszenia palności, lecz obecnie nie jest już stosowany do tych celów.

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z 2001 r., w Polsce nie było osób narażonych na tetrachlorek węgla o stężeniach powyżej wartości NDS.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Zatrucia ostre

Opublikowano wiele doniesień na temat zatruc samobójczych lub przypadkowych spowodowanych wchłanianiem CCl₄ przez płuca, drogą pokarmową lub przez skórę.

Ostre lub przewlekłe zatrucia CCl_4 drogą pokarmową powodowały wzrost stężeń enzymów w surowicy, nudności, anoreksję, wymioty, bóle brzucha, biegunki, żółtaczkę, powiększenie i stłuszczenie wątroby, zaburzenia czynności nerek, drgawki, zaburzenia wzroku, krwawienia, śpiączkę oraz zejścia śmiertelne (*Barnes i Jones 1967; Nielsen i Larsen 1965; Stewart i in. 1963*).

Dane na temat dawek śmiertelnych dla ludzi w wyniku zatrucia drogą doustną są zróżnicowane. Obserwowano, że równoległe spożycie alkoholu zwiększało ryzyko. *Umiker i Pearce (1953)* opisali dwanaście przypadków zatruc śmiertelnych. Najczęściej dawki wynosiły 50–140 ml CCl_4 , jakkolwiek w jednym przypadku zejście śmiertelne nastąpiło po wypiciu 5,3 ml (około 121 mg/kg). Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że połknięcie 14–20 ml (320–450 mg/kg) powoduje zwykle śmierć. Połknięcie 2,5–15 ml (60–340 mg/kg) w celach leczniczych, jako środka przeciw tęgoryjcowi dwunastnicy, powodowało efekt śmiertelny w nielicznych przypadkach spośród setek tysięcy leczonych. Niemniej stwierdzano przypadki zgonów po dawkach tak małych jak 40 mg/kg (*Toxicological Profile 1994*).

Jakkolwiek wątroba i nerki stanowią narządy docelowe w przypadku zatruc CCl_4 , to związek ten, tak jak inne chlorowcopochodne węglowodorów alifatycznych, działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i dlatego w XIX w. był stosowany do narkozy. Dane o działaniu neurotoksycznym opublikowano już w roku 1865 (*Stevens i Forster 1953; Cohen 1957*).

Stewart i współpracownicy (1961) przeprowadzili badania z udziałem ochotników narażonych na CCl_4 w warunkach eksperymentalnych. U sześciu mężczyzn w wieku 30–59 lat, narażonych przez 180 min na CCl_4 o stężeniu około 60 mg/m³, wystąpiły zmiany stężeń żelaza i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w surowicy krwi oraz urobilinogenu w moczu. W innym eksperymencie sześciu ochotników narażano na CCl_4 o stężeniu około 300 mg/m³ w ciągu 70 min. W trakcie narażenia ochotnicy nie odczuwali nudności, bólu głowy ani podrażnienia oczu lub podniebienia miękkiego. Stężenie CCl_4 w powietrzu wydychanym wynosiło 19 mg/m³ w 24 min po zakończeniu narażenia. U dwóch z czterech osób stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy krwi w ciągu 48 h po narażeniu. U jednej osoby wystąpiło podwyższenie stężenia urobilinogenu w moczu siódmego dnia po zakończeniu narażenia.

Obrzęk płuc był objawem stwierdzanym u ludzi narażonych drogą inhalacyjną na wysokie stężenia CCl_4 . W trzynastu przypadkach zatruc śmiertelnych stwierdzono wyraźne przekrwienia i obrzęk płuc (*Umiker i Pearce 1953*). Jednakże objawy te występowały dopiero w 8 dni po narażeniu i wydają się raczej następstwem poważnego uszkodzenia nerek niż bezpośredniego działania CCl_4 na płuca. Wygląd płuc był podobny do stwierdzanego w przypadkach uremii wynikłej z uszkodzenia nerek. W związku z tym przyjmuje się, że postępująca uremia, zatrzymywanie elektrolitów i zwiększanie ilości płynu pozakomórkowego było przyczyną obserwowanych objawów obrzęku płuc.

Nudności, bóle głowy i zawroty głowy występowały u pracowników narażonych w ciągu 8 h na tetrachlorek węgla o stężeniach 120÷800 mg/m³. Zawroty głowy stwierdzano także u osób poddawanych 15-minutowemu narażeniu na związek o stężeniu 1500 mg/m³. Sugeruje to, że próg działania CCl_4 na ośrodkowy układ nerwowy u ludzi może wystąpić w wyniku 8-godzinnej narażenia w zakresie stężeń około 130÷330 mg/m³ (*Toxicological Profile 1994*).

Zatrucia przewlekłe

U robotników narażonych na CCl_4 o stężeniach od około 60 do 600 mg/m³, od kilku miesięcy do kilku lat, obserwowano niewielkie podwyższenie stężeń bilirubiny w surowicy (*Smyth i in. 1936*). W innym badaniu u robotników narażonych na stężenie około 1200 mg/m³ stwierdzo-

no niewielki wzrost stężeń enzymów wątrobowych i bilirubiny w surowicy, wskazujący na niewielkie uszkodzenie wątroby, a także zwiększenie częstości występowania białkomoczu (*Barnes i Jones 1967*).

Narażenie drogą inhalacyjną na CCl_4 wywołuje działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Tetrachlorek węgla przez pewien czas stosowano do narkozy u ludzi, jednakże został wycofany ze względu na mniejszą skuteczność i większą toksyczność niż inne dostępne anestetyki. Zależnie od stopnia narażenia powodował ból głowy, osłabienie, zawroty głowy, śpiączkę i stupor (*Cohen 1957, Stevens i Forster 1953*). W literaturze opisywano także wpływ tetrachlorku węgla na wzrok (ograniczenie zakresu widzenia, niedowidzenie). W badaniach tkanki mózgowej prowadzonych w następstwie zatruc śmiertelnych stwierdzano ogniska stłuszczeń i martwicy, zwykle połączone z przekrwieniem naczyń krwionośnych mózgu. Istniejące dane nie pozwalają na precyzyjne określenie poziomów narażenia, przy których mogą się ujawnić efekty działania tetrachlorku węgla na ośrodkowy układ nerwowy.

Badania epidemiologiczne

Nie ma danych na ten temat w dostępnym piśmiennictwie.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Informacje na temat toksyczności ostrej tetrachlorku węgla przedstawiono w tabeli 1.

U myszy wartość LC_{50} tetrachlorku węgla wynosiła 59850 mg/m^3 przy 8-godzinnym narażeniu. Nie zanotowano przypadków śmiertelnych u 20 myszy narażonych w tym samym okresie na CCl_2 o stężeniu 39690 mg/m^3 (*Sviberly i in. 1947*). U szczurów ($n = 20$) narażonych przez 1,5 h na tetrachlorek węgla o stężeniu 46000 mg/m^3 nie zanotowano przypadków śmiertelnych, przez 4–6 h ($n = 10$) śmiertelność wynosiła około 50%, a po 8 h ($n = 20$) – 100%. Po 8-godzinnym narażeniu na tetrachlorek węgla o stężeniu 18900 mg/m^3 nie padł żaden szczur ($n = 20$) (*Adams i in. 1952*). Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – ospałość i otępienie – obserwowano u szczurów po trwającym ponad 5 h narażeniu na tetrachlorek węgla o stężeniach około $19000\text{--}28000 \text{ mg/m}^3$. Przy stężeniach $45000\text{--}118000 \text{ mg/m}^3$ (10÷20 min) objawy te ulegały nasilaniu, a śmierć w wyniku zaburzeń oddychania następowała przy wydłużeniu okresu narażenia (*Adams i in. 1952*).

Wartość LD_{50} tetrachlorku węgla uzyskana w wyniku jednorazowego podania do przewodu pokarmowego myszom wyniosła około 13000 mg/kg . Podawanie tetrachlorku węgla w ciągu 14 dni w dawkach 625 mg/kg spowodowało śmierć 6 z 20 zwierząt (*Hayes i in. 1986*). U szczurów żywionych dietą standardową lub dietą pozbawioną białka wartości LD_{50} po podaniu do przewodu pokarmowego tetrachlorku węgla wyniosły, odpowiednio, 10200 lub 23400 mg/kg . Mogło to być spowodowane zmniejszeniem przemiany związku w wyniku zmniejszenia syntezy cytochromu P-450 (*McLean i McLean 1966*). W innym badaniu uzyskano dla szczurów wartość LD_{50} na poziomie 7500 mg/kg (*Pound i in. 1973*).

Tabela 1.

Skutki działania tetrachlorku węgla w warunkach narażenia ostrego

Gatunek	Droga podania/ dawka, stężenie	Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
Droga inhalacyjna			
Szczur	18900 mg/m ³ 8÷10 h	śmierć 1/50	<i>Adams i in. 1952</i>
Mysz	59900 mg/m ³ 8 h	LC ₅₀	<i>Sviberly i in. 1947</i>
Człowiek	1260 mg/m ³ do 3 h	zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy	<i>Barnes i Jones 1967</i>
Człowiek	70÷180 min 63 mg/m ³ 315 mg/m ³	– brak skutków działania – zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy	<i>Stewart i in. 1961</i>
Szczur	1150 mg/m ³ 15 min	zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej w surowicy i względnej masy wątroby	<i>Sakata i in. 1987</i>
Szczur	7 h 315 mg/m ³ 630 mg/m ³	– brak działania na wątrobę i nerki – brak działania na nerki, stłuszczenie wątroby	<i>Adams i in. 1952</i>
Podanie dożołądkowe			
Człowiek	jednorazowo	120 mg/kg – najmniejsza dawka, która spowodowała śmierć w 12 przypadkach zatruc	<i>Umiker i Pearce 1953</i>
Człowiek	jednorazowo	40 mg/kg – najmniejsza dawka, która spowodowała śmierć w 6 przypadkach zatruc	<i>Lamson i in. 1928</i>
Szczur	jednorazowo	7500 mg/kg (LD ₅₀)	<i>Pound i in. 1973</i>
Szczur	jednorazowo	10200 mg/kg (LD ₅₀)	<i>McLean i McLean 1966</i>
Człowiek	1÷6 dni	120 mg/kg – krwotoczny obrzęk płuc	<i>Umiker i Pearce 1953</i>
Człowiek	jednorazowo	2700 mg/kg – ostra martwica kanalików nerkowych, bezmocz, proteinuria	<i>Guild i in. 1958</i>
Szczur	jednorazowo w roztworze wodnym	10 mg/kg – zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych w surowicy, wakuolizacja środkowej części zrazika wątroby, zmniejszenie stężenia cytochromu P-450	<i>Kim i in. 1990b</i>
Szczur	jednorazowo w oleju kukurydzianym	10 mg/kg – brak skutków	<i>Kim i in. 1990b</i>

