

prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Tetrachlorek węgla

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 6,4 mg/m³

NDSCh: 32 mg/m³

NDSP: -

DSB: -

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27. 09.2007

Aktualizacja dokumentacji: kwiecień 2010

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.06.2010

Słowa kluczowe: tetrachlorek węgla, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: carbon tetrachloride, toxicity, occupational exposure, Occupational Exposure Limit.

Tetrachlorek węgla (CCl₄) jest przezroczystą, bezbarwną, niepalną cieczą o charakterystycznym zapachu zbliżonym do zapachu eteru. W przeszłości tetrachlorek węgla powszechnie stosowano jako rozpuszczalnik do prania na sucho. Obecnie został on całkowicie zastąpiony przez mniej toksyczne rozpuszczalniki. Jest stosowany głównie: do produkcji fluorowodorów stosowanych jako gaz napędowy w pojemnikach z aerozolami oraz pianek z tworzyw sztucznych, a także w gaśnicach.

Zgodnie z danymi Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z 2001 r. w Polsce nie było osób narażonych na tetrachlorek węgla o stężeniach powyżej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), czyli 20 mg/m³. Również w 2007 r. wg danych Głównej Inspekcji Sanitarnej przekroczonych wartości NDS tetrachloru węgla w powietrzu na stanowiskach pracy nie było.

¹ Wartości NDS i NDSCh tetrachloru węgla zostały przyjęte przez Międzyresortową Komisję ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i przedłożone w 2010 r. ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek 77) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Poprzednią dokumentację zatwierdzoną przez Komisję ds. NDS i NDN w dniu 10.03.2004 r., na podstawie której usunięto wartość NDSCh (100 mg/m³), uzupełniono w związku z uzyskaniem nowych danych.

Metoda oznaczania stężenia tetrachloru węgla w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2000, nr 3(25), a także jest zawarta w normach: PN-Z-04074-02:1977 „Ochrona czystości powietrza – Badania zawartości czterochloru węgla – Oznaczanie czterochloru węgla na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej” oraz PN-Z-04325:2006 „Ochrona czystości powietrza – Oznaczanie chlorowanych węglowodorów alifatycznych na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej z pasywnym pobieraniem próbek”.

Ostre lub przewlekłe zatrucia tetrachlorkiem węgla drogą pokarmową powodowały: wzrost aktywności enzymów w surowicy krwi, 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 tetrachlorkiem węgla narządem docelowym jest wątroba. Dane w piśmiennictwie wskazują, że uszkodzenia wątroby są spowodowane powstawaniem w trakcie metabolizmu reaktywnych rodników: trichlorometylowego ($\bullet\text{CCl}$) i trichlorometylowego rodnika ponadtlenkowego ($\bullet\text{OCCl}_3$), których powstawanie jest katalizowane przez mikrosomalny cytochrom P-450. Przyjmuje się, że działanie toksyczne związku wynika z wiązania wolnych rodników z hepatocytami znajdującymi się w środkowej części zrazika, co z kolei początkuje peroksydację lipidów. W odpowiedzi na uszkodzenie komórek mięsaszowych może nastąpić stymulacja komórek otaczających miejsce uszkodzenia. Tetrachlorek węgla wpływa także na czynność nerek oraz działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego tetrachloru węgla na zwierzęta doświadczalne. Działanie genotoksyczne tetrachloru węgla było jednakże słabe lub wręcz go nie było, szczególnie w testach wykonanych na komórkach ssaków w warunkach *in vivo*. W związku z tym można przyjąć, że działanie rakotwórcze związku u gryzoni, stwierdzone tylko tam, gdzie występowało działanie toksyczne związku, było spowodowane proliferacją komórek w odpowiedzi na uszkodzenia, gdyż dawki niepowodujące działania cytotoksycznego nie zwiększają ryzyka działania rakotwórczego.

Wartości normatywów higienicznych tetrachloru węgla przyjęte w różnych państwach wykazują duże zróżnicowanie – od 3,2 mg/m³ w Niemczech do 65 mg/m³ w USA oraz w Austrii. Podstawą ich wartości były często prace dotyczące toksycznego działania tetrachloru węgla opublikowane głównie w latach 1950- 1990.

Narządem docelowym działania toksycznego tetrachloru węgla jest wątroba, a skutkiem krytycznym zwiększenie jej masy i stłuszczenie.

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych, w których zwierzęta narażano inhalacyjnie w warunkach narażenia przewlekłego, ustalono wartość NOAEL tetrachloru węgla na poziomie 32 mg/m³, natomiast w badaniu podprzewlekłym wartość LOAEL związku ustalono na poziomie 63 mg/m³.

Przyjmując stężenie 32 mg/m³ tetrachloru węgla za wartość NOAEL i odpowiednie współczynniki niepewności, wyliczono wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tetrachloru węgla na poziomie 8 mg/m³. Zaproponowano przyjęcie wartości NDS tetrachloru węgla na poziomie zaproponowanym przez SCOEL, tj. 6,4 mg/m³, co zapewni pracownikom bezpieczne warunki pracy.

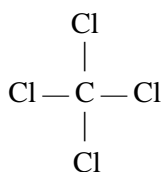
U szczurów narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniu 63 mg/m³ 1 h dziennie stwierdzono podwyższenie w surowicy aktywności aminotransferazy alaninowej. Biorąc pod uwagę te dane, zaproponowano przyjęcie, podobnie jak w SCOEL, stężenia 32 mg/m³ tetrachloru węgla za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku, co ma zapobiegać gromadzeniu się w wątrobie reaktywnych metabolitów w wyniku krótkotrwałego narażenia na związek o dużych stężeniach.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka tetrachloru węgla (CCl₄), (Toxicological... 1994):

- nazwa chemiczna tetrachlorek węgla
- wzór sumaryczny CCl₄
- wzór strukturalny



- numer CAS 56-23-5

- nazwy handlowe: benzinoform, fasciolin, flukoids, freon 10, halon 104, tetraform, tetrasol
- synonimy: carbon let, methane tetrachloride, pechloromethane, tetrachlorocarbon, carbon chloride, carbona, methane tetrachloride, tetrachloromethane, tetra.

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

- produkt toksyczny (T)
- niebezpieczny dla środowiska (N)
- Rakotw. 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
- R59 – stwarza zagrożenie dla warstwy ozonowej
- R52/53 – działa szkodliwie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

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 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1–1355 ze zm.), zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

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

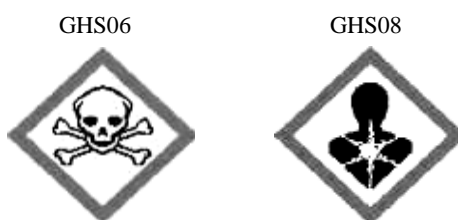
Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
602-008-00-5	carbon tetrachloride; tetrachloromethane	200-262-8	56-23-5	Carc. 2 Acute Tox. 3 (*) Acute Tox. 3 (*) Acute Tox. 3 (*) STOT RE 1 Aquatic Chronic 3 Ozone	H351 H331 H311 H301 H372 (**) H412 EUH059	GHS06 GHS08 Dgr	H351 H331 H311 H301 H372 (**) H412 dodatkowe kody: EUH059	(*) STOT SE 1; H372: C ≥ 1% STOT SE 2; H373: 0,2% ≤ C < 1%	

Objaśnienia:

- Carc. 2 – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 2.
- H351 – podejrzewa się, że powoduje raka < podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia >

- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 3.
- H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 3.
- H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 3.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- STOT RE 1 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane, kategoria zagrożenia 1.
- H372 – powoduje uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inne drogi narażenia nie stwarzają zagrożenia)
- Aquatic chronic 3 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria zagrożenia 3.
- H412 – działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany
- EUH059 – stwarza zagrożenie dla warstwy ozonowej.

Minimum klasyfikacji dla danej kategorii zostało oznaczone odnośnikiem (*) w kolumnie „klasyfikacja” tabeli 3.1. W przypadku niektórych klas zagrożeń, np. STOT, droga narażenia powinna zostać określona w zwrocie wskazującym rodzaj zagrożenia, jeżeli ostatecznie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia zgodnie z kryteriami określonymi w załączniku I. Zwroty określające rodzaj zagrożenia zostały oznaczone odnośnikiem (**) w tabeli 3.1.



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Uwaga”. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne tetrachlorku węgla (CCl₄), (Toxicological... 1994):

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

Tetrachlorek węgla jest przezroczystą, bezbarwną cieczą o charakterystycznym zapachu zbliżonym do zapachu eteru. Jest substancją niepalną. W płomieniu lub na gorącej powierzchni metali ulega rozkładowi do chlorowodoru i niewielkich ilości fosgenu.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Tetrachlorek węgla (CCl_4) otrzymuje się w reakcji disiarczku węgla z chlorem w obecności katalizatora lub przez chlorowanie metanu oraz cięższych węglowodorów w temperaturze $250 \div 400$ °C.

Tetrachlorek węgla był w przeszłości stosowany jako rozpuszczalnik do prania na sucho, ale współcześnie został całkowicie wyparty przez rozpuszczalniki mniej toksyczne. Obecnie jest głównie stosowany: do produkcji fluorowych pochodnych węglowodorów stosowanych jako gazy napędowe w pojemnikach z aerozolami, pianek z tworzyw sztucznych, a także w gaśnicach. Związek był także stosowany w postaci par jako insektycyd bezpośrednio na ziarna zbóż lub jako dodatek do par innych insektycydów w celu zmniejszania palności, lecz obecnie nie jest już stosowany do tych celów.

Zgodnie z danymi Instytutu Medycyny Pracy z 2001 r. w Polsce nie było osób narażonych na tetrachlorek węgla o stężeniach powyżej wartości NDS (20 mg/m^3). Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej również w 2007 r. dla tetrachlorku węgla przekroczeń wartości NDS nie było (GIS 2007).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Opublikowano wiele doniesień na temat samobójczych lub przypadkowych zatruc ludzi spowodowanych wchłanianiem tetrachlorku węgla (CCl_4) przez płuca, drogą pokarmową lub przez skórę.

Ostre lub przewlekłe zatrucia ludzi tetrachlorkiem węgla drogą pokarmową powodowały: wzrost aktywności enzymów wątrobowych 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, Jones 1967; Nielsen, Larsen 1965; Stewart i in. 1963*).

Dane na temat dawek śmiertelnych tetrachlorku węgla dla ludzi w wyniku zatrucia drogą pokarmową są zróżnicowane. Spożycie tetrachlorku węgla i alkoholu zwiększało ciężkość zatrucia. *Umiker, Pearce (1953)* opisali dwanaście przypadków zatruc śmiertelnych tetrachlorkiem węgla. W większości przypadków dawki związku wynosiły $50 \div 140$ ml. W jednym przypadku zejście śmiertelne nastąpiło po wypiciu 5,3 ml (około 121 mg/kg) związku. Przegląd wcześniejszego piśmiennictwa wskazuje, że połknięcie $14 \div 20$ ml ($320 \div 450 \text{ mg/kg}$) powodowało w większości przypadków śmierć. Połknięcie $2,5 \div 15$ ml ($60 \div 340 \text{ mg/kg}$) w celach leczniczych jako środka przeciw tęgoryjcowi dwunastnicy powodowało skutek śmiertelny w niewielkiej liczbie przypadków, spośród setek tysięcy osób leczonych tym związkiem. Stwierdzano przypadki zgonów także po dawkach poniżej 40 mg/kg (*Toxicological... 1994*).

Wątroba i nerki stanowią narządy docelowe w przypadku zatruc tetrachlorkiem węgla. Związek ten, tak jak i inne chlorowcopochodne węglowodory alifatyczne, działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Dane o działaniu neurotoksycznym tetrachlorku węgla opublikowano już w 1865 r. (*Stevens, Forster 1953; Cohen 1957*).