Po jednorazowym podaniu CCl_4 w dawkach 10÷20 mg/kg szczurom i myszom oraz 30 mg/kg psom stwierdzano w surowicy wzrost aktywności enzymów wskazujących na uszkodzenie komórek wątroby oraz zmiany histopatologiczne w wątrobie (*Klaassen i Plaa* 1966; *Korsrud i in.* 1972; *Kim i in.* 1990a). *Kim i współpracownicy* (1990a) szczurom o masie 200–230 g lub 300–330 g podawali do przewodu pokarmowego CCl_4 w postaci czystego związku, w roztworze wodnym, w postaci emulsji w wodzie i w oleju kukurydzianym. Szczury były głodzone przez 18 h przed podaniem CCl_4 . Stwierdzono, że szczury o mniejszej masie są bardziej wrażliwe na działanie CCl_4 , a głodzenie potęguje działanie tego związku. Dawki CCl_4 w grupie o niższym narażeniu wynosiły 10; 25; 50 lub 100 mg/kg. Aktywność dehydrogenazy sorbitolowej i aminotransferazy alaninowej była istotnie wyższa po podaniu CCl_4 w postaci roztworu wodnego lub emulsji w wodzie w dawce 10 mg/kg (LOAEL) niż w grupie kontrolnej i w grupie, której podawano związek w oleju kukurydzianym. Podanie w wodzie spowodowało istotne zmniejszenie zawartości cytochromu P-450 w stosunku do grupy kontrolnej i do grupy, która otrzymywała CCl_4 w oleju. Nasilenie zmian histopatologicznych w postaci uszkodzenia środkowej części zrazika następowało równoległe ze zmianami biochemicznymi. Podawanie większych dawek nasilało efekty działania związku.

Inni autorzy podawali wartości LOAEL tetrachloru węgla na poziomie 80 mg/kg, uzyskane po podaniu związku w oleju szczurom o masie 300–350 g, normalnie żywionym (*Bruckner i in.* 1986) i 20–40 mg/m³ po podaniu szczurom głodzonym (*Korsrud i in.* 1972).

Naniesienie na skórę świnek morskich CCl_4 w dawce 260 mg/cm² spowodowało śmierć 25% zwierząt w ciągu 5 dni. Po dawce 1000 mg/cm² śmiertelność wyniosła 65% (*Wahlberg i Boman* 1979).

Stwierdzano również skutki działania tetrachloru węgla na inne narządy i tkanki zwierząt doświadczalnych (nerki, płuca, ośrodkowy układ nerwowy), jednak uzyskane wyniki wskazują na wątrobę jako narząd docelowy działania toksycznego związku.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

Badano wpływ narażenia na CCl_4 na wątrobę, nerki, układ oddechowy, układ krążenia. Wyniki zamieszczone w tabeli 2 wskazują, że wątroba jest narządem krytycznym w przypadku narażenia na CCl_4 drogą inhalacyjną. Świnki morskie wydają się nieco bardziej, a mały mniej wrażliwe na działanie CCl_4 niż szczury.

Efekty działania CCl_4 na wątrobę obejmowały podwyższenie aktywności enzymów w surowicy krwi, stłuszczenie i martwicę środkowej części zrazika przechodzącą w zwłóknienie. U szczurów narażenie na tetrachlorek węgla o stężeniach 63÷630 mg/m³ powodowało łagodne do umiarkowanych objawy uszkodzenia wątroby, zarówno po krótkotrwałym, jak i przewlekłym narażeniu (*Adams i in.* 1952; *David i in.* 1981; *Paustenbach i in.* 1986a, 1986b).

Adams i współpracownicy (1952) stwierdzili, że u szczurów (15 samic i 15 samców) narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniu 160 mg/m³ (137 narażeń w ciągu 191 dni) nie wystąpiły objawy zmian zachowania ani nie zmieniły się: masa ciała, poziom mocznika we krwi oraz masa i obraz histopatologiczny narządów (poza wątrobą). Masa wątroby uległa zwiększeniu. Badania histopatologiczne ujawniły niewielkie do umiarkowanych stłuszczenia bez marskości. Całkowita zawartość lipidów, triglicerydów i zestryfikowanego cholesterolu w wątrobie była dwukrotnie większa niż u zwierząt z grupy kontrolnej. Także u świnek morskich narażanych w tych samych warunkach na tetrachlorek węgla stwierdzono jedynie niewielkie do umiarkowanych stłuszczenia wątroby ze wzrostem zawartości całkowitych lipidów, neutralnego tłuszczu i zestryfikowanego cholesterolu.

Tabela 2.

Skutki toksyczne podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych na tetrachlorek węgla. Podanie drogą inhalacyjną

Gatunek zwierząt	Stężenie mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	1260	146 narażeń w ciągu 205 dni 5 dni/tydz. 7 h/dzień	śmierć 9/15 samców i 6/15 samic	<i>Adams i in.</i> 1952
Szczur	1260	5 dni/tydz. 7 h/dzień 138 narażeń w ciągu 192 dni 5 dni/tydz. 7 h/dzień	– brak efektów działania na układ oddechowy, krążenie, krew – niewielkie do umiarkowanych zmiany zwyrodnieniowe nabłonka kanalików nerkowych, podwyższenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie masy nerek – stłuszczenia wątroby, zwiększenie masy wątroby	<i>Adams i in.</i> 1952
Szczur	630	146 narażeń w ciągu 205 dni	zwiększenie masy wątroby, umiarkowane stłuszczenie i marskość	<i>Adams i in.</i> 1952
Szczur	320	134 narażenia w ciągu 187 dni	zwiększenie masy wątroby, umiarkowane stłuszczenie, niewielka marskość	<i>Adams i in.</i> 1952
Szczur	160	137 narażeń w ciągu 102 dni	zwiększenie masy wątroby, niewielkie stłuszczenie przy braku objawów marskości	<i>Adams i in.</i> 1952
Szczur	63	136 narażeń w ciągu 192 dni	zwiększenie masy wątroby, niewielkie stłuszczenie bez objawów marskości	<i>Adams i in.</i> 1952
Szczur	32	145 narażeń w ciągu 205 dni	brak skutków działania	<i>Adams i in.</i> 1952
Świnka morska	1260	184 narażenia w ciągu 258 dni	– śmierć 5/8 samców i 7/8 samic – zwiększenie masy wątroby i nerek – stłuszczenia i marskość wątroby – niewielkie zmiany zwyrodnieniowe kanalików nerkowych	<i>Adams i in.</i> 1952
Świnka morska	320	143 narażenia w ciągu 200 dni	zwiększenie masy wątroby, umiarkowane stłuszczenie i marskość	<i>Adams i in.</i> 1952
Świnka morska	63	139 narażeń w ciągu 197 dni	zwiększenie masy wątroby, umiarkowane stłuszczenie bez marskości	<i>Adams i in.</i> 1952
Świnka morska	32	143 narażenia w ciągu 205 dni	brak skutków działania	<i>Adams i in.</i> 1952

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	512	6 tygodni 5 dni/tydz. 8 h/dzień	– brak efektów działania na układ oddechowy, krążenia, krew – stłuszczenie i marskość wątroby	<i>Prendergast</i> i in. 1967
Szczur	320	10,5 mies., 8 h/dzień, 5 dni/tydz.	uszkodzenie nerwu wzrokowego i kulszowego	<i>Smyth</i> i in. 1936
Małpa	630	163 narażenia w ciągu 232 dni 5 dni/tydz. 7 h/dzień	– uszkodzenie nerwu wzrokowego i kulszowego – brak efektów działania na płuca, serce, nerki, śledzionę, jądra, trzustkę, układ nerwowy – niewielkie stłuszczenie wątroby	<i>Adams</i> i in. 1952
Małpa	160	148 narażeń w ciągu 212 dni	brak efektów działania	<i>Adams</i> i in. 1952

U szczurów (15 samców i 15 samic) narażanych na CCl₄ o stężeniu 320 mg/m³ (134 narażenia w ciągu 187 dni) nie stwierdzono widocznych skutków narażenia, za wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia przyrostu masy ciała. Masa wątroby uległa zwiększeniu. Badania histopatologiczne ujawniły umiarkowane stłuszczenie wątroby i niewielkiego stopnia marskość wątroby.

Ciągłe narażenie na CCl₄ o stężeniu 61 mg/m³ w ciągu 90 dni spowodowało śmierć 3 z 15 świnek morskich oraz uszkodzenie wątroby i zmniejszenie wzrostu świnek morskich i szczurów. Podobne narażenie na CCl₄ o stężeniu 6,1 mg/m³ nie spowodowało śmierci zwierząt. Stwierdzono niewielkie zmniejszenie wzrostu zwierząt przy braku histopatologicznych dowodów działania toksycznego i zmian hematologicznych (*Prendergast* i in. 1967).

Na podstawie wyników pracy *Adamsa* i współpracowników (1952) można przyjąć stężenie 160 mg/m³ za NOAEL w odniesieniu do narażenia drogą inhalacyjną.

Podanie do przewodu pokarmowego

Wyniki badań dotyczących skutków podprzewlekłego i przewlekłego działania CCl₄ u zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 3.

W badaniu prowadzonym przez *Brucknera* i współpracowników (1986) szczurom podawano CCl₄ w oleju kukurydzianym, w dawkach 1; 10 lub 33 mg/kg dziennie, przez 5 dni w tygodniu w ciągu 12 tygodni. Nie stwierdzono objawów działania związku w najmniejszej dawce. Po dawce 10 mg/kg stwierdzono niewielkiego stopnia wakuolizację środkowej części zrazika wątroby i zwiększenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej w surowicy krwi. Po dawce 33 mg/kg objawy te uległy nasileniu. Praca ta została uznana za kluczową przez US EPA, a dawka 1 mg/kg – za poziom NOAEL (IRIS 2002).