Stewart i in. (1961) przeprowadzili badania z udziałem ochotników narażonych na tetrachlorek węgla w warunkach eksperymentalnych. U sześciu mężczyzn w wieku $30 \div 59$ lat, narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniu około 60 mg/m^3 , w ciągu 180 min wystąpiły zmiany w stężeniu żelaza i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w surowicy krwi oraz urobilinogenu w moczu. W kolejnym eksperymencie sześciu ochotników narażano na tetrachlorek węgla o stężeniu około 300 mg/m^3 w ciągu 70 min. W trakcie narażenia ochotnicy nie odczuwali nudności, bólu

głowy oraz podrażnienia oczu lub podniebienia miękkiego. Stężenie tetrachloru węgla w powietrzu wydychanym wynosiło 19 mg/m^3 w 24 min po zakończeniu narażenia. U dwóch z czterech osób stwierdzono istotny spadek stężenia żelaza w surowicy krwi 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 tetrachlorek węgla o dużym stężeniu. W trzynastu przypadkach zatruc śmiertelnych tetrachlorem węgla stwierdzono wyraźne przekrwienia i obrzęk płuc (*Umiker, Perace 1953*). Jednakże objawy te występowały dopiero w ósmym dniu po narażeniu i wydają się być raczej następstwem poważnego uszkodzenia nerek niż bezpośredniego działania tetrachloru węgla na płuca. Wygląd płuc był podobny do stwierdzanego w przypadkach mocznicy powstałej w wyniku znacznego stopnia niewydolności nerek. W związku z tym sądzi się, że postępująca mocznica, wzrost stężenia elektrolitów i zwiększanie ilości płynu pozakomórkowego były przyczyną obserwowanych u ludzi objawów obrzęku płuc.

Nudności, bóle głowy i zawroty głowy występowały u pracowników narażonych na tetrachlorek węgla o stężeniach $120 \div 800 \text{ mg/m}^3$ przez 8 h. Zawroty głowy stwierdzano także w wyniku 15-minutowego narażenia na związek o stężeniu 1500 mg/m^3 . Próg działania tetrachloru węgla na ośrodkowy układ nerwowy u ludzi może występować w zakresie stężeń od około 130 do 330 mg/m^3 w warunkach 8-godzinnego narażenia (*Toxicological... 1994*).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

U pracowników narażonych na tetrachlorek węgla (CCl_4) o stężeniu od około 60 do 600 mg/m^3 przez kilka miesięcy do kilku lat obserwowano niewielkie podwyższenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi (*Smyth i in. 1936*).

U 16 pracowników narażonych na związek o stężeniach $490 \div 3900 \text{ mg/m}^3$ (brak danych odnośnie do czasu narażenia) stwierdzono niewielki wzrost aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny w surowicy krwi, co wskazuje na niewielkie uszkodzenie wątroby, a także zwiększenie częstości występowania białkomoczu (*Barnes, Jones 1967*).

Narażenie drogą inhalacyjną na tetrachlorek węgla u ludzi wywołuje działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Zależnie od stopnia narażenia obserwowano: ból głowy, osłabienia, zawroty głowy, śpiączkę i stupor (*Cohen 1957; Stevens, Foster 1953*).

W części prac opisywano także wpływ tetrachloru węgla na wzrok (ograniczenie zakresu widzenia, niedowidzenie). W badaniach tkanki mózgowej prowadzonych w następstwie zatruc śmiertelnych stwierdzano ogniska martwicy zwykle połączone z przekrwieniem naczyń krwionośnych mózgu. Istniejące dane nie pozwalają na precyzyjne określenie poziomów narażenia, przy których mogą występować skutki działania tetrachloru węgla na ośrodkowy układ nerwowy.

Pracownicy byli narażeni na tetrachlorek węgla o następujących stężeniach: $6,4 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm; 1 ml/m^3) i poniżej ($n = 40$), od $6,4 \div 19,2 \text{ mg/m}^3$ ($1 \div 3 \text{ ml/m}^3$), ($n = 54$) lub $25,6 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm; 4 ml/m^3) i powyżej ($n = 61$). Pracowników podzielono na trzy grupy, w zależności od czasu narażenia i rodzaju wykonywanej pracy (aktywności): < roku, od roku do 5 lat oraz > 5 lat. Spożycie alkoholu było takie same we wszystkich badanych grupach. W badaniach ankietowych pracowników pytano o: wiek, wzrost, masę ciała, warunki na stanowisku pracy, zainteresowania, stan zdrowia oraz spożywanie alkoholu. W grupie badanych o średnim narażeniu na tetrachlorek węgla stwierdzono istotne zmiany w parametrach krwi (w stężeniu hemoglobiny, liczby krwinek czerwonych, hematokrytu) oraz w surowicy krwi (wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy alkalicznej). W grupie o najmniejszym narażeniu tylko poziom hematokrytu był istotnie niższy, ale ponieważ nie zależał od wielkości stężenia nie został uznany za skutek szkodliwy. W grupie tej w surowicy krwi nie stwierdzono zmian w parametrach ocenia-

jących uszkodzenie wątroby. W grupie narażonej na tetrachlorek węgla o największym stężeniu nie obserwowano zmian w badanych parametrach korelujących z poziomem narażenia, czyli obniżenia wartości hematokrytu lub wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi (Tomenson i in. 1995).

Badania epidemiologiczne

Przeprowadzono wiele badań epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego tetrachloru węgla (CCl_4). We wszystkich badaniach pracownicy byli narażeni na łączne działanie tetrachloru węgla i innych chlorowcopochodnych rozpuszczalników czy substancji chemicznych. W badaniach tych nie określono czasu trwania narażenia ani stężenia tetrachloru węgla na stanowiskach pracy, więc wyników nie przytoczono w tym rozdziale (Blair i in. 1990; Bond i in. 1986; Chekaway i in. 1984; Heinemann i in. 1994; Ott i in. 1985).

W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w przemyśle gumowym (przebadano około 7000 pracowników w ciągu 10 lat) przypuszczano, że tetrachlorek węgla obecny w środowisku pracy może być odpowiedzialny za wzrost przypadków nowotworów (Wilcosky i in. 1984). Zaobserwowano, że występowanie białaczki i limfosarkomy u pracowników z tych przedsiębiorstw korelowało z narażeniem na tetrachlorek węgla. W przypadku innych rozpuszczalników takiej zależności nie stwierdzono, ale w badaniach nie wzięto pod uwagę innych substancji rakotwórczych występujących w środowisku pracy oprócz rozpuszczalników, np. nitrozoamin. W badaniach typu *case-control* oceniano narażenie na różne substancje chemiczne u 342 osób z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfatyczną. Nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia białaczki po narażeniu na oceniane substancje (Linet i in. 1987).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Informacje na temat toksyczności ostrej tetrachloru węgla przedstawiono w tabeli 2.

U myszy wartość LC_{50} wynosiła $59\,850\text{ mg/m}^3$ dla 8 h narażenia. Nie zanotowano przypadków padnięć zwierząt u 20 myszy narażanych w tym samym okresie na tetrachlorek węgla o stężeniu $39\,690\text{ mg/m}^3$ (Svirbely i in. 1947). U szczurów ($n = 20$) narażanych na związek o stężeniu $46\,000\text{ mg/m}^3$ przez 1,5 h nie zanotowano padnięć zwierząt, po narażeniu trwającym $4 \div 6$ h ($n = 10$) padło około 50%, a po 8 h ($n = 20$) – 100% zwierząt. Po narażeniu na związek o stężeniu $18\,900\text{ mg/m}^3$ przez 8 h nie stwierdzono padnięć szczurów ($n = 20$), (Adams i in. 1952). Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), (ospałość i ośpienie) obserwowano u szczurów narażonych na związek o stężeniach około $19\,000 \div 28\,000\text{ mg/m}^3$ przez > 5 h. Po narażeniu na związek o stężeniach $45\,000 \div 11\,800\text{ mg/m}^3$ ($10 \div 20$ min) objawy nasilały się, a padnięcia zwierząt w wyniku zaburzeń oddychania następowały, gdy wydłużono okres narażenia (Adams i in. 1952).

Wartość LD_{50} tetrachloru węgla uzyskana w wyniku jednorazowego podania do przewodu pokarmowego myszom wyniosła około $13\,000\text{ mg/kg}$. Podawanie tetrachloru węgla w dawkach 625 mg/kg przez 14 dni spowodowało padnięcie 6 z 20 zwierząt (Hayes i in. 1986). U szczurów żywionych dietą standardową lub dietą pozbawioną białka wartości LD_{50} tetrachloru węgla po podaniu do przewodu pokarmowego wyniosły odpowiednio $10\,200$ i $23\,400\text{ mg/kg}$. Różnice te mogły być spowodowane zmniejszeniem tempa przemiany materii w wyniku zmniejszenia syntezy cytochromu P-450 (McLean, McLean 1966). W innym badaniu uzyskano dla szczurów wartość LD_{50} wynoszącą 7500 mg/kg (Pound i in. 1973).

Tabela 2.

Skutki ostrego narażenia ludzi i zwierząt na tetrachlorek węgla (CCl₄)

Gatunek zwierząt	Droga podania/ dawka, stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Droga inhalacyjna			
Szczur	18 900 mg/m ³ 8 ÷ 10 h	padnięcie zwierzęcia 1/50	<i>Adams i in.</i> 1952
Mysz	59 900 mg/m ³ 8 h	LC ₅₀	<i>Svirbely i in.</i> 1947
Człowiek	1260 mg/m ³ do 3 h	zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy	<i>Barnes, Jones</i> 1967
Człowiek	180 min 63 mg/m ³ 70 min 315 mg/m ³	brak skutków działania zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy	<i>Stewart i in.</i> 1961
Szczur	1150 mg/m ³ 15 min	zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej w surowicy i względnej masy wątroby	<i>Sakata i in.</i> 1987
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.</i> 1952
Podanie dożołądkowe			
Człowiek	jednorazowo	120 mg/kg – najmniejsza dawka, która spowodowała śmierć w 12 przypadkach zatrucia	<i>Umiker, Pearce</i> 1953
Człowiek	jednorazowo	40 mg/kg – najmniejsza dawka, która spowodowała śmierć w 6 przypadkach zatrucia	<i>Lamson i in.</i> 1928
Szczur	jednorazowo	7500 mg/kg (LD ₅₀)	<i>Pound i in.</i> 1973
Szczur	jednorazowo	10 200 mg/kg (LD ₅₀)	<i>Mc Lean, MC Lean</i> 1966
Człowiek	jednorazowo	90 mg/kg – niewielkie stłuszczenie wątroby, brak działania na nerki	<i>Decherty, Nichols</i> 1923
Człowiek	1 ÷ 6 dni	120 mg/kg – krwotoczny obrzęk płuc	<i>Umiker, Pearce</i> 1953
Człowiek	jednorazowo	2700 mg/kg – ostra martwica kanalików nerkowych, bezmocz, proteinuria	<i>Guild i in.</i> 1958
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.</i> 1990a
Szczur	jednorazowo w oleju kukurydzianym	10 mg/kg – brak skutków działania	<i>Kim i in.</i> 1990a

Po jednorazowym podaniu tetrachlorku węgla w dawkach 10 ÷ 20 mg/kg szczurom i myszom oraz w dawce 30 mg/kg psom stwierdzano w surowicy krwi wzrost aktywności enzymów wskazujących na uszkodzenie komórek wątroby oraz zmiany histopatologiczne (*Klaassen, Plaas* 1966; *Korsrud i in.* 1972; *Kim i in.* 1990). *Kim i in.* (1990) podawali tetrachlorek węgla do przewodu pokarmowego szczurom o masie 200 ÷ 230 g lub 300 ÷ 330 g w postaci czystego związku w wodzie oraz w postaci emulsji w wodzie i w oleju kukurydzianym. Szczury były głodzone przez 18 h przed podaniem tetrachlorku węgla. Stwierdzono uprzednio, że szczury o mniejszej masie są bardziej wrażliwe na działanie tetrachlorku węgla, a głodzenie ich potęguje działanie związku. Dawki tetrachlorku węgla w grupie o mniejszym narażeniu wynosiły: 0; 10; 25; 50 lub 100 mg/kg. Aktywność dehydrogenazy sorbitolowej i aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi zwierząt

była istotnie większa po podaniu tetrachlorku węgla w postaci roztworu wodnego lub emulsji w wodzie w dawce 10 mg/kg niż w grupie kontrolnej i w grupie, której podawano związek w oleju kukurydzianym. Podanie związku w wodzie spowodowało istotne zmniejszenie zawartości cytochromu P-450 w stosunku do grupy kontrolnej i do grupy, która otrzymywała tetrachlorek węgla w oleju. Nasilenie zmian histopatologicznych w wątrobie w postaci uszkodzenia środkowej części zrazika następowało równolegle ze zmianami biochemicznymi w surowicy krwi, a wartość LOAEL po podaniu tetrachlorka węgla w wodzie ustalono na poziomie 10 mg/kg. Podawanie większych dawek tetrachlorka węgla nasilało jego szkodliwe działania.