Allis i współpracownicy (1990) podawali szczurom do żołądka CCl₄ w dawkach 20 lub 40 mg/kg przez 5 dni w tygodniu w ciągu 12 tygodni. U szczurów wystąpiło, zależne od dawki, zwiększenie względnej masy wątroby, stężenia aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej i cholesterolu, jak również zmniejszenie poziomu cytochromu P-450. Wakuolizacja środkowej części zrazika, martwica i marskość wystąpiły w obu narażonych grupach, a nasilenie objawów było zależne od dawki. Odwracalność stwierdzonych zmian była zależna od ich rodzaju. Po 8 dniach od zakończenia narażenia ustąpiły objawy martwicy, a stężenia badanych parametrów w su-

rowicy i stężenie cytochromu P-450 wróciły do normy. Po 15 dniach od zakończenia narażenia zmniejszyło się nasilenie wakuolizacji. Odwracalność marskości była zależna od dawki. Całkowite ustąpienie objawów nastąpiło w grupie narażonej na niższą dawkę. Także względna masa wątroby powróciła do normy po 22 dniach od zakończenia narażenia jedynie w grupie narażonej na mniejszą dawkę związku.

Alumot i współpracownicy (1976) przeprowadzili badania narażenia przewlekłego, podając szczurom w ciągu 2 lat paszę nasycaną parami CCl_4 . Stężenia CCl_4 w paszy wynosiły 80 lub 200 mg/kg. Biorąc pod uwagę spożycie paszy w zależności od zmian masy ciała w trakcie

Tabela 3.

Skutki podprzewlekłego i przewlekłego narażenia na czterochlorek węgla zwierząt doświadczalnych. Podanie drogą inną niż inhalacyjna

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	sonda do żołądka, w oleju, 12 tyg.	20 mg/kg/dzień	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, marskość, ogniska martwicy w wątrobie	<i>Allis</i> i in. 1990
Szczur	sonda do żołądka, 12 tyg., 5 dni/tydz., raz dziennie	1 mg/kg 10 mg/kg 33 mg/kg	brak działania niewielka wakuolizacja części środkowej zrazików wątroby, niewielki wzrost aktywności dehydrogenazy sorbitolowej – wyraźne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych – martwica wątroby z objawami proliferacji przewodów, zwłóknienia, regeneracji mięszu, martwicy pojedynczych komórek – aktywność enzymów wracała do normy po 13 dniach od zakończenia narażenia, natomiast zwłóknienia pozostały po tym okresie	<i>Bruckner</i> i in. 1986
Mysz	sonda do żołądka, 90 dni, 5 dni/tydz.	1,2 mg/kg 12 mg/kg	brak efektu działania wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, niewielkiego stopnia, martwica wątroby	<i>Condie</i> i in. 1986
Szczur	w paszy 2 lata	11 mg/kg	brak efektów działania na wątrobę i nerki	<i>Alumot</i> i in. 1976
Mysz	sonda do żołądka, 90 dni	12 mg/kg	wzrost aktywności enzymów wątrobowych, martwica części środkowej zrazików wątroby	<i>Hayes</i> i in. 1986

eksperymentu oraz desorpcję związku z paszy w trakcie jedzenia określono, że w grupie otrzymującej paszę o wyższej zawartości CCl₄ pobranie codzienne wynosiło 10÷18 mg/kg masy ciała. Badane zwierzęta nie różniły się od grupy kontrolnej pod względem masy i spożycia paszy. Nie stwierdzono także różnic w wynikach badań biochemicznych surowicy krwi (GOT, GPT, cholesterol, kwas moczowy, mocznik, glukoza). Wartości te były nieco wyższe niż uzyskane przez *Brucknera* i współpracowników (1986). Być może przyczyną różnic był sposób podawania. Podawanie tetrachlorku węgla w postaci jednorazowej dawki dożołądkowej (bolus) stosowane w eksperymencie *Brucknera* powodowało występowanie w krótkim okresie dużych stężeń związku w krwi, podczas gdy podawanie w paszy powodowało rozłożenie dawki w czasie (Toxicological Profile 1994).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Działanie mutagenne i genotoksyczne CCl₄ było przedmiotem szeregu badań prowadzonych *in vitro* i *in vivo*. CCl₄ nie wykazywał działania mutagennego u *S. typhimurium* lub *E. coli*. Małe stężenia CCl₄ nie wywoływały aberracji chromosomowych w linii komórek nabłonka komórek wątroby (IRIS 2002). Podanie szczurom CCl₄ w jednorazowej dawce 100 mg/kg nie spowodowało nieplanowanej syntezy DNA (*Mirsalis i Butterworth* 1980). Nie stwierdzono wzrostu liczby aberracji chromosomowych, mikrojąder i wymian chromatyd siostrzanych w hepatocytach szczura, pobranych w czasie 4÷72 h po podaniu wysokiej dawki tetrachlorku węgla – 1600 mg/kg masy ciała (*Sawada i in.* 1991).

W kilku badaniach wykazano, że produkty przemiany CCl₄ mogą się wiązać kowalently z makrocząsteczkami komórki, w tym z DNA zawartym w mitochondriach i w mniejszym stopniu w jądrze komórkowym. Wyniki badań wskazywały jednak jedynie na wiązanie węgla znakowanego izotopem ¹⁴C bez identyfikacji adduktów, które mogły wykazywać potencjalne właściwości mutagenne (ACGIH 2002).

Działanie rakotwórcze

Nie ma wystarczających dowodów działania rakotwórczego CCl₄ u ludzi.

Opisano 2 przypadki raka wątroby, które mogą być wynikiem narażenia drogą inhalacyjną u ludzi. Mężczyzna zmarł w wieku 59 lat z powodu raka wątrobowokomórkowego 7 lat po ostrym zatruciu inhalacyjnym CCl₄. W wywiadzie stwierdzono umiarkowane spożycie alkoholu, jednakże nie wystąpiły objawy marskości wątroby. W drugim przypadku trzydziestoletnia kobieta zmarła z powodu raka wątroby w okresie 3 lat od narażenia zawodowego na CCl₄ w stopniu wystarczającym do spowodowania objawów zatrucia (Toxicological Profile 1994). Brak danych na temat możliwości powstawania nowotworów wątroby w wyniku zatrucia drogą pokarmową u ludzi.

Istnieją natomiast wystarczające dowody działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych. Szczurom rasy Osborne-Mendel (po 50 szczurów obu płci) podawano CCl₄ sondą do żołądka, w oleju kukurydzianym. Dawki podawane samcom wynosiły 47 lub 94 mg/kg, a samicom – 80 lub 159 mg/kg. CCl₄ podawano przez 5 dni w tygodniu w ciągu 78 tygodni. Po upływie 110 tygodni od rozpoczęcia eksperymentu przeżyło 7/50 samców i 14/50 samic, którym podawano większe dawki. Po dawkach mniejszych przeżyło 14/50 samców i 20/50 sa-

mic. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego u samic po podaniu większej dawki była mniejsza (1/14) niż w grupie, której podano mniejszą dawkę (4/20), co autorzy wiążą z wyższą śmiertelnością i brakiem czasu na powstanie nowotworu w grupie przyjmującej większą dawkę (NCI 1976a, 1976b, 1977). W tym samym badaniu CCl₄ podawano samcom i samicom szczepu myszy B6C3F1 CCl₄ w dawkach 1250 lub 2500 mg/kg przy takim samym jak poprzednio schemacie czasowym. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego u samców wynosiła 5/77 w grupie kontrolnej oraz 49/49 i 47/48 w grupach otrzymujących odpowiednio niższą lub wyższą dawkę. Dla samic wartości te wyniosły odpowiednio 1/80, 40/40 i 43/45.

CCl₄ podawany w postaci wlewów dożołądkowych powodował zmiany neoplastyczne w wątrobie także u pięciu innych szczepów myszy (C3H, A, Y, C i L) (Toxicological Profile 1994). W badaniu Edwardsa i współpracowników (1942) 56 samcom i 19 samicom szczepu myszy L, cechujących się niską częstością spontanicznego występowania nowotworów wątroby, podawano do żołądka 0,1 ml 40-procentowego CCl₄ 2-3 razy tygodniowo przez 4 miesiące (łącznie 46 podań). Zwierzęta zabijano po 3–3,5 miesiącach od ostatniego podania. Częstość występowania wątrobiaka u samców wyniosła 47%, a w grupie kontrolnej – 3%. U samic odpowiednie wartości wyniosły 38% i 0%.

Della Porta i współpracownicy (1961) podawali CCl₄ chomikom syryjskim (po 10 obu płci) sondą dożołądkowo raz w tygodniu w ciągu 30 tygodni. Przez pierwszych 7 tygodni dawka wynosiła 0,25 ml 0,05-procentowego roztworu CCl₄ w oleju kukurydzianym. Następnie dawkę zmniejszono o połowę. Zwierzęta obserwowano w ciągu 25 tygodni od zakończenia eksperymentu. U wszystkich 10 zwierząt, które zostały zabite lub zdechły między 43 a 55 tygodniem od rozpoczęcia eksperymentu, stwierdzono raka wątrobowokomórkowego, podczas gdy w grupie kontrolnej nie było żadnego przypadku nowotworu wątroby. W tabeli 3 zamieszczono dane o ryzyku jednostkowym w odniesieniu do pobrania CCl₄ w wodzie pitnej (2 litry wody dziennie zawierającej 1 μg CCl₄/l) obliczonym na podstawie wyników badań doświadczalnych. Średnia geometryczna wyniosła dla najlepszego dopasowania $2,5 \cdot 10^{-6}$, a dla górnego ograniczenia 95% przedziału ufności $3,7 \cdot 10^{-6}$ (Toxicological Profile 1994). Zgodnie z opinią US EPA (IRIS 2002) podane wartości ryzyka jednostkowego nie powinny być stosowane, gdy stężenie CCl₄ w wodzie pitnej przekracza 300 μg/l.

Brak wyników badań potwierdzających możliwość rakotwórczego działania CCl₄ w wyniku narażenia inhalacyjnego u zwierząt doświadczalnych. Biorąc pod uwagę podobne skutki działania CCl₄ na wątrobę w wyniku narażenia inhalacyjnego i drogą pokarmową, US EPA stwierdziła, że w odpowiednich warunkach także narażenie drogą inhalacyjną może prowadzić do powstania nowotworów wątroby. Przyjmując masę ciała człowieka 70 kg, wentylację płuc – 20 m³/dzień i retencje w płucach – 40%, obliczono, że ryzyko jednostkowe nowotworów płuc wynosi $1,5 \cdot 10^{-5}$, dla górnego 95-procentowego ograniczenia przedziału. Ze względu na to, że jest to górne ograniczenie rzeczywiste, ryzyko może być mniejsze. Powyższa wartość ryzyka jednostkowego nie powinna być odnoszona do stężeń wyższych niż 700 μg/m³ (IRIS 2002).

Międzynarodowa Agencja do Badań nad Rakiem (IARC 1987) stwierdziła, że dowody działania rakotwórczego CCl₄ w odniesieniu do ludzi są niewystarczające i zaliczyła ten związek do grupy 2B (czynnik o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym dla ludzi). ACGIH zaliczyła CCl₄ do grupy A2 (podejrzenie możliwości działania rakotwórczego dla ludzi), a US EPA do grupy B2 – wystarczające dowody działania rakotwórczego u zwierząt, niewystarczające u ludzi (ACGIH 2003b).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wpływu tetrachloru węgla na rozrodczość u ludzi.

W badaniu obejmującym trzy generacje szczurów, stwierdzono zmniejszenie płodności, gdy stężenia CCl_4 w powietrzu były wyższe niż 1200 mg/m^3 . Ze względu na to, że narażeniu poddawano zarówno samce jak i samice, nie można stwierdzić, czy skutki dotyczyły samców, samic czy obu płci (*Smyth i in.* 1936). W jądrach szczurów narażanych na CCl_4 o stężeniu 1200 mg/m^3 (138 narażeń w ciągu 192 dni) stwierdzono w części kanalików zanik nabłonka plemnikotwórczego (*Adams i in.* 1952).

W wyniku spożywania przez szczury przez 5–6 tygodni paszy nasycanej CCl_4 nie stwierdzono wpływu narażenia na tetrachlorek węgla na odsetek zapłodnień samic, średnią masę płodów, średnią masę potomstwa bezpośrednio po urodzeniu i w okresie ssania. Zwiększenie śmiertelności wystąpiło w grupie, której podawano mniejszą dawkę CCl_4 (6 mg/kg/dzień), podczas gdy w grupie otrzymującej większą dawkę (15 mg/kg/dzień) tego typu efektu nie było. Autorzy wnioskują o braku wpływu tetrachloru węgla na reprodukcję (*Alumot i in.* 1976).

U szczurów narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniach $1800\text{--}6000 \text{ mg/m}^3$ w okresie od 6 do 15 dnia ciąży stwierdzono zmniejszenie masy i efekty działania hepatotoksycznego u matek oraz brak wpływu na liczbę zapłodnień, liczbę implantów i resorpcji płodów. Nie było efektu działania teratogennego związku (*Schwetz i in.* 1974).

Podawanie do przewodu pokarmowego szczurom w trakcie ciąży CCl_4 w dawce 1400 mg/kg/dzień powodowało wyraźne objawy działania toksycznego u matek. Stwierdzano całkowicie zresorbowane mioty u niektórych zwierząt, a jednocześnie brak efektów działania teratogennego i innych szkodliwych efektów działania u narodzonego potomstwa (*Wilson* 1954).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Istnieje niewiele danych na temat wchłaniania CCl_4 przez płuca. Na podstawie różnicy stężeń w powietrzu wdychanym i wydychanym oceniono retencję u ludzi na około 60% (*Toxicological Profile* 1994). Retencja CCl_4 w płucach małych narażanych na związek o stężeniu około 300 mg/m^3 wyniosła 30,4% (*McCullister i in.* 1951).

Nie ma ilościowych danych dotyczących wchłaniania CCl_4 z przewodu pokarmowego u ludzi. Biorąc pod uwagę dużą liczbę zatruć ostrych tą drogą, należy założyć wysoką wydajność wchłaniania. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że około 80–85% dawki podanej do przewodu pokarmowego ulegało wydaleniowi przez płuca (*Marchand i in.* 1970; *Paul i Rubinstein* 1963). Szybkość wchłaniania zależała od sposobu podawania. Najwyższe stężenie CCl_4 we krwi po 3,5 min od podania występowało po podaniu CCl_4 w postaci roztworu w wodzie. Odpowiednie wartości w odniesieniu do podania w postaci emulsji w wodzie, czystego związku i roztworu w oleju, wynosiły 6, 20,5 i 183 min. Maksymalne stężenia CCl_4 we krwi szczurów stwierdzono po podaniu tetrachloru węgla do żołądka w roztworze wodnym w dawce 25 mg/kg , w postaci emulsji w wodzie, czystego związku i roztworu w oleju – wynosiły one, odpowiednio, 3447, 3814, 1084 lub 371 ng/ml (*Kim i in.* 1990b).

CCl_4 ulega wchłanianiu przez skórę. Po zanurzeniu kciuka w czystym CCl_4 związek pojawiał się w powietrzu wydychanym po 10 min od narażenia. Stężenia związku narastały w ciągu 30 min narażenia, osiągając szczyt w 30 min po jej zakończeniu. Autorzy ocenili, że zanurzenie dwóch dłoni w ciągu 30 min jest równoważne z narażeniem inhalacyjnym na związek o

stężeniu 600–3000 mg/m³ przez 30 min (*Stewart i Dodd* 1964). Według *Fisherowej-Bergerowej* (1990) szybkość wchłaniania CCl₄ przez skórę wynosi 0,59 mg/cm²/h. U myszy szybkość wchłaniania tetrachloru węgla przez skórę wyniosła 0,48 mg/cm²/h (*Tsuruta* 1975).

Rozmieszczenie

Po narażeniu drogą inhalacyjną małp (*McCollister i in.* 1951) i szczurów (*Paustenbach i in.* 1986a, 1986b) najwyższe stężenia CCl₄ stwierdzono w tkance tłuszczowej oraz narządach i tkankach bogatych w tłuszcz, takich jak szpik, wątroba, mózg i nerki. Po narażeniu inhalacyjnym szczurów na CCl₄ znakowany izotopem węgla ¹⁴C, obecność największych ilości znacznika stwierdzono metodą autoradiografii całego ciała w istocie białej mózgu i w rdzeniu kręgowym. Znacznie mniejsze stężenia znacznika stwierdzono w nerkach, płucach, śledzionie i mięśniach (*Bergman* 1983).

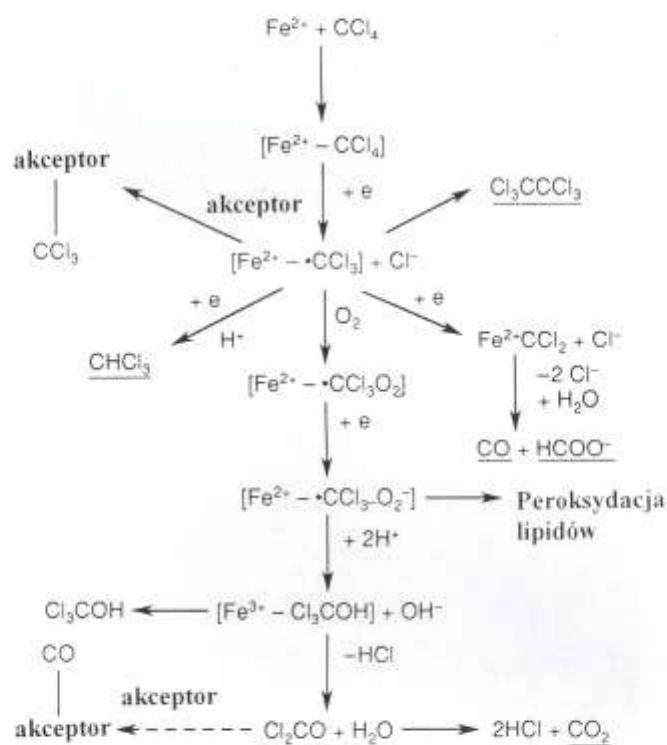
U samców szczura, którym podano CCl₄ do przewodu pokarmowego, najwyższe stężenia we krwi, mięśniach prądkowanych, mózgu i wątrobie wystąpiły po 2 h od podania. Maksymalne stężenie w tkance tłuszczowej, 50 razy wyższe niż we krwi, wystąpiło po 5,5 h od podania związku (*Marchand i in.* 1970). Stężenia były wyższe w wątrobie niż w mózgu (*Marchand i in.* 1970; *Watanabe i in.* 1986). Po upływie tygodnia od podania CCl₄ znakowanego izotopem węgla ¹⁴C stężenia znacznika, wyrażone jako mmol CCl₄/g tkanki, wynosiły 1,5 w surowicy, 5÷6,5 w mięśniu płaszczkowatym, 8 w wątrobie, 10 w nerkach, i 13 w tkance tłuszczowej (*Weber i in.* 1992).

Metabolizm i wydalanie

Schemat przemiany tetrachloru węgla w organizmie zamieszczono na rysunku 1. Podkreślono zidentyfikowane produkty przemiany. Pierwszy etap przemiany CCl₄ to dehalogenacja, w wyniku której powstaje jon chlorkowy i rodnik trichlorometylowy. Jeśli nie ma dostępu tlenu, rodnik może ulegać reakcjom takim jak: bezpośrednie wiązanie z białkami lub lipidami mikrosomalnymi, dołączenie protonu i elektronu z utworzeniem chloroformu, dimeryzacji z utworzeniem heksachloroetanu i dalszej redukcyjnej dehalogenacji z utworzeniem tlenku węgla. Przy dostępie tlenu rodnik trichlorometylowy może ulegać utlenieniu z udziałem mikrosomalnych monoooksygenaz poprzez reaktywny trichlorometylowy rodnik ponadtlenkowy do trichlorometanolu, prekursora fosgeny. Hydrolytyczny rozkład fosgeny prowadzi do powstania dwutlenku węgla.