Inni autorzy określali wartość LOAEL na poziomie 80 mg/kg ustalone po podaniu związku w oleju szczurom o masie 300 ÷ 350 g normalnie żywionym (*Bruckner i in.* 1986) i o masie 20 ÷ 40 mg/kg po podaniu szczurom głodzonym (*Korsrud i in.* 1972).

Naniesienie dawki 260 mg/cm² tetrachlorku węgla na skórę świnek morskich spowodowało padnięcie 25% zwierząt w ciągu 5 dni. Po dawce 1000 mg/cm² tetrachlorku węgla padnięcia zwierząt wyniosły 65% (*Wahlberg, Boman* 1979).

Stwierdzano również skutki działania tetrachlorku 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 tetrachlorku węgla (CCl₄) na: wątrobę, nerki, układ oddechowy, układ krążenia. Wyniki zamieszczone w tabeli 3. wskazują, że wątroba jest narządem krytycznym w przypadku narażenia na tetrachlorek węgla drogą inhalacyjną. Świnie morskie wydają się być nieco bardziej wrażliwe na działanie tetrachlorku węgla, a mały mniej wrażliwe niż szczury.

Tabela 3.

Skutki toksyczne podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych drogą oddechową na tetrachlorek węgla (CCl₄)

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	1260	146 narażeń w ciągu 205 dni, 5 dni/tydzień, 7 h/dzień	padnięcie 9/15 samców i 6/15 samic	<i>Adams i in.</i> 1952
Szczur	1260	5 dni/tydzień, 7 h/dzień 138 narażeń w ciągu 192 dni, 5 dni/tydzień, 7 h/dzień	brak skutków działania na układ oddechowy, krążenie i krew; niewielkie do umiarkowanych zmiany zwyrodnieniowe nabłonka kanalików nerkowych, podwyższenie stężenia mocznika w 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

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	160	137 narażeń w ciągu 202 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	padnięcie 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
Szczur Adamsa	512	6 tygodni, 5 dni/tydzień, 8 h/dzień	brak skutków działania na układ oddechowy, krążenia i morfologię krwi; stłuszczenie i marskość wątroby	<i>Prendergast i in.</i> 1987
	320	10,5 mies., 8 h/dzień, 5 dni/tydzień	uszkodzenie nerwu wzrokowego i kuluszowego	<i>Smyth i in.</i> 1936
Szczur	630	163 narażenia w ciągu 232 dni, 5 dni/tydzień, 7 h/dzień	uszkodzenie nerwu wzrokowego i kuluszowego; brak skutków działania w: płucach, sercu, nerkach, śledzionie, jądrach, trzustce, układzie nerwowym; niewielkie stłuszczenie wątroby	<i>Adams i in.</i> 1952
Małpa	160	148 narażeń w ciągu 212 dni	brak skutków działania	<i>Adams i in.</i> 1952
Mysz	32	104 tygodnie, 5 dni/tydzień, 6 h/dzień	brak skutków działania	Japan... 1998
Mysz	160	104 tygodnie, 5 dni/tydzień, 6 h/dzień	skrócenie okresu przeżycia, zmniejszenie masy ciała, zmiany hematologiczne, zmiany mikroskopowe w wątrobie	Japan... 1998
Szczur	63	13 tygodni, 5 dni/tydzień, 6 h/dzień	zwiększenie masy wątroby, stłuszczenie wątroby	<i>Nagano i in.</i> 2007

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

Adams i in. (1952) nie stwierdzili żadnych skutków narażenia, w tym także objawów stłuszczenia wątroby u szczurów (25 samców i 23 samice) narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniu 32 mg/m³ (154 narażenia w ciągu 205 dni). U świnek morskich (9 samic i 9 samców) narażanych

w tych samych warunkach stwierdzono jedynie zwiększenie masy wątroby. Całkowita zawartość tłuszczu w wątrobie nie różniła się istotnie w stosunku do grupy kontrolnej.

U szczurów (20 samic i 20 samców) narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniu 63 mg/m^3 (136 narażeń w ciągu 192 dni) nie wystąpiły objawy zmian zachowania, nie uległa zmianie masa ciała, poziom mocznika we krwi, masa i obraz histopatologiczny narządów poza wątrobą. Masa wątroby uległa zwiększeniu. Badania histopatologiczne wątroby ujawniły od niewielkiego do umiarkowanego stłuszczenia bez marskości. Całkowita zawartość lipidów, trójglicerydów i zestryfikowanego cholesterolu w wątrobie była dwukrotnie większa niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Także u świnek morskich narażanych w tych samych warunkach stwierdzono stłuszczenie wątroby niewielkie do umiarkowanych ze wzrostem zawartości całkowitych lipidów, obojętnych tłuszczów i zestryfikowanego cholesterolu.

Na podstawie wyników pracy *Adamsa* i in. (1952), po przyjęciu stłuszczenia wątroby za skutek krytyczny, stężenie 32 mg/m^3 tetrachloru węgla przyjęto za wartość NOAEL, a stężenie 63 mg/m^3 za wartość LOAEL związku w warunkach przewlekłego narażenia drogą inhalacyjną.

Ciągłe narażenie świnek morskich na tetrachlorek węgla o stężeniu 61 mg/m^3 przez 90 dni spowodowało padnięcie trzech z piętnastu zwierząt oraz uszkodzenie wątroby i zmniejszenie przyrostu masy ciała świnek morskich i szczurów. W podobnie przeprowadzonym doświadczeniu, w którym zwierzęta narażano na tetrachlorek węgla o stężeniu $6,1 \text{ mg/m}^3$, nie obserwowano padnięć zwierząt. Stwierdzono niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt przy braku histopatologicznych dowodów działania toksycznego i zmian hematologicznych (*Prendergast* i in. 1967). Grupy myszy szczepu BDF₁ (liczebność grupy = 10) poddawano narażeniu inhalacyjnemu na tetrachlorek węgla o stężeniach: 64; 192; 577; 1731 lub 5192 mg/m^3 (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 13 tygodni), (Japan... 1998). W badaniu mikroskopowymi wątroby stwierdzono zmiany cytologiczne jedynie w grupie samców narażonych na związek o najmniejszym stężeniu. Ze wzrostem stężenia tetrachloru węgla zmiany w wątrobie nasilały się – wzrastała częstość występowania podziałów komórkowych (mitoz), stwierdzano tworzenie ognisk i zwiększenie proliferacji komórek. Począwszy od narażenia na związek o stężeniu 192 mg/m^3 masa ciała zwierząt zmniejszała się, a wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy krwi zwierząt stwierdzano po narażeniu na tetrachlorek węgla o stężeniu 577 mg/m^3 . Po narażeniu na tetrachlorek węgla o stężeniu 1731 mg/m^3 obserwowano zmiany hematologiczne, a po narażeniu na związek o stężeniu 5192 mg/m^3 stwierdzono zmniejszenie pH moczu.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań ustalono wartość NOEL tetrachloru węgla tylko dla samic na poziomie 64 mg/m^3 (10 ml/m^3).

Grupy myszy BDF₁ (liczebność grupy = 50) narażano inhalacyjnie na tetrachlorek węgla o stężeniach: 32; 160 lub 801 mg/m^3 (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 104 tygodnie). Po narażeniu na tetrachlorek węgla o najmniejszym stężeniu nie stwierdzano skutków szkodliwego działania związku. Okres przeżycia i masa ciała zwierząt ulegały zmniejszeniu w wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniu 160 mg/m^3 . Także w tej grupie stwierdzono zmiany: hematologiczne, mikroskopowe w wątrobie (skrzepliny, zmiany martwicze, torbiele, zmiany zwyrodnieniowe), w nerkach i w śledzionie (zwiększenie depozytów hemosyderyny i pozaszpikowej hematopoezy).

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań autorzy określili wartość NOEL na poziomie 32 mg/m^3 .

Grupy szczurów F344 (liczebność grupy = 50) narażano przez 13 tygodni lub 104 tygodnie na tetrachlorek węgla, w takich samych warunkach badań jak myszy.

W eksperymencie 13-tygodniowym masa ciała szczurów zmniejszyła się w grupie narażanej na związek o największym stężeniu (5192 mg/m^3). W grupie narażanej na związek o najmniejszym stężeniu tetrachloru węgla (64 mg/m^3) stwierdzano obecność ziarniny w wątrobie u samic i samców. Zmiany hematologiczne występowały u samic narażonych na związek o stężeniu 192 mg/m^3 , a u sam-

ców o stężeniu 577 mg/m³. Badaniem mikroskopowym stwierdzano stłuszczenia wątroby i zmiany cytologiczne u zwierząt narażonych na tetrachlorek węgla o stężeniach od 192 mg/m³. W wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniu 577 mg/m³ i większym obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej w surowicy krwi. U samic i samców narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniach odpowiednio 577 lub 1731 mg/m³ stwierdzano w wątrobie wzrost częstości występowania podziałów komórkowych i proliferacji komórek. W wyniku narażenia zwierząt na tetrachlorek węgla o największym stężeniu w nerkach stwierdzono: wakuolizację kanałków, zwyrodnienie hialinowe kłębuszków i nagromadzenie białka.

W eksperymencie 104-tygodniowym stwierdzono skrócenie czasu przeżycia w grupie narażonej na związek o największym stężeniu tetrachlorku węgla (801 mg/m³). Zwierzęta ginęły z powodu guzów wątroby i przewlekłej nefropatii. W wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniu 32 mg/m³ stwierdzono zmiany w wydalaniu azotanów i białek w moczu. U samców stwierdzono depozyty hemosyderyny w śledzionie po wszystkich poziomach narażenia. Eozynofilię w jamie nosowej stwierdzono po wszystkich poziomach narażenia u samic, a u samców począwszy od stężenia tetrachlorku węgla wynoszącego 160 mg/m³. W wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o tym samym stężeniu stwierdzano: zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy krwi oraz zmiany parametrów hematologicznych. Zmiany mikroskopowe w wątrobie (skrzepliny, zmiany martwicze, torbiele i zmiany zwyrodnieniowe) stwierdzano u zwierząt narażanych na związek o stężeniach 160 i 801 mg/m³. U samic objawy przewlekłej nefropatii wystąpiły w wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniach od 160 mg/m³, a u samców od 801 mg/m³.