Wyniki badań wskazują, że przemiana CCl₄ odbywa się z udziałem cytochromu P-450 2E1 (*Castillo i in.* 1992), który ulega zniszczeniu w trakcie procesu przemiany (*Noguchi i in.* 1982a, 1982b). Mechanizm niszczenia cytochromu P-450 może być spowodowany kowalentnym wiązaniem rodnika z cytochromem (*Vittozzi i Nastainczyk* 1987) lub peroksydacją lipidów, powodującą odłączenie białka P-450 od błony mikrosomu.

Powstawanie w wyniku przemian CCl₄ dwutlenku węgla, chloroformu i heksachloroetanu zostało potwierdzone doświadczalnie *in vivo*. Badania *in vitro* dostarczyły dowodów na tworzenie rodnika trichlorometylowego i fosgeny. Stwierdzono również, że trichlorometylowy rodnik ponadtlenkowy może powstawać w wyniku prostej reakcji rodnika trichlorometylowego z tlenem lub CCl₄ z anionem ponadtlenkowym (*Reynolds i in.* 1984). Wyniki badań prowadzonych z zastosowaniem elektronowego rezonansu paramagnetycznego i pułapek spinowych potwierdziły tworzenie się wolnych reaktywnych rodników, takich jak rodnik trichlorometylowy *in vivo* (*Hughes i in.* 1991). Stwierdzono także, że rodnik trichlorometylowy może powstawać również w mitochondriach przy braku NADPH, a na proces ten nie wpływa dodawanie inhibitorów mikrosomalnych oksygenaz, które hamowały tworzenie •CCl₃ w mikrosomach (*Tomasi i in.* 1987).



Rys. 1. Drogi przemiany tetrachlorku węgla w organizmie (Toxicological Profile 1994)

Reynolds i współpracownicy (1984) przeprowadzili badania mające na celu dokonanie oceny wydajności przemiany w zależności od podanej dawki CCl_4 . Szczurom o masie 200–250 mg/kg, głodzonym przez 17–18 h podawano CCl_4 , znakowany izotopem węgla ^{14}C , sondą do żołądka w dawkach 15, 45, 308, 616, 1540 lub 4000 mg/kg masy ciała, w oleju mineralnym. Szczury zabijano po 24 h od podania. W powietrzu wydechowym stwierdzono jedynie obecność $^{14}CO_2$, $CHCl_3$ i niezmienionego CCl_4 . Po podaniu najmniejszej dawki związku – 15 mg/kg – z powietrzem wydechowym wydalilo się w tych postaciach 28, 0,11 lub 19% podanej dawki. W miarę zwiększania dawki udział procentowy CO_2 ulegał zmniejszeniu, osiągając wartość 0,7% dla najwyższej dawki, a udział niezmienionego CCl_4 wzrastał, osiągając wartość 77% po podaniu tetrachlorku węgla w dawce 45 mg/kg i 89% po podaniu związku w dawce 1540 mg/kg. Udział $CHCl_3$ wynosił w całym przedziale dawek 0,11 ÷ 0,65%, bez wyraźnej zależności od dawki. Stwierdzono także obecność węgla ^{14}C w moczu, kale i w wątrobie. W wątrobie stwierdzono obecność 1,9 ÷ 4,3% ogólnej ilości produktów przemiany, w moczu 2,7 ÷ 9,7%, a w kale 7 ÷ 30%. Produktów przemiany wydalanych w moczu nie zidentyfikowano. Stwierdzono, że najmniejsza dawka tetrachlorku węgla nie powodowała wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Po podaniu pozostałych 5 dawek aktywność tych enzymów wzrastała, w tym intensywnie po podaniu 3 największych dawek. Również badania histopatologiczne nie wykazały zmian w grupie pierwszej, a zmiany w pozostałych grupach były zależne od dawki, podobnie jak w przypadku badań biochemicznych. Wyniki badania wskazują, że zdolność szczurów do metabolizowania CCl_4 ulega zmniejszeniu w ciągu 2 h po podaniu

hepatotoksycznych dawek tego związku. Było to wyraźnie widoczne przy zwiększeniu dawki tetrachlorku węgla z 15mg/kg do 45 mg/kg, kiedy to ilość niezmienionego związku wydalanego z powietrzem wydechowym wzrosła od około 1/5 do 4/5 dawki.

Zmniejszenie wydajności przemiany CCl_4 po podaniu dawek toksycznych może być spowodowane zniszczeniem cytochromu P-450 odpowiedzialnego za metabolizm CCl_4 (Noguchi i in. 1982a, 1982b).

Opracowano model toksykokinetyczny oparty na parametrach fizjologicznych (PB-TK) (Paustenbach i in. 1988). Zgodnie z tym modelem metabolizm CCl_4 może być z największym prawdopodobieństwem opisany jako jeden rodzaj, ulegającej wysyceniu, przemiany o wartości $V_{\max} = 0,65$ mg/kg/h i wartości $K_m = 0,25$ mg/l. Na podstawie modelu autorzy określili, że 4% metabolizowanego CCl_4 ulega przemianie do CO_2 i jest wydalane, podczas gdy pozostała część dawki tworzy addukty ze składnikami komórki. Addukty te ulegają następnie rozpadowi z półokresem wynoszącym około 24 h. Produkty przemiany są wydalane z moczem i kałem, a niewielkie ilości są wydalane z powietrzem wydychanym w postaci CO_2 . Ilość metabolizowanego CCl_4 jest ograniczona ze względu na saturację enzymów biorących udział w przemianie. W trakcie narażenia na wysokie stężenia CCl_4 , rzędu 600 mg/m^3 , system ulega wysyceniu w krótkim czasie.

Według Stewarta i współpracowników (1965), u osoby narażonej inhalacyjnie na działanie związku przez kilka minut eliminacja CCl_4 przez płuca następowała dwufazowo. Półokres eliminacji w pierwszej fazie wyniósł 1 h, a w drugiej – około 40 h. Po połknięciu, CCl_4 ulegał wydalaniu przez płuca dwufazowo, przy czym przybliżone wartości półokresów eliminacji wynosiły 40 h w ciągu pierwszych 75–150 h i 85 h po upływie 300–400 h od zatrucia.

U szczurów półokres eliminacji tetrachlorku węgla zależał od dawki (Reynolds i in. 1984). Po podaniu do żołądka sondą szczurom CCl_4 w dawce 50 mg/kg $t_{1/2}$ wynosił 1,3 h, a po dawce 4000 mg/kg – 6,3 h.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Wątroba jest narządem docelowym w przypadku zatruc CCl_4 . Dane literaturowe wskazują, że uszkodzenia wątroby są spowodowane powstawaniem w trakcie metabolizmu reaktywnych rodników trichlorometyloвого ($\cdot\text{CCl}$) i trichlorometyloвого rodnika ponadtlenkowego ($\cdot\text{CCl}_3\text{O}_2$), których powstawanie jest katalizowane przez mikrosomalny cytochrom P-450. Przyjmuje się, że działanie toksyczne tetrachlorku węgla jest spowodowane wiązaniem wolnych rodników z hepatocytami znajdującymi się w środkowej części zrazika wątroby, co z kolei początkuje peroksydację lipidów i śmierć komórki. W odpowiedzi na uszkodzenie komórek miąższowych może nastąpić stymulacja komórek otaczających miejsce uszkodzenia i uwalnianie pozakomórkowej matrycy białek prowadzących do zwłóknienia (Toxicological Profile 1994). W badaniach Reynoldsa i współpracowników (1984) stwierdzono wysoką korelację między ilością CO_2 wydalonego w ciągu pierwszej godziny po podaniu CCl_4 szczurom z zakresem stwierdzonych biochemicznie i histopatologicznie uszkodzeń wątroby. Ze względu na to, że szlak metaboliczny prowadzący do powstania CO_2 wymaga reaktywnego $\cdot\text{CCl}_3\text{O}_2$ (rys. 1), rodnik ten może stanowić pośredni produkt przemiany odpowiedzialny za działanie toksyczne CCl_4 na wątrobę.

Innym kierunkiem toksycznego działania CCl_4 na wątrobę może być wpływ na mechanizmy utrzymujące niski poziom jonów wapnia w płynie komórkowym (Ca^{2+}) w porównaniu z sześćo-siedmiokrotnie wyższym poziomem w płynie pozakomórkowym. Zwiększenie stężenia wapnia w płynie komórkowym powoduje wzrost aktywności zależnych od Ca^{2+} enzymów powodujących nieodwracalne uszkodzenie i w konsekwencji śmierć komórki w

wyniku kaskady procesów znanych jako stres oksydacyjny indukowany przez wiele czynników uszkodzających wątrobę (ACGIH 2002).

Reaktywne metabolity CCl_4 mogą tworzyć addukty z białkami, lipidami i DNA. Wiązanie CCl_4 z białkami cytoplazmy i jądra komórkowego zostało potwierdzone u myszy, którym podano związek znakowany izotopem węgla ^{14}C (Rocchi i in. 1973). Stwierdzano wiązanie CCl_4 z DNA, zwłaszcza u szczepu myszy A/J – szczególnie wrażliwego na działanie rakotwórcze CCl_4 . Zwiększenie dawki powodowało zwiększenie ilości adduktów DNA przy tej samej ilości znacznika ^{14}C (Diaz Gomez i Castro 1980a, 1980b). Sugerowano, że jest to możliwy mechanizm działania kancerogennego związku. Jednakże działanie genotoksyczne CCl_4 było słabe lub wręcz wcale go nie było, szczególnie w komórkach ssaków in vivo. W związku z tym sądzi się, że działanie rakotwórcze tetrachloru węgla u gryzoni, stwierdzone tylko tam, gdzie występowało działanie toksyczne, było powodowane wzrostem proliferacji komórek w odpowiedzi na uszkodzenia i że dawki niepowodujące działania cytotoksycznego nie powodują wzrostu ryzyka działania rakotwórczego tetrachloru węgla (ACGIH 2002).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Wiele wskazuje, że toksyczność CCl_4 jest zwiększana przez alkohole, ketony i inne związki chemiczne. Mechanizm działania potęgującego toksyczność CCl_4 polega głównie na zwiększeniu wydajności przemiany do toksycznych metabolitów lub hamowaniu procesów regeneracji wątroby.