Szczury F344/DuCrj oraz myszy Crj:BDF₁ poddano narażeniu inhalacyjnemu na tetrachlorek węgla w ciągu 13 tygodni (6 h/dzień, 5 razy w tygodniu) o stężeniach: 63; 189; 567; 1701 lub 5103 mg/m³ (Nagano i in. 2007). Grupy zwierząt liczyły po 10 zwierząt obu płci. Grupy kontrolne eksponowano w tych samych warunkach na czyste powietrze.

U zwierząt narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniach 1701 lub 5103 mg/m³ stwierdzono u obu płci zmiany ogniskowe komórek wątroby oraz u szczurów zwłóknienia i marskość wątroby. Zmiany ogniskowe u szczurów po wybarwieniu hematoksyliną i eozyną określono jako ogniska GST-P pozytywne (łożyskowa forma S-transferazy glutationowej), które stanowią przednowotworowe zmiany w wątrobie. Najbardziej czułymi skutkami działania toksycznego tetrachlorku węgla były zmiany stłuszczeniowe wątroby z dużymi kropelkami tłuszczu u szczurów obu płci i u samców myszy oraz zwiększenie masy wątroby u samców szczura. Skutki te występowały w wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniu 63 mg/m³, które przyjęto za wartość LOAEL.

Podanie do przewodu pokarmowego

Wyniki badań dotyczących skutków podprzewlekłego i przewlekłego działania tetrachlorku węgla u zwierząt doświadczalnych zamieszczono w tabeli 4.

W badaniu prowadzonym przez Brucknera i in. (1986) szczurom podawano tetrachlorek węgla dożołądkowo w oleju kukurydzianym, w dawkach: 1; 10 lub 33 mg/kg dziennie przez 5 dni w tygodniu w ciągu 12 tygodni. Nie stwierdzono żadnych objawów działania tetrachlorku węgla po jego najmniejszej dawce. Po dawce 10 mg/kg tetrachlorku węgla stwierdzono niewielkiego stopnia wakuolizację środkowej części zrazika wątrobowego i zwiększenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej w surowicy krwi, a po dawce 33 mg/kg związku objawy te uległy nasileniu. Badania te zostały uznane za kluczowe przez US EPA, a dawka 1 mg/kg tetrachlorku węgla za wartość NOAEL (IRIS 2001).

Tabela 4.

Skutki podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych na tetrachlorek węgla (CCl₄) podawany inną drogą niż inhalacyjna

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	sonda do żołądka w oleju 12 tygodni	20 mg/kg/d	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, marskość, ogniska martwicy w wątrobie	<i>Allis i in.</i> 1990
Szczur	sonda do żołądka 12 tygodni 5 dni/tydzień, 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 in.</i> 1986
Mysz	sonda do żołądka 90 dni 5 dni/tydzień	1,2 mg/kg 12 mg/kg	brak skutku działania wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, niewielkiego stopnia, martwica wątroby	<i>Condie i in.</i> 1986
Mysz	w paszy 2 lata	11 mg/kg	brak skutków działania na wątrobę i nerki	<i>Alumot i in.</i> 1976
Mysz	sonda do żołądka 90 dni	12 mg/kg	wzrost aktywności enzymów wątrobowych, martwica części środkowej zrazików wątroby	<i>Hayes i in.</i> 1986

Allis i in. (1990) podawali tetrachlorek węgla szczurom do żołądka w dawkach: 0; 20 lub 40 mg/kg przez 5 dni w tygodniu w ciągu 12 tygodni. U szczurów wystąpiło, zależne od wielkości dawki zwiększenie: względnej masy wątroby, aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej i cholesterolu, jak również zmniejszenie poziomu cytochromu P-450. Wakuolizacja środkowej części wątroby, martwica i marskość wątroby wystąpiły w obu narażonych grupach, a nasilenie objawów było zależne od wielkości dawki. Odwracalność stwierdzonych zmian była zależna od ich rodzaju. Osiem dni po zakończeniu narażenia ustąpiły objawy martwicy, a stężenia badanych parametrów w surowicy i stężenie cytochromu P-450 wróciły do normy. Po 15 dniach od zakończenia narażenia zmniejszyło się nasilenie wakuolizacji w wątrobie. Odwracalność marskości była zależna od wielkości dawki. Całkowite ustąpienie objawów nastąpiło w grupie narażonej na mniejszą dawkę. Także względna masa wątroby powróciła do normy po 22 dniach od zakończenia narażenia, ale jedynie w grupie narażonej na mniejszą dawkę związku.

Alumot i in. (1976) przeprowadzili badania przewlekłe, podając szczurom w ciągu 2 lat paszę nasyconą parami tetrachloru węgla. Stężenia tetrachloru węgla w paszy wynosiły 80 lub 200 mg/kg. Biorąc pod uwagę spożycie paszy w zależności od zmian masy ciała zwierząt w trakcie eksperymentu oraz desorpcję z paszy w trakcie jedzenia, określono, że w grupie otrzymującej paszę o większej zawartości tetrachloru węgla pobranie codzienne wynosiło od 10 do 18 mg/kg masy ciała. Narażone zwierzęta nie różniły się od zwierząt z grupy kontrolnej pod względem masy i spożycia

paszy. Nie stwierdzono także różnic w wynikach badań biochemicznych surowicy (GOT, GPT, cholesterolu, kwasu moczowego, mocznika i glukozy). Wartości te były nieco większe niż uzyskane przez *Brucknera* i in. (1986). Być może przyczyną różnic był sposób podawania związku. Podawanie go w postaci jednorazowej dawki dożołądkowej (bolus) stosowane w eksperymencie *Brucknera* powoduje występowanie w krótkim okresie dużych stężeń związku we krwi, podczas gdy podawanie w paszy powoduje rozłożenie dawki w czasie (*Toxicological...* 1994).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Działanie mutagenne i genotoksyczne tetrachloru węgla (CCl_4) było przedmiotem wielu badań prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Tetrachlorek węgla nie wykazywał działania mutagennego u *S. Typhimurium* lub *E. coli*. Tetrachlorek węgla o małych stężeniach nie wywoływał aberracji chromosomowych w linii komórek nabłonka komórek wątroby (IRIS 2001). Podanie szczurom tetrachloru węgla w jednorazowej dawce 100 mg/kg nie spowodowało nieplanowanej syntezy DNA (*Mirsalis, Butterworth* 1980). Nie stwierdzono wzrostu liczby aberracji chromosomowych, mikrojąder i wymian chromatyd siostrzanych w hepatocytach szczura pobranych w czasie 4 ÷ 72 h po podaniu dużej dawki tetrachloru węgla wynoszącej 1600 mg/kg masy ciała (*Sawada* i in. 1991).

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

Działanie rakotwórcze

Nie ma przekonujących dowodów działania rakotwórczego tetrachloru węgla (CCl_4) na ludzi.

Opisano dwa przypadki raka wątroby, które mogą być wynikiem narażenia na tetrachlorek węgla drogą inhalacyjną. Mężczyzna zmarł w wieku 59 lat z powodu raka wątrobowokomórkowego siedem lat po ostrym zatruciu inhalacyjnym tetrachlorem węgla. 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 tetrachlorek węgla w stopniu wystarczającym do spowodowania objawów zatrucia (*Toxicological...* 1994). Brak jest danych na temat możliwości powstawania nowotworów wątroby w wyniku zatruc drogą pokarmową u ludzi. Istnieją natomiast wystarczające dowody działania rakotwórczego związku na zwierzęta doświadczane. Szczurom szczepu Osborne-Mendel (po 50 szczurów obu płci) podawano tetrachlorek węgla sondą do żołądka w oleju kukurydzianym. Dawki podawane samcom wynosiły 47 lub 94 mg/kg, a samicom 80 lub 159 mg/kg. Tetrachlorek węgla podawano przez 5 dni w tygodniu przez 78 tygodni. Po upływie 110 tygodni od rozpoczęcia narażenia przeżyło 7/50 samców i 14/50 samic, którym podawano większe dawki związku. Po dawkach mniejszych przeżyło 14/50 samców i 20/50 samic. 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 większą liczbą padnięć zwierząt i brakiem czasu na powstanie nowotworu w grupie otrzymującej większą dawkę (NCI 1976a; 1976b; 1977).

W tym samym badaniu tetrachlorek węgla podawano samcom i samicom szczepu myszy B6C3F1 CCl_4 w dawkach: 1250 lub 2500 mg/kg wg takiego samego jak poprzednio schematu narażenia. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego u samców wynosiła: 5/77, 49/49 i 47/48, odpowiednio w grupie kontrolnej oraz w grupach otrzymujących mniejszą i większą dawkę. U samic odpowiednie wartości wyniosły: 1/80, 40/40 i 43/45.

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

Della Porta i in. (1961) podawali tetrachlorek węgla chomikom syryjskim (po 10 zwierząt obu płci) sondą dożołądkowo raz w tygodniu w ciągu 30 tygodni. Przez pierwszych siedem tygodni podawano 0,25 ml 0,05-procentowego roztworu tetrachlorku węgla w oleju kukurydzianym. Po upływie tego czasu dawkę zmniejszono o połowę. Zwierzęta obserwowano w ciągu 25 dni od zakończenia narażenia. U wszystkich 10 zwierząt, które zostały zabite lub zdechły między 43. i 55. tygodniem od rozpoczęcia eksperymentu, stwierdzono raka wątrobowokomórkowego przy braku występowania nowotworów wątroby u zwierząt w grupie kontrolnej. Istnieją dane o ryzyku jednostkowym podczas pobrania tetrachlorku węgla w wodzie pitnej (2 litry wody dziennie zawierającej $1\ \mu\text{g}\ \text{CCl}_4 / \text{l}$) obliczonym na podstawie wyników badań doświadczalnych. Średnia geometryczna wyniosła dla najlepszego dopasowania $2,5 \cdot 10^{-6}$, a dla górnego ograniczenia 95-procentowego przedziału ufności $3,7 \cdot 10^{-6}$ (Toxicological... 1994). Zgodnie z opinią US EPA (IRIS 2001) podane wartości ryzyka jednostkowego nie powinny być stosowane, gdy stężenie tetrachlorku węgla w wodzie pitnej przekracza $3000\ \mu\text{g/l}$.

Nie ma wyników badań potwierdzających możliwość rakotwórczego działania tetrachlorku węgla w wyniku narażenia inhalacyjnego u zwierząt doświadczalnych. Biorąc pod uwagę podobne skutki działania tetrachlorku węgla na wątrobę w wyniku narażenia inhalacyjnego i pokarmowego, US EPA stwierdziła, że w odpowiednich warunkach także narażenie drogą inhalacyjną może prowadzić do powstania nowotworów wątroby. Przyjmując 70 kg za masę ciała człowieka, wentylację płuc $20\ \text{m}^3/\text{dzień}$ i retencję 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. Wyliczona wartość ryzyka jednostkowego nie powinna być odnoszona do stężeń większych niż $700\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (IRIS 2001).

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC 1987) stwierdzono, że dowody działania rakotwórczego tetrachlorku węgla na ludzi są niewystarczające i zaliczono ten związek do grupy 2B – czynnik o przypuszczalnym działaniu rakotwórczym dla ludzi. W ACGIH zaliczono tetrachlorek węgla do grupy A2 – podejrzenie możliwości działania rakotwórczego dla ludzi, a przez US EPA do grupy B2 – wystarczające dowody działania rakotwórczego na zwierzęta, a niewystarczające dowody działania na ludzi (ACGIH 2003a).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Badania w warunkach in vivo

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wpływu tetrachlorku węgla (CCl_4) na rozrodczość ludzi.

W badaniu obejmującym trzy generacje szczurów, stwierdzono zmniejszenie płodności, gdy stężenia tetrachlorku węgla w powietrzu były większe niż $1200\ \text{mg}/\text{m}^3$. Ze względu na to, że narażeniu poddawano zarówno samce, jak i samice nie można stwierdzić czy skutki dotyczyły sam-

ców, samic, czy obu płci (*Smyth* i in. 1936). W jądrach szczurów narażanych na tetrachlorek węgla 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 paszy nasycanej tetrachlorkiem węgla przez $5 \div 6$ tygodni nie stwierdzono wpływu narażenia na: odsetek zapłodnień samic, średnią masy płodów, średnią masę potomstwa bezpośrednio po urodzeniu i w okresie karmienia. Zwiększenie liczby padnięć zwierząt wystąpiło w grupie, której podawano mniejszą dawkę tetrachlorku węgla (6 mg/kg/dzień), przy braku tego typu skutku w grupie otrzymującej większą dawkę związku (15 mg/kg/dzień). Autorzy badań stwierdzili brak wpływu narażenia na reprodukcję (*Alumot* i in. 1976).

U szczurów narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniach $1800 \div 6000 \text{ mg/m}^3$ od 6. do 15. dnia ciąży stwierdzono u matek zmniejszenie przyrostu masy i skutki działania hepatotoksycznego, przy braku wpływu narażenia na: liczbę zapłodnień, implantacji i resorpcji płodów, a także brak skutku działania teratogennego (*Schwetz* i in. 1974).

Podawanie do przewodu pokarmowego dawki 1400 mg/kg/dzień tetrachlorku węgla w trakcie ciąży powodowało u matek wyraźne objawy działania toksycznego. U niektórych zwierząt stwierdzano całkowicie zresorbowane mioty przy braku skutków działania teratogennego i innych szkodliwych skutków działania u narodzonego potomstwa (*Wilson* 1954).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma ilościowych danych dotyczących wchłaniania tetrachlorku węgla (CCl_4) z przewodu pokarmowego u ludzi. Biorąc pod uwagę dużą liczbę zatruć ostrej u ludzi drogą pokarmową, należy założyć dużą wydajność wchłaniania. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że około $80 \div 8\%$ dawki podanej do przewodu pokarmowego uległo wydaleniu przez płuca (*Marchand* i in. 1970; *Paul, Rubinstein* 1963). Szybkość wchłaniania była zależna od sposobu podawania związku. Największe stężenie tetrachlorku węgla we krwi występowało 3,5 min po podaniu związku w postaci roztworu w wodzie. Odpowiednie wartości związku podanego w postaci: emulsji w wodzie, czystego związku i roztworu w oleju wynosiły: 6; 20,5 i 183 min. Największe stężenia tetrachlorku węgla we krwi szczurów występowały po podaniu do żołądka dawki 25 mg/kg związku w roztworze wodnym, w postaci emulsji w wodzie, czystego związku i roztworu w oleju i wynosiły odpowiednio: 3447; 3814; 1084 i 371 ng/ml (*Kim* i in. 1990a).

Tetrachlorek węgla wchłania się przez skórę. Po zanurzeniu kciuka w czystym tetrachlorku węgla związek pojawiał się w powietrzu wydychanym po 10 min. Stężenia narastały w ciągu 30-minutowego narażenia, osiągając szczyt w 30 min po jego zakończeniu. Autorzy ocenili, że w wyniku zanurzenia dwóch dłoni w ciekłym tetrachlorku węgla w ciągu 30 min ilość wchłonięta jest równoważna ilości wchłoniętej w wyniku oddychania w ciągu 30 min powietrzem zawierającym tetrachlorek węgla o stężeniach $600 \div 3000 \text{ mg/m}^3$ (*Stewart, Dodd* 1964). Według *Fisherowej-Bergerovej* (1990) szybkość wchłaniania tetrachlorku węgla przez skórę wynosi $0,59 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$.

U myszy szybkość wchłaniania przez skórę wyniosła $0,48 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (*Tsuruta* 1975).

Rozmieszczenie

W wyniku narażenia na tetrachlorek węgla (CCl_4) małą drogą inhalacyjną (*McCullister* i in. 1951) i szczurów (*Paustenbach* i in. 1986a; 1986b) największe stężenia związku stwierdzono w tkance tłuszczowej oraz w takich narządach i tkankach bogatych w tłuszcz, jak: szpik, wątroba, mózg i nerki. Po narażeniu inhalacyjnym szczurów na tetrachlorek węgla znakowany węglem ^{14}C metodą autoradiografii całego ciała, największą ilość znacznika stwierdzono w istocie białej mózgu i w rdzeniu kręgowym. Znacznie mniejsze stężenia znacznika stwierdzono w: nerkach, płucach, śledzionie i mięśniach (*Bergman* 1983).

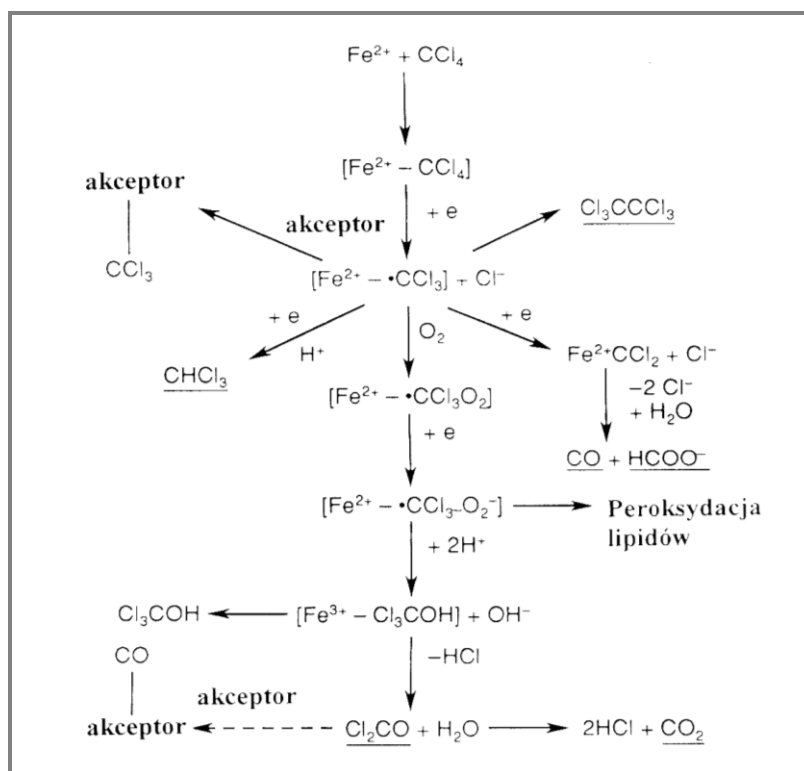
Po podaniu tetrachloru węgla samcom szczura do przewodu pokarmowego największe stężenia związku wystąpiły w 2 h po podaniu w: mięśniach prążkowanych, mózgu i wątrobie oraz we krwi. Maksymalne stężenie związku stwierdzono po 5,5 h od podania w tkance tłuszczowej, 50 razy większe niż we krwi (*Marchand* i in. 1970). Stężenia tetrachloru węgla były większe w wątrobie niż w mózgu (*Marchand* i in. 1970; *Watanabe* 1986). Po upływie tygodnia od podania tetrachloru węgla znakowanego węglem ^{14}C stężenia znacznika, wyrażone jako $\text{mmol CCl}_4/\text{g}$ tkanki, wynosiły odpowiednio: 1,5 w surowicy, 5 ÷ 6,5 w mięśniu, 8 w wątrobie, 10 w nerkach oraz 13 w tkance tłuszczowej (*Weber* i in. 1992)

Metabolizm i wydalanie

Schemat przemiany tetrachloru węgla (CCl_4) w organizmie zwierząt przedstawiono na rysunku 2. Podkreślono zidentyfikowane produkty przemiany ustrojowej. Pierwszy etap przemiany tetrachloru węgla stanowi dehalogenacja, w której wyniku powstaje jon chlorkowy i rodnik trichlorometylowy. Przy braku dostępu tlenu rodnik może ulegać takim reakcjom, 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 monooksygenaz przez reaktywny trichlorometylowy rodnik ponadtlenkowy do trichlorometanolu, prekursora fosgeny. Hydrolityczny rozkład fosgeny prowadzi do powstania ditlenku węgla.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wykazano, że przemiana tetrachloru węgla odbywa się z udziałem cytochromu CYP2E1 (*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, Nastainczyk* 1987) lub peroksydacją lipidów powodującą odłączenie białka P-450 od błony mikrosomu.

Powstawanie w wyniku przemian tetrachloru węgla, ditlenku węgla, chloroformu heksachloroetanu zostało potwierdzone doświadczalnie w warunkach *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 tetrachloru węgla z anionem ponadtlenkowym (*Reynolds* i in. 1984). Badania prowadzone z zastosowaniem elektronowego rezonansu paramagnetycznego i pułapek spinowych umożliwiły potwierdzenie tworzenia się takich wolnych reaktywnych rodników, jak rodnik trichlorometylowy w warunkach *in vivo* (*Hughes* i in. 1991).



Rys. 2. Drogi przemiany ustrojowej tetrachlorku węgla (Toxicol... 1994)

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 $\bullet CCl_3$ w mikrosomach (Tomasi i in. 1987).

Reynolds i in. (1984) przeprowadzili badania mające na celu dokonanie oceny wydajności przemiany tetrachlorku węgla w zależności od dawki podanej zwierzętom. Szczurom o masie $200 \div 250$ mg/kg, głodzonym przez $17 \div 18$ h podawano tetrachlorek węgla znakowany węglem ^{14}C sondą do żołądka w dawkach: 15; 45; 308; 616; 1540 lub 4000 mg/kg masy ciała w oleju mineralnym. Szczury zabijano 24 h po podaniu tetrachlorku węgla.

W powietrzu wydechowym stwierdzono jedynie ditlenek węgla ($^{14}CO_2$), chloroform ($CHCl_3$) i niezmienny tetrachlorek węgla. Po podaniu najmniejszej dawki 15 mg/kg z powietrzem wydechowym wydaliło się w tych formach: 28; 0,11 i 19% dawki. W miarę zwiększania dawki udział procentowy ditlenku węgla ulegał zmniejszeniu, osiągając wartość 0,7% dla największej dawki, a udział niezmiennego tetrachlorku węgla wzrastał, osiągając wartość 77% po podaniu dawki 45 mg/kg oraz 89% po podaniu dawki 1540 mg/kg. Udział chloroformu wynosił w całym przedziale dawek od 0,11 do 0,65% bez wyraźnych tendencji. Stwierdzono także obecność znakowanego węgla ^{14}C w: moczu, kale i w wątrobie. W wątrobie stwierdzono obecność od 1,9 do 4,3% ogólnej ilości produktów przemiany, w moczu – od 2,7 do 9,7% a w kale – od 7 do 30%. Produktów przemiany wydalanych w moczu nie identyfikowano. Stwierdzono, że mniejsza dawka nie powodowała wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Po podaniu pozostałych pięciu dawek aktywność tych enzymów wzrastała, w tym intensywnie po podaniu trzech największych dawek. Również na podstawie badań histopatologicznych nie wykazano zmian w grupie pierwszej, a zmiany w pozostałych grupach były zależne od wielkości dawki, podobnie jak w przypadku badań biochemicznych.

Na podstawie wyników badań wykazano, że zdolność szczurów do metabolizowania tetrachlorku węgla ulega zmniejszeniu w ciągu 2 h po podaniu hepatotoksycznych dawek tego związ-

ku. Było to wyraźne po zwiększeniu dawki z 15 mg/kg do 45 mg/kg, gdzie ilość niezmienionego związku wydalanego z powietrzem wydechowym wzrosła z około 1/5 do 4/5 dawki. Zmniejszenie wydajności przemiany tetrachlorku węgla po podaniu dawek toksycznych może być spowodowane zniszczeniem cytochromu P-450 odpowiedzialnego za metabolizm tetrachlorku węgla (Noguchi i in. 1982; 1982a).