Klasycznym przykładem czynników potęgujących toksyczność CCl_4 są alkohole. Istnieją dowody tego działania u ludzi. Doniesienia kliniczne wskazują, że picie alkoholu zwiększało działanie CCl_4 w stosunkowo niegroźnych przypadkach zatrucia (Toxicological Profile 1994). U dwóch osób gaszących pożary z użyciem gaśnic tetrowych stwierdzono wyraźne objawy uszkodzenia wątroby i nerek – powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi, poziomów mocznika i kreatyniny w surowicy, bilirubiny i kwasu moczowego. Wystąpiła również anuria (bezmocz). Konieczne było stosowanie hemodializy. Objawy ustąpiły po kilku miesiącach. U współpracowników nie wystąpiły objawy zatrucia. Z wywiadu wynikało, że zatruci wypijali 120 lub 250 g etanolu dziennie (Manno i in. 1996). Na potęgowanie działania CCl_4 przez alkohole wskazują liczne wyniki badań eksperymentalnych (Kniepert i in. 1991, Sidhartha i Mehendale 1990).

Sidhartha i Mehendale (1990) badali wpływ szeregu alkoholi (metanolu, etanolu, izopropanolu, t-butanolu, pentanolu, hexanolu, oktanolu, dekanolu, i eikozanolu) na działanie hepatotoksyczne CCl_4 u szczurów. Alkohole podawano sondą do żołądka 18 h przed podaniem CCl_4 . Eikozan nie wpływał na toksyczność CCl_4 . Metanol, etanol, izopropanol i dekanol podawane łącznie z CCl_4 powodowały masywne uszkodzenia wątroby, natomiast nie zmieniły wartości LD_{50} . t-Butanol, pentanol, heksanol i oktanol potęgowały działanie hepatotoksyczne związku, zmniejszając jednocześnie wyraźnie wartości LD_{50} . Autorzy sądzą, że alkohole te poza indukowaniem układu metabolizującego CCl_4 mogą także hamować procesy naprawy wątroby.

Fenobarbital znacznie zwiększał działanie hepatotoksyczne CCl_4 u szczurów w wyniku indukcji metabolizmu (Cornisch i in. 1973). Podobnie jak w przypadku etanolu mimo zwiększenia działania hepatotoksycznego nie obserwowano wzrostu śmiertelności zwierząt. Może to być powodowane zachowaniem zdolności wątroby do regeneracji i naprawy.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

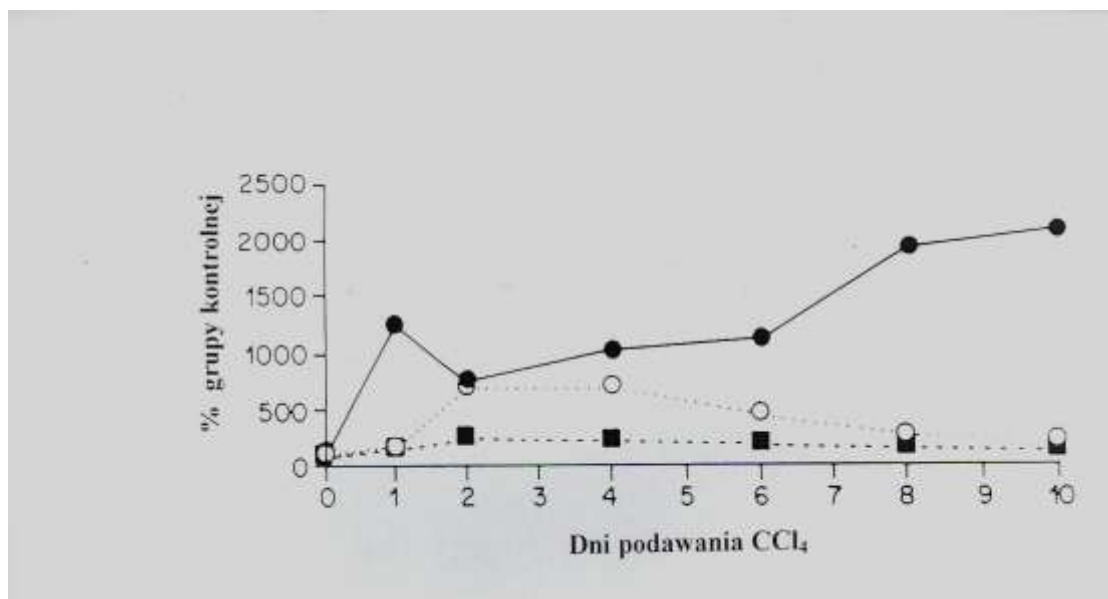
Narzędziem docelowym w przypadku działania toksycznego CCl_4 jest wątroba. Wskazują na to informacje uzyskane zarówno w wyniku narażenia ludzi jak i zwierząt doświadczalnych (tab. 1, 2 i 3). Istnieje wyraźna zależność skutków działania od dawki związku.

W wyniku narażenia inhalacyjnego szczurów na CCl_4 o stężeniu 32 mg/m^3 przez około 190 dni, 5 dni w tygodniu, 7 h dziennie, nie stwierdzono skutków działania toksycznego związku. Narażenie na CCl_4 o stężeniu 63 mg/m^3 w podobnym czasie spowodowało wystąpienie objawów w postaci zwiększenia masy i niewielkiego stłuszczenia wątroby. W miarę zwiększania stężeń CCl_4 objawy ulegały nasileniu. Tetrachlorek węgla o stężeniu 320 mg/m^3 spowodował niewielkiego stopnia marskość wątroby, a o stężeniu 1260 mg/m^3 – martwicę wątroby. Pierwsze objawy działania CCl_4 na nerki wystąpiły po narażeniu na stężenie 1260 mg/m^3 (Adams i in. 1952). Po narażeniu szczurów na CCl_4 o stężeniu 512 mg/m^3 w ciągu 6 tygodni nie stwierdzono u zwierząt skutków działania CCl_4 na układ oddechowy, układ krążenia ani na parametry biochemiczne krwi (Prendergast i in. 1967). W wyniku narażenia małp na CCl_4 o stężeniu 630 mg/m^3 przez 232 dni (5 dni w tygodniu, 7 h dziennie) występowało niewielkie stłuszczenie wątroby bez objawów działania na płuca, serce, nerki, śledzionę, jądra, trzustkę, układ nerwowy (Adams i in. 1952).

Także po podaniu dożołądkowym CCl_4 szczurom najwcześniej występowały objawy uszkodzenia wątroby. Podawanie w dawce 1 mg/kg dziennie, przez 12 tygodni, 5 razy w tygodniu (Bruckner i in. 1986) lub $1,2 \text{ mg/kg}$, 5 razy w tygodniu, przez 90 dni (Condie i in. 1986) nie powodowało żadnych skutków zdrowotnych. Po podaniu CCl_4 w dawce 10 mg/kg w ciągu 12 tygodni (Bruckner i in. 1986) lub 12 mg/kg w ciągu 90 dni (Condie i in. 1986, Hayes i in. 1986) stwierdzano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi oraz niewielkiego stopnia wakuolizację i martwicę wątroby. Zwiększenie dawki do 33 mg/kg w ciągu 12 tygodni powodowało nasilenie objawów stwierdzanych uprzednio, a ponadto zwłóknienia i zahamowanie regeneracji mięszu wątroby (Bruckner i in. 1986). O ile aktywność enzymów w surowicy powracała do normy po upływie 13 dni od zakończenia narażenia, to zwłóknienia nie zanikały po tym czasie. Wskazuje to na istotne znaczenie odwracalności poszczególnych skutków działania CCl_4 .

Blair i współpracownicy (1991) zastosowali model eksperymentu mający na celu określenie wpływu na aktywność aminotransferazy alaninowej okresu narażenia w dniach i wpływu czasu od podania ostatniej dawki CCl_4 . Szczurom podawano tę samą dawkę CCl_4 (280 mg/kg w oleju kukurydzianym, do żołądka) w ciągu 1, 2, 4, 6, 8 lub 10 dni. W podgrupach zwierząt regeneracja wątroby występowała w ciągu 1,5 lub 8 dni. Uzyskane wyniki zaprezentowano na rysunku 2.

Przedstawione wyniki wskazują, że zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej następowało w pierwszym dniu po podaniu. Następnie zmiany cofały się w niewielkim stopniu w drugim dniu i narastały w miarę zwiększania okresu narażenia. Natomiast po 8 dniach od podania ostatniej dawki nie stwierdzano skutków narażenia niezależnie od okresu podawania CCl_4 . Podobny obraz działania uzyskano w przypadku aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy i stężeń kwasów żółciowych. Wskazuje to, że u osób narażonych zawodowo, mających 2 dni w tygodniu na regenerację, można raczej oczekiwać kumulacji efektów w miarę wydłużania okresu narażenia.



Rys. 2. Aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy szczurów po podaniu CCl₄.
 Próbkę pobierano po 1, 5 i 8 dniach po zakończeniu podawania CCl₄.
 ● – 1 dzień ; ○ – 5 dni; ■ – 8 dni po zakończeniu podawania CCl₄ (Blair i in. 1991)

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Informacje o wartościach normatywów higienicznych ustalonych w różnych państwach zamieszczono w tabeli 4. Wykazują one duże zróżnicowanie od 3,2 mg/m³ w Niemczech do 65 mg/m³ wg OSHA w USA oraz w Rosji i w Austrii (RTECS 2001). Trudno określić przyczynę takiego zróżnicowania, gdyż nie ma wątpliwości, że narządem docelowym działania toksycznego tetrachlorku węgla jest wątroba, a podstawowe prace dotyczące toksycznego działania CCl₄ opublikowano głównie w latach 1950-1990.

Uzasadnienie ACGIH (2002), jakkolwiek metodycznie nowoczesne, nie jest do końca przekonujące. Założono w nim, że istnieje prosta zależność między maksymalnym stężeniem CCl₄ we krwi i tworzeniem reaktywnych produktów przemiany i że na tej podstawie można przewidywać działanie toksyczne związku na wątrobę. W modelu PB-TK, opracowanym przez Paustenbacha i współpracowników (1990), założono, że w wyniku zawodowego narażenia na stężenie 30 mg/m³ efektywna dawka CCl₄ dostająca się do wątroby będzie znacznie niższa niż miało to miejsce u szczurów otrzymujących dożołądkowo najmniejszą dawkę, przy której wystąpiły skutki działania związku (10 mg/kg), pod warunkiem, że stężenia w powietrzu nie będą w ciągu 15 min mniejsze niż 63 mg/m³.

Uzasadnienie to budzi pewne wątpliwości, wynikające z faktu, że za podstawę obliczeń przyjęto wielkość stężenia w powietrzu, która mogła powodować takie samo maksymalne stężenie metabolitów (*R*) u osób narażonych zawodowo, jakie było wynikiem najmniejszej dawki jednorazowej (10 mg/kg) powodującej skutki działania tetrachlorku węgla na wątrobę szczura. Paustenbach i współpracownicy (1990) przewidywali, że wartość *R* osiągnie 97,4% wartości maksymalnej przy końcu pierwszego dnia narażenia oraz że szczyt ten, wynoszący

0,6 mg/h/kg wątroby (1/40 wartości wynikającej z jednorazowego podania szczurowi dawki 10 mg/kg), będzie występował po narażeniu inhalacyjnym ludzi na CCl₄ o stężeniu wynoszącym 30 mg/m³.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych czterochlorku węgla w poszczególnych państwach (RTECS 2001; ACGIH 2003b; DFG 2002)

Państwo	NDS, mg/m ³ , oznakowanie	NDSCh, mg/m ³	Rok ustanowienia
Australia	31 S rakotwórczy	–	1993
Austria	65 S podejrzany o działanie rakotwórcze	–	1999
Belgia	31S rakotwórczy	–	1993
Dania	19S	–	1999
Finlandia	31 S rakotwórczy	–	1999
Francja	12 rakotwórczy	60	1999
Holandia	12,6 S	–	
Niemcy	3,2 S MAK 4 ^{a)}	II (2)	2001
Polska	20	100	1999
Rosja	65	130	1993
Szwecja	13 S rakotwórczy	19	
Szwajcaria	30 S	60	1999
USA			
– ACGIH	31 S A2 ^{b)}	63	1996
– OSHA	65 S	– pułapowe 160 – pikowe 1260, przez 5 min w odstępie 4 h	1994
– NIOSH		12,6 w ciągu 60 min	

^{a)} MAK 4 – substancje o potencjalnym działaniu rakotwórczym, w którym działanie genotoksyczne nie ma znaczenia lub ma niewielkie znaczenie. Nie należy oczekiwać działania rakotwórczego w wyniku narażenia na stężenia poniżej wartości MAK.

^{b)} A2 – podejrzany o działanie rakotwórcze u ludzi.

Wydaje się, że opieranie wartości NDS na założeniu modelowym, dla którego brak danych co do maksymalnej wydajności przemiany u człowieka, z jednoczesnym oparciem obliczeń na danych będących wynikiem jednorazowego podania tetrachlorku węgla szczurom w dawce 10 mg/kg (LOAEL), jest nieco ryzykowne. Po pierwsze, nie zakłada ono możliwości kumulacji skutków działania, co jednak dla krótkiego okresu regeneracji może mieć miejsce (Blair i in. 1991, Bruckner i in. 1986). Po drugie, różnice wartości LOAEL i NOAEL w pracach Brucknera i współpracowników (1986) oraz Condie i współpracowników (1986) były dziesięciokrotne i w związku z tym rzeczywista wartość LOAEL mogła być znacznie niższa.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę wartości NDS postanowiono przyjąć wyniki pracy *Adamsa* i współpracowników (1952), w której szczury poddawano narażeniu inhalacyjnemu w szerokim zakresie stężeń CCl_4 - $32 \div 2520 \text{ mg/m}^3$. W wyniku eksperymentu trwającego 202 dni (137 narażeń, 5 dni w tygodniu, 7 h dziennie) po narażeniu na związek o stężeniu 160 mg/m^3 nie stwierdzono szkodliwego wpływu CCl_4 na wątrobę. U szczurów narażanych na stężenie 320 mg/m^3 stwierdzono niewielkiego stopnia marskość wątroby.

Przyjmując stężenie 160 mg/m^3 za NOAEL, wartość NDS oblicza się z równania:

$$\text{NDS} = \frac{160 \text{ mg/m}^3}{A \cdot B \cdot C} = \frac{160 \text{ mg/m}^3}{8} = 20 \text{ mg/m}^3$$

w którym:

- $A = 2$ – różnice wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 2$ – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- $C = 2$ – przejście od badań podprzewlekłych do przewlekłych
- $D = 1$ – współczynnik związany z zastosowaniem NOAEL
- $E = 1$ – współczynnik modyfikujący.

W związku z tym, że u ludzi narażanych na CCl_4 o stężeniu 70 mg/m^3 w ciągu 180 min nie stwierdzano żadnych skutków działania CCl_4 , a 70-minutowe narażenie na stężenie 308 mg/m^3 spowodowało jedynie zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy krwi w okresie $20 \div 44 \text{ h}$ po narażeniu (*Stewart* i in. 1961), nie proponuje się wartości NDSCh.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA

specjalista medycyny pracy

Instytut Medycyny Pracy

90-950 Łódź

ul. św. Teresy 8

Zakres badań wstępnych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę, nerki, ośrodkowy układ nerwowy oraz badanie psychologiczne w zależności od wskazań. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (ALT, AST, GTP i bilirubina w surowicy), HBsAg, p-ciała anty HCV oraz badanie ogólne moczu i kreatyniny w surowicy.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę, nerki, skórę i ośrodkowy układ nerwowy oraz badanie psychologiczne w zależności od wskazań. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (ALT, AST, GTP i bilirubina w surowicy), w zależności od wskazań HBsAg, p-ciała anty HCV oraz badanie ogólne moczu i kreatyniny w surowicy.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

U w a g a

Lekarz, przeprowadzający badanie profilaktyczne, może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania oraz badania dodatkowe, 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 wątrobę, nerki, skórę, ośrodkowy układ nerwowy oraz badanie psychologiczne w zależności od wskazań. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (ALT, AST, GTP i bilirubina w surowicy), w zależności od wskazań HBsAg, p-ciała anty HCV oraz badanie ogólne moczu i kreatyniny w surowicy.

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba, nerki i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby wątroby z uszkodzeniem funkcji komórki wątrobowej, przewlekłe choroby nerek z niewydolnością, choroby ośrodkowego układu nerwowego oraz zespół zależności alkoholowej.

U w a g a

Substancja wchłania się przez skórę. Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz, przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2002) Documentation of the TLVs and BEIs with Other Worldwide Occupational Exposure Values.

ACGIH (2003a) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH.

ACGIH (2003b) Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, OH.

Adams E.M., Spencer H.C., Rowe V.K. i in. (1952) Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals. *Arch. Ind. Gyg. Occup. Med.*, 6:50-66.

Allis J.W., Ward T.H., Seely J.C., Simmons J.E. (1990) Assessment of hepatic indicators of subchronic carbon tetrachloride injury and recovery in rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 15:558-570.

Alumot E., Nachtomi E., Mandel E., Holstein P. (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 14: 105-110.

Barnes R., Jones R.C. (1967) Carbon tetrachloride poisoning. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 28:557-560.

- Bergman K.* (1983) Application and results of whole – body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 12:59-118.
- Blair P.C., Thompson M.B., Wilson R.E.* (1991) Correlation of changes in serum analytes and hepatic histopathology in rats exposed to carbon tetrachloride. *Toxicol. Lett.*, 55:149-159.
- Bruckner J.V., McKenzie W.F., Kyle G.M.* i in. (1986) Oral Toxicity of carbon tetrachloride: acute, subacute and subchronic studies in rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 6:16-34.
- Castillo T., Koop D.R., Frome E.L.* i in. (1992) Role of cytochrome P-450 2E1 in ethanol-, carbon tetrachloride- and iron-dependent microsomal lipid peroxidation. *Hepato. J.* 16:992-996.
- Cohen M.M.* (1957) Central nervous system in carbon tetrachloride intoxication. *Neurology*, 7:238-224.
- Condie L.W., Borzelleca J.F.* (1986) Acute, 14-day repeated dosing, and 90-day subchronic toxicity studies of carbon tetrachloride in CD-1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.*, 7:454-463.
- Cornish H.H., Ling B.P., Barth M.L.* (1973) Phenobarbital and organic solvent toxicity. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 34:487-492.
- David A., Frantik E., Holusa R.* i in. (1981) Role of time and concentration on carbon tetrachloride toxicity in rats. *Int Arch Occup Environ Health*, 48:49-60.
- Della Porta G.D., Terracini B., Shubik P.* (1961) Induction with carbon tetrachloride of liver cell carcinomas in hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.*, 26:855-863.
- DFG (2002) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values. Wiley- VCH Verlag, Weinheim.
- Diaz Gomez M.I., Castro J.A.* (1980a) Covalent binding of carbon tetrachloride metabolites to liver nuclear DNA, proteins and lipids. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 56:199-206.
- Diaz Gomez M.I., Castro J.A.* (1980b) Nuclear activation of carbon tetrachloride and chloroform. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 27:191-193.
- Edwards J., Heston W.E., Dalton A.J.* (1942) Induction of the carbon tetrachloride hepatoma in strain L mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 3: 297-301 (cyt. za Toxicological Profile 1994)
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O.* (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.*, 17:617-635.
- Guild W.E., Young J.V., Merrill J.P.* (1958) Anuria due to carbon tetrachloride intoxication. *Ann. Intern. Med.*, 48:1121-1227.
- Hayes J.R., Condie L.W., Borzelleca J.F.* (1986) Acute, 14-day repeated dosing, and 90-day subchronic toxicity studies of carbon tetrachloride in CD-1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.*, 7:454-463.
- Hughes H.M., George I. M., Evans J.C.* i in. (1991) The role of the liver in the production of free radicals during halothane anaesthesia in the rat. *Biochem. J.*, 277:795-800.
- IARC (1987) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs. Vol. 1 to 42, Suppl.7. Lyon, France.
- Ikatsu H., Oikino T., Nakajima T.* (1991) Ethanol and food deprivation induced enhancement of hepatotoxicity in rats given carbon tetrachloride at low concentration. *Br. J. Ind. Med.*, 48:636-642.
- Instytut Medycyny Pracy w Łodzi (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez Inspekcję Sanitarną zakładach pracy. IRIS, 2001/08.
- IRIS, US EPA (2002).
- Kim J.H., Odend'hal S., Bruckner J.V.* (1990a) Effect of oral dosing vehicles on the acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 102:34-49.