Opracowano model toksykokinetyczny oparty na parametrach fizjologicznych (PB-PT), (Paustenbach i in. 1988). Zgodnie z tym modelem metabolizm tetrachlorku węgla 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 tetrachlorku węgla ulega przemianie do ditlenku węgla i ulega wydalaniu, podczas gdy pozostała część dawki formuje addukty ze składnikami komórki. Addukty te ulegają następnie rozpadowi z półokresem wynoszącym około 24 h. Produkty przemiany ulegają wydalaniu z moczem i kałem, a niewielkie ilości są wydalane z powietrzem wydychanym w postaci ditlenku węgla. Ilość metabolizowanego tetrachlorku węgla jest limitowana ze względu na wysycenie (saturację) enzymów biorących udział w przemianie. W trakcie narażenia na związek o dużym stężeniu rzędu 600 mg/m³ system ulega wysyceniu w krótkim okresie.

Według Stewarda i in. (1965) u osoby narażanej inhalacyjnie na tetrachlorek węgla przez kilka minut eliminacja związku przez płuca następowała dwufazowo. Półokres eliminacji w pierwszej fazie wyniósł 1 h, a w drugiej około 40 h. Po połknięciu tetrachlorek węgla 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 wielkości dawki (Reynolds i in. 1984). Po podaniu szczurom tetrachlorku węgla do żołądka sondą w dawce 50 mg/kg $t_{1/2}$ wyniósł 1,3 h, a po dawce 4000 mg/kg – 6,3 h.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Wątroba jest narządem docelowym w przypadku zatrucia tetrachlorkiem węgla (CCl₄). Dane w piśmiennictwie wskazują, że uszkodzenia wątroby są spowodowane powstawaniem w trakcie metabolizmu reaktywnych rodników trichlorometyloвого ($\bullet\text{CCl}$) i trichlorometyloвого rodnika ponadtlenkowego ($\bullet\text{OCCl}_3$), 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, co z kolei początkuje peroksydację lipidów i zniszczenie komórki. W odpowiedzi na uszkodzenie komórek mięsaszowych może nastąpić stymulacja komórek otaczających miejsce uszkodzenia i uwalnianie pozakomórkowej matrycy białek prowadzących do zwłóknienia (Toxicological... 1994). W badaniach Reynoldsa i in. (1984) stwierdzono dużą korelację między ilością ditlenku węgla wydalonego w ciągu pierwszej godziny po podaniu tetrachlorku węgla szczurom z zakresem stwierdzonych biochemicznie i histopatologicznie uszkodzeń wątroby. Ze względu na to, że szlak metaboliczny prowadzący do powstania ditlenku węgla wymaga reaktywnego trichlorometyloвого rodnika ponadtlenkowego (rys. 2.) rodnik ten może stanowić pośredni produkt przemiany odpowiedzialny za działanie toksyczne tetrachlorku węgla na wątrobę.

Innym kierunkiem toksycznego działania tetrachlorku węgla na wątrobę może być wpływ na mechanizmy utrzymujące niski poziom wapnia w płynie komórkowym (Ca²⁺) w porównaniu z sześć- ÷ siedmiokrotnie wyższym poziomem w płynie pozakomórkowym. Zwiększenie stężenia wapnia w płynie komórkowym powoduje wzrost aktywności zależnych od Ca²⁺ enzymów powodujących nieodwracalne uszkodzenie i w konsekwencji zniszczenie komórki w wyniku kaskady

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

Reaktywne metabolity tetrachlorku węgla mogą tworzyć addukty z: białkami, lipidami i DNA. Wiązanie tetrachlorku węgla z białkami cytoplazmy i jądra komórkowego zostało potwierdzone u myszy, którym podano związek znakowany węglem ^{14}C (Rocchi i in. 1973). Stwierdzano wiązanie tetrachlorku węgla z DNA u myszy szczepu A/J, szczególnie wrażliwego na działanie rakotwórcze tetrachlorku węgla. Zwiększenie dawki powodowało zwiększenie ilości adduktów DNA przy tej samej ilości znacznika ^{14}C (Diaz Gomez, Castro 1980a; 1980b). Sugerowano, że jest to możliwy mechanizm działania kancerogennego. Jednakże działanie genotoksyczne tetrachlorku węgla było słabe lub prawie nieistniejące, szczególnie w komórkach ssaków w warunkach in vivo. W związku z tym sądzi się, że działanie rakotwórcze 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 (ACGIH 2002).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Doniesienia kliniczne wskazują, że picie alkoholu zwiększało skutek działania tetrachlorku węgla (CCl_4) w stosunkowo niegroźnych przypadkach zatruc (Toxicological... 1994). U dwóch osób gaszących pożary z użyciem gaśnic tetrowych stwierdzono: wyraźne objawy uszkodzenia wątroby i nerek w postaci powiększenia wątroby, wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, poziomów mocznika, kreatyniny bilirubiny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Wystąpiła anuria. Konieczne było stosowanie hemodializy. Objawy ustąpiły po kilku miesiącach. U współpracowników nie wystąpiły objawy zatrucia. Dane z wywiadu wskazywały, że zatruci wypijali 120 lub 250 g etanolu dziennie (Manno i in. 1996). Na potęgowanie działania tetrachlorku węgla przez alkohole wskazują liczne wyniki badań eksperymentalnych (Kniepert i in. 1991; Sidhartha, Mehendale 1990).

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

Fenobarbital znacznie zwiększał działanie hepatotoksyczne tetrachlorku węgla u szczurów w wyniku indukcji metabolizmu (Cornisch i in. 1973). Podobnie jak w przypadku narażenia na etanol nie obserwowano wzrostu liczby padnięć zwierząt, mimo zwiększenia działania hepatotoksycznego. Mogło to być powodowane zachowaniem zdolności wątroby do regeneracji i naprawy.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Narzędem docelowym w przypadku działania toksycznego tetrachlorku węgla (CCl_4) jest wątroba. Wskazują na to informacje uzyskane zarówno w wyniku narażenia ludzi, jak i zwierząt doświadczalnych (tab. 2., 3. i 4.). Istnieje wyraźna zależność skutków działania związku od wielkości dawki/stężenia.

Nie stwierdzono skutków działania tetrachloru węgla u szczurów narażanych inhalacyjnie na związek o stężeniu 32 mg/m³ 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez około 190 dni. Narażenie zwierząt na tetrachlorek węgla o stężeniu 63 mg/m³ w podobnym okresie spowodowało wzrost masy i niewielkie stłuszczenie wątroby. W miarę zwiększania stężeń tetrachloru węgla objawy ulegały nasileniu. Po narażeniu na tetrachlorek węgla o stężeniu 320 mg/m³ stwierdzono marskość wątroby, a o stężeniu 1260 mg/m³ – obszary martwicy. Pierwsze objawy działania tetrachloru węgla na nerki u zwierząt wystąpiły po narażeniu na tetrachlorek węgla o stężeniu 1260 mg/m³ (Adams i in. 1952). Po narażeniu na związek o stężeniu 512 mg/m³ przez 6 tygodni nie stwierdzono u szczurów skutków działania tetrachloru węgla na: układ oddechowy i krążenia, parametry biochemiczne oraz hematologiczne krwi (Prendegast i in. 1967). W wyniku narażenia małp na tetrachlorek węgla o stężeniu 630 mg/m³ przez 232 dni (7 h/dzień, 5 dni/tydz.) wystąpiło niewielkie stłuszczenie wątroby bez objawów działania na: płuca, serce, nerki, śledzionę, jądra, trzustkę i układ nerwowy (Adams i in. 1952).

Myszy szczepu BDF₁ (liczebność grupy = 50) poddawano narażeniu inhalacyjnemu na tetrachlorek węgla o stężeniach: 32; 160 lub 801 mg/m³ (6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 104 tygodnie). Po narażeniu zwierząt na tetrachlorek węgla o najmniejszym stężeniu nie stwierdzano skutków działania związku. Okres przeżycia i masa ciała zwierząt ulegały zmniejszeniu w wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniu 160 mg/m³. Także w tej grupie stwierdzono zmiany hematologiczne, zmiany mikroskopowe w wątrobie (skrzepliny, zmiany martwicze, torbiele, zmiany zwyrodnieniowe), w nerkach i w śledzionie (zwiększenie depozytów hemosydeminy i pozaszpikowej hematopoezy).

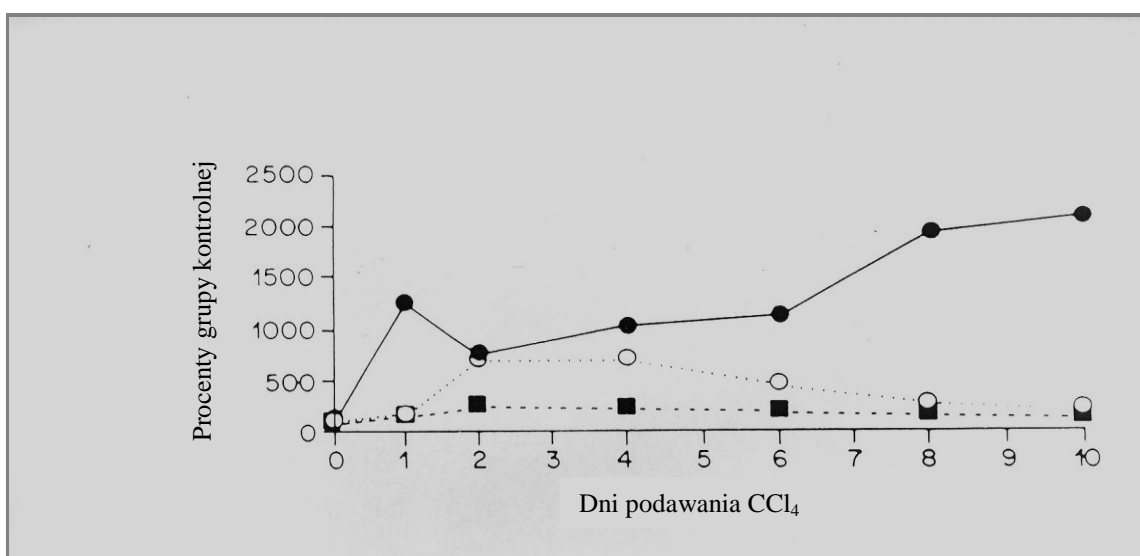
Autorzy określili wartość NOEL (*no-observed-effect-level*, poziom narażenia, przy którym brak statystycznie lub biologicznie istotnego wzrostu częstości lub nasilenia skutku w narażonej populacji w porównaniu z grupą kontrolną) na poziomie 32 mg/m³ (Japan... 1998).

Szczury szczepu F344/DuCrj oraz myszy szczepu Crj:BDF₁ poddano narażeniu inhalacyjnemu przez 13 tygodni (6 h/dzień, 5 dni/tydz.) na tetrachlorek węgla o stężeniach: 63; 189; 567; 1701 lub 5103 mg/m³. Grupy liczyły po 10 zwierząt obu płci. Zwierzęta w grupach kontrolnych ekspozowano w tych samych warunkach na czyste powietrze. U obu płci zwierząt narażanych na tetrachlorek węgla o stężeniach 1701 lub 5103 mg/m³ stwierdzono zmiany ogniskowe w komórkach wątroby oraz u szczurów zwłóknienia i marskość wątroby. Zmiany ogniskowe u szczurów po wybarwieniu hematoksyliną i eozyną określono jako ogniska GST-P pozytywne (łożyskowa forma S-transferazy glutationowej), które stanowią przednowotworowe zmiany w wątrobie. Najbardziej czułymi skutkami działania toksycznego tetrachloru węgla u szczurów obu płci i samców myszy były zmiany stłuszczeniowe wątroby z dużymi kropelkami tłuszczu w komórkach oraz u samców szczura zwiększenie masy wątroby. Skutki te występowały w wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniu 63 mg/m³, które przyjęto za wartość LOAEL (Nagano i in. 2007).