- Kim H.J., Bruckner J.V., Dallas C.E., Gallo J.M.* (1990b) Effect of dosing Vehicles on the pharmacokinetics of orally administered carbon tetrachloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 102:50-60.
- Klaassen C.D., Plaa G.L.* (1966) Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 9:139-151.
- Kniepert E., Siegemund A., Rosenkrantz M.* i in. (1991) Toxic effects of carbon tetrachloride during short and long term ethanol intake in rats. *Arch. Toxicol. Suppl.* 14:263-265.
- Korsrud G.O., Grice H.C., McLaughan J.M.* (1972) Sensitivity of several enzymes in detecting carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22:474-483.
- Lamson P.D., Minot A.S., Robbins B.H.* (1928) The prevention and treatment of carbon tetrachloride intoxication. *J. Am. Med. Assoc.*, 90:345-346. (cyt. wg. Toxicological Profile, 1994).
- Manno M., Rezzadore M., Grossi M., Sbrana C.* (1996) Potentiation of occupational carbon tetrachloride toxicity by ethanol abuse. *Human Exp. Toxicol.*, 15:294-300.
- Marchand C., McLean S., Plaa G.L.* (1970) The effect of SKF 525A on the distribution of carbon tetrachloride in rats. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 714:232-238.
- McCollister D.D., Beamer W.H., Atchison G.J.* (1951) The absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 102:112-124.
- McLean A.E.M., McLean E.K.* (1966) The effect of diet and 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT) on microsomal hydroxylating enzymes and on sensitivity of rats to carbon tetrachloride poisoning. *Biochem. J.*, 100:564-571.
- Mehendale H.M.* (1990) Potentiation of halomethane hepatotoxicity by chlordecone: a hypothesis for the mechanism. *Med. Hypothesis*, 33:289-299.
- Mirsalis J.C., Butterworth B.E.* (1980) Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: an in vitro assay for potential carcinogens and mutagens. *Carcinogenesis*, 1: 621-625.
- NCI (1976a) Report on the Carcinogenesis Bioassay of chloroform. National Cancer Institute, Bethesda, MD. March (cyt. za IRIS 2001/08).
- NCI (1976b) Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No.2.NCI-CG-TR-2. February (cyt. za IRIS 2001/08).
- NCI (1977) Bioassay of 1,1,1-trichloroethane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No.3.NCI-CG-TR-3. January (cyt. za IRIS 2001/08).
- Nielsen V.K., Larsen J.* (1965) Acute renal failure due to carbon tetrachloride poisoning. *Acta Med. Scand.*, 178: 363.
- Noguchi T., Fong K-L., Lai E.K.* i in. (1982a) Specificity of a phenobarbital-induced cytochrome P-450 for metabolism of carbon tetrachloride to the trichloromethyl radical. *Biochem. Pharmacol.*, 31: 615-624.
- Noguchi T., Fong K-L., Lai E.K.* i in. (1982b) Selective early loss of polypeptides in liver microsomes of CCl₄-treated rats. Relationship to cytochrome P-450 content. *Biochem. Pharmacol.*, 31:609-614.
- Norwood W.D., FuQua P.A., Scudder B.C.* (1950) Carbon tetrachloride poisoning. *Ind. Hyg. Occup. Med.*, 1: 90-100.
- Paul B.B., Rubinstein D.* (1963) Metabolism of carbon tetrachloride and chloroform in rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 141:141-148.
- Paustenbach D.J., Carlson G.P., Christian J.E.* (1986a) A comparative study of the pharmacokinetics of carbon tetrachloride in the rat following repeated inhalation exposures of eight and 11.5 h/day. *Fund. Appl. Toxicol.*, 6:484-497.

Paustenbach D.J., Christian J.E., Carlson G.P. (1986b) The effect of an 11.5 h/day exposure schedule on the distribution and toxicity of inhaled carbon tetrachloride in the rat. *Fund. Appl. Toxicol.*, 6:472-483.

Paustenbach D.J., Clewell H.J., Gargas M.L., Andersen M.E. (1988) A physiologically based pharmacokinetic model for inhaled carbon tetrachloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 96:191-211.

Pound A.W., Horn L., Lawson T.A. (1973) Decreased toxicity of dimethylnitrosamine in rats after treatment with carbon tetrachloride. *Pathology*, 5:233-242.

Prendergast J.A., Jones R.A., Jenkins L.J., Siegel J. (1967) Effect of experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane, and 1,1-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 10:270-289.

Ray S.D., Mehendale H.M. (1990) Potentiation of CCl₄ and CHCl₃ hepatotoxicity and lethality by various alcohols. *Fund. Appl. Toxicol.*, 15:429-440.

Reynolds E.S., Treiner R.J., Farrish H.H., Moslen M.T. (1984) Metabolism of [¹⁴C] carbon tetrachloride to exhaled, excreted and bound metabolites. *Bioch. Pharmacol.*, 33:3363-3374.

Rocchi P., Prodi G., Grilli S. (1973) In vivo and in vitro binding of carbon tetrachloride with nucleic acid and proteins in rat and mouse liver. *Int. J. Cancer*, 11:419-425.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 (zmiana: rozporządzenie ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy, DzU nr 212, poz. 1769.

RTECS (2001).

Sakata T., Watanabe A., Hobara N. i in. (1987) Chronic liver injury in rats by carbon tetrachloride inhalation. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 38:959-961.

Sawada S., Yamanaka T., Yamatsu K. i in. (1991) Chromosome aberration, micronuclei, and sister-chromatid exchanges (SCRs) in rat liver induced in vivo by hepatocarcinogenes including heterocyclic amines. *Mutat. Res.*, 251:59-69.

Schwetz B.A., Leong B.K.J., Gehring P.J. (1974) Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28:452-464.

Sidhartha D.R., Mehendale H.M. (1990) Potentiation of CCl₄ and CHCl₃ hepatotoxicity and lethality by various alcohols. *Fund. Appl. Toxicol.*, 15:429-440.

Smyth H.F., Smyth H.F.Jr, Carpenter C.P. (1936) The chronic Toxicity of carbon tetrachloride; Animal exposure and field studies. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 18:277-298 (cyt. za Toxicological Profile 1994).

Steward R.D., Gay H.H., Erley D.S., Duncan S.E., Hake C.L. Peterson M.S. (1961) Human exposure to carbon tetrachloride. *J. Occup. Med.*, 3:586-590.

Stewart R.D., Boettner E.A., Southworth R.R. (1963) Acute carbon tetrachloride intoxication. *J. Am. Med. Assoc.*, 183:94-97.

Stewart R.D., Dodd H.C. (1964) Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methyl chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Ind. Hyg. J.*, 25:439-446.

Stewart R.D., Dodd H.C., Erley D.S. i in. (1965) Diagnosis of solvent poisoning. *J. Am. Med. Assoc.*, 193:115-118.

Stevens H., Forster F.M. (1953) Effect of carbon tetrachloride on the nervous system. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 70:635-649.

Sviberly J.L., Higman B., Alford W.C. (1947) The toxicity and narcotic action of monochloromonobromomethane with special reference to inorganic and volatile bromide in blood, urine and brain. *J. Ind. Hyg.*, 29:382-389. (cyt. za Toxicological Profile 1994).

Tomasi A., Albano E., Banni S. i in. (1987) Free-Radical metabolism of carbon tetrachloride in rat liver mitochondria. *Biochem. J.*, 246:313-317.

Toxicological Profile for Carbon Tetrachloride (1994) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, May.

Tsuruta A.H. (1975) Percutaneous absorption of organic solvents. Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Industrial Health*, 13:227-236.

Umiker W., Pearce J. (1953) Nature and genesis of pulmonary alteration in carbon tetrachloride poisoning. *Arch. Pathol.*, 55:203-217.

Vittozzi L., Nastainczyk W. (1987) Binding of reactive metabolites of CCl₄ to specific microsomal proteins. *Biochem. Pharmacol.*, 36:1401-1406.

Wahlberg J.E., Boman A. (1979) Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea pig. *Scand. J. Work Environ. Health*, 5:345-351.

Watanabe A., Shiota T., Takei N. (1986) Blood to brain transfer of carbon tetrachloride and lipoperoxidation in rat brain. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.*, 51:137-140.

Weber F.L., Macechko P.T., Kelson S.R. i in. (1992) Increased muscle protein catabolism caused by carbon tetrachloride hepatic injury in rats. *Gastroenterology*, 102: 1700-1706.

Wilson J.G. (1954) Influence of the offspring of altered physiological states during pregnancy in the rat. *Ann. NY Acad. Sci.*, 57:517-525.

MAREK JAKUBOWSKI

Carbon tetrachloride

A b s t r a c t

Carbon tetrachloride (CCl₄) is a colorless, clear, nonflammable liquid with a characteristic ether-like odor. It may decompose upon heating to produce corrosive and toxic gases. Due to its toxic properties CCl₄ is no longer used as a solvent.

Liver is the target organ for carbon tetrachloride toxicity. Slight cirrhosis and fatty infiltration of the liver occurred as a result of chronic inhalation exposure (187 days, 134 days of exposure) of rats to 320 mg/m³ of carbon tetrachloride. NOAEL amounted to 160 mg/m³. CCl₄ toxicity is due to biotransformation of the solvent into a free radical (•CCl₃) and other reactive metabolites by the hepatic cytochrome P-450 system and, particularly, by P4502E1. The toxicity of carbon tetrachloride is increased by alcohol ingestion.

Carbon tetrachloride was classified by IARC as possibly carcinogenic to humans (Group 2B). Results of animal experiments suggested a common biological mechanism, cell death and regeneration. CCl₄ is not genotoxic. Inhalation unit risk amounts to 1.5 E-5. There is evidence that CCl₄ is fetotoxic but not teratogenic.

Based on the NOAEL value from an inhalation study in rats a TWA value of 20 mg/m³ was proposed. There are no bases for establishing OEL (STEL) or BEI values. The substance can be absorbed through skin.