Po dożładowym podaniu tetrachloru węgla szczurom najwcześniej występowały także objawy uszkodzenia wątroby. Tetrachlorek węgla w dawce 1 mg/kg dziennie (12 tygodni, 5 razy w tygodniu), (Bruckner i in. 1986) lub 1,2 mg/kg (5 razy w tygodniu, 90 dni), (Condie i in. 1986) nie powodował żadnych skutków zdrowotnych u zwierząt. Podawanie dawki 10 mg/kg tetrachloru węgla przez 12 tygodni (Bruckner i in. 1986) lub 12 mg/kg przez 90 dni (Condie i in. 1986; Hayes i in. 1986) było przyczyną wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi oraz niewielkiego stopnia wakuolizacji i martwicy wątroby. Zwiększenie dawki do 33 mg/kg (12 tygodni) powodowało nasilenie objawów stwierdzanych uprzednio, a ponadto zwłóknienia i objawy regeneracji mięszu wątroby (Bruckner i in. 1986).

O ile aktywność enzymów w surowicy krwi zwierząt powracała do normy po upływie 13 dni po zakończeniu narażenia, to zwłóknienia wątroby nie zanikały po tym czasie. Wskazuje to na istotne znaczenie odwracalności poszczególnych skutków działania tetrachloru węgla.

W pracy Blair i in. (1991) zastosowano model eksperymentu mający na celu określenie (w dniach) wpływu okresu narażenia na wątrobę i okresu regeneracji. Szczurom podawano tę samą dawkę tetrachlorku węgla (280 mg/kg w oleju kukurydzianym do żołądka) w ciągu: 1, 2, 4, 6, 8 lub 10 dni. Podgrupy zwierząt uzyskiwały regenerację wątroby po pierwszym dniu oraz po 5 lub 8 dniach po zakończeniu podawania związku. Uzyskane wyniki przedstawiono na rysunku 3. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w przypadku jednodniowego okresu regeneracji następowało w pierwszym dniu po podaniu związku. Następnie zmiany cofały się w niewielkim stopniu w drugim dniu i narastały w miarę zwiększania okresu narażenia. Natomiast po ośmiu dniach regeneracji nie stwierdzano skutków narażenia niezależnie od okresu podawania tetrachlorku węgla. Podobny obraz działania uzyskano w przypadku aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi i stężeń kwasów żółciowych. Wskazuje to, że u osób narażonych zawodowo na tetrachlorek węgla mających dwa dni w tygodniu na regenerację, można raczej oczekiwać kumulacji skutków w miarę wydłużania okresu narażenia.



Rys. 3. Aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy szczurów po podaniu tetrachlorku węgla (CCl₄). Próbkę pobierano po 1 dniu, 5 i 8 dniach po zakończeniu podawania związku: ● – 1 dzień; ○ – 5 dni; ■ – 8 dni po zakończeniu podawania tetrachlorku węgla (Blair 1991)

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Informacje o wartościach najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tetrachlorku węgla (CCl₄) w różnych państwach zamieszczono w tabeli 5. Wykazują one duże zróżnicowanie wartości normatywów higienicznych tetrachlorku węgla: od 3,2 mg/m³ w Niemczech do 65 mg/m³ OSHA w USA oraz w Rosji i w Austrii (RTECS 2009).

Trudno określić przyczynę takiego zróżnicowania, gdyż nie ma wątpliwości, że narządem docelowym działania związku jest wątroba, a wyniki badań będących podstawą wartości normatywów higienicznych dla tetrachlorku węgla opublikowano głównie w latach 1950-1990.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych tetrachlorku węgla (CCl₄) w poszczególnych państwach (RTECS 2009; ACGIH 2010; DFG 2009)

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Oznaczenia
Austria (2006)	65	260	S, podejrzany o działanie rakotwórcze
Belgia (2002)	31	64	S, rakotwórczy
Dania (2002)	6,3	–	S
Francja (2006)	12	60	rakotwórczy
Finlandia (2005)	6,3	31	
Holandia	12,6	–	S
Irlandia (2002)	12,6	–	S
Niemcy (2009)	3,2	6,4	S, grupa 4. rakotwórczości
Nowa Zelandia (2001)	31	–	S, grupa rakotwórczości A2
Polska (2005)	20	–	Rakotw. Kat. 3., Sk
Szwecja (2005)	13	19	S, rakotwórczy
Szwajcaria (2009)	3,2	6,4	S, rakotwórczy
Wielka Brytania (2005)	13	–	S
USA:			
– ACGIH (1999)	31	63	S, grupa rakotwórczości A2
– OSHA (1996)	65	pułapowe 160	S
– NIOSH (1994)	–	pikowe 1260 przez 5 min w odstępie 3 h 12,6 w ciągu 60 min	
UE SCOEL/SUM/31/2008 po konsultacjach publicznych	6,4	32	Skin, grupa rakotwórczości D

Objaśnienia:

- Niemcy: grupa 4. rakotwórczości – 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
- Grupa A2 (ACGIH) – podejrzany o działanie rakotwórcze u ludzi
- S/skin – substancja wchłania się przez skórę.

Uzasadnienie ACGIH (2002), jakkolwiek metodycznie nowoczesne, nie jest do końca przekonujące. Założono w nim, że istnieje prosta zależność między szczytowym stężeniem tetrachlorku węgla we krwi i tworzeniem reaktywnych produktów przemiany i że można na tej podstawie przewidywać działanie toksyczne związku na wątrobę. Model Pb-TK opracowany przez *Paustenbacha* i in. (1990) przewiduje, że w wyniku zawodowego narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniu 30 mg/m³ efektywna dawka tetrachlorku węgla dostająca się do wątroby będzie znacznie mniejsza niż miało to miejsce u szczurów otrzymujących dożołądkowo najmniejszą dawkę, po której wystąpiły skutki działania związku (10 mg/kg) przy założeniu, że stężenia w powietrzu nie będą w ciągu 15 min większe niż 63 mg/m³.

Wydaje się, że opieranie wartości NDS na założeniu modelowym, dla którego brak danych o maksymalnej wydajności przemiany u człowieka, przy jednoczesnym oparciu obliczeń na danych będących wynikiem jednorazowej dawki 10 mg/kg u szczura (LOAEL) jest nieco ryzykowne. Po pierwsze, nie zakłada ono możliwości kumulacji skutków działania związku, co jednak dla krótkiego okresu regeneracji wątroby może być istotne (*Blair* i in. 1991; *Bruckner* i in. 1986). Po drugie, różnice wartości LOAEL i NOAEL w pracach *Brucknera* i in. (1986) oraz *Condie* i in. (1986) były dziesięciokrotne i w związku z tym rzeczywista wartość LOAEL mogła być znacznie mniejsza.

Zalecenia SCOEL (SEG/SUM/31/2008)

W SCOEL zaproponowano przyjęcie (po konsultacjach publicznych) następujących wartości tetrachlorku węgla:

- OEL-TWA: 6,4 mg/m³ (1 ppm)
- OEL-STEL: 32 mg/m³ (5 ppm).

Zaproponowano także dodatkowe oznakowanie związku literami „Skin” – substancja ulega wchłanianiu przez skórę i zaliczono tetrachlorek węgla do grupy rakotwórczości „D” – substancja o niegenotoksycznym mechanizmie rakotwórczości, dla której możliwe jest ustalenie wartości dopuszczalnej.

Uważa się, że względu na ujemne wyniki testów oceniających działanie genotoksyczne tetrachlorku węgla oraz niespecyficzne umiejscowienia nowotworów, że guzy stwierdzone u zwierząt poddawanych działaniu związku są wynikiem przewlekłego uszkodzenia tkanek.

W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby tetrachlorek węgla mógł być czynnikiem rakotwórczym dla ludzi w warunkach narażenia zawodowego przy zapewnieniu odpowiednich warunków pracy.

Podstawą wartości OEL na poziomie 6,4 mg/m³ (1 ppm) przyjętej w Unii Europejskiej w 1993 r. były wyniki badań *Adamsa* i in. (1952), na podstawie których wartość NOAEL dla uszkodzenia wątroby u zwierząt ustalono na poziomie 32 mg/m³ (5 ppm), co zostało potwierdzone wynikami późniejszych badań na zwierzętach (*Nagano* i in. 2007) i ludziach (*Tomenson* i in. 1995). Badania *Nagano* i in. (2007) na szczurach potwierdziły wartość NOAEL na poziomie 32 mg/m³ (5 ppm) ustaloną w badaniach na myszach narażonych na działanie tetrachlorku węgla przez 2 lata – od stężenia 160 mg/m³ (25 ppm) zmiany toksyczne obserwowano w: wątrobie, śledzionie oraz nerkach. W badaniach zawodowego narażenia na tetrachlorek węgla prowadzonych przez *Tomenson* i in. (1995) parametry hepatotoksyczności w surowicy krwi nie uległy istotnie statystycznie zmianie w grupie pracowników narażonych na tetrachlorek węgla o najmniejszym stężeniu (do 6,4 mg/m³, 1 ppm). W grupie tej obserwowano niewielkie istotnie statystycznie zmiany w poziomie hematokrytu, lecz nie znalazły one potwierdzenie w grupie narażonej na tetrachlorek węgla o większym stężeniu, więc nie uznano tej zmiany za skutek szkodliwy działania związku. Na podstawie wyników tego badania w SCOEL przyjęto, że stężenie 6,4 mg/m³ (1 ppm) tetrachlorku węgla jest wartością NOAEL dla narażenia zawodowego na tetrachlorek węgla z odpowiednim marginesem bezpieczeństwa. Dlatego wartość OEL-TWA (czas narażenia 8 h) ustalono na poziomie 6,4 mg/m³ (1 ppm). Na podstawie wyników badań na szczurach, w których obserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi po narażeniu na związek o stężeniu 63 mg/m³ (10 ppm) 1 h/dzień (*McSheehy* i in. 1984), wartość TWA-STEL (15 minut) ustalono na poziomie 32 mg/m³ (5 ppm). Wartość tę zaproponowano w celu ograniczenia chwilowego narażenia pracowników na tetrachlorek węgla o dużym stężeniu na stanowiskach pracy i związanego z tym narażenia na jego działanie hepatotoksyczne.

Normatyw oznakowano literami „skin” ze względu na wchłanianie związku przez skórę i nie ustalono wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (BLV), gdyż stosowanie tetrachlorku węgla jest obecnie ograniczone.

Uzasadnienie wartości MAK (DFG)

W Niemczech przyjęto dla tetrachlorku węgla (CCl₄) wartość MAK-TWA równą 3,2 mg/m³ (0,5 ppm). Ustalono także górne ograniczenie stężeń – kategoria II (2) – wartość dwukrotnie większa niż MAK-TWA, cztery razy w ciągu zmiany po 15 min w odstępach 1 h.

Podstawę wartości MAK stanowi praca *Adamsa* i in. (1952) oraz badania eksperymentalne przeprowadzone w Japonii, których wyniki przedstawiono jedynie w formie nieopublikowanego raportu (Japan... 1998). Raport ten nie był dostępny w trakcie opracowywania pierwotnej wersji dokumentacji polskiej wartości NDS tetrachlorku węgla.

W wyniku narażenia inhalacyjnego zwierząt doświadczalnych na tetrachlorek węgla zwiększa się częstość przypadków występowania raka wątrobowokomórkowego. Wskazuje to na rakotwórcze działanie tego związku u zwierząt. Jednakże wyniki badań dotyczących mechanizmu działania wskazują, że nie ma ono podłoża genotoksycznego. Pęknięcia nici DNA obserwowano jedynie w warunkach in vivo związku o cytotoksycznych stężeniach. Zwiększenie powstawania adduktów DNA z produktami peroksydacji lipidów stwierdzone w warunkach in vivo po podaniu dużych dawek tetrachloru węgla było ściśle skorelowane ze zwiększeniem peroksydacji lipidów. Cytotoksyczne skutki działania tetrachloru węgla można przypisać powstawaniu w wyniku metabolizmu związku wolnych rodników, które są odpowiedzialne za uszkodzenia białek i lipidów. W związku z tym głównym skutkiem działania tetrachloru węgla jest indukowanie kompensacyjnej regeneracji komórek i dlatego tetrachlorek węgla został przed DFG zaliczony do grupy 4. substancji rakotwórczych (substancje rakotwórcze, niegenotoksyczne). Dla substancji tych nie przewiduje się istotnej możliwości działania rakotwórczego w wyniku narażenia zawodowego pod warunkiem przestrzegania norm higienicznych.

Wartość MAK ustalono głównie na podstawie wyników niepublikowanego raportu Japan Bioassay (1998), przyjmując za punkt wyjścia wartości NOEL, a nie NOAEL jak to ma zwykle miejsce w przypadku ustalania wartości OEL.

Za wartość NOEL dla oddziaływania toksycznego tetrachloru węgla na nerki i wątrobę u myszy narażanych przez 2 lata przyjęto stężenie tetrachloru węgla w powietrzu wynoszące 32 mg/m³. Skutki działania cytotoksycznego stwierdzano w wyniku narażenia na tetrachlorek węgla o stężeniu 160 mg/m³.

Ustalenie wartości NOEL dla szczurów było według DFG niemożliwe, gdyż w wyniku narażenia na związek o stężeniu 32 mg/m³ stwierdzano: depozyty hemosyderyny w śledzionie, wzrost stężenia azotanów i białka w moczu oraz eozynofilię w jamie nosowej.

Ze względu na to, że u osób narażanych zawodowo na tetrachlorek węgla o stężeniu 6,4 mg/m³ stwierdzono zmniejszenie hematokrytu (*Tomenson i in. 1995*) wartość MAK zmniejszono do 3,2 mg/m³. Naszym zdaniem praca *Tomensona i in. (1995)* nie pozwala na wyciągnięcie wniosków dotyczących znaczenia skutku w postaci zmniejszenia wartości hematokrytu ze względu na brak zależności dawka-skutek (skutku tego nie stwierdzono w grupie o największym narażeniu > 25 mg CCl₄/m³).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Zgodnie z opinią autorów kluczowych prac dotyczących działania toksycznego tetrachloru węgla (CCl₄) narządem krytycznym jest wątroba, a skutkiem krytycznym zwiększenie jej masy i tłuszczenie.

Wyniki badań eksperymentalnych, podczas których zwierzęta poddano przewlekłemu narażeniu inhalacyjnemu, wskazują na wartość NOAEL równą 32 mg/m³ (*Adams i in. 1952; Japan... 1998*).

Przyjmując za podstawę wartości NDS wartość NOAEL równą 32 mg/m³, obliczamy wartość NDS na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{32 \text{ mg/m}^3}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{32 \text{ mg/m}^3}{4} = 8 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

- A = 2 – różnice wrażliwości osobniczej u ludzi,
- B = 2 – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,
- C = 1 – narażenie zwierząt trwało 2 lata,
- D = 1 – do obliczeń zastosowano wartość NOAEL,
- E = 1 – współczynnik modyfikujący.

Przyjmując za podstawę wartości NDS wartość LOAEL równą 63 mg/m^3 (Adams i in. 1952), obliczamy wartość NDS na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{63 \text{ mg/m}^3}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{63 \text{ mg/m}^3}{8} = 7,8 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

- A* = 2 – różnice wrażliwości osobniczej u ludzi,
- B* = 2 – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,
- C* = 1 – narażenie zwierząt trwało 2 lata,
- D* = 2 – współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
- E* = 1 – współczynnik modyfikujący.

Wartość NDS tetrachlorku węgla równa $6,4 \text{ mg/m}^3$ zaproponowana przez SCOEL powinna zapewniać bezpieczne warunki pracy. Ze względu na to, że u szczurów narażanych 1 h dziennie na związek o stężeniu 63 mg/m^3 stwierdzono podwyższenie w surowicy aktywność aminotransferazy alaninowej, dlatego zaproponowano przyjęcie stężenia 32 mg/m^3 tetrachlorku węgla za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku. Stężenie to ma zapobiegać gromadzeniu się w wątrobie reaktywnych metabolitów tetrachlorku węgla w wyniku krótkotrwałego narażenia na związek o dużych stężeniach. Przyjęcie obu wartości proponowanych przez SCOEL (OEL-TWA i STEL) powinno zagwarantować warunki pracy w pełni zabezpieczające przed skutkami zarówno przewlekłego, jak i chwilowego narażenia na tetrachlorek węgla w miejscu pracy. Dodatkowo zaproponowano oznaczenie związku literami „Sk” – substancja wchłania się przez skórę.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA

specjalista medycyny pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę, nerki, ośrodkowy układ nerwowy, badanie psychologiczne w zależności od wskazań.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (ALT, AST, GTP i bilirubina w surowicy), HBsAg, p-ciała anty HCV, badanie ogólne moczu oraz kreatynina w surowicy.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę, nerki, skórę, ośrodkowy układ nerwowy, badanie psychologiczne w zależności od wskazań.

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

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (ALT, AST, GTP, bilirubina w surowicy), w zależności od wskazań HBsAg, p-ciała anty HCV, badanie ogólne moczu i kreatynina 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 lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i czas trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia i zaawansowania zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2002) Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values.

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

ACGIH (2003a) 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 A., Stewart P.A., Tolbert P.E.* (1990) Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br. J. Ind. Med.* 47, 162-168.
- 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.
- Bond G.G., Flores G.H., Shellenberger R.J., Cartmille J.B., Fishbeck W.A., Cook R.R.* (1986) Nested-case control study of lung cancer among chemical workers. *Am. J. Epidemiol.* 124, 53–66.
- 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. *Hepatology* 16, 992–996.
- Checkoway H., Wilcosky T., Wolf P., Tyroler H.* (1984) An evaluation of the associations of leukemia and rubber industry solvent exposures. *Am. J. Ind. Med.* 5, 239–249.
- 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 (2000) Senatkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, DFG.
- DFG (2009) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values. Wiley- VCH Verlag, Weinheim.
- Diaz Gomez M.I., Castro J.A.* (1980) 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.* (1980a) Nuclear activation of carbon tetrachloride and chloroform. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 27, 191–193.
- Edwards J., Heston W.E., Dalton A.J.* (1994) Induction of the carbon tetrachloride hepatoma in strain L mice. *J. Natl. Cancer. Inst.* 3, 297– 301 [cyt. za *Toxicological...* 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.
- GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2007) Dane według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy.
- 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.
- Heinemann E.F., Cocco P., Gomez M.R., Dosemeci M., Stewart P.A., Hayes R.B., Zahm S.H., Thomas T.L., Blair A.* (1994) Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am. J. Ind. Med.* 26, 155–169.
- 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 volumes 1 to 42, Supplement 7. Lyon.
- 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.
- IRIS (2001) Carbon tetrachloride.

- Japan Bioassay Research Centre. Thirteen-week and two-year inhalation studies on F344 rats and BDF₁ mice (Studies Nos 0020,0021,0043, and0044). Kanagawa, Japan Industrial Safety and Health association, Japan Bioassay Research Centre (1998) [cyt. za DFG 2000].
- Kim J.H., Odend'hal S., Bruckner J.V.* (1990) 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.* (1990a) 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.
- Linnet M.S., Stuart W.F., Van Natta M.L., McCaffrey L.D., Szko M.* (1987) Comparison of methods for determining occupational exposure in a case-control interview study of chronic lymphocytic leukemia. *J. Occup. Med.* 29, 136–141.
- 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.
- Mc Lean A.E.M., Mc Lean 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.
- McSheehy T.W., Nunziata A., Mercatelli P., Argentino A.S., Salerno R.O.* (1984) Inhalation toxicology: Correlation between the concentration of the test compound and the exposure time using carbon tetrachloride. *Arch.Toxicol. suppl.* 7, 440.
- 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.
- Nagano K., Umeda Y., Saito M.* i in. (2007) Thirteen-week inhalation toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice. *J. Occup. Health.* 49, 249–259.
- 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.

Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez Inspekcję Sanitarną zakładach pracy (2001) Łódź, IMP.

Ott M.G., Carlo G.L., Steinberg S., Bond G.G. (1985) Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities. *Am. J. Epidemiol.* 122, 311–322.

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.

RTECS (2009) [komputerowa baza danych, on-line].

Sakata T., Watanabe A. M., 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.

SCOEL (1993) Recommendation for carbon tetrachloride. SEG/Sum/31 final.

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... 1994].

Stewart R.D., Gay H.H., Erley D.S., Duncan S.E., Hake C.L. Peterson M.S. (1961) Human exposure to carbon tetrachloride vapor. *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.

Svirbely 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... 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.

Tomenson J.A., Baron Ch.E., O'Sullivan J.J. i in. (1995) Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon tetrachloride. *Occup. Environ. Med.* 52, 508–514.

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

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.

Wilcosky T.C., Checkoway H., Marshall E.G., Tyroler H.A. (1984) Cancer mortality and solvent exposure in the rubber industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 45, 809–811.

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

Abstract

Carbon tetrachloride (CCl₄) is a colorless, volatile and nonflammable liquid with a characteristic odor. In the past, carbon tetrachloride was widely used as a cleaning fluid in industry and dry cleaning establishments and for the production of chlorofluorocarbons used primarily in refrigerants. Because it is nonflammable, it was also used in fire extinguishers. In Poland, concentrations of CCl₄ in the air, in industrial settings, were below the present MAC value of 20 mg/m³.

The liver, kidney, and central nervous system are the primary targets of toxicity following acute oral exposure to CCl₄. Also gastrointestinal irritation has been frequently noted following accidental ingestion of high doses in humans.

In the case of chronic inhalation exposure, the liver appears to be the critical organ. Toxic effects of CCl₄ in this organ are related to its biotransformation catalyzed by cytochrome P-450 dependent monooxygenase, specifically CYP2E1. Biotransformation of CCl₄ yields trichloromethyl radicals and trichloromethylperoxy radicals which can bind to cellular macromolecules such as proteins and lipids. Central nervous system effects include headache, weakness, lethargy, and stupor. Neurological effects are generally observed at exposure levels higher than the threshold for hepatic toxicity.

Carbon tetrachloride has carcinogenic effects in animals. However, the results of investigations suggest that the mechanisms of tumor development are not mainly genotoxic. The carcinogenicity of CCl_4 is generally assumed to occur via a non-genotoxic mechanism dependent upon chronic tissue damage.

Occupational exposure limits in different countries range from 3.2 mg/m^3 in Germany to 65 mg/m^3 in the USA (OSHA) and in Austria. These values are based on the same literature data published between 1950 and 1990.

The MAC (TWA) value for CCl_4 was calculated on the basis of NOAEL value of 32 mg/m^3 obtained as a result of chronic inhalation exposure of rats. The recommended 8-hour TWA is 6.4 mg/m^3 . In view of the report of increased serum enzymes in rats treated with 63 mg/m^3 carbon tetrachloride for one hour/day, a STEL of 32 mg/m^3 was proposed to limit peaks of exposure which could result in hepatotoxicity.

A "skin" notation was recommended as dermal absorption could contribute substantially to the total body burden.